

O IMPACTO DAS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Clarissa Souza Hamad Gomes¹
João Pedro Chaves Luna Cavalcante Castro²

RESUMO

Introdução: O processo de envelhecimento pode culminar na ocorrência de doenças relacionadas à idade, sendo, dentre tantas, a demência uma das mais prevalentes. A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível e incapacitante, caracterizada por um comprometimento cognitivo grave. Tendo em vista a inexistência de um tratamento modificador para a DA, destaca-se a necessidade de investigar os benefícios de abordagens não farmacológicas que visam a alteração dos principais fatores de risco associados. Nesse contexto, considerando o impacto socioeconômico dessa doença, esta revisão tem por objetivo analisar a importância das mudanças de estilo de vida na prevenção da ocorrência da DA. **Metodologia:** Foi realizada revisão nas bases de dados Lilacs e Pubmed/MedLine, com os descritores: "Alzheimer's disease prevention", "Alzheimer's disease prevention with exercise", "doença de Alzheimer e dieta" e "doença de Alzheimer e atividade física". Elegendo estudos em português, inglês e espanhol; publicados desde 2015 e que atendessem ao critério: abordar a DA, evidenciando o impacto da alteração dos seus principais fatores de risco. Sendo eleitos 38 estudos. **Resultados:** Estudos constataram que uma redução modesta (10-25%) nos seguintes fatores de risco: sedentarismo, obesidade, hipertensão de meia idade, diabetes mellitus, tabagismo, inatividade cognitiva ou baixo nível educacional, e depressão, poderia prevenir de 1,1 a 3 milhões de casos de DA em todo o mundo. Denotando a importância da mudança de estilo de vida na prevenção da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Prevenção de doenças em idosos; Envelhecimento Saudável.

INTRODUÇÃO

Devido à transição demográfica e ao aumento da expectativa de vida, o número de idosos tem crescido exponencialmente, chegando a atingir, em 2030, a taxa de 19% da população mundial, o que representa um aumento de 7% em relação a 2000. Nos países desenvolvidos, por sua vez, o número de idosos representa 24% da população e deve aumentar para 33% até 2050. Assim, até 2050, o número de pessoas idosas superará em número a população jovem em boa parte dos países (STATISTA, 2018). Nesse cenário, o conhecimento acerca do processo de envelhecimento e das principais doenças que afetam os idosos, entendendo seus fatores preditores, é de extrema importância na elaboração de

¹Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, cshamadgomes@gmail.com;

²Graduando do Curso de Medicina da UNIFACISA, joaopedro_castro@outlook.com

medidas que visem permitir uma melhora na qualidade de vida dessa importante parcela da população.

O processo de envelhecimento está associado à mudanças particulares que ocorrem no organismo devido ao próprio envelhecimento. Esse processo pode culminar na ocorrência de doenças relacionadas à idade, sendo, dentre tantas, a demência uma das mais prevalentes. Trata-se de uma síndrome clínica associada ao declínio cognitivo, envolvendo perda de memória e dificuldades de raciocínio. É também uma das principais causas de incapacidade e dependência dos idosos. A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência sendo responsável por cerca de 60-80% dos casos (CROUS-BOU et al., 2017). O atual e iminente impacto na saúde pública da DA é impressionante. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível e incapacitante, caracterizada por declínio neural, resultando em comprometimento cognitivo grave, deterioração da memória, comprometimento da capacidade física, alterações comportamentais e perda de independência funcional. O número de casos de Alzheimer em todo o mundo deverá aumentar de 30,8 milhões em 2010 para mais de 106 milhões em 2050 (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os envelhados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença.

A histopatologia da DA sugere que a deposição extracelular da proteína insolúvel β -amiloide (β A) com formação de placas senis tem efeito tóxico sobre os neurônios. Esse acúmulo ocorre devido à mutações nos genes das enzimas que clivam a proteína precursora de amiloide, produzindo a β -amiloide. A anatomopatologia também identifica emaranhados neurofibrilares (NFT) causados pela mutação na proteína Tau, componente do citoesqueleto e responsável pela formação e manutenção de processos axonais e contatos interneuronais, que acarretam lesão neuronal. Nessa mutação a proteína Tau é fosforilada em excesso, o que reduz a sua

afinidade pela tubulina, proteína dos microtúbulos, levando à degradação do microtúbulo. A gravidade da DA está mais relacionada a emaranhados neurofibrilares do que a placas senis (NITZSCHE; MORAES; JÚNIOR, 2015). Ademais, estudos demonstraram que a formação de placas β A é seguida por inflamação no cérebro, que está intimamente associada com NFTs e acelera o desenvolvimento e a progressão da doença de Alzheimer. (ANO; NAKAYAMA, 2018). Em paralelo, foi observado que danos oxidativos mediados por biomoléculas são extensivamente relatados na DA, sugerindo que o estresse oxidativo desempenha um papel crítico na patogênese da doença (MECOCCI et al., 2018).

Na DA a região cerebral inicialmente lesada é a formação hipocampal, responsável principalmente pela memória, atingindo uma taxa de deterioração de cerca de 60% em estágios avançados da DA. As áreas corticais associativas são afetadas posteriormente, com alterações na linguagem, função executiva, habilidades visuoespaciais e no comportamento social. As áreas corticais primárias, responsáveis pela motricidade, são geralmente preservadas até as fases mais avançadas da doença. Por isso, a sintomatologia inicial da DA constitui-se em distúrbios cognitivos e comportamentais e não motores (NITZSCHE; MORAES; JÚNIOR, 2015).

Os exames de neuroimagem evidenciam atrofia das regiões corticais, principalmente na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal. O peso do encéfalo em exame de autópsia está reduzido cerca de 15 a 35%. No exame microscópio o tecido nervoso apresenta sinais do envelhecimento normal, mas com intensidade aumentada. Registra-se, ainda, redução do número de neurônios, das ramificações dendríticas e das sinapses, além da formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares.

Em 2017, três tipos de inibidores da acetilcolinesterase e um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato foram aprovados como drogas terapêuticas, porém estas são drogas sintomáticas que não param ou retardam a progressão da doença (SUZUKI; IWATA; IWATSUBO, 2017). A atual ausência de um tratamento modificador para a doença de Alzheimer destaca a necessidade de investigar os benefícios de abordagens não farmacológicas que visam a alteração dos principais fatores de risco associados. Nesse contexto, tendo em vista o impacto socioeconômico da DA, esta revisão tem por objetivo analisar a importância das mudanças de estilo de vida na prevenção da ocorrência da DA.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão bibliográfica, nas bases de dados Lilacs e Pubmed/MedLine, a partir dos seguintes descritores: "Alzheimer's disease prevention", "Alzheimer's disease prevention with exercise", "doença de Alzheimer e dieta" e "doença de Alzheimer e atividade física". Elegendo estudos realizados em humanos e animais; redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol; com texto completo disponível; e publicados nos últimos 4 anos. Dentre os 1026 artigos encontrados, após triagem, foram selecionados 38 estudos que melhor atendiam ao critério de escolha: abordar a doença de Alzheimer, destacando sua epidemiologia, sua fisiopatologia e seu impacto socioeconômico e evidenciando os resultados oriundos da alteração dos seus principais fatores de risco.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Idade avançada é o fator de risco mais importante para a demência; depois dos 65 anos de idade, tanto a prevalência como a incidência de demência duplicam aproximadamente a cada 5–6 anos até os 90 anos de idade, e cerca de 30% das pessoas com idade ≥ 85 anos podem ser afetadas. Além disso, 80% dos casos de demência ocorrem em pessoas com idade ≥ 75 anos (QIU; FRATIGLIONI, 2018). Ademais, vários estudos mostraram que tanto a prevalência quanto a incidência de demência aumentam constantemente com a idade. Contudo, evidências atuais apoiam a visão de que o risco de demência parece ser alterado através de intervenções multimodais, estimando-se que até 30% dos casos de DA possam ser prevenidos através da modificação de fatores de risco e mudanças de comportamento para reduzir o efeito daqueles fatores de risco que não são modificáveis (GALVIN, 2017).

Considerando que a patologia da DA começa no cérebro décadas antes do declínio cognitivo, o gerenciamento pré-sintomático dos fatores de risco pode ser um componente importante da prevenção primária e secundária da DA (ISAACSON, 2017). Nesse cenário, a prevenção primária da demência visa reduzir os fatores de risco, concentrando-se em melhorar o estilo de vida das pessoas de meia-idade antes ou nos primeiros estágios das alterações neuropatológicas que caracterizam a DA e outros tipos de demência. No caso da demência, acredita-se que os primeiros sintomas da doença são caracterizados pelo declínio

cognitivo subjetivo (DCS) e, posteriormente, pelo comprometimento cognitivo leve (CCL). DCS é uma condição na qual as pessoas relatam déficits cognitivos na vida cotidiana, mas estas não são detectáveis com o teste cognitivo. O CCL é definido como declínio cognitivo maior do que o esperado para idade e nível de escolaridade, detectado pelo teste cognitivo, que não interfere na independência e que não se enquadra nos critérios clínicos de demência (FALCK et al., 2017). Tanto DCS como CCL estão associados a um risco aumentado de progressão para demência. Embora a demência seja considerada uma condição irreversível, há algumas indicações de que nesses estágios prodrômicos o cérebro ainda pode reter neuroplasticidade suficiente para que a trajetória da doença possa ser modificada. Em indivíduos com CCL, as taxas de conversão para DA são de 7% em 1 ano, 24% em 3 anos e 59% em 6 anos. Entretanto, anualmente, aproximadamente 25% daqueles com CCL retornam ao estado cognitivo normal (MCMASTER et al., 2018), fato esse que reforça a importância da prevenção secundária. Diante disso, é possível constatar que o período de comprometimento cognitivo leve (CCL) representa uma fase crítica para intervenção, uma vez que é um estágio de transição entre a cognição saudável e a demência.

Embora a idade avançada seja o maior fator de risco para doença de Alzheimer, a DA não é inevitável. O efeito projetado da redução do fator de risco na prevalência de DA evidenciou que uma redução modesta (10-25%) nos seguintes fatores de risco: inatividade física, obesidade, hipertensão de meia idade, diabetes mellitus, tabagismo, inatividade cognitiva ou baixo nível educacional, e depressão, poderiam prevenir de 1,1 a 3 milhões de casos de DA em todo o mundo (GALVIN, 2017). NGANDU et al. (2015) estabeleceram que um programa combinando uma dieta saudável para o cérebro, exercícios, treinamento cognitivo e monitoramento de risco cardiovascular ajudou a melhorar ou manter a função cognitiva em idosos com alto risco de desenvolvimento de DA.

A inatividade física tem sido associada a um risco aumentado de comprometimento cognitivo na maioria dos estudos longitudinais. Isso ocorre porque a prática de atividade física atua como fator central na modificação do risco de DA, tanto por influenciar outros fatores de risco para demência, como obesidade, condições cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e depressão; quanto pelo fato de que experimentos em animais sugeriram que o exercício físico pode contribuir para o aumento da neurogênese, por aumentar o nível do fator neurotrófico

derivado do cérebro (BDNF) (MECOCCI et al., 2018); da angiogênese e da plasticidade sináptica; e colaborar para o menor acúmulo cerebral de β A (XU et al., 2017). A prática regular de atividade física (AF) está prospectivamente relacionada à menor incidência de CCL e demência, e estima-se que 17,7% dos casos de doença de Alzheimer possam ser prevenidos por meio da AF (FALCK et al., 2017). Os resultados obtidos por TSAI et al. (2018) demonstraram que os efeitos neuroprotetores cognitivos do exercício, independentemente se aeróbico ou de resistência, podem atenuar os riscos de comprometimento neurocognitivo e retardar a demência em idosos com CCL, pelo fato de que indivíduos nesta fase ainda exibem plasticidade molecular e neural em resposta ao exercício.

A obesidade crônica pode influenciar negativamente a função da memória através de alterações cerebrais morfológicas, resistência à insulina, neuroinflamação, metabolismo do TAG, níveis circulantes de glicocorticóides e concentrações de metabólitos cerebrais (FRITH et al., 2018). Pesquisas demonstram que dietas relacionadas à obesidade, ou seja, pró-inflamatórias, como a 'dieta ocidental', rica em gorduras saturadas e açúcares simples, estão relacionadas a prejuízos no aprendizado e na memória. Estudos em humanos também indicam que dietas ricas em vegetais, frutas, peixes e produtos de soja podem beneficiar o funcionamento cognitivo em idosos. Os níveis de corpos cetônicos foram positivamente correlacionados com o desempenho da memória, mesmo o uso a curto prazo de dieta pobre em carboidratos demonstrou ter potencial para melhorar a função de memória em idosos com um risco aumentado de DA, visto isso, WŁODAREK (2019) concluiu que o efeito benéfico da dieta cetogênica na melhoria da doença de Alzheimer pode estar associado a um suprimento maior de ácidos graxos insaturados, especialmente ácidos graxos poliinsaturados e ômega 3, associado à baixa ingestão de carboidratos. SINDI et al., (2018) demonstraram que mudanças dietéticas saudáveis na meia-idade, caracterizadas por modificar a qualidade das gorduras, aumentar o consumo de vegetais e diminuir o consumo de sal e açúcar, estão associadas a um risco reduzido de demência mais tarde na vida. Com base nos resultados de várias investigações epidemiológicas, a dieta mediterrânea, caracterizada por uma alta ingestão de vegetais, legumes, frutas, cereais, peixe e ácidos graxos insaturados (principalmente na forma de azeite), além da baixa ingestão de ácidos graxos saturados e carnes, tem mostrado reduzir a incidência de comprometimento cognitivo leve e, provavelmente, a conversão de CCL para

demência (TANG; ROBINSON; STEPHAN, 2017); (MARTINS et al., 2018). Estudos epidemiológicos e clínicos recentes indicaram que produtos lácteos fermentados e seus componentes, incluindo bactérias do ácido lático, bem como peptídeos e ácidos graxos gerados durante a fermentação, também podem auxiliar na proteção contra a demência ou o declínio cognitivo (ANO; NAKAYAMA, 2018).

Um eixo microbiota-intestino-cérebro foi identificado (VOGT et al., 2017). Esse eixo permite que a microbiota intestinal afete a fisiologia do cérebro. De modo que, bactérias e/ou produtos bacterianos do intestino possam causar respostas inflamatórias crônicas no cérebro, e, com essas respostas, por sua vez, induzir a formação de lesões neurodegenerativas, semelhantes às observadas na DA. Dessa forma, atividades da microbiota intestinal podem estar associadas a neuroinflamação, lesão cerebral e autoimunidade (FUNG; A OLSON; HSIAO, 2017). Estudos revelaram que a diversidade reduzida de micróbios no intestino está associada à DA, achados indicam que mudanças na microbiota intestinal podem melhorar suficientemente a função cognitiva e sugerem que o uso de probióticos pode ter potencial terapêutico em pacientes com DA (KOBAYASHI et al., 2017).

Estima-se que a hipertensão de meia-idade e não tardia esteja associada a um aumento de 50% no risco de DA e demência na vida adulta. A elevação da pressão arterial pode aumentar o risco de DA por diminuir a integridade vascular da barreira hematoencefálica, resultando em extravasamento de proteínas no tecido cerebral, o que pode levar a danos celulares, apoptose e aumento do acúmulo de A β (CROUS-BOU et al., 2017). Estudos demonstraram que o controle farmacológico da hipertensão, se implementado em adultos de meia-idade ou mais jovens, pode efetivamente reduzir a incidência de demência (TARIQ; BARBER, 2017).

O declínio cognitivo e a demência estão entre as complicações mais comuns do diabetes mellitus (DM). A resistência à insulina (RI) liga obesidade, pré-diabetes e diabetes, o que leva a um aumento do risco de desenvolvimento de declínio cognitivo. A adiposidade elevada precede e acompanha o DM e leva à RI, que por sua vez promove a hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia, resistência à insulina e outras condições relacionadas, como hipertensão, dislipidemia e inflamação subclínica, estão relacionadas a um maior risco de comprometimento cognitivo e DA em pacientes diabéticos (MECOCCI et al., 2018).

A atividade cognitiva, social e intelectual em conjunto com um maior grau de escolaridade e o desempenho ocupacional mostraram diminuir o risco de declínio cognitivo e demência aumentando a reserva cognitiva, a capacidade do cérebro de resistir aos efeitos do dano neuropatológico (CROUS-BOU et al., 2017). Estudos observacionais mostram consistentemente que as pessoas que se envolvem em atividades mentalmente estimulantes têm menor probabilidade de desenvolver DA. Cerca de 19% dos casos de DA em todo o mundo são potencialmente atribuíveis à baixa escolaridade, tornando-se o fator de risco que contribui para a maior proporção de casos de DA.

A maioria dos estudos observacionais mostra uma associação entre tabagismo e o aumento do risco de demência, DA e declínio cognitivo. Estima-se que quase 14% dos casos de DA sejam potencialmente atribuíveis ao fumo. O tabagismo pode aumentar o risco de DA por meio de vários mecanismos, principalmente relacionados ao estresse oxidativo e às respostas inflamatórias (CROUS-BOU et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise dos estudos, observa-se que 3 fatores definem a importância da adoção de mudanças de estilo de vida na prevenção da DA. O primeiro, está relacionado à prevalência da doença no mundo, que já é alta e tem tendência de crescimento exponencial nas próximas décadas. O segundo, é definido pela falta de uma terapia que modifique os padrões de progressão da doença, fato esse que torna a prevenção essencial, visto que a demência é uma das principais causas de incapacidade e dependência em idosos e está diretamente associada a encargos pessoais, sociais e econômicos. O terceiro, por sua vez, está relacionado ao fato de que os estudos demonstram que cerca de um terço dos casos da doença de Alzheimer (DA) poderiam ser prevenidos através da modificação dos principais fatores de risco ligados à saúde e ao estilo de vida. Desse modo, aplicando o conceito de medicina de precisão, que é definida como “uma abordagem emergente para tratamento e prevenção de doenças que leva em consideração a variabilidade individual de genes, ambiente e estilo de vida para cada pessoa”, é necessário que se forneça a cada pessoa uma estratégia multimodal individualizada de prevenção, após uma avaliação extensiva de histórico médico, fatores de

estilo de vida, composição corporal e avaliações laboratoriais e cognitivas, visando reduzir o risco de demência.

REFERÊNCIAS

1. FRITH, Emily et al. Dietary inflammatory index and memory function: population-based national sample of elderly Americans. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 119, n. 5, p.552-558, 24 jan. 2018. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114517003804>.
2. XU, Wei et al. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. **Bmj Open**, [s.l.], v. 7, n. 10, out. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014706>.
3. FALCK, Ryan S. et al. Cross-Sectional Relationships of Physical Activity and Sedentary Behavior With Cognitive Function in Older Adults With Probable Mild Cognitive Impairment. **Physical Therapy**, [s.l.], v. 97, n. 10, p.975-984, 19 jul. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzx074>.
4. HALLOWAY, Shannon et al. The Relation Between Physical Activity and Cognitive Change in Older Latinos. **Biological Research For Nursing**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.538-548, 29 jun. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1099800417715115>.
5. TRIGIANI, Lianne J; HAMEL, Edith. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, [s.l.], v. 37, n. 8, p.2649-2664, 15 jun. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0271678x17714655>.
6. NITZSCHE, Bárbara Oliveira; MORAES, Helena Providelli de; TAVARES JÚNIOR, Almir Ribeiro. Alzheimer's disease: new guidelines for diagnosis. *Revista Médica de Minas Gerais*, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150043>.
7. GINIS, Kathleen A. Martin et al. Formulation of evidence-based messages to promote the use of physical activity to prevent and manage Alzheimer's disease. *Bmc Public Health*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.209, 17 fev. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-017-4090-5>.
8. ALZHEIMER'S ASSOCIATION (Org.). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, [s.l.], v. 12, n. 4, p.459-509, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
9. WIODAREK, Dariusz. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, [s.l.], v. 11, n. 1, p.169, 15 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010169>.
10. YU, Fang et al. Efficacy and mechanisms of combined aerobic exercise and cognitive training in mild cognitive impairment: study protocol of the ACT trial. *Trials*, [s.l.], v. 19, n. 1, dez. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-3054-0>.
11. FUNG, Thomas C; A OLSON, Christine; HSIAO, Elaine y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, [s.l.], v. 20, n. 2, p.145-155, 16 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4476>.
12. KOBAYASHI, Yodai et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, 10p, 18 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2>.

13. VOGT, Nicholas M. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, 19 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>.
14. SINDI, Shireen et al. Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients*, [s.l.], v. 10, n. 11, p.1649, 3 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111649>.
15. TOMAN, Josef; KLÍMOVÁ, Blanka; VALIĚ, Martin. Multidomain Lifestyle Intervention Strategies for the Delay of Cognitive Impairment in Healthy Aging. *Nutrients*, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1560, 21 out. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101560>.
16. CROUS-BOU, Marta et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, [s.l.], v. 9, n. 1, 9 p., 12 set. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>.
17. VOS, Stephanie J.b. et al. Modifiable Risk Factors for Prevention of Dementia in Midlife, Late Life and the Oldest-Old: Validation of the LIBRA Index. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 58, n. 2, p.537-547, 11 maio 2017. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-161208>.
18. ANO, Yasuhisa; NAKAYAMA, Hiroyuki. Preventive Effects of Dairy Products on Dementia and the Underlying Mechanisms. *International Journal Of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 19, n. 7, p.1927, 30 jun. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19071927>.
19. OLMO, Josep Garre. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, [s.l.], v. 66, n. 11, p.377, 2018. Viguera Editores SLU. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>.
20. MOSCONI, Lisa et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. *Bmj Open*, [s.l.], v. 8, n. 3, mar. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019362>.
21. MARTINS, Ralph N. et al. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies—Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 62, n. 3, p.965-992, 13 mar. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-171145>.
22. QIU, Chengxuan; FRATIGLIONI, Laura. Aging without Dementia is Achievable: Current Evidence from Epidemiological Research. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 62, n. 3, p.933-942, 13 mar. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-171037>.
23. MECOCCI, Patrizia et al. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 62, n. 3, p.1319-1335, 13 mar. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-170732>.
24. TSAI, Chia-liang et al. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Neuroimage: Clinical*, [s.l.], v. 17, p.272-284, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.028>.
25. SUZUKI, Kazushi; IWATA, Atsushi; IWATSUBO, Takeshi. The past, present, and future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Proceedings Of The Japan Academy, Series B*, [s.l.], v. 93, n. 10, p.757-771, 2017. Japan Academy. <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.93.048>.

26. TANG, Eugene Yee Hing; ROBINSON, Louise; STEPHAN, Blossom Christa Maree. Dementia risk assessment tools: an update. *Neurodegenerative Disease Management*, [s.l.], v. 7, n. 6, p.345-347, dez. 2017. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/nmt-2017-0031>.
27. CHANDRA, Sadanandavalliretnaswami. Alzheimer's disease: An alternative approach. *Indian Journal Of Medical Research*, [s.l.], v. 145, n. 6, p.723-0, 2017. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_74_17.
28. ISAACSON, Richard. Is Alzheimer's Prevention Possible Today? *Journal Of The American Geriatrics Society*, [s.l.], v. 65, n. 10, p.2153-2154, 28 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15060>.
29. GALVIN, James E.. Prevention of Alzheimer's Disease: Lessons Learned and Applied. *Journal Of The American Geriatrics Society*, [s.l.], v. 65, n. 10, p.2128-2133, 2 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14997>.
30. NGANDU, Tiia et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 385, n. 9984, p.2255-2263, jun. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60461-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5).
31. SINDI, Shireen et al. Midlife work-related stress is associated with late-life cognition. *Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 264, n. 9, p.1996-2002, 18 ago. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8571-3>.
32. MATYAS, Nina et al. Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia: a systematic review protocol. *Systematic Reviews*, [s.l.], v. 6, n. 1, p.157-164, 8 ago. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0553-0>.
33. TARIQ, Sana; BARBER, Philip A.. Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors. *Journal Of Neurochemistry*, [s.l.], v. 144, n. 5, p.565-581, 6 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.14132>.
34. GORELICK, Philip B.. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity. *Journal Of Neurochemistry*, [s.l.], v. 144, n. 5, p.609-616, 16 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.14113>.
35. MCMASTER, Mitchell et al. Body, Brain, Life for Cognitive Decline (BBL-CD): protocol for a multidomain dementia risk reduction randomized controlled trial for subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Clinical Interventions In Aging*, [s.l.], v. 13, p.2397-2406, nov. 2018. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s182046>.
36. KAMADA, Márcio et al. Correlação entre exercício físico e qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 2, n. 16, p.119-122, jun. 2018.
37. ARIDI, Yasmine; WALKER, Jacqueline; WRIGHT, Olivia. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*, [s.l.], v. 9, n. 7, p.674-697, 28 jun. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9070674>.
38. MIRANDA, Arnoldo; GÓMEZ-GAETE, Carolina; MENNICKENT, Sigrid. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Chile*, [s.l.], v. 145, n. 4, p.501-507, abr. 2017. SciELO Comisión Nacional de Investigación Científica Y Tecnológica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000400010>