

# A função cognitiva no Envelhecimento

Telmo Pereira

Instituto Politécnico de Coimbra, ESTeSC,  
Departamento de de Fisiologia Clínica  
telmo@estescoimbra.pt

## Resumo

*O envelhecimento biológico traduz-se por uma trajetória de perda de funções fisiológicas que se transpõem, entre outras consequências, na deterioração progressiva da função cognitiva. Esta perda de competências cognitivas tem um impacto na vida quotidiana da pessoa idosa, que será tanto mais importante quanto maior for o grau de compromisso cognitivo identificado. Nesse sentido, a promoção de um envelhecimento ativo e saudável deverá necessariamente contemplar a dimensão cognitiva, mediante a implementação de estratégias de intervenção que estimulem e promovam uma cognição ajustada, ou mesmo otimizada, face ao esperado biologicamente pela idade e contexto clínico global. A adoção de instrumentos de mensuração objetiva da função cognitiva do indivíduo revela-se um requisito operacional adicional, na medida em que a informação providenciada permite a identificação de trajetórias longitudinais individualizadas da cognição, traduzindo-se assim num instrumento de aferição da eficácia das estratégias de intervenção e na identificação de formas subclínicas de processos patológicos que careçam de intervenção clínica especializada.*

179

## Introdução

A proporção de pessoas com idade superior a 65 anos tem vindo a aumentar em Portugal, em linha com o processo de envelhecimento demográfico que caracteriza a realidade atual em diversos países no mundo<sup>1</sup>. De facto, o índice de envelhecimento (número de pessoas com mais de 60 anos por 100 crianças com menos de 15 anos) tem vindo a aumentar, estimando-se que, em 2025, mais de 20% da população europeia terá uma idade superior a 65 anos<sup>2,3</sup>. Este conceito populacional de envelhecimento demográfico, ou seja, de aumento da proporção de pessoas idosas na população total, está intrinsecamente associado ao

processo individual de envelhecimento biológico, que se poderá definir como uma trajetória progressiva de deterioração das funções fisiológicas, com um aumento gradual na vulnerabilidade do organismo a doenças e aumento do risco de morte<sup>2</sup>.

O impacto do envelhecimento nas funções cognitivas assume-se como particularmente relevante, pelo que se torna de capital importância compreender com a devida profundidade os processos que medeiam a perda de função cognitiva com o envelhecimento, tanto no processo de senescência normal, como nos processos de envelhecimento patológico. De facto, o envelhecimento populacional acompanhar-se-á por um aumento nos diversos graus de redução de competências cognitivas, que se espalharão desde as formas de compromisso mais ligeiro às demências mais profundas. O seu impacto no quotidiano diário da pessoa idosa, e na sua capacidade para viver de uma forma autónoma e socialmente ajustada, tornam imperativa a identificação de estratégias de preservação cognitiva, que otimizem ou corrijam a trajetória biológica de perda funcional, assegurando um envelhecimento saudável nas dimensões determinantes para a saúde e o bem-estar. Neste capítulo, far-se-á uma revisão das alterações neurocognitivas que acompanham o envelhecimento e das estratégias possíveis para promover uma melhor função cognitiva na pessoa idosa.

## **O cérebro no Envelhecimento**

A investigação neurocientífica dirigida às questões do envelhecimento tem contribuído de forma significativa para a compreensão das modificações morfológicas e funcionais do cérebro, associadas ao envelhecimento do organismo humano. Esta compreensão estabelece, por sua vez, as bases fundamentais para a compreensão das alterações neurocognitivas identificadas no processo de envelhecimento.

Um dos aspetos que tem sido identificado é a redução progressiva no volume de matéria cinzenta, com particular proeminência no córtex pré-frontal<sup>4,5</sup> e de forma mais moderada no lobo temporal, com particular expressão no hipocampo<sup>6</sup>. Os mecanismos envolvidos são diversificados, podendo incluir a morte neuronal, a redução do tamanho

neuronal e a redução da densidade sináptica<sup>8,9</sup>. É reconhecido que os neurónios sofrem alterações morfológicas com o envelhecimento, que incluem a diminuição na arborização e tamanho das dendrites, e a redução nas espinhas dendríticas<sup>10</sup>. A redução de subclasses específicas de espinhas dendríticas no córtex prefrontal dorsolateral tem sido associada ao compromisso da memória de trabalho em primatas<sup>11</sup>, acumulando argumentos que sustentam a hipótese de um compromisso da plasticidade sináptica como elemento-chave do compromisso cognitivo associado ao envelhecimento. O envelhecimento neuronal a nível do hipocampo e do córtex pré-frontal associa-se também a perturbações na homeostasia do Cálcio e a modificações eletrofisiológicas que aumentam o tempo necessário para a repolarização neuronal, coincidindo com uma redução nos níveis de fatores neurotróficos como o BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*)<sup>12</sup>. A deterioração na comunicação entre neurónios poderá também dever-se a uma desregulação nos genes responsáveis pela síntese de proteínas sinápticas<sup>13</sup>, com relação com a ocorrência de processos inflamatórios, e ao stress oxidativo durante as fases mais avançadas da vida<sup>14</sup>.

Em associação com as alterações sinápticas, existem também evidências que suportam a coexistência de alterações no funcionamento e biodisponibilidade de neurotransmissores com o envelhecimento. De facto, os recetores AMPA, particularmente envolvidos em processos como a memória, a aprendizagem e a plasticidade sináptica, têm sido identificados como um elemento importante no processo de envelhecimento, havendo evidências de uma redução no número destes recetores com o avançar da idade<sup>15</sup>. Por outro lado, a redução na produção de neurotransmissores tem também sido reportada, com implicações importantes nos diversos processos cognitivos deles dependentes<sup>16</sup>.

Outro aspeto explicativo para a perda de volume da matéria cinzenta é a acumulação da proteína beta-amiloide, aspeto muito saliente em doentes com demência de Alzheimer, mas igualmente presente em idosos com compromisso cognitivo moderado<sup>17</sup>. Estudos recentes têm demonstrado que a acumulação desta proteína em pessoas cognitivamente normais se associa a risco aumentado de desenvolvimento de compromisso cognitivo ao longo do tempo<sup>18</sup>.

Também a matéria branca sofre uma redução de volume com o envelhecimento, de

magnitude muito superior à verificada na matéria cinzenta<sup>19</sup>. A perda de volume da matéria branca poderá atingir uma magnitude compreendida entre os 16% e os 20% em pessoas com idade superior a 70 anos<sup>20</sup>, levando a uma redução na comunicação dos diversos circuitos cerebrais inter-hemisféricos e a compromisso na comunicação com as estruturas do hipocampo, antecipando a ocorrência de declínio em processos cognitivos como a memória<sup>20,21</sup>. Para além deste compromisso estrutural, o envelhecimento condiciona também perda funcional na matéria branca, desajustando a sinalização neuronal e, conseqüentemente, contribuindo para a ocorrência de declínio cognitivo com o avançar da idade. Outras modificações encontram-se resumidas na tabela 1.

Tabela 1. *Outras alterações cerebrais associadas ao Envelhecimento*

---

**Senescência neuronal e da microglia**

**Redução da plasticidade neuronal**

**Modificações citoesqueléticas**

**Mudanças na quantidade e distribuição de neurotransmissores**

---

182

## **Função cognitiva no Envelhecimento**

A ocorrência de alterações nos processos cognitivos constitui uma das manifestações mais salientes do processo de envelhecimento, ocorrendo segundo trajetórias heterogêneas de declínio funcional, cujo impacto nas atividades quotidianas dependerá do grau de compromisso identificado. Quando enquadrado num envelhecimento dito “normal”, o compromisso cognitivo não limita, habitualmente, a capacidade da pessoa idosa desempenhar as suas atividades com eficácia e independência.

### **Velocidade de Processamento**

A velocidade de processamento reflete a eficiência dos processos cognitivos, ou seja, a

velocidade com que as atividades cognitivas e respostas motoras são desempenhadas. A sua redução é uma característica do envelhecimento, iniciando-se por volta da terceira década de vida e prolongando-se ao longo da vida<sup>22</sup>. Esta redução pode comprometer a performance noutros domínios cognitivos, tais como a memória, a linguagem, e exercer uma influência negativa nas competências sociais que dependem da capacidade de comunicação e interação com os outros.

## Memória

Outra dimensão cognitiva comumente afetada em pessoas idosas é a memória. Desde logo, porque a taxa de aquisição (capacidade para codificar informação nova na memória) diminui gradualmente com o envelhecimento<sup>23</sup>, assim como a capacidade para aceder a informação recente. No entanto, a retenção da informação efetivamente processada está cognitivamente preservada em idosos saudáveis, mas não em quadros demenciais<sup>24</sup>. A memória episódica (ou autobiográfica) reduz-se progressivamente ao longo da vida enquanto o declínio na memória semântica ocorre habitualmente numa idade mais avançada<sup>25</sup>. Estas duas formas de memória integram a Memória Declarativa (Explícita), que corresponde à capacidade de recordar/lembrar factos e eventos de forma consciente. Já a Memória Não Declarativa (ou Implícita) permanece inalterada ao longo da vida<sup>26</sup>. O declínio na memória pode ainda expressar um processamento mais lento, um menor recurso a estratégias de otimização da aprendizagem e memória, dificuldades de concentração, distração crescente por informação irrelevante, aspetos que, coletivamente, contribuem para um declínio progressivo na memória imediata e na memória a curto-prazo<sup>27,28</sup>. Já a memória de trabalho refere-se à capacidade de manter temporariamente a informação disponível na mente enquanto esta é processada ou usada, sendo um elemento fundamental noutras capacidades cognitivas, tais como a capacidade de resolver problemas e a tomada de decisão. Vários estudos têm documentado um declínio desta com o envelhecimento, particularmente quando enquadrada em tarefas de maior complexidade<sup>e.g.29</sup>.

## Atenção

A capacidade de concentração e focagem num estímulo específico e de processar a informação relevante, ou Atenção, sofre também alterações com o envelhecimento, particularmente no que concerne a tarefas de atenção complexas, como a atenção seletiva (habilidade para focar a atenção na informação relevante ignorando a informação contextual irrelevante) ou dividida (capacidade de dirigir a atenção para diversas tarefas em simultâneo)<sup>29,30</sup>. Já para a atenção mantida, ou seja, a capacidade para manter a concentração numa tarefa durante um período de tempo longo, algumas evidências têm sugerido a sua preservação num contexto de envelhecimento saudável<sup>31,32</sup>.

## Função Executiva

As funções executivas englobam um conjunto de recursos e capacidades cognitivas que permitem que a pessoa tenha comportamentos contextualmente ajustados, incluindo a noção de autonomia, independência e propósito na tomada de decisão. Os recursos cognitivos incluídos nas funções executivas incluem aspetos como o planeamento, a organização, o raciocínio, a flexibilidade mental e senso estratégico, e a capacidade de resolver problemas, de adaptação a novas situações e de comportamento ajustado durante a interação social. Nesse sentido, alguns estudos têm demonstrado um declínio em alguns destes aspetos com o envelhecimento, nomeadamente ao nível da flexibilidade mental, da capacidade de abstração e da formação conceptual<sup>e.g.33</sup>. Este declínio pode afetar a capacidade do indivíduo para decidir de forma apropriada e para inibir respostas comportamentais, estando relacionada ao compromisso de desempenho de atividades quotidianas instrumentais.

Também a capacidade de raciocínio apresenta um declínio dependente da idade. Esta capacidade refere-se ao pensamento lógico donde decorrem conclusões relevantes para os processos de tomada de decisão e para a resolução de problemas. O declínio nesta capacidade verifica-se tanto no raciocínio dedutivo como indutivo, seguindo uma trajetória aproximadamente linear.

## Linguagem

Não obstante ser uma dimensão cognitiva complexa, as capacidades linguísticas tendem a permanecer preservadas ao longo da vida, podendo haver um enriquecimento, por exemplo, ao nível do vocabulário disponível com o envelhecimento<sup>34</sup>. Contudo, alguns estudos têm demonstrado um declínio na fluência verbal com o envelhecimento<sup>e.g.33</sup>.

## Capacidade Visuoespacial

A compreensão do espaço em duas e três dimensões envolve um conjunto de recursos cognitivos que sofrem alterações com o envelhecimento, particularmente no que concerne à capacidade de construção visual, ou seja, a capacidade de associar partes individuais para construir um todo coerente. Já aspetos como a perceção de objetos, o reconhecimento da familiaridade, a perceção espacial, a noção estética, tendem a estar preservados num contexto de envelhecimento normal, apresentando-se comprometidos em situações de demência.

185

De notar que as alterações cognitivas identificadas com o envelhecimento coincidem com as modificações celulares e moleculares, expressando um contínuo morfo-funcional que tem sido bem documentado em humanos e em investigação animal. A deterioração dependente da idade verificada ao nível do córtex pré-frontal e do hipocampo, particularmente, têm sido amplamente associadas ao declínio cognitivo no envelhecimento. Por exemplo, o hipocampo e o córtex pré-frontal estão ambos profundamente ligados à memória<sup>35</sup>, enquanto o córtex pré-frontal está, também, profundamente implicado nas habilidades cognitivas de alto nível e nas funções executivas<sup>36</sup>.

## Estudo da Função Cognitiva no Idoso

Atualmente existem diversos instrumentos de medida da função cognitiva para utilização clínica e em contexto de investigação aplicada, embora persista ainda controvérsia na

identificação do melhor instrumento ou teste para cada dimensão cognitiva ou população a analisar. Exemplos de instrumentos aplicados no estudo da cognição do idoso incluem o *Montreal Cognitive Assessment Battery* (MOCA), o *Mini-Mental State Examination*, ou o *Telephone Interview for Cognitive Status*. Outras alternativas mais sofisticadas envolvem a utilização de recursos digitais com implementação de jogos interativos e medição do desempenho cognitivo. Uma das plataformas disponíveis atualmente, e profusamente utilizada no estudo da cognição associada ao envelhecimento e às demências, é a *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB - Cambridge Cognition, Cambridge, UK)<sup>37,38</sup>, a qual permite a avaliação de diferentes dimensões da performance cognitiva, como a memória, velocidade de processamento, atenção, funções executivas, aprendizagem, entre outras. Esta plataforma funciona num ambiente digital, operado através de um tablet (*touchscreen*) e controlado por *software* dedicado, possibilitando um acompanhamento individual com avaliação das trajetórias funcionais e do efeito de eventuais intervenções num plano individual, ajustando assim a metodologia à utilização em programas de intervenção personalizados. O CANTAB disponibiliza um leque alargado de testes cognitivos amplamente validados, como por exemplo o Motor Screening Task (MOT), o Reaction Time (RTI), o Paired Associates Learning (PAL), o Spatial Working Memory (SWM) e o Rapid Visual Information Processing (RVP). No seu conjunto, estes testes fornecem indicadores da Atenção, Velocidade de Processamento, Memória Episódica, Memória de Trabalho e Aprendizagem, com indicadores adicionais relativos à flexibilidade e estratégia.

## **Variabilidade no Declínio da Função Cognitiva no Idoso**

Sendo o declínio cognitivo algo inerente ao processo de envelhecimento, a trajetória com que este declínio ocorre apresenta enorme variabilidade inter e intra-individual, como consequência da influência de múltiplos fatores com efeito modulador potencial. Desde logo, o aumento progressivo da esperança média de vida, como resultado dos avanços na medicina e das melhores condições de vida, implica contextos funcionais e clínicos diferenciados nas diversas faixas etárias da população idosa, que determinarão diferenças funcionais importantes ao nível da cognição. Por outro lado, as doenças crónicas que

afetam o sistema cardiovascular, como a diabetes, hipertensão arterial e a dislipidemia, entre outras, não só aumentam em prevalência com a idade, como contribuem para acelerar o declínio cognitivo do indivíduo. O impacto do envelhecimento na cognição expressará desta forma o património genético individual e o resultado da sua interação com o meio ambiente, donde resultam padrões de variabilidade inter-individual muito marcada, mas também tendências de variabilidade intra-individual face à ocorrência de acontecimentos circunstancialmente determinantes para modificar o processo de envelhecimento biológico. Aspetos como a literacia, cultura, estado de saúde, experiências de vida, etnicidade, estado socioeconómico, fatores emocionais e motivação, entre outros, são igualmente fontes importantes de variabilidade nas trajetórias individuais de declínio cognitivo em função da idade, de tal forma que estas trajetórias, ao invés de traduzirem uma relação linear, expressam antes um processo dinâmico. Um exemplo desta natureza dinâmica da trajetória da função cognitiva com a idade decorre dos resultados do estudo ACTIVE, no qual se analisaram os benefícios do treino cognitivo numa coorte de pessoas idosas, demonstrando benefícios ao nível da performance cognitiva global, revelando a preservação da plasticidade neural no idoso que lhe permite a otimização da sua performance cognitiva e a aprendizagem de novas competências ou habilidades<sup>39</sup>. Mais ainda, esta trajetória de declínio cognitivo varia consoante a função cognitiva considerada, em que alguns aspetos sofrem um declínio linear com a idade, outros aspetos permanecem estáveis até fases mais tardias da vida, altura em que se verifica um declínio funcional acentuado. Há ainda que considerar o valor ecológico limitado de muitos instrumentos de avaliação da função cognitiva, por um lado, e a capacidade de muitos adultos idosos para manterem níveis elevados de competência nas atividades quotidianas pela capacidade de compensarem o declínio cognitivo com a experiência acumulada.

## **Estratégias de promoção de um Envelhecimento Cognitivo Saudável**

Um dos desafios fundamentais que as sociedades modernas enfrentam face à tendência demográfica de envelhecimento populacional, é a promoção de um envelhecimento

saudável e ativo com estratégias dirigidas à prevenção do declínio que acompanha a senescência biológica. A identificação e implementação de programas de modulação positiva da função cognitiva na pessoa idosa corresponde a um eixo programático prioritário, face à importância da cognição no quotidiano diário do indivíduo. Nesse sentido, várias intervenções têm sido testadas, com particular ênfase em questões diretamente ligadas aos estilos de vida. De facto, existe a convicção, fundamentada cientificamente<sup>40,41</sup>, de que um estilo de vida ativo e o envolvimento em determinadas atividades quotidianas pode contribuir para a prevenção do declínio cognitivo associado ao envelhecimento. O exercício físico devidamente adaptado ao indivíduo e atividades quotidianas ativas (e.g. jardinagem e dança) são reconhecidas como benéficas para a cognição, tal como a participação em atividades intelectualmente estimulantes, como o xadrez, puzzles, a leitura, prática musical, entre outros<sup>42</sup>. Estes aspetos modulam a reserva cognitiva do indivíduo através de uma otimização da plasticidade neural, de tal forma que o nível de função cognitiva do indivíduo reflete o balanço entre a magnitude das alterações cerebrais decorrentes do envelhecimento e a capacidade deste mesmo cérebro de compensar estas alterações através desta reserva cognitiva.

Vários estudos têm veiculado resultados robustos de suporte à importância da atividade física e intelectual na função cognitiva. Um exemplo anteriormente citado, o estudo ACTIVE, demonstrou a existência de benefícios cognitivos do treino cognitivo numa coorte de pessoas idosas<sup>39</sup>. Uma meta-análise recente de estudos de coorte (prospetivos) demonstrou uma redução no risco de demência em pessoas envolvidas em atividade física vigorosa<sup>43</sup>. Noutro estudo, um período de três meses de atividade aeróbica associou-se a melhorias na atenção, memória e nas funções executivas<sup>44</sup>, enquanto outros estudos identificaram benefícios cognitivos acompanhados de modificações ao nível da estrutura cerebral, incluindo aumento bilateral no volume da porção anterior do hipocampo<sup>45</sup>.

O envolvimento em atividades sociais, tais como a socialização com a família e amigos e a participação em eventos culturais, tem-se igualmente revelado como promotor de uma melhor função cognitiva na pessoa idosa.

Outro aspeto fundamental na prevenção do declínio cognitivo associado ao envelhecimento é a nutrição. De facto, fatores nutricionais, tais como a aporte calórico e de macro e micronutrientes, influenciam de forma muito significativa a função cerebral durante o processo de envelhecimento. A restrição calórica é historicamente reconhecida como uma estratégia benéfica para a manutenção da saúde e bem-estar, tendo implicações na biologia do envelhecimento. Os mecanismos inerentes a este benefício têm sido amplamente estudados, com particular ênfase nas vias de sinalização de nutrientes que atuam mediante a deteção de variações de nutrientes circulantes ou metabolitos intracelulares indicadores do metabolismo energético<sup>46</sup>. Estes eixos desempenham um papel preponderante na biologia do envelhecimento, tendo estreita ligação a aspetos como o stress oxidativo, a expressão dos genes, a inflamação e patologia vascular, a apoptose e a função mitocondrial. Por outro lado, a otimização do funcionamento do cérebro depende de um equilíbrio estreito entre macro e micronutrientes<sup>47</sup>, pelo que as necessidades dietéticas aplicadas a uma estratégia de promoção de um envelhecimento saudável, a nível cognitivo, terá necessariamente que enquadrar as necessidades individuais e aplicar-se numa perspetiva personalizada. O projeto AGA@4life concretiza esta abordagem multidisciplinar e personalizada de promoção de um envelhecimento saudável, focando-se no indivíduo, nas suas necessidades individuais, e correspondendo com planos de intervenção dirigidos no âmbito nutricional, da atividade física, entre outros. De facto, os resultados da implementação-piloto deste modelo de intervenção demonstraram benefícios significativos na função cognitiva das pessoas idosas, particularmente ao nível do controlo motor, velocidade de processamento, memória espacial de trabalho, aprendizagem e capacidade visuoespacial<sup>48</sup>. Estes resultados identificam o Modelo AGA@4life como um instrumento não-farmacológico eficaz na modulação positiva das trajetórias de declínio cognitivo na pessoa idosa, particularmente quando implementado numa abordagem personalizada com uma estrutura multicomponencial.

## Conclusões

A neurobiologia do envelhecimento delimita um declínio progressivo em determinadas dimensões cognitivas, tais como a velocidade de processamento, a memória, as funções

executivas, a aprendizagem, entre outras. Face ao potencial impacto destas modificações, torna-se imperativo o desenvolvimento de estratégias de intervenção que promovam ou preservem a cognição, como parte integrante de programas abrangentes de promoção de um envelhecimento saudável. A implementação de um programa de intervenção abrangente, como o preconizado no modelo AGA@4life, incorporando a atividade física, aconselhamento nutricional, promoção da interação social e estimulação cognitiva à medida das necessidades individuais, oferece uma oportunidade consistente e eficaz de modulação da trajetória de declínio funcional num sentido mais favorável. De facto, dados recentes suportam o modelo de intervenção AGA@4life como uma ferramenta não-farmacológica eficaz na modulação positiva da cognição em pessoas idosas, assentando numa abordagem personalizada e com uma estrutura multicomponencial, com benefícios demonstrados ao nível da velocidade de processamento e controlo motor, da memória, da aprendizagem<sup>48</sup>.

### **Key-Points**

- O declínio na função cognitiva no envelhecimento é um processo comum e extremamente heterogéneo;
- As alterações estruturais e funcionais que ocorrem no cérebro com o envelhecimento determinam a trajetória de declínio cognitivo;
- A implementação de estratégias de preservação ou promoção de uma boa função cognitiva no envelhecimento deverão ser assumidas como uma prioridade estratégia;
- Os programas de intervenção visando a proteção neurocognitiva deverão ser personalizados, multidisciplinares e sistemáticos;
- O Modelo AGA@4life é uma ferramenta não-farmacológica

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Number of people over 60 years set to double by 2015; major societal changes required. Media centre. News Release, World Health Organization, 2015.
2. Instituto Nacional de Estatística. Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia. Lisboa: INE; 2015.
3. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008; 451: 716-9.
3. Gilbert SF. *Developmental Biology*. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
4. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of aging*. 2001; 22: 347-8.
5. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*. 1998; 12: 95-114.
6. Raz N, Rodrigue KM, Head D, Kennedy KM, Acker JD. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology*. 2004; 62: 433-8.
7. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology*. 2009; 7: 65-74.
8. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of aging*. 2001; 22: 347-8.
9. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003; 23: 3295-301.
10. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging cell*. 2007; 6: 275-84.
11. Dumitriu D, Hao J, Hara Y, Kaufmann J, Janssen WG, Lou W, Rapp PR, Morrison JH. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *The Journal of Neuroscience*. 2010; 30(22): 7507-7515.
12. Navarro-Martinez R, Fernandez-Garrido J, Buigues C, Torralba-Martinez E, Martinez-Martinez M, Verdejo Y, Mascaros MC, Cauli O. Brain-derived neurotrophic factor correlates with functional and cognitive impairment in non-disabled older individuals. *Exp Gerontol*. 2015; 72: 129-1
13. Ryan MM, Guevremont D, Luxmanan C, Abraham WC, Williams JM. Aging alters long-term potentiation-related gene networks and impairs synaptic protein synthesis in the rat hippocampus.

Neurobiol Aging. 2015; 36: 1868-188

14. Johnson DA, Johnson JA. Nrf2-a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 2015; 88: 253-26
15. Hara Y, Punsoni M, Yuk F, Park CS, Janssen WG, Rapp PR, Morrison JH. Synaptic distributions of GluA2 and PKMzeta in the monkey dentate gyrus and their relationships with aging and memory. *Journal of Neuroscience.* 2012; 32(21): 7336-7344
16. Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience.* 2009; 32: 267-287
17. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology.* 2007; 130: 2837-44.
18. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain: a journal of neurology.* 2008; 131: 665-80.
19. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 1999; 56: 338-44.
20. Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, Meier E. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1992; 673: 260-9.
21. Rogalski E, Stebbins GT, Barnes CA, et al. Age-related changes in parahippocampal white matter integrity: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychologia.* 2012; 50: 1759-65.
22. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* 2010; 16: 754-60.
23. Haaland KY, Price L, Larue A. What does the WMS-III tell us about memory changes with normal aging? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* 2003; 9: 89-96.
24. Whiting, WL; Smith, AD. Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks. *Psychology and aging.* 1997; 12: 216-24.
25. Ronnlund M, Nyberg L, Backman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging.* 2005; 20: 3-18.
26. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews Neuroscience.* 2004; 5: 87-96.
27. Isingrini M, Taconnat L. Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue neurologique.*

2008; 164 (Suppl 3): S91-5.

28. Davis HP, Klebe KJ, Guinther PM, Schroder KB, Cornwell RE, James LE. Subjective organization, verbal learning, and forgetting across the life span: from 5 to 89. *Experimental aging research*. 2013; 39: 1-26.

29. Zacks RT, Hasher L, Li KZH. *The handbook of aging and cognition*. 2nd. Craik FI, Salthouse TA, editors. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2000. pp. 293-357. (Human memory).

30. Salthouse TA, Fristoe NM, Lineweaver TT, Coon VE. Aging of attention: does the ability to divide decline? *Memory & cognition*. 1995; 23: 59-71.

31. Carlson MC, Hasher L, Zacks RT, Connelly SL. Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychology and aging*. 1995; 10: 427-36. [PubMed: 8527063]

32. Carriere JS, Cheyne JA, Solman GJ, Smilek D. Age trends for failures of sustained attention. *Psychology and Aging*. 2010; 25(3): 569-574.

33. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: d7622.

34. Zec RF, Markwell SJ, Burkett NR, Larsen DL. A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 2005; 11: 716-26.

35. Weber M, Wu T, Hanson JE, Alam NM, Solanoy H, Ngu H, Lauffer BE, Lin HH, Dominguez SL, Reeder J, Tom J, Steiner P, Foreman O, Prusky GT, Searce-Levie K. Cognitive Deficits, Changes in Synaptic Function, and Brain Pathology in a Mouse Model of Normal Aging(1,2,3). *eNeuro*. 2015 Oct 15; 2(5)

36. Stokes MG. 'Activity-silent' working memory in prefrontal cortex: a dynamic coding framework. *Trends Cogn Sci*. 2015; 19: 394-40

37. Robbins T, James M, Owen A, Sahakian BJ, McInnes L, et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*. 1994; 5: 266-281.

38. Robbins T, James M, Owen A, Sahakian BJ, Lawrence AD, et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1998; 4: 474-490.

39. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, Morris JN, Rebok GW, Smith DM, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Willis SL. Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(18): 2271-2281.

40. Marioni RE, van den Hout A, Valenzuela MJ, et al. Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2012; 28: 223-30.
41. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet neurology*. 2004; 3: 343-53.
42. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England journal of medicine*. 2003; 348: 2508-16.
43. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9016924.
44. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, Yaffe K. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13; 173(9): 797-804.
45. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, Gach HM, Thompson PM, Ho AJ, Kuller LH. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010 Oct 19; 75(16): 1415-22.
46. Koubova J, Guarente L. How does calorie restriction work? *Genes Dev*. 2003; 17: 313-321.
47. Mallidou A, Cartie M. Nutritional habits and cognitive performance of older adults. *Nurs Manag (Harrow)*. 2015; 22: 27-34
48. Pereira T, Cipriano I, Costa T, Saraiva M, Martins A, in behalf of the AGA@4life Consortium. Exercise, ageing and cognitive function - effects of a personalized physical exercise program in the cognitive function of older adults. *Physiol Behav*. 2019 Jan 23; 202: 8-13.

