

# Patogenia do envelhecimento cerebral

JOSÉ G. PIMENTEL \*

## INTRODUÇÃO

É uma constatação quase diária o facto de alguns indivíduos atingirem a velhice em plena posse das suas faculdades mentais, enquanto outros apresentam uma deterioração importante das capacidades intelectuais. O envelhecimento cerebral processa-se, pois, em dois sentidos: saúde ou doença mental. Não é suficiente uma longa longevidade para aparecerem sinais de demenciação; envelhecer nem sempre é uma doença.

No entanto, quer num ou outro caso, o cérebro mostra alterações estruturalmente semelhantes, impondo forçosamente perguntar qual a razão de tal diferença no processo de envelhecimento. Tentaremos responder a esta e outras questões passando em revista os aspectos anatómicos, histológicos, patológicos e neuroquímicos mais importantes para a compreensão do problema. Estes considerandos manterão a actualidade enquanto não for descoberto o «elixir da longa vida» e a maneira de travar o processo inexorável de envelhecimento do corpo humano, altura em que terão um interesse histórico.

## ASPECTOS ANATÓMICOS E HISTOLÓGICOS

De todo o sistema nervoso central (SNC) interessa-nos conhecer um pouco mais em pormenor o cérebro ou hemisférios cerebrais, pois é nele que residem as alterações estruturais mais importantes (Fig. 1). Em número de dois, separados pela fenda inter-hemisférica mas juntos por uma estrutura mediana, o corpo caloso, estão cobertos em toda a sua

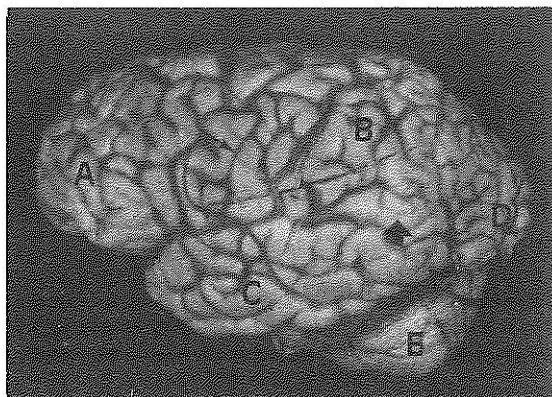


Fig. 1-a

*Face convexa do hemisfério cerebral esquerdo.  
A-Lobo frontal; B-Lobo parietal; C-Lobo temporal; D-Lobo occipital; E-Cerebelo; Sulco (seta fina); Circunvolução (seta grossa).*

\* Laboratório de Neuropatologia, Serviço de Neurologia — Hospital de Santa Maria.

O autor agradece à Sr.<sup>a</sup> D. Maria João Coelho o favor de ter passado o manuscrito à máquina.

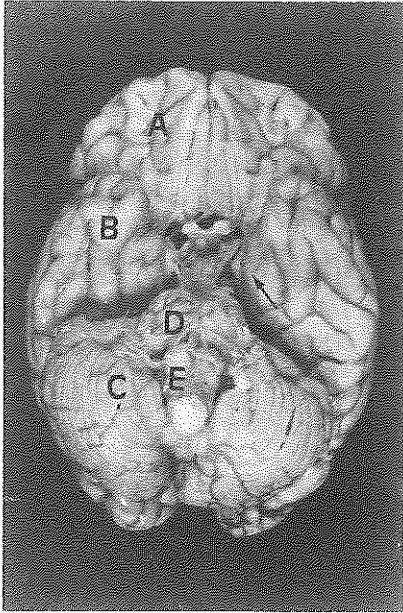


Fig. 1-b

Face inferior dos hemisférios e cerebelo e face anterior do tronco cerebral. A-Face inferior (orbitária) do lobo frontal; B-Face inferior do lobo temporal; C-Cerebelo; D-Protuberância; E-Bulbo; 5.<sup>a</sup> circunvolução temporal (seta).

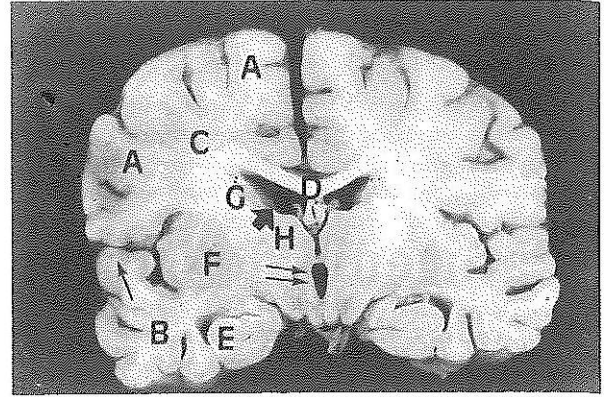


Fig. 1-d

Corte coronal dos hemisférios cerebrais passando pelos gânglios da base. A-Lobo frontal; B-Lobo temporal; C-Substância branca (centro semi-oval); D-Corpo caloso; E-Formação do hipocampo; F-Núcleo lenticular; G-Núcleo caudado; H-Tálamo; Substância cinzenta (seta fina); Ventrículo lateral (dupla seta); 3.<sup>o</sup> ventrículo (seta grossa).

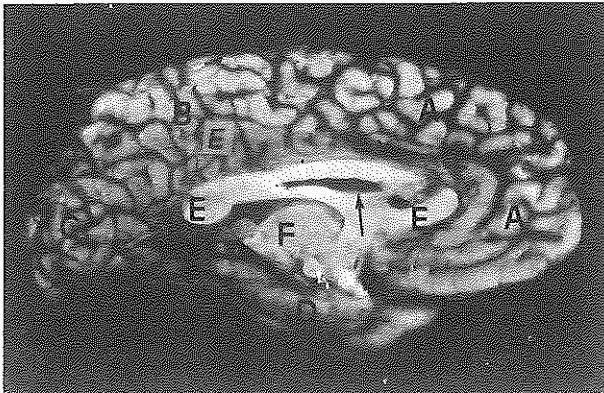


Fig. 1-c

Face interna do hemisfério cerebral esquerdo. A-Lobo frontal; B-Lobo parietal; C-Lobo occipital; D-Lobo temporal; E-Corpo caloso; F-3.<sup>o</sup> ventrículo; Ventrículo lateral (seta); (a letra E inscrita num quadrado significa hemisfério esquerdo).

extensão por membranas chamadas genericamente de meninges. A superfície externa é percorrida por muitas depressões, as mais profundas chamadas regos e as mais superficiais sulcos; as primeiras subdividem cada hemisfério cerebral em lobos; a porção de

parênquima cerebral delimitada por dois sulcos denomina-se circunvolução. Os diversos lobos, frontal, parietal, temporal, occipital, etc., são constituídos, portanto, por uma quantidade constante de circunvoluções.

No interior de cada hemisfério cerebral existe uma cavidade, o ventrículo lateral, cada um deles comunicando com outro, mediano, o 3.<sup>o</sup> ventrículo. Rodeando o sistema ventricular existem, na profundidade, várias estruturas (os núcleos da base). Designa-se por córtex cerebral, ou substância cinzenta (SC) a parte do parênquima cerebral situado mais à superfície; imediatamente a seguir, e continuando-se para a profundidade, situa-se a substância branca (SB) que recebe o nome de centro semi-oval. Histologicamente, e reportando-se exclusivamente ao componente celular, há a referir, no SNC, diversas populações (Fig. 2): a) as células nervosas ou neurónios onde importa destacar a existência dos corpos de Nissl (representantes do retículo endoplásmico na célula nervosa), de um sistema de filamentos — as neurofibrilhas — e de numerosos prolongamentos denominados, os mais pequenos e em maior número, dendritos, e o maior e único, axónio; é através destes que se estabelecem as sinapses, ligações entre as células nervosas, onde tem lugar a transmissão do impulso nervoso; b) macróglia, formada por diversos tipos de células com funções importantes como sejam

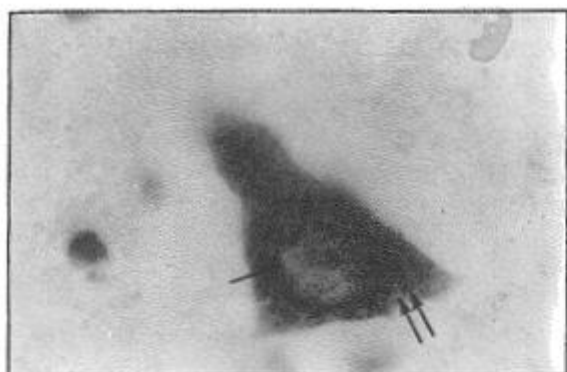


Fig. 2-a

Corpo celular de um neurônio onde, para além do núcleo (seta), se visualiza um ponteadado correspondente aos corpos de Nissl (seta dupla). Córtex do lobo frontal - H. E. (x400).

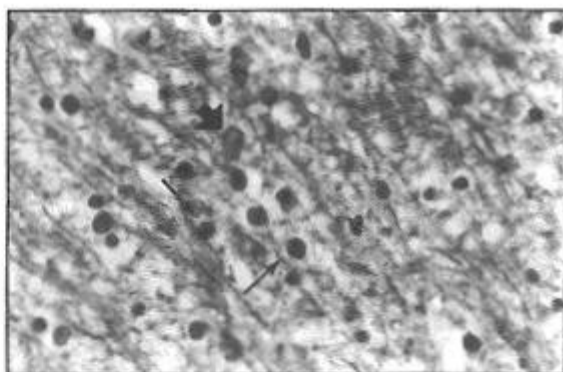


Fig. 2-d

Oligodendrocitos na substância branca. Apenas se visualizam os núcleos redondos, pequenos e hipercromáticos (seta fina). Núcleo de um astrocito (seta grossa). Lobo frontal. Bodian-Luxol (x200).

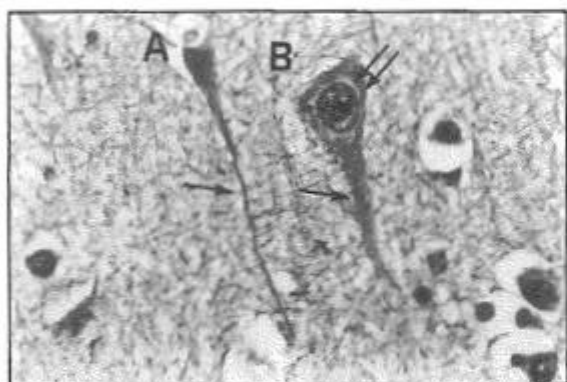


Fig. 2-b

Dois neurónios (A e B) com respectivo axónio (seta). Só se visualiza o núcleo (seta dupla) do neurónio B. Córtex do lobo frontal. Bodian-Luxol (x200).

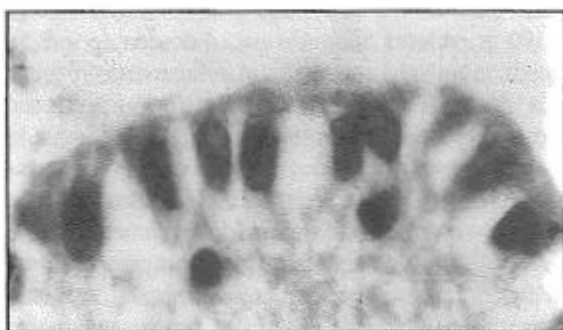


Fig. 2-e

Ependimocitos constituindo o revestimento endimário das cavidades ventriculares. Ventrículo lateral. H. E. (x400).

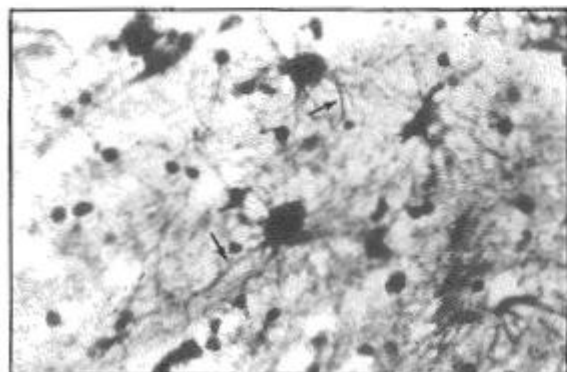


Fig. 2-c

Astrocyto. Observem-se os numerosos prolongamentos (seta). Carbonato de prata (x100).

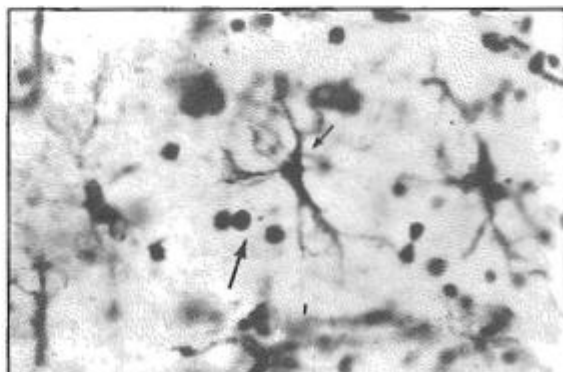


Fig. 2-f

Microgliocitos (seta fina). À volta observam-se núcleos de oligodendrocitos (seta grossa). Rio Hortega (x200).

os astrocitos (tecido de suporte das células nervosas e vasos sanguíneos), oligodendrocitos, produtores da mielina no SNC e os ependimocitos que atapetam as cavidades ventriculares; c) micróglia, constituída pelos microgliocitos, desempenhando, essencialmente, as funções de fagocitose no sistema nervoso. A SC atrás referida é composta, quase exclusivamente, pelo corpo celular dos neurónios e respectivos dendritos enquanto os axónios se dispõem no sentido da profundidade de maneira a formarem a SB. Os já mencionados núcleos da base são constituídos por SC.

## ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS

O peso aproximado do cérebro de um adulto de sexo masculino é de 1400 gr e do sexo feminino de 1300 gr, valores atingidos na 2.<sup>a</sup> década de vida; a partir de então há um decréscimo de cerca de 90 gr até à 8.<sup>a</sup> década, correspondendo a cerca de 7-8% do peso do cérebro adulto jovem (Boyd, 1895). Segundo outros autores a perda de peso começa apenas a partir dos 60 anos (Davis e Wright, 1972). Assim, tal como acontece para o adulto ou idoso demenciado, o cérebro do velho mentalmente são apresenta uma redução de peso, embora, como é natural, esta não seja tão pronunciada. Tal facto faz pensar que as modificações estruturais responsáveis por esta *atrofia cerebral* sejam idênticas nos dois casos mas menos importantes, quantitativamente, nos idosos não demenciados.

Entende-se, pois, por atrofia cerebral, a diminuição de volume e, conseqüentemente, de peso do encéfalo. Embora nesta definição estejam contidos os pesos do tronco cerebral e cerebelo, a atrofia destas duas estruturas é negligenciável quando comparada com a dos hemisférios cerebrais. Manifesta-se, macroscopicamente (Fig. 3) por alargamento dos sulcos e estreitamento das circunvoluções, principalmente as frontais e parietais parassagitais (Tomlinson, Blessed e Roth, 1968). Do ponto de vista microscópico, é referido habitualmente haver uma *redução do volume (atrofia simples) elou do número de neurónios*.

E não se formam novos neurónios para substituir os desaparecidos durante este processo involutivo? A resposta é negativa. Embora esta quantidade possa

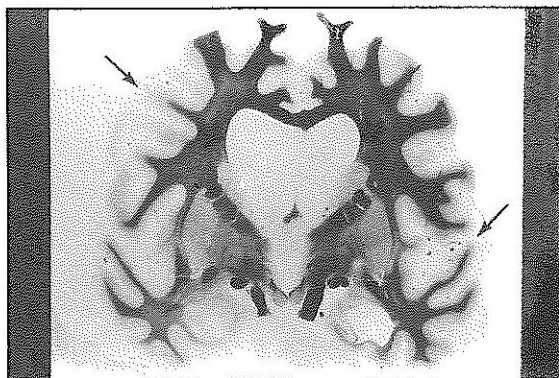


Fig. 3

Corte coronal dos hemisférios centrais de um caso de doença de Alzheimer. Note-se o estreitamento de algumas circunvoluções (seta fina) e a grande dilatação dos ventrículos laterais (seta grossa). Woelke.

não ser completamente exacta devido a dificuldades técnicas de contagem celular, calcula-se que morrem diariamente, durante a vida adulta, mais de 100.000 neurónios (Burns, 1958) sem haver renovação da respectiva «frota». Com efeito, o cérebro distingue-se dos outros órgãos pelo facto de, após a maturação, as células nervosas pararem de se dividir, permanecendo perpetuamente num estado pós-mitótico. Perante uma lesão que conduza à sua morte, o tecido cerebral é incapaz de se regenerar funcionalmente.

Assim a célula nervosa do córtex cerebral torna-se mais estreita, o seu volume reduz-se e o citoplasma contém menos corpos de Nissl (Fig. 4) (Tomlinson e Corselis, 1984). À morte e ao conse-

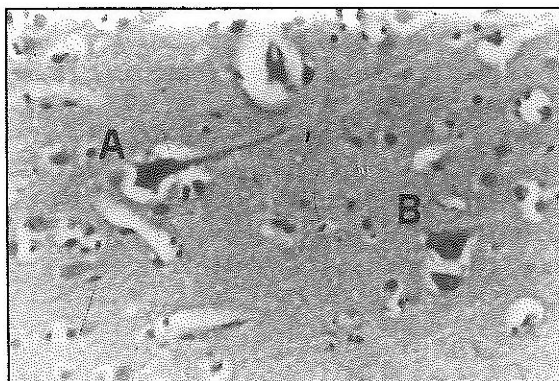


Fig. 4

Neurónio A — Atrofia neuronal simples. Corpo celular estreitado, muito eosinófilo, não se visualizando o núcleo. Comparar com o neurónio B, normal, situado à direita. Córtex do lobo temporal. H. E. (x100).

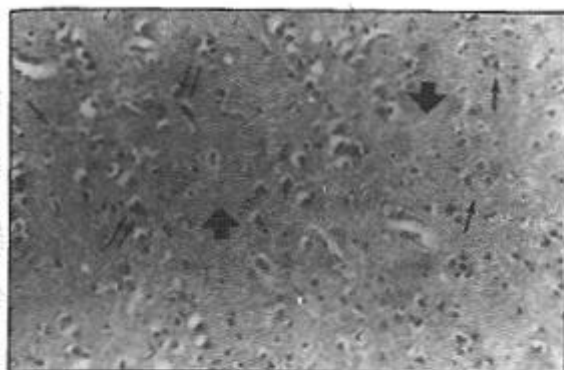


Fig. 5-a

*Perda neuronal e gliose reaccional. Poucos neurónios visíveis (seta dupla), extensas zonas do parênquima sem células (seta grossa) e numerosos núcleos de astrocitos (seta fina). Córtex do lobo temporal. H. E. (x50).*

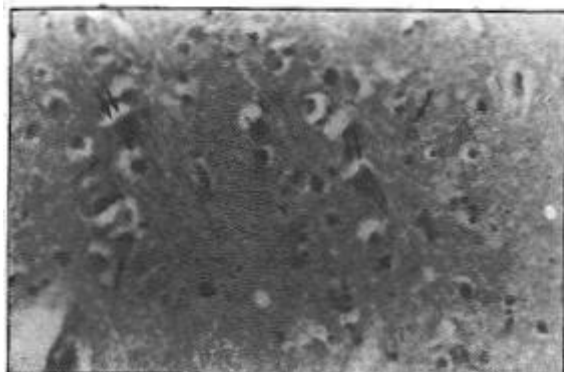


Fig. 5-b

*Pormenor de a). Dois neurónios (seta dupla) e núcleos de astrocitos (seta). H. E. (x200).*

quente desaparecimento celular corresponde, habitualmente, um aumento do volume e do número das células astro-citárias, fenómeno denominado gliose reaccional (Fig. 5).

Um ponto importante relacionado com a idade é o da redução neuronal ser selectiva para determinadas áreas cerebrais. Assim, estudos (Creasey e Rapoport, 1985) realizados no córtex cerebral usando contagens manuais de células, demonstraram restrições importantes nas regiões frontais e temporais superiores, estriado (estrutura dos núcleos da base, englobando o núcleo caudado e o putamen), circunvolução do hipocampo (5.<sup>a</sup> temporal), núcleo amigdalino (localizado no lobo temporal), etc..

Não há explicação satisfatória para a ocorrência

desta perda neuronal selectiva. A integridade da célula nervosa parece ser mantida pela permuta de hormonas neurotróficas ou factores de crescimento, bem como pela actividade funcional. Estas observações (Berg, 1984) sugerem a existência de factores tróficos no cérebro são, mantendo as diversas populações neuronais íntegras. A falta destes factores específicos, relacionada com a idade, poderá contribuir para a referida perda selectiva (Appel, 1981).

Outras causas possíveis para este facto incluem a predisposição genética, intoxicações (p. ex.: alumínio), infecções, insuficiência vascular ou metabólica e redução da actividade celular. Um exemplo desta última, é o crescimento dendrítico dos animais poder ser influenciado pelos estímulos do meio ambiente (Buell e Coleman, 1981).

Há evidência recente (Terry, De Teresa e Hansen, 1987), ao contrário do previamente suposto, que a perda neuronal não seria tão intensa, predominando, isso sim, a proliferação glial.

Consequência imediata da atrofia cerebral é a dilatação das cavidades ventriculares, a hidrocefalia, neste caso particular, hidrocefalia «ex vacuo». É a resultante directa da perda de substância do parênquima cerebral, atingindo por vezes grandes proporções como nos casos de doença de Alzheimer.

Outra modificação estrutural dos neurónios é a acumulação de um pigmento denominado lipofuscina (Fig. 6); embora seja um achado habitual dos cérebros jovens e adultos (principalmente em determinados núcleos do tronco cerebral), deposita-se em muito maior quantidade no do idoso, observando-se

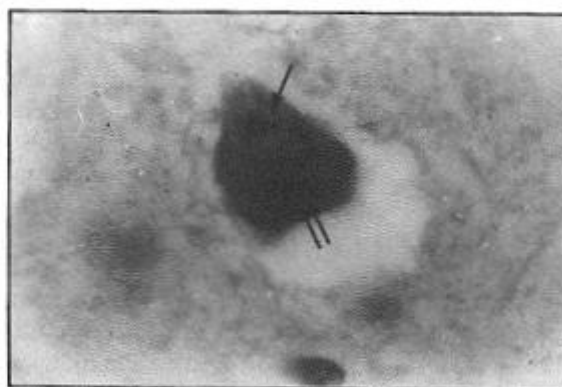


Fig. 6

*Neurónio com núcleo bem visível (seta), empurrado para a periferia do corpo celular e acumulação de lipofuscina (seta dupla). Córtex do lobo frontal. H. E. (x400).*

principalmente no córtex frontal. Desconhece-se o significado funcional do acréscimo deste pigmento.

A árvore dendrítica sofre também alterações importantes, embora sejam mais marcadas nas demências senis. Como é sabido, a transmissão do impulso nervoso faz-se do axónio de uma célula para o dendrito da seguinte através de um mecanismo denominado sinapse. A diminuição das arborizações dendríticas com perdas das respectivas espículas e a tumefacção e distorsão dos seus diversos ramos de divisão condiciona a perda do número de sinapses com conseqüente diminuição da actividade cortical.

Tais fenómenos foram observados, por exemplo, em neurónios do córtex temporal e frontal, incluindo as células de Betz (neurónios de grandes dimensões existentes no córtex da circunvolução frontal ascendente cujos axónios dão origem à maior parte do feixe da motilidade voluntária ou feixe piramidal) (Scheibel, Tomiyaser e Scheibel, 1977).

Outros aspectos histológicos importantes do cérebro senil incluem a formação de placas senis, de modificações estruturais que afectam a célula nervosa tais como a degenerescência neurofibrilar e granulo-vacuolar e os corpos de Hirano e, finalmente, de alterações vasculares denominadas angiopatia amilóide.

**Placas senis (PS)** — Também chamadas placas neuríticas, constituem o achado histológico mais marcante, embora inconstante, do cérebro senil. Observam-se apenas com colorações pela prata (para evidenciar os axónios) e encontram-se mais frequentemente nas camadas médias do córtex cerebral (predilecção para a 5.ª circunvolução temporal). O tronco cerebral raramente é afectado.

São constituídas por um núcleo central rodeado por um halo claro e, à periferia, um anel de material granular, filamentososo. O núcleo é formado por substância amilóide e o material filamentososo por prolongamentos axonais pré-sinápticos degenerados apelidados de neuritos (Fig. 7) (Kidd, 1964; Terry e Wisniewski, 1972).

A substância amilóide parece ser uma proteína, a pré-albumina, idêntica à da degenerescência neurofibrilar e angiopatia amilóide (Shirahama, Skinner, Westermark e al., 1982).

Estudos recentes sugerem que a placa amilóide pode ser composta por polímeros de «priões» (Prusiner, 1984), evidência, portanto, de um agente neurotrófico transmissível. «Priões» são proteínas

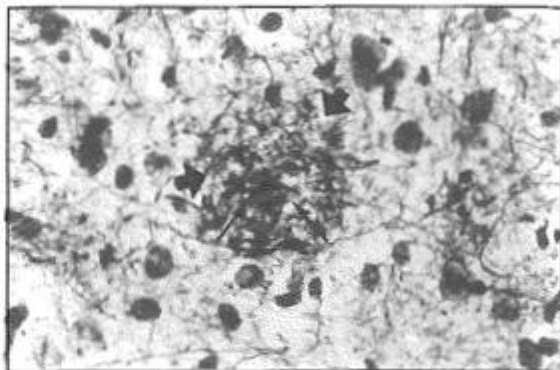


Fig. 7-a

Numerosas placas senis (seta). Córtex do lobo temporal. Bodian-Luxol (x50).

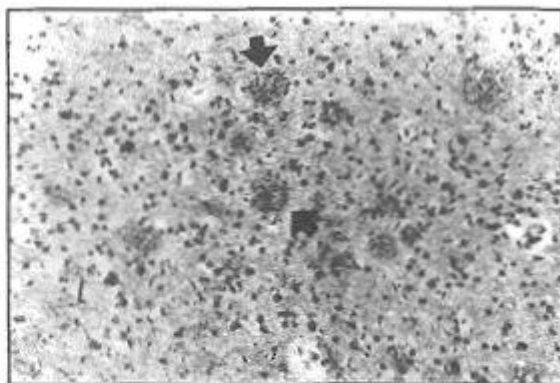


Fig. 7-b

Placa senil com núcleo central (seta fina) e neuritos à periferia (seta grossa). Córtex do lobo temporal. Bodian-Luxol (x200).

que, apesar de desprovidas de ácido ribonucleico (ARN), se podem replicar, comportando-se como verdadeiros seres vivos. Foram implicadas moderadamente na génese de algumas doenças infecciosas do sistema nervoso, com longo período de incubação, como a doença de Creutzfeldt-Jakob. De acordo com estes estudos, poderemos considerar a doença de Alzheimer (onde igualmente se encontram PS) e a senilidade cerebral como doenças transmissíveis, hipótese aliciante, em relação a esta última.

**Degenerescência neurofibrilar (DNF)** — Também as neurofibrilas das células nervosas sofrem alterações no decurso da senescência cerebral. À microscopia óptica, usando colorações específicas para os axónios, verifica-se que elas se aglomeram e tornam-se espessas e tortuosas, tornando-se facilmente identificáveis (Fig. 8).

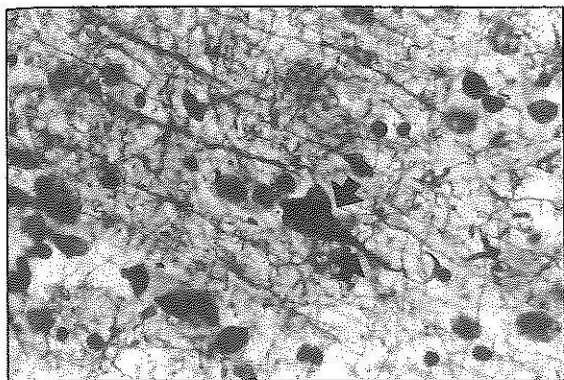


Fig. 8

*Degenerescência neurofibrilar (seta). Córtex do lobo temporal. Bodian-Luxol (x200).*

A microscopia electrónica revelou tratarem-se de feixes de filamentos enrolados em helicoidal (Wisniewski, Narang e Terry, 1976) não se tendo evidenciado substância amilóide, embora estudos antigos revelem a existência desta substância (Divry, 1934).

No entanto as recentes técnicas imunocitoquímicas, utilizando anticorpos anti pré-albumina (Shirahama, Skinner, Westermarck, 1982), levaram à conclusão de que a pré-albumina existente na DNF constitui a substância amilóide igualmente descrita nas PS e na angiopatia amilóide como veremos a seguir. Estas lesões localizam-se preferencialmente no córtex frontal, núcleo amigdalino e formação do hipocampo (estrutura que faz parte da porção mais anterior da 5.<sup>a</sup> circunvolução temporal, o uncus). Existindo em maior quantidade nos cérebros de dementes senis não são exclusivas desta situação. Encontram-se igualmente noutras doenças como no Síndrome de Down, na chamada demência dos boxeirs (pugilistas precocemente demenciados em cujos cérebros foram encontradas estas estruturas, responsabilizando-se os múltiplos pequenos traumatismos cranianos pela sua génese), no Parkinsonismo pós-encefalítico (quadro clínico de doença de Parkinson como seqüela de encefalites), etc..

**Degenerescência granulo-vacuolar (DGV) —**

Esta alteração neuronal confina-se praticamente ao hipocampo, consistindo no aparecimento de um ou mais vacuolos intracitoplásmicos. Embora lhe tenha sido atribuído um papel importante no desencadear das perturbações mnésticas dos idosos ou dos demen-

tes senis, não deve ser considerada mais do que um marcador do processo de envelhecimento cerebral. Existe, tal como para a DNF, uma grande correlação entre o número destas alterações e o grau de deterioração mental (Tomlinson, Corselis, 1984).

**Corpos de Hirano** — Aparecem igualmente no hipocampo, como formações redondas, brilhantes, eosinófilas, intracitoplásmicas, cuja patogénese ou significado é desconhecido.

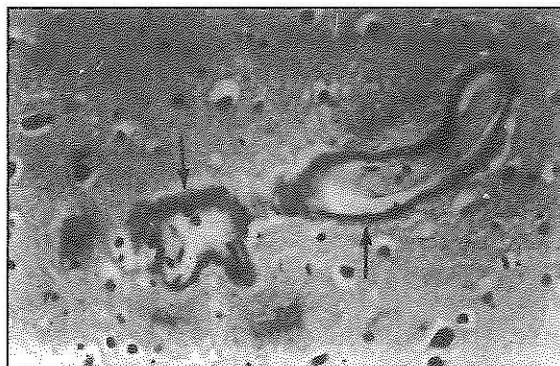


Fig. 9-a

*Vasos de pequeno calibre do córtex occipital com acumulação de substância amilóide na parede (seta). Vermelho do Congo (x100).*

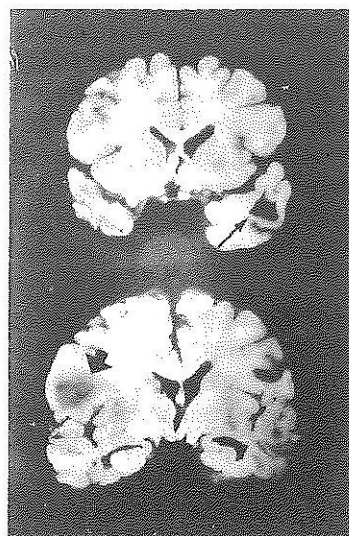


Fig. 9-b

*Hemorragia do lobo temporal (seta fina) e frontal (seta grossa) por angiopatia amilóide.*

**Angiopatia amilóide (AA)** — Trata-se de depósitos de substância amilóide (com as mesmas características do amilóide das PS e DNF) na parede dos vasos de pequeno e médio calibre (Fig. 9) das leptomeninges, córtex e regiões subcorticais das porções mais posteriores do cérebro, principalmente os lobos parietal e occipital. Associa-se também, e não raras vezes, à doença de Alzheimer e é responsável por hemorragias lobares geralmente de repetição, cortico-subcorticais, nos indivíduos idosos.

Passámos em revista as principais modificações estruturais operadas nos cérebros senis; são, como ficou bem claro ao longo da exposição, em tudo semelhantes às observadas no cérebro de indivíduos demenciados. A única diferença é exclusivamente de ordem quantitativa, variando o número destas alterações na razão directa do grau de deterioração intelectual.

## ASPECTOS NEUROQUÍMICOS

Neste capítulo debruçar-nos-emos sobre as perturbações dos sistemas de neurotransmissores do cérebro envelhecido.

Entendem-se por neurotransmissores substâncias químicas sintetizadas nos neurónios e libertadas nas sinapses respectivas, à custa das quais se faz a propagação do impulso nervoso de célula para célula. São conhecidas várias destas substâncias, a maioria das quais activadoras pós-sinápticas como a dopamina e a acetilcolina; contudo, algumas impedem a passagem do impulso nervoso — são inibidoras pós-sinápticas, como é o caso do ácido gama-aminobutírico.

**Sistema dopaminérgico** — O neurotransmissor é a dopamina produzida, na sua maior parte, na substância negra, núcleo do tronco cerebral e que exerce a sua acção no estriado através da via nigro-estriada. No cérebro envelhecido existe uma diminuição de concentração em dopamina (Ollat e Sebban, 1983), consequência da perda de neurónios da referida substância negra. Sabe-se que o défice deste neurotransmissor está na origem da doença de Parkinson, doença degenerativa do sistema nervoso caracterizada por movimentos involuntários

(tremor), hipertonia rígida e bradicinecia. Os doentes apresentam, caracteristicamente, uma postura flec-tida, marcha de pequenos passos e grande lentidão de movimentos. Estas perturbações do metabolismo dopaminérgico explicam, assim, a grande frequência de sintomas idênticos aos desta moléstia encontrados no idoso.

**Sistema noradrenérgico** — A quantidade de noradrenalina cerebral diminui igualmente no cérebro senil (Ollat e Sebban, 1983) sendo esta redução tanto mais acentuada quanto maior é a deterioração intelectual. A perda neuronal é muito marcada no locus coeruleus (outro núcleo do tronco cerebral), ponto de partida do principal sistema noradrenérgico que se distribui por todo o córtex cerebral. Esta diminuição pode ser responsável pelas modificações do humor tão frequentes no idoso, bem como por determinadas modificações do ritmo do sono que consistem no encurtamento da fase REM (rapid-eye-movement) (Prinz, 1977). Esta é a fase mais tardia do sono aparecendo cerca de uma hora a uma hora e meia depois do indivíduo adormecer.

Tenta-se também explicar através desta alteração, pelo menos em parte, as dificuldades de adaptação a novos dados informativos que constituem, muitas vezes, o sinal inaugural da senescência cerebral.

**Sistema colinérgico** — Neste sistema está perturbado o metabolismo da acetilcolina. Grande parte desta substância é sintetizada em núcleos localizados na região posterior e basal do lobo frontal (núcleos septais) donde, através de vias específicas, se projectaria a todo o córtex cerebral, incluindo a formação do hipocampo.

Pensa-se que esta deficiência poderá estar na base das perturbações mnésticas do idoso e dos indivíduos com demência senil. Estas suposições baseiam-se em dois factos (Bartus, Dean, Beer e al., 1982): *a*) foi demonstrado a redução da acetilcolina-transferase, enzima necessária para o metabolismo de acetilcolina, nos cérebros de idosos são, particularmente no hipocampo. Esta formação, juntamente com os corpos mamilares (núcleos existentes no hipotálamo) e o tálamo (núcleo de SC disposto de cada lado do 3.º ventrículo), é importante na preservação da memória, formando o denominado circuito de Papez (hipocampo-mamilo-talâmico); *b*) existem drogas que interferem com a função colinérgica (caso da escopolamina), produzindo alterações de curta duração na



memória de indivíduos jovens enquanto substâncias colinérgicas (com propriedades afins às da acetilcolina) tendem a activá-la.

**Sistema serotoninérgico** — A serotonina é produzida principalmente nos núcleos da rafe do tronco cerebral e desempenha um papel importante na organização do sono. A sua diminuição poderá explicar, eventualmente, as perturbações de sono do idoso, os despertares frequentes e duradouros ocorridos durante a noite.

**Aminoácidos neurotransmissores** — As modificações melhor conhecidas dizem respeito ao ácido gama-amino-butírico (GABA). Há uma diminuição do enzima responsável pela sua produção no tálamo e córtex cerebral bem como da quantidade de GABA nas regiões temporais (Rossor, 1977).

Estas alterações poderiam estar na origem da grande sensibilidade dos idosos, por um lado ao fenobarbital e benzodiazepinas e, por outro, aos agentes convulsivantes. De facto, o GABA, devido à sua acção inibidora pós-sináptica, desempenha um papel importante na protecção das crises convulsivas.

Demos assim uma ideia de como a perda neuronal do cérebro senil, condicionando uma diminuição de produção e libertação dos neurotransmissores respectivos, leva ao aparecimento de determinados sintomas próprios do idoso.

## TEORIAS DO ENVELHECIMENTO

Para terminar, pensamos valer a pena referir, embora sucintamente, as diferentes teorias que, ao longo dos tempos, têm sido propostas para explicar o envelhecimento em geral. Algumas têm apenas um valor histórico e constituem um verdadeiro apelo à nossa imaginação; outras deixam um campo aberto e promissor à especulação e investigação.

**Teoria da exaustão ou da corda do relógio** — Baseava-se no princípio de que um organismo vivo conteria uma quantidade fixa de energia cujo esgotamento, ao longo dos anos, levaria à sua morte.

**Teoria da auto-intoxicação** — Defendida por Mecthinkoff, atribuía o envelhecimento à intoxi-

cação por certas substâncias intrínsecas, fundamentalmente produzidas no intestino.

**Teoria endócrina** — A secreção endócrina seria responsável pelo envelhecimento. Os conhecimentos adquiridos sobre o papel do hipotálamo na produção de substâncias libertadoras das hormonas hipofisárias relançou, no entanto, esta teoria acreditando-se que esta estrutura possa constituir o centro controlador dos processos biológicos.

**Teoria do colagénio** — A conhecida degenerescência sofrida com a idade pelo colagénio, tecido de suporte das células, seria a base de todo o processo involutivo.

**Teoria auto-imune** — Introduzida por Walford e Burnet, sustenta que, com a passagem do tempo, o sistema imunitário sofre alterações, ocorrendo um declínio da sua capacidade protectora; além disso, o sistema pode ser distorcido passando a funcionar de maneira auto-destrutiva.

**Teoria das mutações** — O envelhecimento seria produto de aberrações cromossómicas ocorridas ao longo da vida, cuja existência é bem conhecida nos animais velhos; assim, a longevidade de um animal é inversamente proporcional à frequência com que se desenvolvem mutações.

**Teoria dos erros** — Propõe que nas células surgem erros bioquímicos, não necessariamente baseados em mutações, traduzidos na produção de enzimas defeituosos, podendo levar à morte celular.

**Teoria genética** — Agregando actualmente o maior número de adeptos, pressupõe a existência de genes próprios do envelhecimento. Parece estabelecido que a duração da vida está geneticamente programada. A partir de fibroblastos provenientes de pulmão humano (Hayflier e Moorhead, 1961), foi demonstrado que eles têm uma capacidade de proliferação limitada, sendo este fenómeno geneticamente determinado.

Foi proposta igualmente uma teoria, bem fundamentada cientificamente, para esclarecer o aparecimento das alterações estruturais típicas do cérebro senil. Assim, no decurso da vida, os genes das células somáticas sofrem mutações que conduzem à síntese de ARN mensageiro aberrante. A consequência deste

facto seria a formação de proteínas anormais e, em particular, de enzimas anormais, responsáveis pela gênese das modificações morfológicas descritas; tratar-se-ia de uma gênese enzimática «programada» no quadro do envelhecimento.

Por outro lado podem ocorrer mutações indesejáveis que lesam os sistemas enzimáticos responsáveis pela eliminação de proteínas anormais. Quando tal acontece, como parece passar-se na velhice, dá-se uma acumulação destas proteínas aberrantes que conduziria a uma sucessão de «erros» incompatível com a vida celular. Se forem transpostas estas diversas hipóteses para a senescência cerebral, poderemos obter explicações plausíveis para a formação das PS, DNF e AA (Peiffer, 1981).

O processo de envelhecimento permanece, por enquanto, no segredo dos deuses; todavia, parece estarmos próximos, não tanto de travar este destino inexorável, mas de compreender a nossa passagem fugaz pelo mundo dos vivos.

#### BIBLIOGRAFIA

- APPEL, S. H. (1981) — «A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease», *Annals of Neurology*, 10: 499-505.
- BARTUS, R. T.; DEAN, R. L. III; BEER, B. e LIPPA, A. S. (1982) — «The cholinergic hypothesis of geriatric neuronal dysfunction», *Science*, 217: 408-417.
- BERG, D. W. (1984) — «New neuronal growth factors», *Annual Review of Neurosciences*, 7: 149-170.
- BOYD, R. (1895) — «The average weights of human body and brain». *Philosophical transactions*, in «Quain's Anatomy», pág. 219, Shaper and Thane (Eds.), London, Longmans and Green.
- BUELL, S. J. e COLEMAN, P. D. (1981) — «Quantitative evidence of selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia», *Brain Research*, 214: 23-41.
- BURNS, B. D. (1958) — *The mammalian cerebral cortex*, London, Edward Arnold.
- CREASEY, H. e RAPOPORT, I. (1985) — «The aging human brain», *Annals of Neurology*, 17: 2-10.
- DAVIS, P. J. M. e WRIGHT, E. A. (1972) — «A new method for measuring cranial cavity volume and its application to the assessment of cerebral atrophy at autopsy», *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 3: 341-358.

- DIVRY, P. (1934) — «De la nature de l'alteration fibrillaire d'Alzheimer», *Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie*, 34: 147-201.
- HAYFLIEK, L. e MOORHEAD, P. S. (1961) — «The serial cultivation of human diploid cell strains», *Experimental Cell Research*, 25: 585-621.
- KIDD, M. (1964) — «Alzheimer's disease. An electron microscopical study», *Brain*, 87: 307-320.
- OLLAT, H. e SEBBAN, C. L. (1983) — «Lésions histologiques et modifications des systèmes de neurotransmetteurs des cerveau âgé. Discussion de leur rôle pathogénique», *La Presse Médicale*, 13: 809-814.
- PEIFFER, J. (1981) — *Vieillesse du cerveau*. Destin et maladie de l'homme, Ciba-Geigy limetd, Basle.
- PRINZ, P. N. (1977) — «Sleep patterns in the healthy aged. Relationship with intellectual function», *Journal of Gerontology*, 32: 179-186.
- PRUSINER, S. B. (1984) — «Some speculation about prions, amyloid and Alzheimer's disease», *New England Journal of Medicine*, 310: 661-663.
- ROSSOR, M. N.; GANRET, N. J.; JOHNSON, A. I.; MOUNTJOY, C. Q.; ROTH, M. e IVERSEN, L. L. (1982) — «A post-mortem study of the cholinergic and gaba systems in senile dementia», *Brain*, 105: 313-330.
- SCHEIBEL, M. E.; TOMIYASU, U. e SCHEIBEL, A. B. (1977) — «The aging human Betz cell», *Experimental Neurology*, 56: 598-609.
- SHIRAHAMA, T.; SKINNER, M.; WESTERMARK, P.; RUBINOW, A.; COHEN, A. S.; BRUN, A. e KEMPER, T. L. (1982) — «Senile cerebral amyloid. Prealbumin as a common constituent in the neuritic plaque, in the neurofibrillary tangle, and in the microangiopathic lesion», *American Journal of Pathology*, 107: 41-49.
- TERRY, R. D. e WISNIEWSKI, H. M. (1972) — «Ultrastructure of senile dementia and of experimental analogs», in «Advances in Behavioral Biology», vol. 3, *Aging and Brain*, págs. 89-116, Gaits, C. M. (Eds.), New York, Plenum Press.
- TERRY, R. D., DE TERESA, R. e HANSEN, L. A. (1987) — «Neocortical cell counts in normal human adult aging», *Annals of neurology*, 21: 530-539.
- TOMLINSON, B. E.; BESSE, G. e ROTH, M. (1968) — «Observations on the brains of nondemented old people», *Journal of the Neurological Sciences*, 7: 331-356.
- TOMLINSON, B. E. e CORSELIS, J. A. N. (1984) — «Aging and the dementias», in *Greenfield's Neuropathology*, págs. 954-971, Adams, J. H., Corselis, J. A. N. e Duchan, L. W. (Eds.), London, Edward Arnold.
- WISNIEWSKI, H., NARANG, H. e TERRY, R. D. (1976) — «Neurofibrillary tangles of paired helical filaments», *Journal of Neurological Sciences*, 27: 173-181.

As alterações morfológicas mais importantes do sistema nervoso central dos idosos são ocorrem nos hemisférios cerebrais. Deste modo, são referidos os aspectos anatômicos mais relevantes destas estruturas, bem como os diferentes constituintes do parênquima nervoso com especial ênfase para as células nervosas, sede das principais alterações estruturais do cérebro senescente.

Macroscopicamente, o cérebro senil apresenta atrofia cortical e dilatação das cavidades ventriculares; aquela corresponde microscopicamente à diminuição do número e do volume de neurônios. Salienta-se ainda, como achados neuropatológicos, a acumulação de lipofuscina nos neurônios, as alterações da arborização dendrítica e, principalmente, a existência de placas senis, de degenerescência neurofibrilar e granulo-vacuolar e corpos de Hirano. Os respectivos aspectos histológicos, localização e possível patogênese são referidos.

Pode ocorrer ainda uma angiopatia por acumulação de amiloide na parede dos vasos de pequeno calibre, responsável eventual por hemorragias lobares de repetição. Todas estas lesões são idênticas às dos cérebros dos idosos senis diferindo apenas pela sua menor quantidade.

Consequência também da perda neuronal é a diminuição de alguns neurotransmissores, nomeadamente de dopamina, responsável provável pelo aparecimento de sintomas extra-piramidais, de acetilcolina incriminado pelo desencadear das perturbações mnésticas do idoso, e da noroadrenalina e serotonina ambas implicadas nas alterações do ritmo de sono.

Finalmente são passadas em revista as diversas teorias do envelhecimento, salientando-se que todo o processo de senescência do organismo poderá ser genericamente determinado.

The major pathological changes of the aging brain affect the cerebral hemispheres grossly. There is a decrease in the volume of the parenchyma and a concomitant enlargement of the ventricles. A decrease in the number and size of the neurons is observed in selected areas—superior frontal, superior temporal, precentral and striatum.

In addition, intracellular accumulation of lipofuscin, qualitative changes in the dendritic trees and formation of the so called senile plaques, are also prominent features. Other characteristic abnormalities include Alzheimer's neurofibrillary tangles, granulovacuolar degeneration and Hirano bodies. The typical microscopical appearance, the localization and pathogenesis are briefly reviewed.

Accumulation of an amyloid-like substance in the small cerebral vessels—Congophilic Angiopathy—may be the cause of repeated lobar haematomas.

These abnormalities are part of the «normal» aging process of the brain. They are also encountered, although in a much more pronounced fashion, in cases of senile dementia.

The cellular changes are accompanied by alteration of the cerebral neurotransmitters and a correlation between these and the clinical picture may sometimes be established. The extrapyramidal signs are probably due to a decrease of striatal dopamine levels. It has been suggested that the memory troubles are caused by decrease activity of acetylcholine while reduction of noradrenaline and serotonine are considered responsible for the sleep changes.

The various theories of aging are reviewed, and the importance of genetic factors is stressed.