

ENVELHECIMENTO CEREBRAL, NA PERSPETIVA DAS NEUROCIÊNCIAS COGNITIVAS DO ENVELHECIMENTO

*Maria Vânia Silva Nunes**

Resumo: Começaremos este artigo por enquadrar sinteticamente a necessidade de estudar o envelhecimento cerebral, revendo de seguida as principais alterações associadas ao envelhecimento cerebral com expressão ao nível cognitivo. Discutiremos depois fatores que podem mediar a manifestação cognitiva das alterações ao nível cerebral, bem como intervenções que podem promover um melhor envelhecimento.

Com o aumento da esperança de vida tem-se tornado uma questão primordial perceber o impacto que o envelhecimento tem sobre os diferentes sistemas do nosso organismo, bem como sobre o nosso funcionamento psicológico, social entre outros. À necessidade de compreender e descrever os efeitos do envelhecimento, quer normal quer patológico, associa-se a necessidade de perceber quais os principais determinantes para um envelhecimento saudável bem como os mecanismos de prevenção e de intervenção mais eficazes. As respostas a estas questões, ainda longe de estarem claras, irão ajudar a lidar com o impacto do aumento da esperança de vida, quer ao nível dos sistemas sociais, quer ao nível dos sistemas de saúde, quer ao nível do próprio indivíduo.

Neste contexto, a questão do envelhecimento cerebral, é de extraordinária relevância na medida em que o sistema nervoso é particularmente vulnerável aos efeitos do envelhecimento como é atestado, entre outros aspectos, pela elevada prevalência de doenças neurodegenerativas. Num estudo de revisão recente, Prince et al. 2013 estimaram que 35.6 milhões de pessoas viviam com demência no mundo em 2010, sendo apontado pelos autores que se espera que os números quase dobrem nos 20 anos

* Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – Universidade Católica Portuguesa

seguintes, passando para 65.7 milhões em 2030 para 115.4 milhões em 2050. Na mesma projeção alertam-nos também para o facto de que vai aumentar a percentagem de pessoas com demência originárias de países com rendimento médio ou baixo e, por isso, com recursos relativamente escassos para lidar com esta situação. Com números mais ou menos precisos, este cenário é bem conhecido e, já em 2012, a OMS em conjunto com a Alzheimer's Disease International, lançou um relatório considerando a demência uma prioridade de saúde pública e uma das maiores preocupações das nações desenvolvidas, sendo muito frequentemente referida com um dos maiores problemas associados ao envelhecimento da população. De facto, o aumento da duração da vida parece ser o principal determinante da nossa vulnerabilidade às perturbações neurodegenerativas, mesmo relativamente a outras espécies. Por exemplo, para Chen X. et al (2013), os humanos são vulneráveis às perturbações neurodegenerativas, graças ao seu maior *span* de vida, que fornece mais tempo para a substância branca se deteriorar antes da morte, tornando-se alguns efeitos de envelhecimento neurológico exacerbados na nossa espécie. Não queremos com isto dizer que os outros sistemas não sejam susceptíveis, sendo hoje consensual que o envelhecimento afeta diferentes dimensões e domínios do individuo, mas de facto, os efeitos do envelhecimento neurológico, pelo seu impacto a nível cognitivo e comportamental, assumem uma enorme relevância. As doenças neurodegenerativas são um caso extremo, mas mesmo no envelhecimento dito normal, é possível encontrar alterações a nível cognitivo e comportamental, decorrentes do envelhecimento cerebral. Quando olhamos para o cérebro de uma pessoa jovem e de uma pessoa idosa existem múltiplas diferenças e a múltiplos níveis (Raz, 2005) o que implica que diferentes metodologias têm de ser usadas para capturar as diferenças nesses níveis distintos.

De fato, no estudo do envelhecimento cerebral, as metodologias utilizadas, bem como os quadros conceptuais enquadradores, são de importância crucial na medida em que determinam o que conseguimos observar e, também desse modo, o que é valorizado num determinado momento. Para além do envelhecimento cerebral de *per si*, o que assume relevância é a sua relação com o envelhecimento cognitivo e com as alterações comportamentais. Como veremos adiante, esta relação está longe de ser linear, mas é hoje amplamente investigada, constituindo o objeto de estudo da Neurociência Cognitiva do Envelhecimento.

Aproximadamente até aos anos 80 do século passado, a maiorias das teorias desenvolvimentistas oriundas da Psicologia consideravam o pro-

cesso de desenvolvimento propriamente dito, concluído na adolescência, seguindo-se um *plateau* e depois um período de declínio.

Ao nível do envelhecimento cerebral, uma abordagem que teve muita relevância foi a da valorização da perda neuronal. A diminuição generalizada e maciça do número de neurónios foi, durante muito tempo, uma característica valorizada no processo de envelhecimento cerebral compatível com a visão do envelhecimento como declínio generalizado, mas sabe-se já desde há algum tempo que este foi um aspecto inflacionado, sendo hoje considerado que não é este o processo que melhor caracteriza o envelhecimento cerebral. Alterações estruturais associadas ao envelhecimento são observáveis por inspecção visual, nomeadamente *post mortem*. De fato, comparando cérebros de adultos jovens e de adultos idosos, é possível observar um declínio no peso e no volume cerebral. O aparecimento das técnicas de imagiologia, inicialmente com a tomografia computadorizada e depois com a ressonância, ao permitirem a observação *in vivo* permitiram documentar bem as alterações estruturais associadas ao processo de envelhecimento.

São hoje associadas ao envelhecimento atrofia cerebral, expansão ventricular (os ventrículos são cavidades no nosso cérebro, onde se produz e circula o líquido cefalo-raquidiano e que alargam com o envelhecimento) e alargamento dos sulcos cerebrais (pequenas depressões na superfície cerebral e que também alargam com o envelhecimento), entre outras alterações ao nível dos tecidos cerebrais e dos sistemas de neurotransmissão, da vascularização, etc. As mudanças estruturais estão hoje relativamente bem documentadas, e sabemos que o processo de envelhecimento, tal como não afeta uniformemente todos os sistemas, também não afeta de forma uniforme todas as estruturas e tecidos.

Este aspeto que se pode considerar de envelhecimento diferencial é muito relevante. Porque a atividade cognitiva está relacionada com o funcionamento cerebral, e também ela não declina uniformemente, a compreensão do envelhecimento cerebral torna-se de importância primordial para a perceber. Consequentemente as áreas que são associadas a aspetos cognitivos específicos que se sabe declinarem no envelhecimento, têm sido alvo de particular interesse. São o caso do córtex pré-frontal (parte mais anterior do nosso cérebro) e da sua relação com o funcionamento executivo, o hipocampo (estrutura localizada na parte interna do lobo temporal e assim designada pela sua semelhança com um cavalo marinho) e da sua relação com a memória, ou da substância branca (um dos tecidos que constitui o nosso cérebro, rico em gordura, e que apresenta

uma cor esbranquiçada) e da sua relação com a velocidade de processamento. Debruçar-nos-emos um pouco mais detalhadamente sobre cada um deles.

O córtex pré-frontal em termos volumétricos, é uma região particularmente vulnerável aos efeitos do envelhecimento, o que é compatível com as alterações ao nível de processamento executivo e de mecanismos inibitórios, frequentemente associadas ao envelhecimento (ver Head et al., 2009 para discussão dos mecanismos pré frontais, subjacentes as alterações associadas à idade no desempenho no Wisconsin Card Sorting Test, nomeadamente na perserveração). De uma forma sintética, quando considerada uma análise volumétrica, o córtex pré-frontal aparece como a região mais vulnerável ao envelhecimento, no extremo do continuum aparece o lobo occipital, particularmente as áreas occipitais como sendo razoavelmente resistente ao efeitos da senescência (Raz, 2005), de acordo com um gradiente de deterioração antero-posterior, isto é da frente para trás, numa lógica de *last in-first out*, sugerindo que o que se desenvolve em último lugar é a primeira coisa a perder-se. Também Jernigan et al. (2001), num estudo de ressonância com participantes normais, constataram que o lobo frontal era desproporcionadamente afetado por perda de volume cortical e alterações na substância branca.

Por outro lado, considera-se que podem existir, diversas outras diferenças a outros níveis, nomeadamente a nível neurobiológico, e que não se traduzem forçosamente em alterações a nível estrutural. De facto, o estudo de características neurobiológicas, tem assumido grande relevância e técnicas mais recentes têm permitido, em modelos animais, ultrapassar a questão volumétrica e chegar a um enorme detalhe. Sabe-se por exemplo que no córtex pré-frontal existem sub-tipos de espinhas dendríticas mais vulneráveis ao processo de envelhecimento do que outras (Hara et al. 2014). As espinhas dendríticas são pequenas saliências nas membranas das dendrites (parte dos neurónios que recebem informação de outros neurónios). A existência deste nível de detalhe não tem ainda tradução imediata ao nível das implicações no comportamento e na cognição. Em nossa opinião, os constructos cognitivos, não estão a progredir de modo a serem capazes de nos ajudar a enquadrar os achados ao nível neurobiológico, com a mesma fluidez com que acontecia para os achados volumétricos. Ficamos no entanto alerta, de forma muito clara, para a necessidade de considerar diferentes metodologias, concomitantemente utilizadas, e conceptualmente integradas, para a compreensão das alterações associadas ao processo de envelhecimento.

Outra região que assume uma imensa relevância ao nível do envelhecimento cerebral é a região temporal, particularmente o lobo temporal interno. A região temporal, incluindo naturalmente o hipocampo, mas também o córtex entorrinal, têm sido objeto de grande interesse, pelo seu envolvimento na formação de novas memórias explícitas, um aspeto que está prejudicado quer nas demências, de uma forma especialmente dramática, mas também no envelhecimento normal. No estudo de ressonância já referido de Jernigan et al. (2001), a perda de substância cinzenta no hipocampo associada à idade, é maior do que em qualquer outra região do cérebro.

Uma das questões importantes quando se fala de envelhecimento cerebral é a de que não é linear fazer a distinção entre envelhecimento normal e envelhecimento patológico, particularmente com a doença de Alzheimer, na medida em que muitas das alterações, estruturais e fisiopatológicas, são comuns às duas situações. A existência de situações sub-clínicas ou de entidades nosológicas intermédias, como o défice cognitivo ligeiro, que podem ou não evoluir para doença de Alzheimer são, de algum modo, reveladoras, da dificuldade de diferenciar de forma clara as situações de normalidade e patologia no envelhecimento. É já há algum tempo sugerido que a ressonância pode ter algum potencial para identificar precocemente a doença da Alzheimer, isto é, mesmo antes da manifestação de qualquer sintoma. A capacidade de o fazer, permitiria desejavelmente uma intervenção precoce que mitigasse e lentificasse o processo degenerativo, pelo que são múltiplos os trabalhos que o procuram. Num trabalho recente Bakkour et al. (2013), salientam que, quer no envelhecimento normal quer no envelhecimento patológico, nomeadamente na Doença de Alzheimer, encontramos atrofia cortical, no entanto o padrão de atrofia cortical parece ser diferente consoante o estado cognitivo. Utilizando ressonância magnética mostra-se que os processos de envelhecimento normal e patológico têm uns aspetos distintos e outros parcialmente sobreponíveis. Um outro aspeto importante é a relação que encontram entre a atrofia em regiões específicas e a performance cognitiva. Não nos vamos alongar sobre a diferenciação entre envelhecimento normal e demência, salientaríamos só que um fator diferenciador precoce que fosse identificado de forma inequívoca, seria de extrema importância.

Relativamente à substância branca, com as metodologias mais estruturais, ficou claro que existem alterações volumétricas, embora a relação das alterações da substância branca com as alterações cognitivas não

tenha ficado clarificada. Os achados parecem ser influenciados, entre outros aspectos, pela idade das pessoas integradas nos estudos ou pela inclusão de pessoas com patologias cardiovasculares, aumentando naturalmente o declínio da substância branca com a integração de pessoas muito idosas no grupo dos idosos e com patologias cardiovasculares (ver Raz, 2004 e Raz, 2005). De fato parece estar estabelecido que as perdas de substância branca aceleram com a idade (Salat et al. 2009), não apresentando um padrão de declínio linear.

O aparecimento do Diffusion Tensor Imaging (que permite avaliar a integridade das conexões) têm enfatizado a importância das alterações da conectividade cortical para os défices cognitivos associados à idade e permitiu ser mais específico na procura destas relações, tendo clarificado que existem efeitos diferenciados na cognição consoante a variação na integridade da substância branca a nível regional, o que reforça a noção de que o processo de envelhecimento é diferencial sendo pouco provável que exista apenas uma causa de envelhecimento (Kennedy e Raz, 2009).

A lógica subjacente é a de qualquer processo cognitivo é o resultado de um processamento que ocorre em múltiplas regiões do cérebro. Na medida em que a comunicação entre essas zonas é crucialmente dependente da substância branca, que funciona como os cabos de ligação no nosso cérebro, deverá ser afectada por alterações na sua integridade. As técnicas mais atuais permitem já procurar os tratos de substância branca específicos e não apenas considerar uma abordagem global, sendo sentida a necessidade de melhorar a definição de alguns aspetos de funcionamento cognitivo. A conectividade é atualmente um foco de interesse, não sendo esperado que, à semelhança do que se encontrava para as alterações estruturais, se encontrem alterações uniformes, revelando que mesmo quando a idade se associa a uma maior conectividade, por exemplo nas conexões curtas dentro dos lobos frontais, parietais e occipitais (Sal-lonch et al. 2014), as interpretações não são lineares, aparecendo estes *clusters* negativamente associados à performance mnésica.

Apesar destes e vários outros estudos com ressonância magnética terem possibilitado a identificação das áreas mais vulneráveis ao processo de envelhecimento, bem como das que lhe resistem melhor, existem muitos aspetos, nomeadamente de natureza metodológica, que têm tornado difícil uma compreensão plena das alterações estruturais associadas ao envelhecimento e consequentemente da sua relação com a cognição e

o comportamento. Existem dificuldades de interpretação decorrentes, entre outras coisas de diferentes critérios de inclusão dos participantes nos estudos, efeitos *cohort*, diferenças de protocolos, definições de áreas de interesse, métodos de análise etc.

Ainda na lógica da valorização de uma abordagem neurobiológica é importante referir que o estudo das células gliais (células que juntamente com os neurónios fazem parte do sistema nervoso, sendo as mais abundantes) tem vindo a assumir uma importância crescente. Até há relativamente pouco tempo só eram atribuídas às células gliais funções de “ajudantes” dos neurónios. Foi sugerido que os astrócitos (células gliais mais abundantes em forma de estrela envolvidas em múltiplas e complexas funções) desencadeiam os principais processos moleculares que levam ao envelhecimento cerebral (Nagelhus et al. 2014).

De um forma geral, podemos considerar que estão relativamente bem identificadas as mudanças associadas ao processo de envelhecimento cerebral. A aparência geral de um cérebro envelhecido é caracterizada por atrofia, apesar disso esta é diferencial. Este carácter diferencial é coerente com o impacto diferencial ao nível da cognição.

Apesar disso, é necessário salientar que, sendo genericamente coerente, o impacto ao nível da cognição nem sempre é imediato ou directo. Um dos constructos com mais impacto para explicar o porquê desta dissociação foi a proposta de Reserva Cognitiva de Stern (2002), numa tentativa de enquadrar a disjunção entre o grau de patologia cerebral e de manifestação funcional de patologia ou lesão. Este constructo pretende explicar como é que as diferenças individuais nas redes neurais e no processamento cognitivo, podem estar subjacentes a diferentes formas de lidar com a patologia ou lesão cerebral. A avaliação deste constructo não é linear, apesar de existirem já diversos instrumentos de medida da reserva cognitiva, fundamentalmente baseados nos indicadores identificados por Stern numa revisão do conceito baseada em evidência epidemiológica. A educação, o rendimento, a actividade ocupacional e as atividades de lazer parecem ser factores cruciais para o desenvolvimento da reserva cognitiva. A perspectiva da reserva permite também enquadrar uma perspectiva *Long Life Span* (Baltes, 1987), diferente das antigas perspectivas do envelhecimento como uma fase. Como salientam Brickman et al. 2011 “*From a lifespan perspective, reserve can be thought of as an accumulation of experiences and exposures that may moderate the relationship between brain damage and its clinical expression*”. Estes autores foram estudar especificamente a

relação entre a reserva cognitiva e as alterações da substância branca associadas ao envelhecimento, tendo concluído que os que têm maior reserva são capazes de tolerar mais patologia do que os que têm menor reserva, e que esta ajuda a mitigar o impacto das alterações da substância branca no funcionamento cognitivo. Na prática, para qualquer nível de funcionamento cognitivo, os indivíduos com maior reserva, suportam mais alterações.

Um nosso trabalho prévio com Magnetoencefalografia (uma técnica que permite registar os campos magnéticos associados às correntes eléctricas no nosso cérebro), encontrou resultados que corroboram esta influência da reserva cognitiva, com o grupo com baixa reserva cognitiva a precisar de activações mais intensas para manter o mesmo nível de desempenho na tarefa, o que interpretámos como reflectindo uma dificuldade acrescida na realização da mesma (Silva Nunes et al., 2009).

A perspetiva *long life span* é também interessante porque abre as portas a que na idade adulta, ou mesmo na pessoa idosa, actividades estimulantes possam moderar a associação entre a alteração/patologia e a sua expressão. Nesse sentido ganha maior relevância que o envelhecimento possa ser manipulado e influenciado por múltiplas variáveis. De fato embora o envelhecimento seja inevitável, existindo fatores biológicos que o constroem, estes estão sempre em interação com fatores exógenos ou extrínsecos.

Nesse sentido ganham muita relevância todos os trabalhos que se possam fazer no sentido de intervir para minorar os efeitos, concretamente do envelhecimento cerebral. Os efeitos do exercício físico carecem ainda de mais investigação mas parecem ser um aspeto promissor na medida em parecem melhorar o declínio no fluxo sanguíneo cerebral associado à idade, havendo alguns estudos que mostram que isso tem impacto na cognição, embora ainda não esteja clara a relação entre estes fatores. É hoje considerado que o efeito do exercício físico pode ser maximizado pela actividade cognitiva concomitante, parecendo que os efeitos do exercício físico são maximizados quando a actividade física incorpora desafios cognitivos. Num trabalho recente de revisão sobre intervenção cognitiva e intervenção física, os autores chegam à mesma conclusão (Bamidis et al, 2014).

As intervenções cognitivas, usualmente em contexto clínico ou experimental controlado têm demonstrado ter resultados no sentido de conseguir que as pessoas idosas normais tenham melhores resultados nas tarefas, mas não tem sido fácil assegurar a sua transferência para situa-

ções de vida real. Acreditamos que será necessária uma aproximação ao contexto real de vida das pessoas (Silva Nunes et al., 2014).

Os ácidos gordos também têm sido estudados, na medida em que parecem ser essenciais para manter a integridade estrutural do cérebro. As investigações nutricionais parecem indicar que as dietas comuns não garantem um aporte adequado de ómega 3, bem como que este ajuda o cérebro a modificar vários processos, nomeadamente a resposta ao stress, a neurotransmissão glutamatérgica, que particularmente no hipocampo está associada à formação de novas memórias, entre outras, sugerindo um papel protector do ómega 3 na deterioração cerebral (Denis et al. 2013).

Para promovermos a vida com autonomia e a participação social, cívica e familiar de cada pessoa idosa existe a necessidade de percebermos quais os factores que promovem o seu envelhecimento activo e de validarmos as intervenções que realizarmos, o que se reveste de inúmeras dificuldades. Como salienta Raz (2005), embora possamos identificar características comuns no envelhecimento cerebral, não existem dois cérebros de pessoas idosas que sejam iguais, porque embora no envelhecimento cerebral estejamos a discutir a biologia de um órgão, é única a pessoa que o tem.

Os desafios são múltiplos, concretos e urgentes, mas nunca podem ser transformados em problemas. Envelhecer é uma conquista.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKKOUR A., John C. MORRIS, David A. WOLK, BRADFORD C. DICKERSON (2013) The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition *NeuroImage, Volume 76, 1, 332-344.*
- BALTES P. (1987) Theoretical Propositions of Life-Span Developmental Psychology: On the Dynamics Between Growth and Decline *Developmental Psychology, Vol. 2.1, No. 5, 611-626.*
- BAMIDIS P. D., VIVAS A. B, STYLIADIS C., FRANTZIDIS C., KLADOS M., SCHLEE W., SIOUNTAS A., PAPAGEORGIU, S. G (2014) A review of physical and cognitive interventions in aging in *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Applied Neuroscience: Models, methods, theories, reviews. A Society of Applied Neuroscience (SAN) special issue.44, 206-220.*
- BRICKMAN A. M, SIEDLECKI K. L, MURASKIN J., MANLY, J. J., LUCHSINGER J. A., Yeung L. K, BROWN T. R., DECARLI C., STERN Y. (2011) White matter hyperin-

- tensities and cognition: Testing the reserve hypothesis *Neurobiology of Aging*, 32, 9, 1588-1598.
- CHEN X¹, ERRANGI B, LI L, GLASSER MF, WESTLYE LT, FJELL AM, WALHOVD KB, HU X, HERNDON JG, PREUSS TM, RILLING JK. (2013) Brain aging in humans, chimpanzees (Pan troglodytes), and rhesus macaques (Macaca mulatta): magnetic resonance imaging studies of macro- and microstructural changes. *Neurobiol Aging*. 34(10):2248-60.
- DENIS, I., POTIER, B., VANCASSEL, S., HEBERDEN, C., LAVIALLE, M. (2013) Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: Body of evidence and possible mechanisms, *Ageing Research Reviews*, 12, Issue 2, 579-594.
- HEAD, D., KENNEDY, K. M., RODRIGUE, K. M., RAZ, N. (2009) Age differences in perseveration: Cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 47: 1200-1203.
- JERNIGAN, T. L., ARCHIBALD, S. L., FENNEMA-NOTESTINE, C., GAMST, A. C., STOUT, J. C., BONNER, J., HESSELINK, J. R., 2001. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol. Aging* 22, 581-594.
- KENNEDY, K. & RAZ, N. (2009) Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed *Neuropsychologia*, 47, 3, 916-927.
- NAGELHUS, E. A., AMIRY-MOGHADDAM, M., BERGERSEN, L. H., BJAALIE J. G., ERIKSSON, J., GUNDERSEN, V., LEERGAARD, T., MORTH, J. P, STORM-MATHISEN, J., TORP, R., WALHOVD, K. B., TØNJUM, T. (2013) The glia doctrine: Addressing the role of glial cells in healthy brain ageing Mechanisms of Ageing and Development Volume 134, 10, 449-459.
- PRINCE, M., BRYCE, R., ALBANESE, E., WIMO, A., RIBEIRO, W., FERRI, C. P. (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*; 9:63-75.
- RAZ, N. (2004) The aging brain: structural changes and their implications for cognitive aging in *New Frontiers in Cognitive Aging* Eds. Dixon R.A. Backman L., N. Lars-Goran, Oxford University Press.
- RAZ, N. (2005) The aging brain observed in vivo: Differential changes and their modifiers in *Cognitive Neuroscience of Aging* Eds. Cabeza, Nyberg & Park, Oxford University Press, New York.
- SALA-LLONCH, R., JUNQUÉ, C., ARENAZA-URQUIJO, E., VIDAL-PIÑEIRO, D., VALLS-PEDRET, C., PALACIOS, E., DOMÈNECH, S., SALVÀ, A.; BARGALLÓ, N., BARTRES-FAZ, D. (2014), Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging *Neurobiology of Aging*, 35, 10, 2193-2202.
- SALAT, D., GREVE, D. N., PACHECO, J. L., QUINN, B. T.; HELMER, K. G., BUCKNER, R. L., FISCHL, B., (2009) Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease, *NeuroImage*, 44, Issue 4, 1247-1258.

- SILVA NUNES, M. V., CASTRO-CALDAS, A., DEL RIO, D., MAESTÚ, F., ORTIZ, T. (2009) The ex-illiterate brain. The critical period, cognitive reserve and HAROLD model; *Dementia & Neuropsychologia*, 3(3), 222-227.
- SILVA NUNES, M. V., PINHO, A. A., CAMPOS, H. M., ABREU, P., GONÇALVES, I. P., CALDAS, A. C. (2014) Cognitive output of a neuropsychological stimulation program in an elderly day care center with low educated participants: an observational study. *Dementia and Neuropsychologia*; 8(2):162-168.
- STERN, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept (2002). *J Int Neuropsychol Assoc*, 8:448-460.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2012) Dementia: A public health priority. ISBN 978 92 4 156445 8 (http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/)