



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Envelhecimento e Perda de Memória *Como travar o declínio cognitivo?*

Vanda Raquel Mendes Melo

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez

Covilhã, Março de 2019

Agradecimentos

Às avós que inconscientemente me despertaram curiosidade pelo tema ao testemunharem em primeira pessoa os prejuízos contínuos que o tempo carrega.

Aos pais que, para além de permitirem que tudo isto fosse possível, buscam incessantemente um envelhecimento menos tempestuoso e mais sano.

Ao professor Francisco pela experiência incontestável com as demandas do cérebro humano.

E ao André que se aventura a criar memórias ao meu lado.

Resumo

Introdução: O conhecimento de como os hábitos adquiridos ao longo da vida são capazes de interferir sobre os mecanismos cerebrais durante o envelhecimento pode abrir novas formas de intervenção para prevenir o déficit cognitivo, tanto derivado deste processo natural como até o consequente de doenças neurodegenerativas.

Com este trabalho, para além de aprofundarmos a neurobiologia associada às alterações de memória normais subjacentes ao processo de envelhecimento, pretende-se ainda expor algumas teorias de mecanismos que se afiguram como preventivos e como prejudiciais à manutenção das capacidades mnésicas em idades mais avançadas.

Objetivos:

1. Rever a evidência científica existente sobre o envelhecimento fisiológico do cérebro no que respeita à memória;
2. Antecipar mecanismos que se adivinham como benéficos ou prejudiciais para a manutenção das capacidades mentais.

Métodos: Realizou-se uma revisão da literatura científica sobre o tema, através de livros e bases de dados eletrónicas como PubMed e Google Scholar. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “memory”, “normal aging”, “aging brain”, “forgetting”, “memory formation”, etc. Foram incluídos todos os artigos relevantes, incluindo artigos científicos, artigos de revisão e metaanálises, publicados até 31 de agosto de 2018, privilegiando-se os mais recentes.

Palavras-chave

Memória, envelhecimento, declínio cognitivo, esquecimento, formação mnésica

Abstract

Introduction: Knowledge of how lifelong habits are able to interfere with brain mechanisms during aging may open new ways of intervening to prevent cognitive deficits, both as a result of this natural process and as a consequence of neurodegenerative diseases.

With this work, in addition to deepening the neurobiology associated with the normal memory alterations underlying the aging process, it is also intended to expose some theories of mechanisms that seem to be preventive and detrimental to the maintenance of mnesic capacities at more advanced ages.

Objectives:

1. Review the existing scientific evidence on the physiological aging of the brain with regard to memory;
2. Anticipate mechanisms that are guessed as beneficial or detrimental to the maintenance of mental abilities.

Methods: A review of the scientific literature on the subject was done through books and electronic databases such as PubMed and Google Scholar. Key words such as "memory", "normal aging", "aging brain", "forgetting", "memory formation", etc. were used to carry out the research. All relevant articles, including scientific articles, review articles and meta-analyses published until August 31, 2018 were included, giving privilege to the most recent articles.

Key Words

Memory, aging, cognitive decline, forgetfulness, mnesic enhancement

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vii
Lista de acrónimos	viii
Introdução	1
Metodologia	1
Memória e tipos	2
1. Contextualização teórica	2
2. Tipos de memória	3
3. Bases neurológicas para a memória	4
Biologia do esquecimento	7
Esquecimento como processo bioquimicamente ativo	8
O hipocampo e o esquecimento	9
Envelhecimento	11
1. Deterioração cognitiva	11
2. Neuroinflamação	12
3. Neurogénese e plasticidade do hipocampo	13
Esquecimento em idade avançada	15
Variabilidade interindividual	16
Fatores protetores da perda senil da memória	18
1. Atividades recreativas	18
2. Restrição calórica	21
3. Glucocorticóides e outras hormonas	21
4. Sono	22
5. Nutrientes/estimulantes cerebrais	24
Fatores prejudiciais à manutenção da memória	26
1. Stress, ansiedade e depressão	26
2. Álcool	26
Conclusão	28
Referências bibliográficas	30

Lista de tabelas

Tabela 1: Mecanismos teóricos dos nutrientes que reclamam ser intensificadores de memória. (1)	25
---	----

Lista de Figuras

- Figura 1:** A operação dos sistemas de memória pode ser esquematicamente representada por uma sequência de etapas, a partir da entrada de um novo evento. 3
- Figura 2:** Tipos, subtipos e características da memória. Os retângulos representam tipos de memória; ovais descrevem estágios de memória episódica. Principais regiões cerebrais necessárias para esses tipos de memória também são indicadas. 4
- Figura 3:** Circuito trissináptico clássico. Via perfurante, via das fibras musgosas e via colateral de *Schaffer*. 5
- Figura 4:** Circuitos neuronais no hipotálamo que permitem a neurogênese no giro dentado. 14

Lista de Acrónimos

GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
DA	Dopamina
GTP	Guanosina trifosfato
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
MP	Memória prospetiva
APOE	Apolipoproteína E
GT	Glucocorticódes
NE	Norepinefrina
LTM	Lobo temporal medial
TDAH	Transtorno do défice de atenção/hiperatividade
DHEA	Dehidroepiandrosterona
SWS	Sono de ondas lentas
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
ACh	Acetilcolina
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate and cholinergic</i>
ALC	Acetil-L-carnitina
PS	Fosfatidilserina
GD	Giro dentado
SK	Síndrome de Korsakoff

Introdução

Um dos problemas mais importantes que a sociedade atualmente enfrenta é o envelhecimento progressivo da população e o aumento das despesas económicas inerentes à manutenção da sua saúde e bem-estar. Associado a este aumento de esperança de vida verifica-se inevitavelmente uma incidência vasta de transtornos neurodegenerativos que se acompanham de deterioração das funções mentais. (2-5)

O conhecimento de como os hábitos adquiridos ao longo da vida são capazes de interferir sobre os mecanismos cerebrais durante o envelhecimento pode abrir novas formas de intervenção para prevenir o défice cognitivo, tanto derivado deste processo natural como até o consequente de doenças neurodegenerativas. (2,3)

Ao contrário do que se verifica no antienvelhecimento corporal, não existem *standards* reais para o *fitness* cognitivo, o que torna todo o pensamento sobre o cérebro, cognição e memória um tanto conflituoso quando o trabalhamos a par com o corpo. (6)

O cérebro é dotado de uma plasticidade notável e duradoura. No envelhecimento normal, as habilidades cognitivas tendem a diminuir mais lentamente e em menor grau do que as físicas. Apesar dessa resiliência, algum grau de deterioração cognitiva é esperado com o avanço da idade. (3,5,6) Mesmo tendo em conta a variabilidade interindividual das alterações cognitivas observadas no processo de envelhecimento e o facto de não existir uma afetação equitativa de todos os tipos de memória, as debilidades mnésicas podem ser, em regra, observadas pela quinta década de vida. (6)

Uma vez identificadas as regiões do cérebro com maior preponderância nas alterações cognitivas, então é possível estudar os mecanismos subjacentes em maior detalhe.

Esta revisão propõe-se a estudar a neurobiologia das alterações fisiológicas da memória inerentes ao envelhecimento e expor algumas das mais asseveradas teorias sobre mecanismos que se afiguram como preventivos ou prejudiciais à manutenção das capacidades mnésicas em idades mais avançadas. O objetivo será, então, fornecer material científico que auxilie a evolução e as novas demandas da humanidade no sentido de uma melhor capacitação individual e autopromoção de saúde mental que contrarie as inevitáveis perdas decorrentes do avanço da idade.

Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura científica sobre o tema, através de livros e bases de dados eletrónicas como *PubMed* e *Google Scholar*. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “*memory*”, “*normal aging*”, “*aging brain*”, “*forgetting*”, “*memory formation*”, *etc.* Foram incluídos todos os artigos relevantes, incluindo artigos científicos, artigos de revisão e metaanálises, publicados até 31 de agosto de 2018, privilegiando-se os mais recentes. Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês, português e espanhol.

Memória e Tipos

1. Contextualização teórica

A capacidade de formar, reter e dar uso às memórias é uma propriedade fundamental do cérebro, essencial para a sobrevivência de todos os organismos. (7,8) É verdadeiramente fascinante a forma como nos lembramos, esquecemos e como criamos falsas memórias. (9) Este tema, universal às artes e ciências, mitiga várias questões que fomentam o trabalho de investigadores ao longo de anos.

A memória pode ser descrita como uma sequência de processos, sendo a **aquisição** a primeira etapa. A aquisição consiste na entrada de um evento nos sistemas neuronais ligados à memória. Por evento entendemos algo memorizável: um objeto, um som, um acontecimento, um pensamento, uma emoção, uma sequência de movimentos, etc. Estes eventos podem-se originar do mundo externo, conduzidos pelo sistema nervoso através dos sentidos, ou então do interior da pessoa, oriundos dos próprios pensamentos e emoções. Durante a aquisição ocorre um processo de seleção: como os eventos são geralmente múltiplos e complexos, os sistemas de memória só permitem a aquisição de alguns aspetos mais relevantes para a cognição, mais marcantes para a emoção, mais focalizados pela nossa atenção, mais fortes sensorialmente, ou simplesmente priorizados por critérios desconhecidos. (10-12)

Após a aquisição dos aspetos selecionados de um evento, estes são armazenados num intervalo de tempo extremamente variável, desde apenas alguns segundos até vários anos. Esse é o processo de **retenção** da memória, durante o qual os aspetos selecionados de cada evento ficam disponíveis para serem lembrados. Com o passar do tempo, alguns desses aspetos (ou mesmo todos) podem desaparecer da memória - esquecimento. Tal significa que a retenção não é permanente, sendo, na maioria das vezes, apenas temporária. (10-12)

O tempo de retenção é, portanto, limitado pelo esquecimento. Ambos são definidos, entre outros aspetos, pelo tipo de utilização que fazemos de cada evento memorizado.

Estudos indicam que a capacidade de retenção varia de indivíduo para indivíduo, bem como de situação para situação. De qualquer modo, está estabelecido que para algumas formas de memória a capacidade de retenção é limitada, não ultrapassando um pequeno número de itens de cada vez, enquanto que, para outras a capacidade de retenção é praticamente infinita. (3,4,10)

Posto isto, é imperativo questionar, afinal, quais os determinantes para o esquecimento? Por que retemos algumas memórias e nos esquecemos de outras?

A retenção é altamente influenciada por componentes distratores e pela ordem de apresentação dos elementos a reter - tendemos a reter mais facilmente o que nos é dito no início e no fim de cada frase, descuidando mais facilmente o que nos é mencionado entre estes dois. (10,13)

O esquecimento é uma propriedade fisiológica da memória. Provavelmente desempenha papel muito importante como mecanismo de sobrecarga nos sistemas cerebrais dedicados à memorização, e tem ainda a virtude de permitir a filtragem dos aspetos mais relevantes de cada situação.

Não obstante, em determinados casos o esquecimento é patológico. Considera-se **amnésia** quando o indivíduo apresenta esquecimento em demasia, e **hipermnésia** quando ocorre o oposto - uma exacerbada capacidade de retenção que impede a separação entre aspetos relevantes e irrelevantes dos eventos.(13)

Conclui-se então que, dentro dos vários aspetos de um evento, alguns serão esquecidos imediatamente, outros serão memorizados durante tempo indeterminado e apenas alguns permanecerão na memória prolongadamente. Este último caso denomina-se **consolidação** e o evento é, por vezes, preservado permanentemente para toda a vida. (10)

Finalmente, o último dos processos mnemónicos é a **evocação** ou **recordação**, através do qual temos acesso à informação armazenada para utilizá-la mentalmente na cognição e na emoção ou para exteriorizá-la através do comportamento. (10)

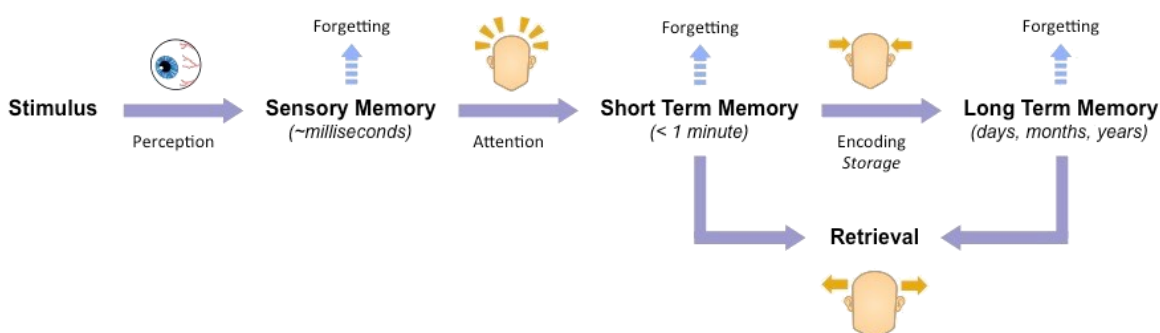


Figura 1: A operação dos sistemas de memória pode ser esquematicamente representada por uma sequência de etapas, a partir da entrada de um novo evento.(14) *ADAPTADO*

2. Tipos de memória

A memória pode ser dividida em diferentes tipos de acordo com as suas características, sendo a sua distinção de extrema importância visto que os diversos tipos de memória são operados por mecanismos e regiões cerebrais diferentes.(12) Desta forma, e de modo simplificado, podemos classificar a memória:(12,15)

– Quanto ao tempo

Imediata: Dura de frações de segundos a alguns segundos; memória sensorial de retenção;

Curta duração: Dura minutos ou horas, garante o sentido de continuidade do presente;

Longa duração: Dura horas, dias ou anos, garante o registo do passado autobiográfico e dos conhecimentos do indivíduo.

– Quanto à natureza

Explícita ou declarativa - pode ser descrita por meio de palavras.

- Episódica: Tem uma referência temporal; memória de fatos sequenciados;
- Semântica: Envolve conceitos atemporais; memória cultural;

Implícita ou não-declarativa - Não pode ser descrita por palavras.

- Perceptual: Representa imagens sem significado conhecido, memória pré-consciente;
- Processual: Hábitos, habilidades e regras;
- Associativa: Associa dois ou mais estímulos (condicionamento clássico) ou um estímulo a uma certa resposta (condicionamento operante);
- Não associativa: Atenua uma resposta (habituação) ou exacerba-a (sensibilização) através da repetição de um mesmo estímulo.
- Operacional: Permite o raciocínio e o planeamento do comportamento.

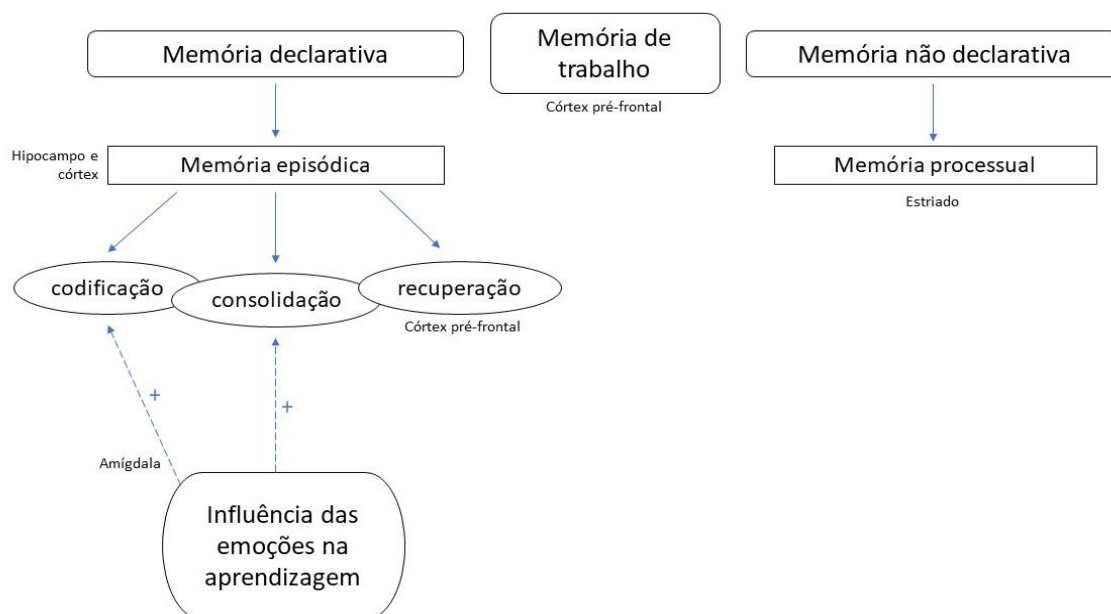


Figura 2: Tipos, subtipos e características da memória. Os retângulos representam tipos de memória; ovais descrevem estágios de memória episódica. Principais regiões cerebrais necessárias para esses tipos de memória também são indicadas. (15) ADAPTADO

3. Bases neurológicas para a memória

As quinases são enzimas cruciais na formação de memórias. Estas enzimas, uma vez ativadas, podem permanecer durante horas nessa condição e assim produzir inúmeras alterações no neurónio. Além disso, algumas quinases podem penetrar no núcleo e iniciar a ativação de genes específicos, levando à produção de novas proteínas e, portanto, de um neurónio alterado - uma memória. (16) Algumas dessas novas proteínas produzem um crescimento físico das fibras neuronais que interagem diretamente com outros neurónios, fortalecendo a sua conexão com

o neurônio que iniciou o envio do sinal pela emissão do neurotransmissor. Essas novas estruturas físicas podem ser relativamente permanentes e formam a base física de uma memória estável.(1)

Para entendermos as funções do hipocampo relativamente à memória episódica, é necessário perceber de que partes do cérebro provêm as informações e para onde o hipocampo as envia. A formação hipocampal é uma invaginação do giro parahipocampal no corno inferior do ventrículo lateral. Esta é formada pelo hipocampo propriamente dito (uma estrutura alongada alojada profundamente no lobo temporal medial), o giro dentado e o subículo. (17)

Um corte transversal do longo eixo do hipocampo revela a clássica descrição textual da sua conectividade anatômica, o chamado "Laço trissináptico". O córtex entorrinal fornece a entrada cortical principal para o hipocampo, com as suas projeções mais vigorosas através do caminho perfurante para a região do giro dentado (DG) (Sinapse 1). O DG projeta-se para a região CA3 através da via da fibra musgosa (Sinapse 2). O CA3 projeta-se para a região CA1 através da via colateral de *Schaffer* (Sinapse 3). Finalmente, CA1 projeta de volta ao córtex entorrinal, completando o *loop*. (18)

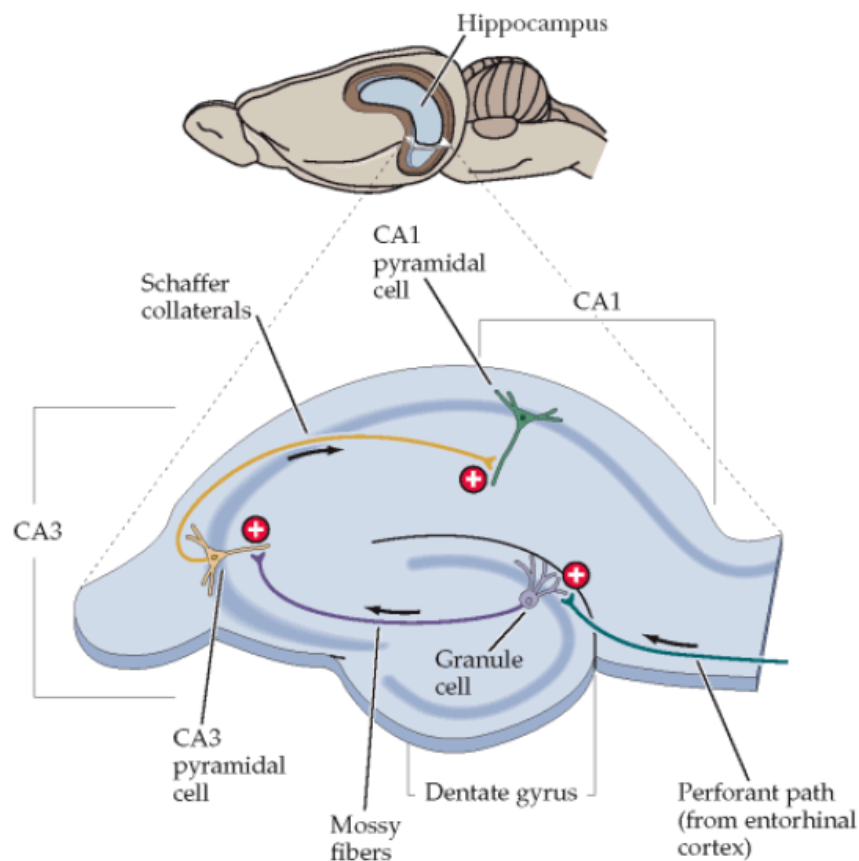


Figura 3: Circuito trissináptico clássico. Via perfurante, via das fibras musgosas e via colateral de *Schaffer*.(19) ADAPTADO

Uma adição importante aos circuitos trissinápticos clássicos é que os axónios CA3, além de suas projeções para CA1, enviam colaterais que fazem sinapses com outros neurónios CA3. (17)

Originalmente acreditava-se que o circuito unidirecional da alça trissináptica estava principalmente contido dentro de uma fatia transversal do hipocampo. A "hipótese lamelar" propôs que o hipocampo tenha sido estruturado como uma pilha dessas lamelas, organizadas como módulos funcionais independentes ao longo do eixo longitudinal do hipocampo. No entanto, estudos de traçados anatómicos modernos revelaram ampla conectividade ao longo do eixo longitudinal, mostrando que cortes transversais através do hipocampo não são funcionalmente independentes. A conectividade dentro do eixo transversal também é mais complexa, com múltiplos circuitos de processamento paralelo e circuitos de *feedback*. (18)

O córtex entorrinal projeta-se não só para o GD, mas também diretamente para as regiões CA3 e CA1. O CA3 fornece uma projeção de *feedback* ao GD, através das células musgosas excitatórias do hilo denteado, violando assim a concepção do processamento do hipocampo como exclusivamente unidirecional. (17,18)

O hipocampo recebe uma entrada cortical importante do córtex entorrinal, que é composto de duas regiões cerebrais - córtex entorrinal medial e lateral. Ambas as regiões recebem informações do córtex pré-frontal e do córtex olfativo, e também enviam projeções entre si. (17) As suas camadas superficiais enviam projeções para o hipocampo (em geral, da camada II para GD e CA3; da camada III para CA1 e subículo), enquanto que as profundas recebem *feedback* do hipocampo. Conexões das camadas profundas às superficiais, bem como a presença de dendrites basais dos neurónios da camada II / III em camadas profundas, formam um ciclo de *feedback* anatómico crítico que permite que a saída do hipocampo afete diretamente o processamento neural das entradas hipocampais. (18)

Além das principais contribuições do córtex entorrinal, o hipocampo recebe contribuições diretas do córtex perirrinal e de muitas outras áreas subcorticais. As regiões CA3 e CA1 têm como aferência principal o septo lateral através da fórnice. O CA1 também se projeta para o nucleus accumbens (estriado ventral), amígdala e córtex pré-frontal. (18)

Esta lista interminável de conexões neuronais corroboram o pressuposto de que a anatomia do hipocampo é muito mais complexa do que o circuito trissináptico clássico.

Biologia do Esquecimento

É óbvio que “memorizar” nos dá vantagens para nossa sobrevivência evolutiva, mas qual será então o benefício do esquecimento?

A memória é suportada por extensas redes neuronais distribuídas por todo o cérebro, sendo estas redes sustentadas através de múltiplos eventos biológicos interrelacionados que estão associados à expressão genética, tradução e degradação de proteínas, estruturas do citoesqueleto e da matriz extracelular, sinalização do segundo mensageiro e função dos recetores de neurotransmissores. (16,20) Evidências na literatura sugerem que uma irregularidade na comunicação de qualquer uma das áreas interconectadas do cérebro pelas redes neuronais resulta na disfunção da memória, a qual é característica comum de condições onde a perda de memória tem sido observada regularmente, como o envelhecimento, doenças neurológicas e psiquiátricas. (3,11,20)

Este facto implica que os défices de memória surjam como consequência quer de uma remodelação sináptica retardada, quer de uma diminuição na própria atividade sináptica.

Em contraste com o envelhecimento, onde o principal mecanismo é a decréscimo da atividade sináptica, a doença de Alzheimer e outras doenças envolvem mecanismos distintos para atingir esta disfunção cognitiva. (20-22)

Comparativamente à neurobiologia da formação mnésica, os preceitos que fundamentam e os mecanismos subjacentes ao esquecimento são menos compreendidos. Em geral, esquecer refere-se à incapacidade de expressar alguma informação adquirida anteriormente, independentemente dessa informação estabelecer ou não uma memória recuperável. (20)

Duas teorias principais explicativas do esquecimento surgiram no campo da psicologia experimental. Uma hipótese dominante postula que a interferência em diferentes etapas do processamento da memória é a principal causa do esquecimento. Esta interferência poderá acometer a codificação, a consolidação ou até mesmo o momento de recuperação da memória. A segunda hipótese defende que o declínio passivo ou ativo do traço da memória é igualmente responsável pelo esquecimento.

Além da interferência retroativa - efeito mnésico de um novo conhecimento adquirido num material previamente codificado - e da decadência passiva dependente do tempo, existem vários processos no sistema nervoso que controlam o que é armazenado e o que é esquecido. Esses processos operam em diferentes escalas de tempo e em diferentes tipos de memória. Alguns funcionam imediatamente após a aquisição, num estágio inicial da formação da memória, e induzem um rápido esquecimento ativo. Estes envolvem neurónios libertadores de dopamina (DA), subtipos específicos de recetores dopaminérgicos, ativação da proteína Rac1, modificações no citoesqueleto de actina nas espinhas dendríticas, etc. Outros, atuam *a posteriori*, regulando o esquecimento e a persistência de memórias aparentemente consolidadas, através da modificação da atividade dos *inputs* de DA para o hipocampo e regiões

cerebrais relacionadas, ativando cascatas de sinalização paralelas para induzir o esquecimento ativo. (13)

– **Esquecimento como processo bioquimicamente ativo**

A memória inicialmente adquirida dissipa-se rapidamente, se não consolidada. Acredita-se que tal enfraquecimento da memória resulte tanto da natureza inerentemente lábil desta quando recém-adquirida, quanto da interferência das informações obtidas posteriormente. (23,24)

Pouco se sabe sobre como as memórias são apagadas. A nível molecular e celular, vários mecanismos foram propostos. Por exemplo, na ausência de qualquer manipulação comportamental, a inibição da proteína fosfatase 1 (PP1) ou dos recetores NMDA após uma aprendizagem reduz a perda de memória, o que pode indicar que os processos basais PP1 e / ou dependentes de NMDA expurgam gradualmente as memórias. Uma outra possibilidade interessante é que a neurogênese adulta contribui para a limpeza dos traços do hipocampo. Neurónios recém-formados no giro denteado rapidamente estabelecem conexões sinápticas com os neurónios em CA3. O incremento de novos neurónios a essa rede de memória pode levar à instabilidade da mesma e, eventualmente, ao apagamento. Em apoio a esse modelo, a retenção de memórias de medo é facilitada em camundongos com níveis reduzidos de neurogênese adulta. Curiosamente, a neurogênese adulta ocorre a uma taxa muito mais lenta no córtex, consistente com as taxas de degradação propostas mais lentas. (13,25)

Rac1, uma proteína da subfamília Rho de proteínas de ligação a GTP (GTPases), é amplamente conhecida pelo seu envolvimento no remodelamento do citoesqueleto e tem sido implicada no desenvolvimento neuronal, participando nas mudanças morfológicas necessárias para a migração de neurónios recém-formados para locais específicos, extensão de axónios e dendrites para regiões-alvo adequadas e formação de sinapses com parceiros apropriados. (26)

O papel funcional da Rac1 na sinalização neuronal em adultos é pouco claro, embora se saiba que esta é uma proteína fundamental para a plasticidade sináptica, envolvida nas alterações morfológicas observadas nas sinapses neuronais durante a aprendizagem e memória do hipocampo. (26)

Pesquisadores inferiram que a **inibição** da produção de Rac1 desacelera ao longo do tempo o declínio da memória e suprime o esquecimento induzido por interferência. Por outro lado, o **aumento da atividade** de Rac1 tem efeito oposto - acelera a deterioração da memória e causa o esquecimento. (23,27,28)

A ativação endógena de Rac1 é evocada em diferentes escalas temporais durante a perda gradual de memória em decaimento passivo e durante a remoção da memória aguda na aprendizagem reversa (memória que é incompatível com a situação momentânea). Sugere-se que o papel de Rac1 na remodelação do citoesqueleto de actina possa contribuir para o apagamento da memória sem que haja afetação da aquisição/formação de memórias.(23,28)

A par de ser um mecanismo de esquecimento que causa perda de memória natural e esquecimento induzido por interferência, a ativação de Rac1 é também importante para a

rápida codificação de informações, sendo que a deficiência desta proteína prejudica a aquisição de memória espacial.(29) Estes processos biológicos estarão provavelmente relacionados com as condições humanas, uma vez que são conservados evolutivamente.(30)

Posto isto, a decadência da memória e esquecimento são processos ativos a nível molecular, distintos dos mecanismos de “construção” de memórias e, talvez, não menos importantes que estes.

– O hipocampo e o esquecimento

Existe uma extensa literatura sobre os efeitos amnésicos do dano hipocampal em humanos. O hipocampo é altamente suscetível a danos por epilepsia, hipóxia, isquemia ou encefalite. O córtex entorrinal é tipicamente a primeira região do cérebro a manifestar as placas e os emaranhados característicos da doença de Alzheimer. (31)

Estudos em doentes submetidos à remoção cirúrgica do hipocampo para fins terapêuticos mostraram que uma das principais funções do hipocampo humano e regiões adjacentes é a formação de novas memórias declarativas (episódica ou semântica).(17)

Muitos pesquisadores acreditam que o hipocampo é particularmente crucial para a formação de novas memórias episódicas, enquanto outras partes do lobo temporal medial (LTM) são mais críticas para formar novas memórias semânticas.(25)

Em apoio a essa distinção, alguns pacientes que sofreram dano hipocampal no início da vida têm défices na memória episódica, achando difícil lembrar eventos de sua vida diária, mas parecem ter uma memória semântica intacta, sendo capazes de aprender línguas e de adquirir conhecimento factual dentro de um intervalo normal.(25)

Pacientes com dano hipocampal podem reter memórias de eventos ocorridos anos antes do início de seus danos cerebrais. Essa preservação da memória remota levou à noção de um gradiente de consolidação, pelo qual as memórias gradualmente se tornam independentes do hipocampo à medida que se consolidam em outras regiões do cérebro (presumivelmente neocórtex). (18,25)

Após uma lesão dos LTM a duração da amnésia retrograda varia de vários meses a vários anos (ou mesmo décadas), o que pode estar relacionado tanto com a extensão do dano como com o tipo específico de memória declarativa que está a ser testada. Por exemplo, apesar de memórias remotas detalhadas poderem ser preservadas em pacientes com lesão de LTM, em alguns relatos elas nem sempre são tão vivas quando comparadas com indivíduos saudáveis. Isto comprova a existência de uma dissociação entre memórias semânticas e episódicas, sendo que, é sempre necessário um hipocampo intacto para detalhes episódicos (incluindo contextuais ou espaciais).(25)

Uma reviravolta mais recente foi a descoberta de que esses pacientes amnésicos também exibiam um défice na capacidade de imaginar novas experiências. Essa incapacidade de construir a partir de componentes individuais uma narrativa mental de um evento imaginado

pode estar relacionada com a inaptidão de reconstruir uma narrativa mental de um evento autobiográfico real (amnésia da memória episódica). (31)

Envelhecimento

1. Deterioração cognitiva

Tal como os restantes órgãos do corpo, o cérebro experimenta uma vasta série de mudanças estruturais e funcionais durante o processo de envelhecimento.(32,33) Evidências de neuroimagem mostram uma diminuição global do volume cerebral, uma redução da massa cortical e uma expansão do sistema ventricular com o decorrer do tempo. Estas alterações cerebrais estão relacionadas com a deterioração cognitiva que acompanha a ancianidade, que pressupõe um pior rendimento em distintas tarefas de aprendizagem e memória. (2)

No entanto, o envelhecimento não afeta por igual todas as formas de memória, nem todos os indivíduos.(6) Estas diferenças podem ser atribuídas a uma melhor preservação de estruturas cerebrais relacionadas com a cognição, como o hipocampo e o córtex cerebral. (2)

Analogamente a numerosas outras espécies de mamíferos, o envelhecimento do sistema nervoso central apresenta características como a atrofia sináptica, anormalidades no citoesqueleto, aumento da reatividade dos astrócitos e microglia (34), redução das espinhas dendríticas dos neurónios piramidais do hipocampo e do córtex, diminuição da transmissão monoaminérgica em regiões como o córtex pré-frontal, os núcleos estriados e o hipocampo e, por último, a diminuição da proliferação e sobrevivência de novos neurónios. (2)

Além disto, também se verifica uma diminuição de certas moléculas relacionadas com a sobrevivência dos neurónios e com plasticidade cerebral, como o fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator de crescimento nervoso.(35)

Por outro lado, vários estudos têm demonstrado que o declínio mental associado ao avanço da idade se relaciona com alterações de algumas hormonas, como o fator de crescimento insulínico de tipo 1, que promove o crescimento tecidual regulando os processos celulares relacionados com a síntese de proteínas e os níveis de glucocorticoides relacionados com a resposta de *stress*. Este padrão de neurodegeneração afeta especialmente o hipocampo, fazendo desta, uma região cerebral muito vulnerável ao envelhecimento. (35-39)

Durante a senescência, a deterioração dos processos cognitivos não é uniforme. Em geral, a memória de curto prazo e a processual, assim como a memória semântica (20), mantêm-se relativamente constantes com o passar do tempo, de modo que o conhecimento global sobre o mundo e o vocabulário aprendido ao longo da vida se mantêm sem alterações relevantes.(2)

Pelo contrário, as funções executivas associadas aos lobos frontais, tais como, a atenção, a flexibilidade cognitiva e a memória de trabalho são os processos mais afetados com o avanço da idade. (40)

Relativamente à memória de longo prazo, os principais défices remontam à memória episódica (20), que depende de maneira crítica da integridade do hipocampo e das estruturas adjacentes do lobo temporal medial.(41)

2. Neuroinflamação

A neuroinflamação parece ser o contribuidor major que conjuga os vários fatores associados com o envelhecimento. Com o passar do tempo, o ser humano experiencia uma suscetibilidade crescente para o enfraquecimento da memória após um desafio imune caracterizado por uma produção excessiva e prolongada de citocinas pró-inflamatórias. Está amplamente estabelecido que tanto o envelhecimento como o *stress* podem afetar o sistema neuroendócrino, ativar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal que pressupõe um aumento da hormona libertadora corticotrofina (CRH) do núcleo paraventricular do hipotálamo e, conseqüentemente, promover a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela glândula pituitária anterior. Esta última, induz a libertação de glicocorticóides na circulação. O cortisol interfere com o sistema imunológico de diferentes formas: regula a expressão de citocinas, quimiocinas e a adesão molecular, prejudicando a migração, maturação e diferenciação de células imunes. Altos níveis de cortisol podem afetar negativamente a neurogênese do hipocampo através da regulação da expressão de citocinas e dos seus recetores no cérebro e nas células imunes.

O envelhecimento da microglia desenvolve, então, um perfil inflamatório caracterizado por uma expressão aumentada de marcadores e mediadores inflamatórios, uma diminuição do limiar do estado pró-inflamatório e por uma resposta inflamatória exagerada à ativação imune. A senescência e a neurodegeneração são caracterizadas especificamente por sinapses desreguladas que induzem uma perda neuronal, a qual representa a melhor correlação patológica com o declínio cognitivo. Por sua vez, uma microglia alterada pode levar a uma neuroinflamação prolongada e a complicações neurocomportamentais relacionadas com a idade.(42)

Esta resposta neuroinflamatória desproporcionada, que aparenta ser mais proeminente na formação hipocampal, pode ser a causa para os défices mnésicos de indivíduos de maior idade. A fonte primária desta resposta parece ser uma microglia sensibilizada.(43)

Prevenir um ambiente neuronal pró-inflamatório, quer farmacologicamente quer por modificações de estilo de vida, pode bloquear os efeitos deletérios do stress imunológico na memória. Tal facto sugere que estes podem constituir alvo de terapias de intervenção úteis, e também apoia a teoria de que as citocinas pró-inflamatórias têm uma relação causal, ao invés de meramente correlacional, com uma memória de longo prazo prejudicada em indivíduos mais velhos. (43)

3. Neurogênese e plasticidade do hipocampo

As memórias que coletamos permitem-nos elaborar constantemente a nossa própria definição do mundo, atribuindo-nos uma individualidade intelectual e comportamental única. A plasticidade neuronal constitui a base do processamento e armazenamento de uma vida inteira de memórias.

Esta baseia-se no fortalecimento e enfraquecimento de sinapses apropriadas para facilitar a aprendizagem e a adaptação a um ambiente em constante mudança.

O ponto chave é que as memórias de longo prazo não são, como se pensava originalmente, estáveis e essencialmente programadas. Ao invés, os mecanismos de plasticidade em circuitos neurais que codificam e armazenam memórias de longo prazo são dinâmicos e contínuos ao longo da vida de uma memória.

A plasticidade sináptica é composta de duas fases temporais principais comumente referidas como plasticidade de curto e longo prazo, cada uma mostrando vias moleculares muito distintas. Diz-se que formas transitórias de plasticidade sináptica - milissegundos a minutos - se correlacionam com memória de curta duração. Enquanto que mudanças mais duradouras na plasticidade sináptica requerem a expressão de novos genes e a síntese de novas proteínas no neurónio pós-sináptico, estando, por isso, associadas à construção da memória de longo prazo. Os mecanismos moleculares para a plasticidade de curto prazo baseiam-se principalmente na modificação de proteínas sinápticas pré-existentes, tais como proteínas quinases. Estas proteínas modificadas, por sua vez, causam alterações nas proteínas sinápticas que estão envolvidas na manutenção da plasticidade, tal como os recetores de AMPA e a sua redistribuição. (26)

Contrariamente ao dogma tradicional de que a neurogênese é um fenómeno estritamente do desenvolvimento, hoje sabe-se que novos neurónios continuam a ser adicionados ao cérebro adulto ao longo da vida.

Nos mamíferos, a neurogênese adulta é até hoje considerada confinada ao giro dentado do hipocampo e ao bulbo olfativo, embora possa ocorrer noutras regiões cerebrais em condições de dano cerebral. A neurogênese em adultos é um processo lento que envolve proliferação de células progenitoras, com um fenótipo neuronal determinado, maturação morfológica e fisiológica com o desenvolvimento de características neuronais funcionais e integração sináptica em redes neuronais existentes. No giro dentado, as células progenitoras localizadas na zona subgranular dão origem a progenitores de amplificação transitórios que por sua vez se diferenciam em novos neurónios imaturos e migram localmente para a camada de células granulares, onde amadurecem em células granulares dentadas. Estas últimas, recebem eferências sinápticas dos neurónios do córtex entorrinal através do trajeto perfurante e estendem os seus axónios para estabelecer sinapses nas células piramidais CA3, tornando-se assim funcionalmente integrados em circuitos córtico-hipocámpais. (7)

Vários fatores podem regular a neurogênese e influenciar o destino das células recém-nascidas, promovendo a sua sobrevivência ou morte. Estes incluem quase todos os neurotransmissores,

hormonas e fatores de crescimento, bem como fatores epigenéticos. Também determinantes extrínsecos/ambientais podem funcionar como **reguladores negativos**, como *stress*, isolamento social, abuso de drogas e o consumo de álcool ou como **reguladores positivos** - exercício físico, enriquecimento ambiental e aprendizagem. (4,5,7)

As competências dependentes do hipocampo podem promover a sua neurogênese, de acordo com a exigência da tarefa e, por sua vez, da demanda do hipocampo. Um exemplo desta condição é o aumento da integração de neurónios imaturos aquando da aprendizagem.

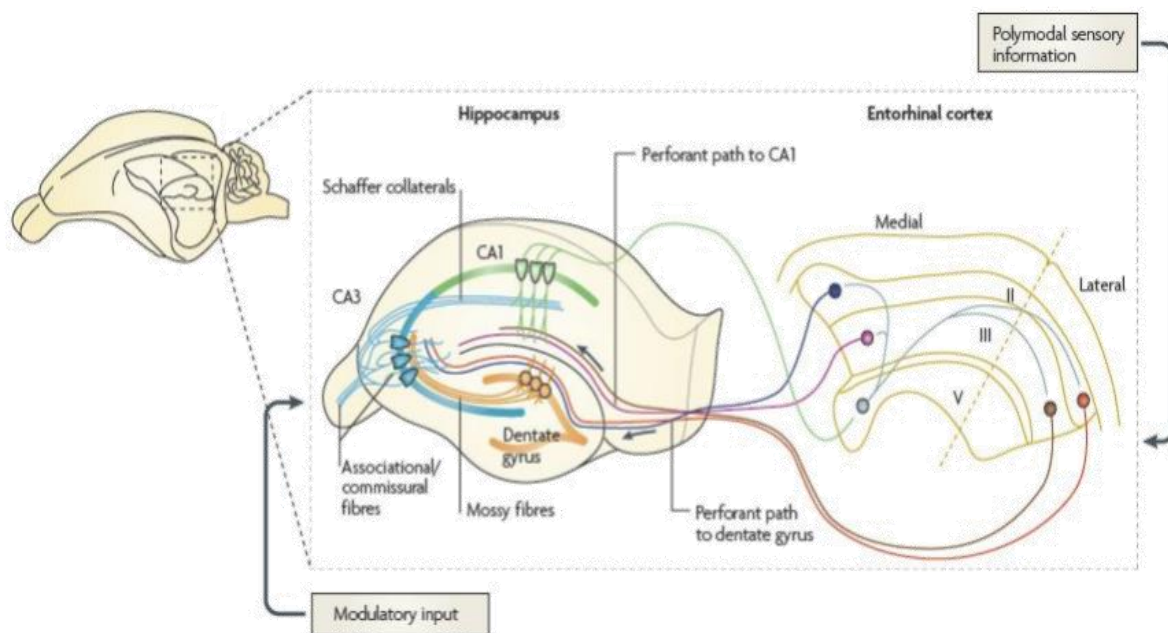


Figura 4: Circuitos neuronais no hipotálamo que permitem a neurogênese no giro dentado. (44) ADAPTADO

Posto isto, se a neurogênese desempenha um papel na aprendizagem e na memória, a rutura da neurogênese pode resultar no comprometimento do desempenho cognitivo. O efeito deletério da redução ou bloqueio da neurogênese tem sido observado em várias outras tarefas, incluindo o condicionamento contextual do medo, algumas formas de aprendizagem de memória espacial e o desempenho em tarefas de memória operacional.

Mecanismos disfuncionais de plasticidade são, em grande parte, responsáveis pela memória deficiente que ocorre com o envelhecimento e por uma ampla gama de distúrbios patológicos, incluindo doenças neurodegenerativas, neurológicas e psiquiátricas. (7)

Esquecimento em idade avançada

A associação entre o envelhecimento e um aumento nas taxas de esquecimento tem sido muito debatida. Evidências indicam que a idade cronológica e a taxa de aquisição podem influenciar as taxas de esquecimento. (45) No que concerne à idade, é importante ressaltar que os padrões de dados na literatura atual indicam apenas ligeiros aumentos nas taxas de esquecimento, sendo esta mais pronunciada em testes de reconhecimento visuoespacial e em tarefas de recordação verbal. (46)

As diferenças individuais, adiante referenciadas, têm algum efeito na relação entre o envelhecimento e a memória, embora a idade permaneça como o preditor mais forte e consistente do desempenho nos testes de memória. (47)

A neuromodulação deficiente combinada com o processamento ruidoso pode resultar num menor número de representações corticais da informação. Isto implica que a representação mental de eventos e o contexto dentro do qual os eventos ocorreram tornam-se mais confusos, complicando as reintegrações posteriores desses eventos (recordação). Da mesma forma, os idosos detêm uma relação sinal / ruído reduzida no cérebro o que pode interferir, em menor ou maior grau, com a precisão das decisões tomadas. (45)

Além disto, a representação do pouco aprendido na memória de longo prazo é mais frágil nesta idade e, portanto, mais facilmente desestruturada. Com isto queremos dizer que os traços de memória estão menos consolidados e, por esta razão, a capacidade de construção de associações entre itens é, em geral, mais enfraquecida. (48)

O esquecimento senescente benigno, próprio de uma idade avançada, caracteriza-se essencialmente por uma perda de memória para eventos muito recentes. Um dos mecanismos mais marcantes para este facto é a obstrução aterosclerótica progressiva dos vasos sanguíneos, que diminui o suprimento de sangue rico em oxigênio para o cérebro.

(21,22,49)

A personalidade e o estilo de vida podem também antecipar com alguma fiabilidade o desempenho mnésico dado que, os indivíduos diferem na tendência para seguir planos, compromissos e obrigações sociais. Desta forma, encontra-se uma relação positiva entre conscienciosidade e o desempenho da memória prospetiva de tarefas, uma vez que pessoas mais conscientes são, à partida, mais cautelosas, tanto quanto ao ato de realizar os planos como quanto ao ambicionar o maior sucesso para os mesmos.

O perfeccionismo pode mostrar-se prejudicial no desempenho, já que, é um traço frequentemente associado à depressão, ansiedade e procrastinação.

Com o neuroticismo surge, normalmente, uma relação positiva, justificada pelo facto de indivíduos neuróticos serem, em regra, mais vigilantes acerca da monitorização de quando e onde é apropriado seguir com as atividades planeadas. (50)

Enquanto a memória episódica trata da recordação de episódios ou eventos do passado com experiência pessoal, e existe no tempo e no espaço, a memória semântica trata do

conhecimento geral sem tempo e lugar específicos. A memória episódica é de desenvolvimento tardio e deterioração precoce, tornando-se mais vulnerável do que outras memórias à disfunção neuronal. Alguns pesquisadores indicam que o envelhecimento não prejudica todas as funções de memória declarativa igualmente. Pelo contrário, o envelhecimento parece ter mais efeitos deletérios sobre a memória episódica do que sobre a semântica. (3,51) Além disso, estudos mostram que as mulheres apresentam uma melhor performance comparativamente aos homens nas tarefas de memória episódica, embora não haja diferença entre de gênero nas tarefas de memória semântica. Pesquisas prévias também indicam que alguns fatores genéticos, como o gene ApoE4, não têm um efeito geral no desempenho da memória. Em vez disso, a magnitude dos défices relacionados com esta proteína é primeiramente observada em testes de memória episódica, e apenas pequenos efeitos são detetáveis em testes de memória semântica. Também, enquanto a extensão do declínio da memória episódica foi considerada maior para pessoas solteiras e viúvas do que para pessoas casadas, tais diferenças não foram observadas no caso da memória semântica. (12,16,51,52)

Assim sendo, assiste-se um nível de desempenho razoavelmente constante de memória semântica ao longo da vida adulta. (51)

– Variabilidade interindividual

A diferença individual que mais consistentemente mostra forte poder preditivo é o vocabulário aprendido. Diferenças de vocabulário desempenham um papel significativo de previsão para quase todas as medidas de memória, independentemente da inclusão ou não da idade na regressão, mostrando que esta variável funciona como um mediador parcial dos efeitos do envelhecimento.

Sabe-se, há algum tempo, que os resultados dos testes de vocabulário mostram estabilidade ou melhoria com a idade. Por essa razão, a relação positiva entre os resultados do teste de memória e o vocabulário, quando a idade está negativamente relacionada ao desempenho, é ainda mais curioso.

O impacto observado no desempenho da memória nos diferentes gêneros é igualmente surpreendente, indicando uma superioridade das mulheres em relação ao homem nesta tarefa cognitiva. (52-55)

A educação tem algum impacto na memória e uma autopercepção negativa de saúde está intimamente relacionada com o declínio cognitivo. (56) No entanto, como este parâmetro deixa de ser significativo após ser considerada a idade, não a vemos como um fator mediador das disparidades interindividuais causadas pela evolução dos anos. A educação pode afetar a memória por meio de sua influência na habilidade verbal, no conhecimento de estratégia ou em ambos.

O estado civil e o *status* profissional, embora estejam associados, em regra, com bem-estar e uma boa função cognitiva, possuem um papel mínimo na previsão do desempenho da memória.

Pesquisas que mostram o impacto da depressão no desempenho resultaram em achados díspares, embora as subamostras de indivíduos de idade superior clinicamente deprimidos revelem défices de desempenho mais consistentes do que os jovens deprimidos. (57-61)

Além disso, de um modo geral, a relação entre depressão e desempenho mnésico está frequentemente ligada ao processamento mental retardado observado nestes indivíduos.

Desta forma, podemos concluir que o envelhecimento embora seja o melhor e mais significativo preditor de desempenho na maioria dos testes de memória, o seu impacto é, de certo modo, parcialmente mediado por outras variáveis, nomeadamente o vocabulário e o género.

À medida que o envelhecimento ocorre, parece haver ação simultânea de uma força positiva para a melhoria cognitiva (aumento do vocabulário), juntamente com forças opostas a favor do seu declínio (por exemplo, tempo de reação aumentado e reduzida habilidade associativa). (62)

Fatores Protetores da Perda Senil de Memória

1. Atividades recreativas

i. Físicas

Embora o desempenho da memória se deteriore na velhice, nem todos os indivíduos apresentam o mesmo declínio no desempenho com o avançar da idade. Essas diferenças individuais sugerem que certos fatores possam proteger contra a decadência cognitiva senil. De acordo com a hipótese de manutenção cerebral, a atividade física pode ser um desses fatores. Uma possibilidade é que as influências genéticas na memória no final da vida podem ser neutralizadas por fatores de estilo de vida, como a atividade física. (4,5,63)

De acordo com estudos anteriores, acredita-se que um programa de treino multicomponente pode apresentar resultados mais positivos sobre a função cognitiva em adultos mais velhos. No entanto, atendendo à fragilidade desta faixa etária, devem ser tomadas devidas precauções, nomeadamente com o período de intervenção do programa e a sua intensidade. (4,64)

Vários mecanismos têm sido sugeridos para fundamentar os efeitos benéficos da atividade física na memória. Especificamente, o exercício aeróbio melhora o estado oxidativo do cérebro e promove a neuroproteção. A atividade física pode proteger a área do hipocampo e córtex pré-frontal, reduzindo a peroxidação lipídica, induzindo a neurogênese e modulando a angiogênese. (65) Assim, à medida que os recursos cerebrais se esgotam e os efeitos genéticos se tornam mais aparentes, a atividade física pode proteger contra défices na memória episódica em pessoas portadoras de alelos desfavoráveis.

Sabe-se que a atividade física promove uma boa saúde cognitiva e diminui os efeitos deletérios da Apolipoproteína E (APOE) na cognição, sugerindo que possa promover um desempenho de memória proficiente entre indivíduos mais velhos com uma base genética menos vantajosa. Esta conclusão também pode ser interpretada à luz da possibilidade de que a inatividade física seja um fenómeno filogeneticamente novo, com consequências negativas no cérebro e no comportamento, pois a composição do genoma humano desenvolveu-se assumindo a atividade física como expectável. Nessa visão, as influências genéticas negativas podem apenas manifestar-se sob condições desfavoráveis "inesperadas" de inatividade. (52,63)

Os efeitos observados foram específicos para a memória episódica. Relativamente à velocidade de processamento, vocabulário, conhecimento geral e fluência verbal não houve efeito dos *scores* de risco genético e também, nenhuma atenuação de tais efeitos através da atividade física, embora esta tenha sido benéfica para o desempenho em todas as tarefas, exceto no conhecimento geral. Os efeitos genéticos únicos na memória episódica sustentam a visão de que os polimorfismos atuais estão ligados à área do hipocampo, região do cérebro chave para codificação, consolidação e recuperação de informações episódicas. (63)

A inatividade física conjuga várias vias capazes de afetar negativamente o desempenho da memória episódica, incluindo a modulação da neurogênese, angiogênese e *stress* oxidativo. Recentemente, a neurogênese no giro dentado do hipocampo tem recebido muita atenção como um potencial substrato de benefícios associados à subsistência ativa na velhice. Nesta altura da vida, quando o sistema é desafiado e os recursos são esgotados, a neurogênese no hipocampo em função da atividade física pode ser uma "tentativa final de mobilizar todo o seu potencial de plasticidade celular". O aumento da vascularização no hipocampo é outro mecanismo pelo qual a atividade física pode servir para manter a integridade do hipocampo e a memória episódica funcional na velhice.

Assim sendo, os dados sugerem que uma vida fisicamente ativa pode ser particularmente importante em termos de funcionamento da memória no final da vida para pessoas com alto risco em relação aos genes associados à função hipocampal e à memória episódica. Resta ressaltar que exercícios mais energéticos têm mostrado facilitar a percepção e o controle motor da cognição, mas podem, na verdade, ser prejudiciais a uma função cognitiva mais exigente se a fadiga se tornar um problema. (4,63)

Embora os recentes estudos de neuroimagem e meta-análises demonstrem convincentes provas que uma vida fisicamente ativa seja um método efetivo para enaltecer a performance cognitiva, a estrutura cerebral e a sua função na velhice, existe um importante número de incoerências na literatura. Há uma evidência crescente que os benefícios de níveis elevados de atividade física podem variar de acordo com fatores genéticos e hábitos dietéticos, o que auxilia a percepção da heterogeneidade de resultados obtidos. (66)

No geral, o exercício físico pode melhorar a memória de longo prazo em tarefas de memória declarativa e processual. Como tal, parece que as pessoas podem beneficiar de uma pequena pausa para exercitar quando aprendem uma nova habilidade ou quando tentam compreender e lembrar de novas informações. Isto demonstra a importância do exercício não apenas para a saúde física e mental a longo prazo, mas também para as habilidades cognitivas do quotidiano, como a memória. (67)

ii. Sociocognitivas

Consistentemente com algumas pesquisas anteriores, admite-se existir uma correlação positiva entre um estilo de vida socialmente mais ativo e uma melhor função mnésica, existindo evidências de que a atividade social é protetora contra o declínio cognitivo. Por exemplo, Bassuk, Glass e Berkman (1999) descobriram que diferentes tipos de atividades sociais (participação em grupos, contatos mensais com amigos ou familiares) estavam relacionados a uma taxa de declínio cognitivo ao longo de um período de 12 anos de acompanhamento. Barnes, Mendes de León, Wilson, Bienias e Evans (2004) testaram um grupo de adultos em até três ocasiões em aproximadamente 5 anos, e observaram que níveis mais altos de contato social e atividade social estavam associados a uma taxa reduzida de declínio cognitivo. Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan e Winblad (2000) mostraram que uma extensa rede social protege

contra a demência. Os indivíduos que vivem sozinhos e os que não têm vínculos sociais próximos correm um risco superior de desenvolver demência em comparação com indivíduos que vivem com outras pessoas ou que têm laços sociais estreitos. Mousavi-Nasab et al. (2012) também descobriram que a taxa de declínio da memória era significativamente maior para solteiros e viúvos do que para pessoas casadas, ao longo de um período de cinco anos em toda a meia-idade e velhice. (51)

Antes de mais, é importante salientar que a relação entre atividades e o desempenho cognitivo, nomeadamente mnésico, é limitada a certas funções cognitivas, à variabilidade da escala de atividade e à sensibilidade da mensuração da atividade de lazer.

Estudos indicam que a atividade social é um preditor longitudinal do desempenho da memória episódica, embora não haja influência da atividade social na função da memória semântica. A influência unidirecional da atividade cognitiva no desempenho da memória episódica não foi significativa, mas a memória episódica previu mudanças na atividade cognitiva. (51)

Tem sido sugerida a hipótese da reserva cognitiva para explicar o efeito da atividade social na função da memória. A hipótese postula que certos aspetos da experiência de vida, tais como ocupação, nível de escolaridade e estilo de vida, fornecem aos indivíduos uma reserva cognitiva que os torna menos sensíveis e mais capazes de lidar com a patologia cognitiva. Um estilo de vida socialmente presente pode estimular o aumento da densidade sináptica no córtex de associação neocortical, o que pode resultar num funcionamento cognitivo mais eficiente de neurónios não afetados que, por sua vez, compensam a perda de função das áreas cerebrais danificadas. Outra explicação pode estar no facto de que o benefício do envolvimento em atividades sociais está associado ao apoio social de outras pessoas, o que ameniza a depressão e os efeitos adversos do stress e da elevação inerente do cortisol.

Em geral, provavelmente é uma combinação de vários mecanismos que explica, direta ou indiretamente, o efeito positivo da atividade social no desempenho da memória.

Atividades intelectualmente estimulantes, como ler, realizar jogos mentais e fazer palavras cruzadas, parecem estar associadas à redução do risco de demência.

No entanto, incertezas sobre esta questão mantêm-se uma vez que, segundo a mais recente literatura, deduz-se que os indivíduos ativos provavelmente sempre tiveram níveis mais elevados de funcionamento cognitivo e, portanto, a sua função cognitiva superior duradoura permite-lhes ser mais ativos na velhice.

Em suma, a atividade social tem um impacto positivo no desempenho dos subtipos de tarefas de memória episódica, razão pela qual pessoas com alta atividade social demonstram melhor desempenho de memória ao longo do tempo. Em outras palavras, a atividade social inadequada pode prever o declínio da memória episódica ao longo da vida e, por sua vez, o bom desempenho desta última pode ter uma influência positiva, na medida em que possibilita uma maior participação em atividades cognitivas. (51)

2. Restrição calórica

A intervenção dietética parece influenciar positivamente a longevidade e a saúde dos organismos. A restrição calórica, especificamente, tem-se mostrado um procedimento muito eficaz para promover o envelhecimento saudável e retardar o aparecimento de doenças neurodegenerativas. (2) No entanto, os mecanismos pelos quais a redução na ingestão de calorias parece ser capaz de retardar o declínio cognitivo permanecem pouco compreendidos. Investigações com animais sugerem que este tipo de intervenção dietética poderia beneficiar a memória durante o envelhecimento, embora tenha sido sugerido que os efeitos poderiam depender da variabilidade entre os sujeitos, ou seja, nem todos se beneficiariam igualmente. Desta forma, a capacidade da restrição de calorias melhorar as habilidades cognitivas permanece um tópico promissor.

Nesse sentido, a investigação de substâncias miméticas de restrição calórica despertou fortemente o interesse de muitos pesquisadores, cientes de que uma dieta hipocalórica mantida ao longo da vida é um desafio difícil de ser assumido pela maioria das pessoas. (2)

3. Glicocorticóides, neurotransmissores e hormonas

As hormonas podem ter efeitos subtis ou dramáticos na memória. Os glicocorticóides (GCs) podem melhorar ou prejudicar a memória declarativa de longo prazo, bem como a memória de trabalho, dependendo da sua dose, o momento (isto é, durante a consolidação versus recuperação; quando os GCs endógenos estão altos versus baixos), o contexto / conteúdo emocional do material a ser aprendido e as potenciais diferenças individuais, como género e traumas precoces.

Muito pouco se sabe sobre como a ocitocina afeta a memória, particularmente a da espécie humana. Apesar de existirem evidências de que a ocitocina geralmente prejudica a consolidação da memória declarativa, esta parece aumentar a aprendizagem social em algumas espécies. No entanto, uma indagação mais extensiva é necessária sobre como esta hormona afeta o processamento cognitivo humano em geral antes de chegar a conclusões sobre os seus efeitos seletivos na cognição social e antes da exploração da ocitocina como tratamento para os distúrbios da cognição social. (15)

No sistema nervoso central, os neurónios colinérgicos modulam o fluxo de informação nas regiões corticais e subcorticais implicadas na vigilância e cognição. Em particular, a atenção sustentada e seletiva e a memória de trabalho dependem da função integral dos aferentes colinérgicos corticais e hipocampais.

As drogas pró-colinérgicas, como os inibidores da colinesterase, são utilizadas na terapêutica da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas com défices cognitivos. Recentemente, a capacidade dos antipsicóticos atípicos reduzirem os sintomas negativos e

melhorarem o desempenho nas tarefas cognitivas tem sido associada aos efeitos estimulantes desses agentes na libertação de acetilcolina neocortical e hipocampal. (68)

A atomoxetina, agente neurotónico inibidor de captação de norepinefrina (NE), constitui hoje a única alternativa de primeira linha às drogas psicoestimulantes (metilfenidato e D-anfetamina) para farmacoterapia do transtorno do défice de atenção / hiperatividade (TDAH). Embora os seus efeitos no efluxo DA e NE no cérebro tenham sido relatados, a sua atividade sobre a neurotransmissão colinérgica não foi ainda estudada. (68)

O estrogénio pode melhorar ou prevenir a perda de memória em mulheres após a menopausa, incluindo algumas com a doença de Alzheimer. (53,68)

De igual forma, a testosterona parece fornecer benefícios semelhantes em homens mais velhos, e a dehidroepiandrosterona (DHEA) pode ser eficaz em ambos os sexos.

Drogas experimentais que aumentam os níveis do fator libertador de corticotrofina (CRF), hormona relacionada com o stress, deficiente na doença de Alzheimer, aumentam a memória e a aprendizagem em ratos. Também a vasopressina, uma hormona armazenada na glândula pituitária posterior, mostrou aumentar a memória de curto prazo em animais de laboratório. (69)

Além disto, um dos mensageiros químicos mais eficazes parece ser o sulfato de pregnenolona, um precursor esteróide de hormonas masculinas e femininas. A pregnenolona foi classificada como um neurosteróide, uma vez que foi demonstrado que facilita a comunicação entre as células cerebrais. Pesquisas recentes demonstraram sua eficácia em promover a regeneração de nervos periféricos danificados. (69)

Desta forma, hormonas como as acima referidas, afetam os processos mnésicos, deduzindo-se um envolvimento num dos muitos mecanismos que evoluíram, ao longo do tempo, para moldar os sistemas de memória no sistema nervoso.

4. Sono

Um armazém de memórias declarativas em constante expansão requer uma reestruturação contínua à medida que novas informações são adicionadas. Talvez o sono forneça um veículo pelo qual essa reativação e consolidação da memória possam ser levadas adiante, tendo em conta as dificuldades atuais que o indivíduo enfrenta. (70)

As estratégias comportamentais para lidar com a vida quotidiana podem, portanto, exercer influência sobre como o armazenamento de memória se sucede e, por sua vez, as mesmas podem também ser influenciadas pela mudança de memória que ocorre.

Em vez de simplesmente as informações se armazenarem na sua forma verídica, este processo pode também envolver transformações das mesmas em representações mais flexíveis que podem ser adaptadas para uma série de outras funções cognitivas, incluindo o pensamento criativo, a construção de associações e a solução de problemas.

Por exemplo, muitos pacientes que sofrem de perturbação de *stress* pós-traumático (PSPT) são atormentados por *flashbacks* de eventos extremamente negativos. Tem sido proposto que o

transtorno pode estar relacionado a um defeito no processamento da memória, especialmente durante o sono, uma vez que os pacientes também costumam apresentar anormalidades do sono. (71)

A obtenção de sono adequado é importante, já que, pode interferir com os níveis de várias hormonas e agentes neurohumorais que são necessários à manutenção da memória. Indivíduos com privação de sono apresentam uma capacidade prejudicada de transformarem as memórias de um armazenamento temporário para longo prazo. (69)

É esta consolidação cortical que permite que algumas informações sejam representadas mais intensamente, com conexões mais robustas a outras informações já guardadas. Outras informações, principalmente as raramente acedidas, não beneficiam de consolidação cortical. Certas memórias estão sujeitas a distorções, algumas sujeitas à interferência maciça e outras são perdidas para sempre. As alterações na memória são inexoráveis, mas as vastas horas que passamos a dormir podem realmente servir para aumentar a utilidade da mudança de memória. Quando estamos acordados, temos a oportunidade de aprender, de adquirir novas informações, de relacionar novas informações com o que já conhecemos e de juntar criativamente informações de formas inéditas. Quando estamos a dormir, o armazenamento da memória pode progredir de maneira semelhante. Embora o processamento de memória durante o sono geralmente não esteja sob controlo voluntário, ele pode, no entanto, ser estruturado de modo a ajudar a satisfazer as necessidades e objetivos atuais de um indivíduo. (70)

O sono fornece um escudo temporário contra estímulos cognitivos potencialmente interferentes. A estimulação cognitiva durante um intervalo de retenção na vigília pode causar o esquecimento por meio de vários mecanismos - interferência na recuperação; interrupção do traço de memória; e interferência em certos processos de consolidação - e, portanto, alguma parte do benefício do sono para a retenção de memória é provavelmente devido à proteção contra essa interferência retroativa.

Além desse benefício passivo ou permissivo proporcionado pelo sono, acredita-se que o sono de ondas lentas (SWS) desempenha um papel ativo na memória declarativa. Em pessoas jovens e saudáveis, quanto mais SWS contém um período de sono, maior o benefício desse para a retenção de memórias declarativas. A perturbação da atividade de ondas lentas durante um pequeno sono pós-aprendizagem afeta negativamente o desempenho subsequente da memória, enquanto o aumento da oscilação lenta endógena usando estimulação elétrica ou auditiva melhora a memória para informações aprendidas antes do sono. Acredita-se que as oscilações lentas desencadeiam a reativação de padrões de atividade relacionados com a memória recentemente adquirida no hipocampo e, quando estas são intercaladas com reativações de memórias antigas relacionadas, ajudam a integrá-las com o conhecimento pré-existente. Técnicas projetadas para induzir a reativação de memória usando sinais sensoriais demonstraram um benefício para a memória se as pistas forem fornecidas durante o SWS, mas não se forem fornecidas durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM) ou vigília ativa. Até ao momento, pouca pesquisa foi efetuada sobre o papel do sono de ondas lentas na retenção de memória declarativa em idosos saudáveis. Alguns estudos sugerem que, embora o sono NREM

seja reduzido em pessoas mais velhas, a relação entre SWS e retenção de memória é preservada. No entanto, outros não conseguiram encontrar uma relação entre esta fase do sono e retenção de memória em idosos. (72-77)

5. Nutrientes/ estimulantes cerebrais

Com o avançar da tecnologia médica e com a melhoria dos hábitos de saúde pessoais, a esperança média de vida estende-se. Como a perda de memória acompanha o envelhecimento normal e muitas condições patológicas, é importante examinar se existem nutrientes (substâncias semelhantes a nootrópicos) que possam retardar ou mesmo reverter a perda de memória. Atualmente, há um forte interesse entre os adultos mais velhos por “estimulantes cerebrais”, substâncias vendidas sem necessidade de receita médica, que prometem garantidos benefícios no aprimoramento mnésico.

Embora os dados atuais não admitam existir recomendações cientificamente fortes para qualquer um desses nutrientes, também não há literatura que nos permita concluir a ineficácia dos mesmos. (78-81)

A crescente evidência sugere pelo menos três mudanças globais proeminentes no cérebro que ocorrem com a idade.

Primeiro, os neurónios mostram múltiplas mudanças, mais decisivas e relevantes do que a morte generalizada de neurónios que acompanha o envelhecimento. Resumidamente, as transformações neuronais relacionadas com o envelhecimento compreendem o acúmulo de substâncias não essenciais (por exemplo, lipofuscina lipídica - pigmento “desgaste”) predominantemente nos neurónios corticais, a perda de mielina essencial no córtex de associação e no límbico e o encolhimento geral.

Em segundo lugar, também as conexões entre os neurónios se modificam com a idade. Há uma redução na ramificação das dendrites e um decréscimo no número de conexões que funcionam adequadamente. Além do mais, o envelhecimento pode deprimir a disponibilidade de neurotransmissores, como a acetilcolina (ACh), sendo que esta, por sua vez, parece estar fortemente envolvida nas redes de neurónios associadas à memória. Por último, com a idade, o sistema cerebrovascular mostra numerosas alterações estruturais, com diminuição do fluxo e volume sanguíneo cerebral, condição que pode levar à isquémia caso a supressão seja extrema. Alguns nootrópicos podem ajudar a conter estas mudanças, fornecendo as substâncias essenciais para a saúde da membrana celular (por exemplo, fosfatidilserina, citicolina) ou protegendo os neurónios contra efeitos tóxicos produzidos por processos oxidativos (por exemplo, antioxidantes) e outras fontes (acetil-L-carnitina (ALC), piracetam). Outros como a fosfatidilserina (PS) podem aumentar as conexões neuronais promovendo a ramificação das espinhas dendríticas, mantendo os recetores dos neurónios (PS, ALC, piracetam) ou estimulando a produção ou libertação de ACh (colinas, ALC, piracetam).

Certos agentes podem funcionar aumentando, somente, o fluxo sanguíneo (vinpocetina).

Ademais, os nutrientes, na sua forma isolada, pouco compensam as debilidades decorrentes do envelhecimento e uma combinação racional de nutrientes (por exemplo, a combinação ginkgo biloba-ginseng ou a combinação de vinpocetina-ALC) pode mostrar-se mais promissora. (1) Ginkgo biloba é uma combinação única de terpenóides e flavonóides conhecidos como ginkgolides. Os ginkgolides diminuem a viscosidade do sangue impedindo a agregação plaquetária, aumentam a elasticidade dos vasos sanguíneos de pequeno calibre e apresentam propriedades antioxidantes potentes que bloqueiam os danos dos radicais livres nas células. Cada uma dessas atividades pode ser benéfica para melhorar o fluxo sanguíneo no cérebro através de diferentes mecanismos, e sua combinação parece produzir um efeito sinérgico. Um dos mais versáteis de todos os suplementos nutricionais é o ginseng, que é amplamente usado como tônico e afrodisíaco, mas que também demonstrou melhorar a memória e as habilidades de aprendizagem em camundongos. Doses superiores deste estimulante estão associadas a propriedades ansiolíticas úteis no controlo do *stress* e do sono. Combinações de vários herbários suscitam cada vez mais interesse, devido à possibilidade de potenciação sinérgica similar. Uma preparação combinada de ginkgo e ginseng demonstrou diminuir a pressão arterial e frequência cardíaca significativamente mais do que a administração separadamente em doses muito superiores. (1)

Tabela 1: Mecanismos teóricos dos nutrientes que reclamam ser intensificadores de memória.(1)
ADAPTADO

FOSFATIDILSERINA	Manutenção da membrana neuronal Aumenta o número de recetores e promove a ramificação dendrítica Estimulação da libertação de neurotransmissores
CITICOLINA	Manutenção da membrana neuronal Aumenta a disponibilidade de acetilcolina Facilita a atividade do sistema dopaminérgico
PIRACETAM	Facilita a atividade dos sistemas colinérgico, noradrenérgico e dopaminérgico Mantém os recetores neuronais (NMDA) Protege dos neurónios de toxinas
VINPOCETINA	Aumenta o fluxo sanguíneo cerebral Aumenta o transporte e a absorção de glicose Aumenta a disponibilidade de acetilcolina
ACETIL-L-CARNITINA	Protege dos neurónios de toxinas Aumenta a produção de energia neuronal Mantém os recetores neuronais Aumenta a disponibilidade de acetilcolina
ANTIOXIDANTES (EX. VITAMINA C E E)	Protege dos neurónios de toxinas

Fatores Prejudiciais à Manutenção da Memória

1. Stress, ansiedade e depressão

Como já foi referido, o hipocampo sofre uma atrofia progressiva à medida que envelhecemos, o que explica, de certo modo, a perda de memórias recentes, assim como o comprometimento da aprendizagem e das habilidades de concentração, tão comuns em idosos. Da mesma forma, o *stress*, provavelmente devido ao dano causado pela maior secreção de cortisol, provoca a atrofia do hipocampo.

É fácil esquecer eventos comuns, mas aqueles que são fatais ou extremamente ameaçadores, parecem manter-se permanentemente. Este princípio faz todo o sentido do ponto de vista evolutivo, já que a capacidade de relembrar situações perigosas e a maneira de responder às mesmas traz, obviamente, vantagens de sobrevivência. A retenção de tais memórias parece ser facilitada por hormonas como adrenalina e noradrenalina, que são secretadas durante o stress agudo. Além dos efeitos prejudiciais a longo prazo no hipocampo, o cortisol, cuja secreção está aumentada durante o stress crónico, também pode diminuir drasticamente a memória de curto prazo. (69)

Na patologia depressiva e outras do foro psiquiátrico, semelhantes níveis de cortisol são detetados em pacientes cronicamente doentes, o que explica as suas queixas relativamente frequentes de esquecimento e dificuldade de concentração. (60)

Alguns estimulantes, como a cafeína e nicotina, foram relatados para melhorar a memória de curto prazo em algumas experiências, mas nada interferem a nível da reativação da memória a longo prazo. (69,81)

Teoricamente, drogas que reduzem o stress ou promovem o sono devem ser benéficas. No entanto, os benzodiazepínicos, que estão entre os mais populares e poderosos tranquilizantes, e as pílulas para dormir, podem na verdade causar perda de memória. (69)

A maioria das pessoas reconhece que o stress aumentado é um dos principais contribuintes para a insônia, o que pode precipitar um ciclo vicioso, já que a privação do sono culmina frequentemente em stress emocional e mental. Além do sono adequado, o exercício regular e a nutrição adequada podem ajudar a reduzir o stress e, conseqüentemente, o esquecimento.

2. Álcool

Embora os défices de memória associados ao álcool tenham sido inicialmente considerados apenas pelo prisma da Síndrome de *Korsakoff* (SK), agora é claro que o consumo crónico de álcool resulta em distúrbios da memória em alcoólatras sem complicações neurológicas ostensivas. Foi sugerido que os pacientes alcoólicos com SK, alcoólatras sem complicações e

consumidores sociais pesados representam pontos distintos numa escala de deficiências cognitivas. A maioria dos défices de memória observados em sujeitos com a SK parecem já estar presentes em alcoólatras não complicados, seja de forma equivalente ou menos grave, corroborando a teoria de um contínuo que culmina com a demência, coma ou até a morte. (82) Nos últimos anos, um conjunto de dados neuropsicológicos demonstrou que vários testes de memória estão frequentemente prejudicados em alcoólatras, sugerindo que as dificuldades nutricionais podem ser indicadores particularmente sensíveis do comprometimento cognitivo relacionado com o alcoolismo.

Recentes estudos sugerem que a abstinência alcoólica de longo prazo parece ser compatível com um desempenho cognitivo indistinguível de controlos não alcoólicos adequadamente saudáveis. (83) No entanto, quando a abstinência é feita apenas numa fase tardia da vida, a recuperação das capacidades prévias nunca é completa. A recordação de memórias reflete o funcionamento do hipocampo que, juntamente com o fator idade, faz com que os efeitos associados ao alcoolismo nas estruturas límbicas permaneçam apesar de vários anos de abstinência. Além disso, a menor plasticidade cerebral associada ao avanço da idade impossibilita uma recuperação regular das estruturas límbicas após as crises alcoólicas.

Assim, a idade e a duração da abstinência são preditores mais significativos de comprometimento do que a duração ou a taxa de consumo de álcool. Não obstante, doenças concomitantes e história familiar de alcoolismo são reconhecidas por contribuir para amplas diferenças no processamento de memória. (84)

Conclusão

Atingir uma velhice saudável e plena não é apenas um desejo universal, mas também uma necessidade, já que assistimos a um aumento gradual da expectativa de vida principalmente nos países mais desenvolvidos.

Várias são as doenças neurodegenerativas que provocam um decréscimo mais ou menos progressivo da memória. No entanto, o declínio próprio do envelhecimento é extensamente variável e potencialmente atenuado com medidas físicas, sociais e nutricionais.

Use it or lose it! Todas as estruturas e órgãos do corpo atrofiam se não utilizados, e o cérebro não é exceção. As células cerebrais podem crescer e multiplicar-se até nas últimas décadas de vida, sendo a atividade mental um fator promotor da sua conservação. (69)

O cérebro humano é portador de extensas e minuciosas redes neuronais que estão em constante renovação com o passar do tempo. A memória, a par destas mudanças, aparenta ficar suscetível a declínios inexoráveis aos quais a ciência procura dar resposta a partir da compreensão dos ínfimos processos neurobiológicos que os sustentam.

O envelhecimento acarreta modificações fisiológicas importantes, tanto a nível hormonal como a nível neuroinflamatório que tornam a capacidade plástica do cérebro menos funcional. O dano oxidativo crescente e a senescência celular levam a uma perda do número de neurónios e das suas dendrites e a um decréscimo da neurogénese que culmina numa atrofia hipocampal importante. (85)

Esta revisão permitiu perceber que, dentro dos vários tipos de memórias, a memória episódica, por apresentar um desenvolvimento tardio e uma deterioração precoce, torna-se mais vulnerável do que outras à disfunção neuronal. (20) Também as funções executivas associadas aos lobos frontais, tais como a atenção e a flexibilidade cognitiva são mais afetadas com o avanço da idade. Por outro lado, a memória de curto prazo, a processual, bem como a semântica mantêm-se relativamente constantes com o passar do tempo. (40)

Existe uma grande variabilidade interindividual no que concerne ao envelhecimento, apoiando a ideia de que fatores intrínsecos e até genéticos promovem diferentes vias e velocidades de deterioração cognitiva.

Com o avanço de pesquisas deu-se conta da existência de determinantes externos e modificáveis que podem interferir com a neurogénese cerebral de uma forma positiva, como o exercício físico e o *empowerment*/capacitação pessoal e, por outro lado, fatores que podem tornar este decaimento ainda mais evidente, como o *stress*, a depressão, o isolamento social e o consumo de álcool e drogas. (4,5,7)

A restrição calórica aparenta ser um fator eficaz para promover o envelhecimento saudável e retardar o aparecimento de doenças neurodegenerativas. No entanto, os mecanismos pelos quais atua permanecem pouco compreendidos. (2) Da mesma forma, a opinião científica é dispar em relação ao papel do sono, principalmente a fração de ondas lentas, na retenção de memória em idosos saudáveis apesar do consenso existente do seu benefício em jovens. (72)

Acerca dos fatores protetores e prejudiciais à manutenção da memória, muito ainda permanece em campo de experimentação e poucas teorias são defendidas convictamente.

Combinações de vários herbários suscitam cada vez mais interesse como estimulantes cerebrais, devido à possibilidade da sua potenciação sinérgica. (1) Muitos são os nootrópicos comercializados sem receita médica (ginkgo biloba, ginseng, piracetam, etc.) que possuem benefícios comprovados e, por isso, são usados mundialmente.

Por fim, apesar das promissoras descobertas neste campo, muito ainda importa desvendar. Falamos de vários interferentes que modelam a performance cognitiva, particularmente a capacidade mnésica, no entanto, a idade e todas as mudanças inerentes constituem um indicador valioso e preponderante, universal a todos os seres humanos.

Referências Bibliográficas

1. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-Specific" Nutrients: A Memory Cure? *Psychol Sci Public Interes*. 2002;3(1):12-38.
2. Martí-nicolovius M, Arévalo-garcía R. Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica. 2018;66(12):415-22.
3. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(5):292-305.
4. Cassio N, Sorte B, Gill DP, Owen AM, Liu T, Hachinski V, et al. Cognitive changes following multiple-modality exercise and mind-motor training in older adults with subjective cognitive complaints: The M4 study. 2018;1-17.
5. Sindi S, Ngandu T, Hovatta I, Ingemar K. Baseline Telomere Length and Effects of a Multidomain Lifestyle Intervention on Cognition: The FINGER Randomized Controlled Trial. 2017;59(June):1459-70.
6. Erickson CA, Barnes CA. The neurobiology of memory changes in normal aging. *Exp Gerontol*. 2003;38(1-2):61-9.
7. Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: A party of four. *Neuroscientist*. 2007;13(5):492-505.
8. Noguès X, Corsini MM, Marighetto A, Abrous DN. Functions for adult neurogenesis in memory: An introduction to the neurocomputational approach and to its contribution. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):418-25.
9. Paulson S, Aciman A, Ledoux J, Schacter D, Winter A. The mystery of memory: In search of the past. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1303(1):36-55.
10. Campinas UE De. Amnésia e inferências sobre a memória. :1-9.
11. Beaver J, Schmitter-edgecombe M. Multiple Types of Memory and Everyday Functional Assessment in Older Adults. 2017;32(February):413-26.
12. Chen XH, Gilmore AW, Nelson SM, Mcdermott XKB. Are There Multiple Kinds of Episodic Memory? An fMRI Investigation Comparing Autobiographical and Recognition Memory Tasks. 2017;37(10):2764-75.
13. Medina JH. Neural, Cellular and Molecular Mechanisms of Active Forgetting. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2018;12(February):1-10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2018.00003/full>
14. lb.bioninja.com.au. (n.d.). Memory | BioNinja. [online] Available at: <http://ib.bioninja.com.au/options/option-a-neurobiology-and/a4-innate-and-learned-behav/memory.html> [Accessed 14 Sep. 2018].
15. Cheng JY, Zhang T, Ruangwattanapaisarn N. *HHS Public Access*. 2016;42(2):407-20.
16. Kennedy KM, Reese ED, Horn MM, Sizemore AN, Unni AK, Meerbrey ME, et al. *of Memory*. 2016;(972):104-17.
17. Rolls ET. The storage and recall of memories in the hippocampo-cortical system. 2018;577-604.
18. Knierim JJ. *The hippocampus*. 2015;

19. Loubon CO, Franco JC. Neurofisiología del aprendizaje y la memoria . Plasticidad Neuronal. 2010;6.
20. Khan ZU, Martín-Montañez E, Navarro-Lobato I, Muly EC. Memory deficits in aging and neurological diseases. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;122:1-29.
21. Roy DS, Arons A, Mitchell TI, Pignatelli M, Ryan TJ. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer ' s disease. 2016;531(7595):508-12.
22. Jahn H. Clinical research. 2013;445-54.
23. Shuai Y, Lu B, Hu Y, Wang L, Sun K, Zhong Y. Forgetting Is Regulated through Rac Activity in *Drosophila*. Cell [Internet]. 2010;140(4):579-89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.044>
24. Manuscript A. NIH Public Access. 2010;19(16):1341-50.
25. Frankland PW, Bontempi B. THE ORGANIZATION OF RECENT AND REMOTE MEMORIES.
26. Bongmba OYN. The role of Rac1 in synaptic plasticity, learning, and memory. 2012;
27. Liao Z, Tao Y, Guo X, Cheng D, Wang F, Liu X. Fear Conditioning Downregulates Rac1 Activity in the Basolateral Amygdala Astrocytes to Facilitate the Formation of Fear Memory. 2017;10(November):1-13.
28. Liu Y, Du S, Lv L, Liu Y, Du S, Lv L, et al. Hippocampal Activation of Rac1 Regulates the Forgetting of Object Recognition Memory Report Hippocampal Activation of Rac1 Regulates the Forgetting of Object Recognition Memory. 2016;2351-7.
29. Haditsch U, Leone DP, Farinelli M, Chrostek-grashoff A, Mansuy IM, McConnell SK, et al. A central role for the small GTPase Rac1 in hippocampal plasticity and spatial learning and memory. Mol Cell Neurosci. 2009;41(4):409-19.
30. Liu Y, Du S, Lv L, Lei B, Shi W, Tang Y, et al. Hippocampal Activation of Rac1 Regulates the Forgetting of Object Recognition Memory. Curr Biol. 2016;26(17):2351-7.
31. Burgess N, Maguire EA, Keefe JO. The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. 2002;35:625-41.
32. Shivarama Shetty M, Sajikumar S. 'Tagging' along memories in aging: Synaptic tagging and capture mechanisms in the aged hippocampus. Ageing Res Rev. 2017;35:22-35.
33. Duque J. Relaciones neurobiológicas y envejecimiento. 2016;(June).
34. Article R. Biology of aging brain Full Text Introduction Age-Related Changes in the Brain Relook into Quantitative Studies Age-Related Behavior Changes Synapses and Aging. 2010;i(4):4-9.
35. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1995;92(19):8856-60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=41066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Physiologica A. IGF - 1 in exercise - induced enhancement of episodic memory. 2018;1-2.
37. IGF F. Aging, Synaptic Dysfunction, and Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1. 2012;(6):611-25.

38. Bunderen CC Van, Deijen JB, Drent ML. Effect of low-normal and high-normal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. 2018;1-10.
39. Manuscript A. NIH Public Access. 2015;118-23.
40. Bizon JL, Foster TC, Alexander GE, Glisky EL. Characterizing cognitive aging of working memory and executive function in animal models. *Front Aging Neurosci.* 2012;4(SEP):1-14.
41. Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev [Internet].* 2015;24:232-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>
42. Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev [Internet].* 2017;75:114-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.044>
43. Barrientos RM, Kitt MM, Watkins LR, Maier SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience [Internet].* 2015;309(March):84-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.007>
44. completo, V. (2019). Iniciando o estudo do Hipocampo. [online] [Cerebromeyer.blogspot.com](http://cerebromeyer.blogspot.com). Available at: <http://cerebromeyer.blogspot.com/2017/06/iniciando-o-estudo-do-hipocampo.html> [Accessed 6 Dec. 2018].
45. Hartman M. Aging and Interference: Evidence From Indirect Memory Tests. 1995;(4):659-69.
46. Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: A critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex [Internet].* 2014;54(1):16-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.02.001>
47. MacDonald SWS, Stigsdotter-Neely A, Derwinger A, Backman L. Rate of acquisition, adult age, and basic cognitive abilities predict forgetting: New views on a classic problem. *J Exp Psychol Gen.* 2006;135(3):368-90.
48. Zimprich D, Kurtz T. Individual differences and predictors of forgetting in old age: The role of processing speed and working memory. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 2013;20(2):195-219.
49. Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. Event-based prospective memory and everyday forgetting in healthy older adults and individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(3):279-90.
50. Cuttler C, Graf P. Personality predicts prospective memory task performance: An adult lifespan study. *Scand J Psychol.* 2007;48(3):215-31.
51. Mousavi-Nasab SMH, Kormi-Nouri R, Nilsson LG. Examination of the bidirectional influences of leisure activity and memory in old people: A dissociative effect on episodic memory. *Br J Psychol.* 2014;105(3):382-98.
52. Zokaei N, Giehl K, Sillence A, Neville MJ, Karpe F, Nobre AC, et al. ScienceDirect Sex and APOE: A memory advantage in male APOE ε 4 carriers in midlife. *CORTEX [Internet].* 2016;88:98-105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.016>

53. Seinstra M, Grzymek K, Kalenscher T. Gender-Specific Differences in the Relationship between Autobiographical Memory and Intertemporal Choice in Older Adults. 2015;1-22.
54. Solianik R, Brazaitis M, Skurvydas A. ScienceDirect Sex-related differences in attention and memory. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2016;52(6):372-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.11.007>
55. Ramirez-carmona R. Main effects and interactions of cerebral hemispheres , gender , and age in the calculation of volumes and asymmetries of selected. 2000;257-64.
56. Nespollo AM, Marcon SR, Lima NVP de, Dias TL, Espinosa MM. Health Conditions and Memory Performance: a study with older adult women. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2017;70(3):640-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000300640&lng=en&tlng=en
57. Ramirez S, Liu X, Macdonald CJ, Moffa A, Zhou J, Redondo RL, et al. Activating positive memory engrams suppresses depression- like behavior. 2015;522(7556):335-9.
58. Köhler CA, Carvalho AF, Alves GS, McIntyre RS, Hyphantis TN, Cammarota M. Autobiographical Memory Disturbances in Depression : A Novel Therapeutic Target? 2015;2015.
59. Holt RJ, Graham JM, Whitaker KJ, Hagan CC, Ooi C, Wilkinson PO, et al. Developmental Cognitive Neuroscience Functional MRI of emotional memory in adolescent depression. *Accid Anal Prev* [Internet]. 2016;19:31-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2015.12.013>
60. Arbabi M, Zhand N, Eybpoosh S, Yazdi N. Correlates of Memory Complaints and Personality , Depression , and Anxiety in a Memory Clinic. 2014;(1):3-8.
61. Xu L, Can FX, Ji LY, Ying JW, Yu HWY. Relationship between cerebellar structure and emotional memory in depression. 2017;(March 2016):1-10.
62. West RL, Crook TH, Barron KL. Everyday memory performance across the life span: effects of age and noncognitive individual differences. *Psychol Aging*. 1992;7(1):72-82.
63. Risk CLU, Memory E, Ferencz B, Laukka EJ, Welmer A, Kalpouzos G, et al. Psychology and Aging The Benefits of Staying Active in Old Age : Physical Activity Counteracts the Negative Influence of PICALM , The Benefits of Staying Active in Old Age : Physical Activity Counteracts. 2014;29(2).
64. de Asteasu MLS, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Izquierdo M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;37:117-34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.007>
65. Neves BH, Menezes J, Souza MA, Mello-Carpes PB. Physical exercise prevents short and long-term deficits on aversive and recognition memory and attenuates brain oxidative damage induced by maternal deprivation. *Physiol Behav* [Internet]. 2015;152:99-105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.019>
66. Erickson KI, Hillman CH, Kramer AF. Physical activity, brain, and cognition. *Curr Opin Behav Sci* [Internet]. 2015;4:27-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.01.005>
67. McNerney MW, Radvansky GA. Mind racing: The influence of exercise on long-term memory consolidation. *Memory*. 2015;23(8):1140-51.

68. Tzavara ET, Bymaster FP, Overshiner CD, Davis RJ, Perry KW, Wolff M, et al. Procholinergic and memory enhancing properties of the selective norepinephrine uptake inhibitor atomoxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11(2):187-95.
69. Rosch PJ. Stress and memory loss: Some speculations and solutions. *Stress Med*. 1997;13(1):1-6.
70. Paller KA, Voss JL. Memory reactivation and consolidation during sleep. *Learn Mem*. 2004;11(6):664-70.
71. Chambers AM. The role of sleep in cognitive processing: focusing on memory consolidation. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017;8(3).
72. Atherton KE, Nobre AC, Lazar AS, Wulff K, Whittaker RG, Dhawan V, et al. Slow wave sleep and accelerated forgetting. *Cortex [Internet]*. 2016;84:80-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2016.08.013>
73. Manuscript A. NIH Public Access. 2016;10(1):97-137.
74. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;23(17).
75. Timofeev I, Chauvette S. ScienceDirect Sleep slow oscillation and plasticity. *Curr Opin Neurobiol [Internet]*. 2017;44:116-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.019>
76. Lo JC, Chong PLH, Ganesan S. Sleep deprivation and memory Sleep deprivation increases formation of false memory. 2017;(2016):673-82.
77. Rasch B, Born J. ABOUT SLEEP ' S ROLE IN MEMORY. 2018;681-766.
78. Chaudhari KS, Tiwari R, Tiwari RR. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (Bacopa monnieri) in Alzheimer ' s Disease. 2017;111-22.
79. Kouémou NE, Taiwe GS, Moto FCO, Pale S. Nootropic and Neuroprotective Effects of Dichrocephala integrifolia on Scopolamine Mouse Model of Alzheimer ' s Disease. 2017;8(November):1-10.
80. Aguiar S, Borowski T. Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb Bacopa monnieri. 2013;16(4).
81. Bruce SE, Werner KB, Preston BF, Baker LM. HHS Public Access. 2015;65(8):1003-7.
82. Riege WH. Component processes of memory in alcoholism: Pattern of compromise and neural substrates [Internet]. 1st ed. Vol. 125, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 211-225 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00013-6>
83. Riege WH. Long-Term Abstinent Alcoholics Have Normal Memory. Vol. 16, Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 1992. 677-683 p.
84. Riege WH. Specificity of Memory Deficits in Alcoholism. *Recent Developments in Alcoholism*. 1987. 81-109 p.
85. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2017;79:66-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.030>