



Estudos revelam
como o cérebro
envelhece e
sugerem estratégias
para mantê-lo
saudável durante
toda a vida

RICARDO ZORZETTO

Pesquisas concluídas recentemente – e outras ainda em andamento – no Brasil e no exterior vêm permitindo conhecer em detalhes alguns dos fenômenos químicos e biológicos característicos do envelhecimento, em especial do cérebro e de outros órgãos do sistema nervoso central que controlam a forma como percebemos o mundo e interagimos com ele. Realizados com pessoas e animais saudáveis, vários desses trabalhos devem contribuir para que nos próximos anos se consiga definir com mais precisão a fronteira que separa as alterações típicas do envelhecimento natural daquelas que caracterizam o princípio de enfermidades neurodegenerativas aniquiladoras como o mal de Alzheimer, que atinge cerca de 5% das pessoas com mais de 60 anos e se torna mais e mais comum à medida que a idade avança. Segundo alguns especialistas, hoje essa fronteira estaria mais para uma larga faixa do que uma linha.

“Estabelecer o que é parte do envelhecimento saudável e estreitar essa fronteira talvez permita identificar mais cedo as pessoas vulneráveis a desenvolver essas doenças e tomar medidas para tentar frear o seu progresso”, afirma o psiquiatra Geraldo Busatto, coordenador do Laboratório de Neuroimagem Psiquiátrica da Universidade de São Paulo (USP), que vem investigando o processo natural de envelhecimento do cérebro.

Esse conhecimento, aliás, torna-se cada vez mais fundamental à medida que a população humana envelhece, a galope, nas diferentes regiões do planeta. A proporção de adultos com mais de 60 anos deve



Afiado até o fim

crescer continuamente ao longo deste século – de modo mais acelerado em sua primeira metade, segundo uma projeção publicada na revista *Nature* no início de 2008 – e passar de 10% da população mundial em 2000 para 22% em 2050 e 32% em 2100. No início do próximo século o Japão será praticamente uma nação de idosos: metade dos japoneses terá mais de 60 anos. No Brasil não será diferente. O índice de pessoas com mais de 60 anos deve triplicar até 2050, passando dos atuais 9% para 29%, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Em paralelo ao aumento da expectativa de vida, gastos públicos e privados devem crescer, uma vez que os idosos consomem mais recursos de saúde do que os mais jovens. Estimativas apresentadas anos atrás por James Lubitz em dois artigos no *New England Journal of Medicine* dão uma ideia de quanto custam alguns anos a mais de

vida nos Estados Unidos. Uma pessoa que morre aos 65 anos gasta com saúde no último ano de vida cerca de US\$ 31,2 mil. Quem vive mais 25 anos e chega aos 90 desembolsa US\$ 235,4 mil, a maior parte com atendimento médico e cuidados de enfermagem.

Nesse mundo mais grisalho, que exigirá uma revisão dos sistemas de aposentadoria e trabalho, quem deseja ver netos e bisnetos crescerem certamente pretende chegar ao final da vida em boa forma, tanto do ponto de vista físico como mental. Ainda que se esteja longe de qualquer espécie de pílula antienvelhecimento, a ciência pode ajudar as pessoas a completar 80 anos com boa saúde, mente afiada e muito tempo de vida pela frente, e a desfazer o retrato pouco atraente da velhice que Shakespeare, com a ironia habitual dos ingleses, traçou na comédia *As you like it*, escrita 400 anos atrás, quando poucos viviam muito além dos 30. De acordo

com a personagem Jacques, a sétima e última fase da vida seria uma segunda infância. Mas desprovida da vitalidade e do frescor desta e marcada pela perda: dos dentes, da visão, do paladar, da memória, enfim, de tudo.

Há oito anos as equipes de Busatto e de dois especialistas em epidemiologia da USP, o psiquiatra Paulo Rossi Menezes e a psicóloga Marcia Scazufca, iniciaram um levantamento em hospitais e unidades do serviço público de saúde e em clínicas privadas de uma área na região oeste da capital paulista habitada por cerca de 1,3 milhão de pessoas. Pretendiam identificar adultos que procuravam um serviço de saúde mental pela primeira vez com sinais de psicose, transtorno que provoca distorção na percepção da realidade, com o objetivo de obter imagens de seus cérebros e verificar se apresentavam alterações. Os pesquisadores também convidaram um vizinho sem problemas de saúde física

Aprendizagem remodela massa cinzenta

ao fundo

ou mental para participar do estudo e servir como parâmetro de comparação – em geral, vizinhos de bairro compartilham um ambiente físico semelhante e apresentam níveis socioeconômico e cultural muito próximos. Com um equipamento de ressonância nuclear magnética, o grupo da USP conseguiu imagens do cérebro de 89 pessoas saudáveis com idade entre 18 e 50 anos. Também produziu imagens de 102 homens e mulheres saudáveis na faixa etária dos 65 aos 75 anos, selecionados entre 2.072 pessoas que integraram outro estudo, feito em parceria com o psiquiatra Homero Vallada.

Essa amostra nos permite ter uma ideia mais aproximada de como é o envelhecimento cerebral na população brasileira, que tem uma história de vida muito diferente daquela da população europeia ou norte-americana”, afirma Busatto, um dos coordenadores da pesquisa. As análises iniciais desse trabalho começam a surgir agora na forma de artigos científicos, um publicado em março na *Neurobiology of Aging* e outro que deve sair em breve no *American Journal of Neuroradiology*, e de apresentações em dois congressos internacionais realizados no início de julho em Paris.

O que revelam? Muita coisa. Uma delas é que durante o envelhecimento natural o cérebro sofre uma considerável eliminação de células (neurônios) – há quem estime em 50 mil o número dessas células mortas por dia dos 20 aos 75 anos, totalizando uma perda de 10% do total com que nascemos –, mais acentuada na região que amadurece mais tarde: o córtex, uma camada de poucos milímetros de espessura que recobre externamente os dois hemisférios cerebrais. Como um regente de orquestra, o córtex cerebral coordena o processamento e o armazenamento de informações captadas pelos órgãos do sentido (visão, audição, paladar, tato e olfato), além dos movimentos. Nele estão concentrados os corpos celulares (a região central, onde está o núcleo ou centro de comando) da maior parte de nossos 100 bilhões de neurônios. Por sua coloração levemente acinzentada, o córtex, ao lado de áreas menores e mais internas do cérebro que também abrigam os corpos celulares dos neurônios, compõe o que se conhece como massa cinzenta.

A partir das imagens do cérebro dos indivíduos com idade entre 18 e 50 anos, Débora Terribilli e Maristela Schaufelberger calcularam o volume de massa cinzenta e também o de massa

branca, onde se concentram os prolongamentos (axônio) dos neurônios, responsáveis pela conexão de diferentes regiões do cérebro e de outros órgãos do sistema nervoso central. Elas notaram que as pessoas mais velhas de fato apresentavam uma redução mais acentuada da massa cinzenta, em especial em duas regiões do sistema nervoso central: o córtex pré-frontal direito e o hemisfério esquerdo do cerebelo – o volume de outras áreas cerebrais variou muito pouco. Situado na porção anterior do cérebro, logo acima dos olhos, o córtex pré-frontal é associado ao planejamento de ações, aos movimentos complexos e ao pensamento abstrato. No extremo oposto da cabeça, pouco acima da nuca, o cerebelo coordena a realização dos movimentos (em particular movimentos finos como passar uma linha pelo buraco de uma agulha), além de desempenhar um papel importante na aquisição da memória, na atenção, no controle dos impulsos e na percepção de informações do ambiente.

Busatto esperava mesmo verificar alguma redução de massa cinzenta em algumas regiões, já que, depois de completar a sua formação no final da infância, o cérebro e outros órgãos do sistema nervoso central começam a encolher lenta e progressivamente, sem que isso represente danos relevantes ou alguma enfermidade. O mais intrigante, porém, foi que essa perda de massa cinzenta não ocorreu de forma homogênea o córtex pré-frontal e o cerebelo.

Dois fenômenos biológicos parecem explicar esse achado. Um deles é o amadurecimento tardio do córtex, que provoca a eliminação das conexões (sinapses) entre neurônios não utilizadas, chamada pelos especialistas de poda sináptica. Como os cabos de uma central telefônica que são recolhidos, a poda sináptica interrompe a comunicação entre essas células. Mas pode ser acompanhada da criação de novas conexões e até mesmo da formação de neurônios novos (neurogênese), o que



AGLIBERTO LIMA/AGÊNCIA ESTADO/AE

ao longo da vida



Em plena atividade: Tomie Ohtake, a artista plástica de 96 anos, e o arquiteto Oscar Niemeyer, de 102

ERNESTO RODRIGUES/AGÊNCIA ESTADO/AE

pode fazer o volume de massa cinzenta variar. A segunda transformação, geralmente observada até a terceira ou quarta década de vida, é a continuação do crescimento de uma camada protetora de mielina envolvendo o axônio, que acelera a transmissão dos impulsos nervosos, e influencia o cálculo do volume relativo da massa cinzenta. “Apenas parte da perda que vimos se deve à morte de neurônios”, explica Busatto.

Do final da adolescência até a idade madura, a redução de massa cinzenta foi mais rápida e intensa entre os homens do que entre as mulheres. Esse resultado, detalhado pelo grupo da USP no artigo da *Neurobiology of Aging*, coincide com o de um estudo realizado no Japão e que deve ser publicado nos próximos meses pela mesma revista. No Instituto de Desenvolvimento, Envelhecimento e Câncer da Universidade Tohoku, a equipe de Yasuyuki Taki acompanhou por seis anos 381 moradores de Sendai que

tinham de 28 a 87 anos. Imagens realizadas no início e no final da pesquisa mostraram o declínio mais acelerado de massa cinzenta na população masculina. Embora nos homens o volume desse tecido seja cerca de 10% maior do que nas mulheres – em média, 673 mililitros ante 606 mililitros –, eles perdem massa cinzenta mais rapidamente da terceira até a oitava década de vida. No final do experimento, o volume médio masculino era 640 mililitros e o feminino 589 mililitros.

Novamente, duas razões parecem justificar esse declínio mais acentuado nos homens. Em primeiro lugar, eles são mais propensos a desenvolver problemas cardiovasculares, que reduzem o fluxo sanguíneo cerebral e aumentam a morte de neurônios. Além disso, até por volta dos 50 anos as mulheres estão naturalmente mais protegidas. Por mecanismos ainda não muito claros, os hormônios femininos, entre eles o estrogênio, parecem reduzir a morte de células cerebrais.

À medida que o tempo avança e o vigor físico diminui, ocorre uma mudança importante no padrão de perda da massa cinzenta cerebral. A diminuição no número de neurônios – antes restrita a algumas áreas do córtex, região do sistema nervoso muito jovem do ponto de vista evolutivo, que começou a se desenvolver há 60 milhões de anos com o surgimento dos primatas – passa a atingir também, de modo acelerado, uma porção mais interna e primitiva do cérebro: o sistema límbico, que abriga uma estrutura em forma de cavalo-marinho chamada hipocampo, associado à aprendizagem, à memorização de fatos recentes e à fixação de memórias antigas.

Dos 70 anos em diante, os homens apresentaram uma perda de neurônios mais acentuada no hipocampo do que em outras áreas do cérebro, constatou Pedro Curiati ao analisar imagens do sistema nervoso central de 102 idosos saudáveis. Nas mulheres observou-se um declínio acelerado de massa cinzenta em todo o cérebro a partir dos 70 anos. “Analisados em conjunto, esses dados ajudam a compreender algumas das alterações clínicas que os idosos saudáveis apresentam, como dificuldade maior de aprender tarefas novas ou de criar novas memórias”, afirma a psiquiatra Tânia Ferraz Alves, uma das autoras da pesquisa.

Até faz sentido que a perda mais acelerada de neurônios no envelhecimento normal comece no córtex fron-

tal e se prolongue por mais tempo nessa região. “O córtex é formado por bilhões e bilhões de células, o que lhe garante uma reserva fisiológica, pois muitas delas têm função redundante, enquanto o hipocampo só tem algumas centenas de milhares de neurônios”, comenta o neurologista Fernando Cendes, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), um dos coordenadores da Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (CInAPCe), financiado pela FAPESP.

Por meio de um teste de memorização de palavras e exames de imagens, Cendes e os neurologistas Benito Damasceno e Marcio Balthazar avaliaram a memória e a integridade do cérebro de 47 pessoas com mais de 50 anos (16 saudáveis, 15 com comprometimento cognitivo leve e 17 com Alzheimer em fase inicial). Tanto os indivíduos com comprometimento cognitivo leve como aqueles com Alzheimer apresentaram redução de massa cinzenta em duas áreas do sistema límbico – o hipocampo e os núcleos talâmicos –, em comparação com as pessoas saudáveis. A principal diferença, segundo Balthazar, estava na quantidade de neurônios perdidos, mais elevada em quem tinha Alzheimer. Outra distinção marcante: as pessoas com Alzheimer também apresentam algum nível de perda de massa branca, segundo dados publicados em 2009 no *European Journal of Neurology*.

Tão importante quanto localizar e medir a perda de massa cinzenta é saber o que a provoca. Recentemen-

te dois grupos paulistas encontraram algumas pistas de alterações bioquímicas que se tornam comuns com o envelhecimento e desencadeiam a morte celular – o que pode explicar, ao menos em parte, a perda de neurônios observada nos idosos.

Anos atrás Elisa Kawamoto e Cristoforo Scavone, do Laboratório de Neurofarmacologia Molecular da USP, procuraram Tania Marcourakis e Ricardo Nitri, estudioso do mal de Alzheimer, para propor uma colaboração: pretendiam estudar pessoas com a enfermidade à procura de alguma característica especial que pudesse ser usada como marcador biológico da doença, que até hoje só é confirmada após a morte por meio da autópsia. Trabalhos publicados à época sugeriam que o Alzheimer, que leva à perda progressiva da memória e da capacidade de realizar funções essenciais à vida como se alimentar, afetaria todo o organismo, e não apenas o sistema nervoso central.

Ao analisar a atividade das proteínas de dois tipos de células do sangue (hemácias e plaquetas), Elisa e Scavone descobriram uma alteração importante. Quem tinha Alzheimer produzia óxido nítrico em níveis bem superiores ao normal. Extremamente versátil, o óxido nítrico é um composto essencial à vida que funciona como neurotransmissor no sistema nervoso central. Em excesso, porém, mata as células – o óxido nítrico gera moléculas chamadas radicais livres,



Sem perder a linha: idosos e crianças na passarela de Ronaldo Fraga na São Paulo Fashion Week

ALEXANDRE SCHNEIDER/FOLHA IMAGEM

que danificam as proteínas celulares. Faltava verificar se a produção exagerada desse composto era exclusiva do Alzheimer ou uma característica do envelhecimento.

De volta ao laboratório, Scavone e Elisa realizaram testes com ratos com idades variando de 6 a 24 meses, o que, em uma comparação grosseira, corresponderia em humanos a uma faixa etária que vai do final da adolescência até os 85 anos. Desta vez encontraram produção aumentada de óxido nítrico tanto nas células sanguíneas quanto em neurônios do córtex pré-frontal dos animais idosos. Era um sinal de que o desequilíbrio bioquímico deveria surgir com o envelhecimento.

E havia mais. Já se sabia que os neurônios do córtex cerebral eram muito mais suscetíveis aos danos que surgem no Alzheimer do que os neurônios do cerebelo. Mas não se tinha ideia de qual fator conferia essa resistência. Elisa descobriu que as células do cerebelo produzem níveis mais altos de uma proteína que auxilia a preservação e estimula a proliferação dos neurônios: o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). As taxas de BDNF também eram mais elevadas no córtex de ratos jovens do que no de ratos idosos. “Com a diminuição da produção desse composto neuroprotetor e o aumento da geração de radicais livres, a célula não resiste”, diz Elisa, que atualmente pesquisa no Instituto Nacional do Envelhecimento dos Estados Unidos a capacidade de compostos naturais como a curcumina combaterem os radicais livres.

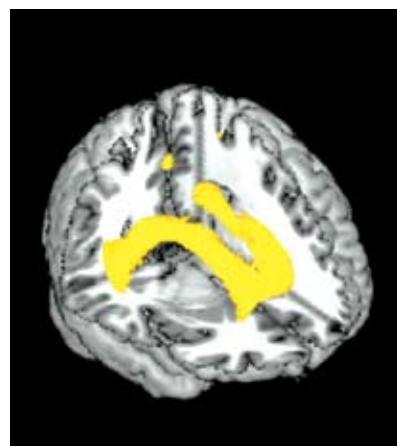
Estudando a causa da morte de neurônios de ratos idosos, as farmacologistas Soraya Smaili e Guiomar Lopes, da Universidade Federal de São Paulo, viram que a elevação dos níveis de radicais livres no interior do cérebro danifica a membrana de uma das organelas mais importantes da célula, a mitocôndria, que transforma o açúcar (glicose) disponível no sangue em energia. Com a membrana alterada, a mitocôndria libera proteínas que desencadeiam a morte celular. “O envelhecimento parece produzir uma série de alterações que, isoladamente, não causam disfunção celular, mas, em conjunto, matam as células”, diz Soraya.

Enquanto não surge – se é que surgirá – um tratamento para minimizar os efeitos do envelhecimento sobre o cérebro, quem pretende chegar bem ao final da vida dispõe de algumas alternativas ao alcance de todos. Uma é a prática de exercícios físicos. Estudos com animais já mostraram que manter o corpo em movimento melhora o fluxo sanguíneo e a oxigenação do cérebro e estimula a produção de neurônios. Em testes com idosos, Arthur Kramer, da Universidade de Illinois, constatou que atividades aeróbicas, como caminhadas, melhoram o funcionamento do córtex, o desempenho em tarefas cognitivas e promovem o crescimento do hipocampo. “Quem não se exercita sempre pode começar”, diz Andréa Deslandes, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, autora de uma análise sobre os mecanismos pelos quais o exercício pode retardar o envelhecimento.

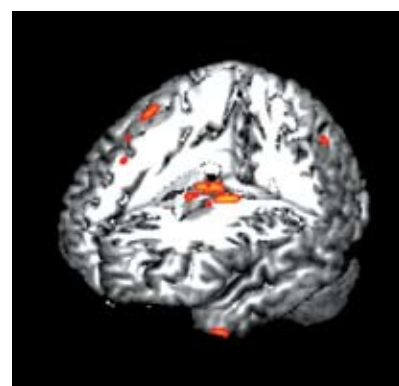
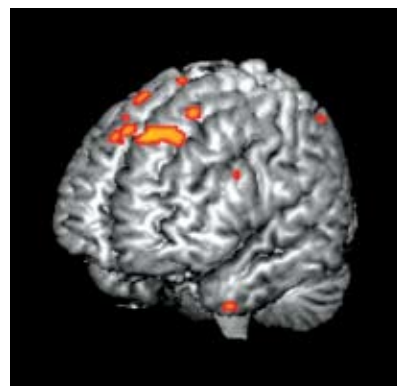
Quem não sai da cadeira sequer para alcançar o controle da tevê tem outra saída: manter-se intelectualmente ativo. Investigando o cérebro de pessoas que morreram com mais de 80 anos e aparentavam ser saudáveis do ponto de vista neurológico, Ricardo Nitrini, da USP, descobriu que uma em cada quatro idosos apresentava as lesões típicas do Alzheimer. “O que explica porque essas pessoas estavam bem é o alto grau de escolaridade e o nível intelectual elevado”, afirma. Atividades que exigem esforço mental, como planejar o caminho mais rápido na feira, fazer palavras cruzadas ou ler, ajudam. Na opinião do neurocientista Iván Izquierdo, especialista em memória, a leitura é a melhor maneira de manter as sinapses ativas. “Quando alguém lê usa vários tipos de memória”, disse Izquierdo em uma entrevista anos atrás. “Quem não pode ou não sabe ler deve pedir a alguém que leia para ele. Assim usa a memória auditiva.” ■

► Artigos científicos

1. TERRIBILLI, D. *et al.* Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. **Neurobiology of Aging**. No prelo.
2. TAKI, Y. *et al.* A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. **Neurobiology of Aging**. No prelo.



Em amarelo: áreas do cérebro em que há perda de massa branca no Alzheimer



Em vermelho: redução de massa cinzenta no córtex (*alto*) e no sistema límbico (*acima*) no Alzheimer