UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Efeitos de programas de exercícios físicos com diferentes níveis de complexidade da tarefa motora na função cognitiva, funcionalidade e parâmetros de marcha de idosos

Lucas Melo Neves

São Paulo

2019

LUCAS MELO NEVES

Efeitos de programas de exercícios físicos com diferentes níveis de complexidade da tarefa motora na função cognitiva, funcionalidade e parâmetros de marcha de idosos

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ugrinowitsch

São Paulo

2019

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Neves, Lucas Melo

Efeitos de programas de exercícios físicos com diferentes níveis de complexidade da tarefa motora na função cognitiva, funcionalidade e parâmetros de marcha de idosos /
São Paulo : [s.n.], 2019.
198p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ugrinowitsch

1. Exercício físico 2. Cognição 3. Idosos 4. Habilidades motoras I. Título.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Neves, Lucas Melo

Título do trabalho: Efeitos de programas de exercícios físicos com diferentes níveis de complexidade da tarefa motora no funcionamento cognitivo, indicador de neuroplasticidade, funcionalidade e parâmetros de marcha em idosos

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências.

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ugrinowitsch

Data: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Go Tani

Instituição: EEFE-USP

Julgamento: _____

Prof. Dr. Ricardo Mario Arida

Instituição: UNIFESP

Julgamento: _____

Prof^a. Dra. Hanna Karen Moreira Antunes

Instituição: UNIFESP

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

O presente trabalho é dedicado a todos que verdadeiramente torceram por mim na execução deste processo de Doutorado.

*De forma especial, é dedicado à minha esposa.
Valeria, obrigado por estar ao meu lado me apoiando firmemente em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelos planos e pelas oportunidades.

Agradeço aos meus pais Antonio e Renata e aos meus irmãos Débora, Amanda e Vinícius, por toda convivência, especialmente até os tempos de Graduação ainda na Universidade de Taubaté, e pelo entendimento das ausências, especialmente pela minha opção de buscar fora de nossa cidade de origem novas oportunidades.

Agradeço a minha esposa Valeria, que me acompanha nos últimos 5 anos e ao meu enteado Gian que apesar de não estar fisicamente conosco diariamente, torna nossas vidas mais alegres (muito mais!!!).

Agradeço aos meus colegas presentes firmemente no laboratório de Adaptação ao treinamento de força, Claudio Jambassi, Ricardo Berton, Felipe Cassaro, Gilberto Laurentino, Fabiano Pinheiro, Juarez Alves, Victoria Hevia, Igor Longobardi, João Moraes e Manoel Lixandrão que mesmo não estando envolvidos de forma direta em nenhuma das minhas coletas, foram parceiros nessa caminhada. E agradeço aos menos presentes também, que por motivos de intercâmbio, trabalho, coletas, entre outros, não estiveram tão perto. Obrigado Miguel Conceição, Felipe Damas, Lucas Tavares, Ricardo Neves, Salomão Bueno, Emerson Teixeira, Thiago Lasevicius, Natália Ribeiro e Saulo Gil.

Agradeço aos meus colegas de laboratório que estiveram em boa parte das coletas, e quantas coletas, já que aqui além deste projeto incluo o projeto PPSUS: Raquel Marquesini, Elisa Dimateo, Telma Cunha, Luciana Amorim e Carla Batista. Aos colegas envolvidos nas triagens, intervenções e análises, Acácio Neto, Angelo Milliatto, Igor Cabrera, Daniel Marques e Rayff Herman, a equipe das análises bioquímicas, Sheila Chagas, Beatriz Aidar, Luiza Diegov e Cíntia Sepulvida, alunas da UNIP que desenvolveram suas IC's com a professora Telma Cunha e aos alunos de especialização Marina Scarpelli, Fabio Lima, José Bechara e Rodrigo Donizetti.

Agradeço aos professores Hamilton Roschel e Valmor Tricoli que direcionam nosso laboratório.

Agradeço ao meu orientador Carlos Ugrinowitsch que me recebeu na EEFE-USP, que me direcionou em dezenas ou até centenas de processos, que quando necessário me mostrou o que era equívoco, que confiou em meus planos e me deu liberdade para tentar e que esteve comigo nesse grandioso processo de Doutorado. Verdadeiramente professor, o título é só um título, mas o aprendizado dos últimos 4 anos é único!

Agradeço a professora Patricia Brum que abriu as portas de seu laboratório para executarmos as análises bioquímicas e demais professores da EFFE-USP que contribuíram nesta tese.

Agradeço a todos funcionários da EFFE-USP, especialmente ao Natan Júnior, Edson Degaki, Luiz Riani, Devanice Camargo, Marcio Aparecido, Mariana Braga, Manoel Junior e Felipe Hardt que deram suporte a inúmeras demandas.

Agradeço aos parceiros, e inicio pela parceira e esposa Valeria Juday, por abrir as portas do SUS ao nosso grupo, por ajudar no recrutamento, nas avaliações e na formulação do projeto PPSUS e em tantas outras demandas. Agradeço a Flavia Saad, pelas ajudas nas escalas cognitivas, Renato Hoffmann, pela parceria junto ao Laboratório D.A.S.A - Delboni, e a toda equipe Delboni que esteve envolvida direta e indiretamente na aquisição de imagem/ressonância magnética, representada pela biomédica Lígia Silva que executou todas as ressonâncias magnéticas necessárias. Agradeço a professora Jamile Codogno, professor Raphael Ritti Dias, professora Marília Correia e professor Beny Lafer por todas as contribuições, Dra Ana Paula Renó pelas contribuições nas avaliações cardiológicas, a Cortechs, pelas contribuições no processamento das imagens de ressonância magnética, ao Sesc SP e aos eternos colegas de trabalho “sesquianos” tanto na Administração Central como na Unidade Campo Limpo, Luciana Itapema, Carol Seixas, Ana Paula Vicentini, Claudia Cássia, Luiz Coelho, Fabiana Kuhn, Luciano de Souza e Rafael Guimarães por toda a disponibilidade.

Agradeço aos muitos professores e colegas que tive tanto na universidade como fora dela, e que de alguma forma contribuíram em minha formação.

Agradeço especialmente a todos os voluntários que participaram deste projeto.

Agradeço a equipe da UBS Arariba e do Instituto de Saúde de São Paulo.

Agradeço a FAPESP pelos auxílios nº 2016-15210-9, nº 2018-21010-8 e a CAPES pelo auxílio nº59-2014 PGPTA.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

EPÍGRAFE

Loucura? Sonho? Tudo é loucura ou sonho no começo. Nada do que o homem fez no mundo teve início de outra maneira - mas já tantos sonhos se realizaram que não temos o direito de duvidar de nenhum.

Monteiro Lobato

RESUMO

O exercício físico aeróbico contínuo realizado por 6 meses ou mais promove aumento do volume encefálico em idosos saudáveis, porém evidências apontam que exercícios que envolvam maiores demandas de processos de atenção e memória e tenham presente na sua execução maior dificuldade motora (exercício com elevada complexidade da tarefa motora) também apresentam potencial para aumento do volume encefálico. Para investigar um possível efeito aditivo dos exercícios aeróbico e de elevada complexidade da tarefa motora, 45 idosos (66 ± 3 anos), cognitivamente saudáveis (Mini exame estado mental 27 ± 2) participaram de um ensaio clínico randomizado (registro brasileiro de ensaios clínicos RBR-8zjf6b) com 24 sessões (3 meses) de treinamento em dias não consecutivos. Estes foram randomizados em 3 grupos de exercício físico aeróbico, sendo: com baixa complexidade da tarefa motora (BCM), com elevada complexidade da tarefa motora (ECM) e com elevada complexidade da tarefa motora combinado com exergames (ECMEG). Avaliações no momento inicial e após 12 semanas (3 meses) foram realizadas considerando variáveis de: (1) função cognitiva [volume encefálico (ressonância magnética); concentração do fator neurotrófico derivado do cérebro - BDNF (amostra sanguínea); avaliações de função cognitiva (Memória - Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey - RAVLT, Função Executiva - Trail Making Test A e B (TMT-A e B), Velocidade de Processamento - Digit Symbol substitution; Cognição global - Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e bateria de avaliação frontal (FAB)]; (2) funcionalidade [Força de preensão manual, teste de sentar e levantar, *Time Up and Go* teste (TUG), *Time Up and Go* cognitive teste (TUG_{cog}) e VO₂ pico]; e (3) parâmetros de marcha (número de passos, tempo, cadência, velocidade, comprimento da passada). Os resultados demonstram que, na análise de modelo misto não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo) no desfecho primário - volume do lobo frontal ($p = 0,23$), bem como em nenhum dos desfechos secundários, o que significa que não há diferença entre os três tipos de intervenção. Porém, efeitos principais de tempo foram observados, nos desfechos: substância branca cerebelar lado direito ($p = 0,02$), cerebelo total ($p = 0,01$), cerebelo lado direito ($p = 0,01$); BDNF ($p < 0,01$); TMT-A ($p = 0,01$), STROOP A ($p = 0,01$), STROOP B ($p = 0,01$), FAB ($p = 0,01$); força de preensão manual ($p = 0,03$), teste de sentar e levantar ($p = 0,01$), TUG ($p = 0,01$), TUG_{cog} ($p = 0,01$), VO₂ pico ($p = 0,01$); variáveis de marcha nas condições: a) caminhada tarefa simples [tempo ($p = 0,02$), cadência ($p = 0,02$) e velocidade ($p = 0,04$); b) caminhada tarefa dupla (palavras) [(tempo ($p = 0,02$), cadência ($p = 0,01$), velocidade ($p = 0,01$)] e c) caminhada tarefa dupla (cálculos) [tempo ($p = 0,01$), cálculos corretos ($p = 0,01$), cadência ($p = 0,01$) e velocidade ($p = 0,04$)], o que demonstra que apesar de não haver diferenças entre os três grupos, considerando os momentos pré e pós intervenção existem diferenças entre os tempos. Na análise de magnitude de efeito, observou-se TE sem que o IC tocasse o zero favor do grupo BCM em 10 variáveis, a favor do grupo ECM em 13 variáveis e do grupo ECMEG em 10 variáveis, sendo que no grupo ECMEG foi observado tendência de mudança nas variáveis de volume encefálico: substância cerebelar lado direito, cerebelo total e cerebelo lado direito. Desta forma, foi demonstrado que exercícios aeróbicos com maiores níveis de complexidade da tarefa motora (ECM ou ECMEG) não se diferenciam do exercício de BCM quanto as mudanças proporcionadas à idosos, porém ambos os grupos melhoram as variáveis destacadas, com tendência a mudança no volume das estruturas encefálicas citadas a favor do grupo ECMEG.

Palavras-chave: Exercício; cérebro; cognição; ressonância magnética; plasticidade; envelhecimento.

ABSTRACT

Continuous aerobic exercise performed for 6 months or more increases brain volume in healthy elderly, but evidence indicates that exercises involving greater demands of attention and memory processes and have in their execution more motor difficulty (exercise with high motor complexity - HCM) also have potential to increase brain volume. To investigate a possible additive effect of aerobic exercise and HCM, 45 cognitively healthy (MEEM 27 ± 2) older individuals (66 ± 3 years, participated in a 24-session (3 months) randomized clinical trial (Brazilian clinical trial registry RBR-8zjf6b) training on non-consecutive days. Older individuals were randomized into three groups of physical exercise, being: continuous aerobic exercise (low motor complexity – LMC), aerobic exercise with high motor complexity (HMC), and aerobic exercise with HMC performed while playing a exergame (Xbox Kinect) (HMCEG). Assessments at baseline and after 3 months were performed considering variables of: (1) Primary outcome: frontal lobe volume 2) Secondary outcomes: volume of 213 brain areas; BDNF concentration (blood sample); cognitive function (Memory - RAVLT test, Executive Function - Trail Making Test A and B, Processing Speed - Digit Symbol substitution; Cognitive Deficiency - Montreal Cognitive Assessment - MoCA and Frontal evaluation battery (FAB); and gait parameters (number of steps, time, cadence, velocity, stride length). The results demonstrated no significant group x time interaction was observed in the primary outcome - frontal lobe volume ($p = 0.23$), as well as in other secondary outcomes, meaning that there were no differences between the three intervention groups. However, main effects of time were observed in the following outcomes: right cerebellar white matter ($p = 0.02$), cerebellum total ($p = 0.01$), right cerebellum ($p = 0.01$), BDNF ($p = 0.01$); TMT-A ($p = 0.01$), STROOP A ($p = 0.01$), STROOP B ($p = 0.01$), FAB ($p = 0.01$); ($p = 0.01$), TUG_{cog} ($p = 0.01$), VO₂ peak ($p = 0.01$), hand grip strength ($p = 0.03$), sit to stand test ($p = 0.01$); gait variables in the conditions: a) simple task walking [time ($p = 0.02$), cadence ($p = 0.02$) and velocity ($p = 0.04$); b) double task walk (words) [time ($p = 0.02$), cadence ($p = 0.01$), velocity ($p = 0.01$), rhythm ($p = 0.01$) and speed ($p = 0.04$)), demonstrating similar improvements between the interventions. In the effect size (ES) analyses, the LMC group had 10 variables in which the ES did not cross zero, the HMC group 13 variables, and the HMCEG group 10 variables. Specifically, the HMCEG group presented a likely higher effect on the changes in brain volume of the following areas: cerebellar substance on the right side, total cerebellum and cerebellum on the right side. Thus, all groups presented similar and positive effects on the assessed variables, but the HMCEG seemed to have a larger effect in important brain areas.

Keywords: Exercise; brain; cognition; magnetic resonance imaging; plasticity; aging.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1.1 - OBJETIVO GERAL.....	23
1.1.2 - OBJETIVO ESPECÍFICO.....	23
2. REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1 - O MOVIMENTO E O NÃO MOVIMENTO CORPORAL HUMANO	25
2.2 - FUNCIONAMENTO COGNITIVO E EXERCÍCIO FÍSICO: CONCEITOS.....	26
2.3 – MUDANÇAS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS	29
2.3.1 - <i>Morfologia encefálica</i>	30
2.3.2 - <i>Função e conexão encefálica</i>	31
2.3.3 - <i>Perfusão</i>	32
2.4 - MUDANÇAS CELULARES E MOLECULARES	34
2.4.1 - <i>Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)</i>	34
2.4.2 - <i>Fatores neurotróficos</i>	35
2.4.3 - <i>Neurotransmissores</i>	37
2.4.4 - <i>Angiogênese/Neurogênese</i>	38
2.4.5 - <i>Inflamação</i>	39
2.5 - ADAPTAÇÕES COMPORTAMENTAIS	40
2.5.1 - <i>Estresse</i>	40
2.5.2 - <i>Sono</i>	41
2.5.3 - <i>Humor</i>	42
2.5.4 - <i>Dor</i>	43
2.5.5 - <i>Função cognitiva</i>	44
2.6 - A MARCHA SE BENEFICIA DE MELHORIAS NA FUNÇÃO COGNITIVA?	45
2.7 POTENCIAL DO EXERCÍCIO FÍSICO COM ELEVADA COMPLEXIDADE DA TAREFA MOTORA.....	47
3. MATERIAL E MÉTODO.....	53
3.1 - AMOSTRA E RECRUTAMENTO	53
3.2 - DESENHO EXPERIMENTAL	54
3.3 - AVALIAÇÕES DESFECHOS DE INTERESSE	57
3.3.1 - <i>Desfecho primário – Volume do lobo frontal</i>	57
3.3.2 - <i>Desfechos secundários</i>	59
3.3.3 - <i>Volume das demais estruturas encefálicas</i>	59
3.3.4 - <i>Expressão de neurotrofina - BDNF</i>	59
3.3.5 - <i>Avaliações de função cognitiva</i>	61
3.3.5.1 - <i>Memória - Pontuação do teste auditivo-verbal de Rey - RAVLT;</i>	61
3.3.5.2 - <i>Trail Making teste A e B;</i>	64
3.3.5.3 - <i>Velocidade de processamento – Digit symbol substitution</i>	65
3.3.5.4 - <i>STROOP teste</i>	66
3.3.5.5 - <i>Avaliação cognitiva de Montreal [MoCA];</i>	68
3.3.5.6 - <i>Função executiva – bateria de avaliação frontal (FAB)</i>	70
3.3.6 - <i>Avaliações de funcionalidade</i>	72
3.3.6.1- <i>Força de preensão manual</i>	72
3.3.6.2 - <i>Teste de Sentar e levantar</i>	72
3.3.6.3 - <i>Timed Up and Go (TUG)</i>	73
3.3.6.4 - <i>TUG em dupla tarefa (TUGcog)</i>	73
3.3.6.5 – <i>VO₂ pico</i>	73
3.3.7 – <i>Variáveis espaciais lineares da marcha em tarefas simples, tarefa dupla (palavras) e tarefa dupla (cálculos)</i>	74
3.4 - COEFICIENTE DE VARIAÇÃO DAS FERRAMENTAS/AVALIADORES	75
3.5 - AFERIÇÃO DA INTENSIDADE DO TREINAMENTO	75

3.6 - PROTOCOLO DE TREINAMENTO.....	76
3.6.1 - <i>Protocolo de treinamento do grupo BCM</i>	79
3.6.2 - <i>Protocolo de treinamento do grupo ECM</i>	79
3.6.3 - <i>Protocolo de treinamento do grupo ECMEG</i>	86
3.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	89
4. RESULTADOS	91
4.1 - FLUXOGRAMA CONSORT	92
4.2 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	93
4.3 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE VOLUME ENCEFÁLICO.....	95
4.4 RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EXPRESSÃO DE NEUROTROFINA - BDNF	100
4.5 RESULTADOS DOS DESFECHOS DE AVALIAÇÕES DE FUNÇÃO COGNITIVA - RAVLT, TMT-A e B, DSS, STROOP A, B e C, MoCA e FAB	102
4.6 RESULTADOS DOS DESFECHOS DE VARIÁVEIS DE FUNCIONALIDADE	106
4.7 - RESULTADOS DE DESFECHOS DE VARIÁVEIS DE MARCHA	109
4.8 - ADVERSIDADES E ADERÊNCIA AOS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIO FÍSICO	115
4.9 - INTENSIDADE DE TREINO	115
5. DISCUSSÃO	118
5.1 - PRINCIPAIS ACHADOS.....	118
5.2 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE VOLUME ENCEFÁLICO.....	118
5.3 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE EXPRESSÃO DE NEUROTROFINA – BDNF	122
5.4 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE AVALIAÇÕES DE FUNÇÃO COGNITIVA - RAVLT, TMT-A e B, DSS e STROOP A, B e C, MoCA e FAB	123
5.5 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE VARIÁVEIS DE FUNCIONALIDADE	126
5.6 - RESULTADOS DOS DESFECHOS DE VARIÁVEIS DE MARCHA	127
5.7 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO	129
6. CONCLUSÃO	130
7. REFERÊNCIAS.....	131
ANEXOS	152

LISTA DE ABREVIÇÕES

5HT - 5-Hidroxitriptamina ou serotonina
AE - Ambiente enriquecido
AMPc - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
ANCOVA - Análise de Covariância
ANOVA - Análise de variância
BCM - Baixa complexidade motora
BDNF - Brain derived neurotrophic factor
BOLD - Blood oxygen level-dependent
CAAE - Certificado de apresentação para apreciação ética
CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials
CV - Coeficiente de variação
DSS - Digit Symbol Substitution
E-BRAIN - Exercise - Brazilian research in aging and neuroplasticity
ECM - Elevada complexidade motora
ECMEG - Elevada complexidade motora em exergames
EEFE-USP - Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo
EEG's - Eletroencefalogramas
ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAB - Frontal Assessment Battery
FC - Frequência cardíaca
FGF-2 - Fibroblast growth factor
FSC - Fluxo sanguíneo cerebral
GABA - Gamma-AminoButyric Acid
GDNF - Glial cell-derived neurotrophic fator
HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal
IC - Intervalo de confiança
IGF-1 - Insulin-like growth factors
IMC - Índice de massa corporal
MEEM - Mini exame de estado mental
MoCA - Montreal cognitive assessment
NIRS - Near-infrared spectroscopy
PRE - Potencial Relacionado ao Evento
PSE - Percepção Subjetiva de Esforço

RAVLT - Rey Auditory-Verbal Learning Test
RM - Ressonância magnética
RMf - Ressonância magnética funcional
RPM - Rotações por minuto
SNC - Sistema nervoso central
TE - Tamanho de efeito
TMT-A e B - Trail Making Test A e B
TRIMP - Training impulse
TUG - Time up and go teste
TUGcog - Time up and go teste em dupla tarefa
UBS - Unidade Básica de Saúde
VEGF - Vascular endothelial growth fator
VO₂ pico - Consumo de oxigênio de pico

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 – Modelo conceitual dos mecanismos do exercício físico em múltiplos níveis de análise.....	27
Figura 2 - Nível 1 de análise - Possíveis mecanismos celulares e moleculares promovidos pelo exercício físico.....	28
Figura 3 - Nível 2 de análise - mudança estrutural e funcional do encéfalo promovidos pelo exercício físico.....	28
Figura 4 - Nível 3 - mudança comportamental e socioemocional promovidas pelo exercício físico.....	29
Figura 5 - Diferentes condições de estímulo motor.....	46
Figura 6 - Modelo das mudanças no SNC promovidas por exercícios com BCM e ECM.....	48
Figura 7 – Mapa da Cidade de São Paulo e dos bairros.....	53
Figura 8 – Desenho do estudo.....	56
Figura 9 – Sequência temporal das avaliações.....	57
Figura 10 – Relatório Neuroquant.....	59
Figura 11 – Representação da lista de palavras A do Teste RAVLT.....	62
Figura 12 – Representação da lista de palavras B do Teste RAVLT.....	63
Figura 13 – Representação da lista de palavras Distratores do Teste RAVLT.....	64
Figura 14 – Representação do teste de TMT seção B.....	65
Figura 15 – Representação de símbolos e números correspondentes do teste DSS.....	66
Figura 16 – Espaço para escrita de números correspondentes aos símbolos.....	66
Figura 17 – Cartão A do teste Stroop.....	67
Figura 18 – Cartão B do teste Stroop.....	68
Figura 19 - O Cartão C do teste Stroop.....	69
Figura 20 – Representação esquemática da disposição do espaço para a prática do exercício com ECM.....	79
Figura 21 - Descrição dos exercícios com ECM.....	84
Figura 22 - Complexidade dos exercícios.....	85
Figura 23 - Figura demonstrativa da prática de exergames com Xbox One kinect™.....	86
Figura 24 - Representação da tela de jogo da modalidade tênis no Xbox Kinect One™.....	86

Quadro 1 – Diagrama de fluxo CONSORT.....	92
Figura 25 - Tamanho do efeito para a variável de volumetria do lobo frontal.....	97
Figura 26 - Tamanho do efeito para as variáveis de volumetria encefálica.....	100
Figura 27 – Tamanho do efeito para a variável de expressão de BDNF.....	101
Figura 28 - Tamanho do efeito dos testes cognitivos.....	106
Figura 29 - Tamanho do efeito para testes de funcionalidade.....	109
Figura 30 - Tamanho do efeito para variáveis de marcha.....	114
Figura 31 - Carga de treino aferida pela percepção subjetiva do esforço (PSE).....	115
Figura 32 - Carga de treino calculada pelo conceito de TRIMP	116
Figura 33 – Carga de treino considerando o percentual da frequência cardíaca.....	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Representação da complexidade da tarefa motora.....	77
Tabela 2 – Resumo das intervenções propostas.....	78
Tabela 3 – Classificação dos domínios das habilidades do movimento.....	81
Tabela 4 – Predominância das dimensões da habilidade presentes nos exercícios de ECM.....	82
Tabela 5 - Predominância das dimensões da habilidade presentes nos exercícios de ECMEG.....	88
Tabela 6 - Características amostrais.....	93
Tabela 7. Volume do lobo frontal.....	96
Tabela 8 – Volumes demais estruturas encefálicas.....	99
Tabela 9 – Expressão da neurotrofina BDNF.....	101
Tabela 10 – Desempenho nas avaliações de função cognitiva.....	105
Tabela 11 – Desempenho nos testes de funcionalidade.....	108
Tabela 12 – Desempenho nos testes de marcha.....	111

1. INTRODUÇÃO

Cognição refere-se às funções mentais envolvidas no pensamento, atenção, compreensão, aprendizagem, lembrança, resolução de problemas e tomada de decisões, e trata-se de um aspecto fundamental para o indivíduo participar de atividades, atingir metas e negociar com sucesso sua relação com o mundo (BLAZER, YAFFE & LIVERMAN, 2015). Embora algumas vezes seja resumida à memória, a cognição é multidimensional, envolve um número de habilidades inter-relacionadas que dependem da anatomia e fisiologia do sistema nervoso central (SNC) (BLAZER *et al.*, 2015). Assim, alterações anatômicas e fisiológicas no SNC podem resultar em declínio cognitivo (TUCKER-DROB, 2011) a partir dos 30 anos de idade, e que se acentua após os 60 anos (SALTHOUSE, 2009; SCHIPPLING *et al.*, 2017). O declínio cognitivo (ou declínio da capacidade cognitiva) não está envolvido apenas com quadros relacionado a doenças, pois é comum verificarmos uma diminuição natural da capacidade cognitiva de idosos saudáveis (CHARCHAT-FICHMAN *et al.*, 2005).

Conceitualmente as mudanças que levam ao declínio cognitivo podem ocorrer em 3 níveis (STILLMAN *et al.*, 2016) sendo eles: (i) estrutural e funcional do encéfalo (ex: diminuição do volume encefálico), (ii) molecular e celular [(ex: alteração na expressão de neurotrofinas - que tratam-se de substâncias responsáveis pela sobrevivência de novos neurônios (HUANG & REICHARDT, 2001)] e (iii) socioemocional e comportamental (ex: piora nos níveis de estresse, qualidade do sono e humor).

Tais mudanças no idoso são mais evidentes no nível estrutural (ZHAO *et al.*, 2018), podendo ser destacado a diminuição do volume total do encéfalo (FERRETTI *et al.*, 2010), e do volume de estruturas específicas (ex: substância cinza e branca) (SCHIPPLING *et al.*, 2017). Porém, é sabido que a diminuição do volume do lobo frontal também ocorre com o envelhecimento (LINDBERG, 2012), com evidências que esta é até 80% mais acentuada que a diminuição do volume total encefálico (HAUG & EGGERS, 1991). A hipótese do envelhecimento do lobo frontal (WEST, 1996), que trata-se de uma teoria amplamente aceita, sugere que essa estrutura é a primeira região do cérebro humano a deteriorar-se com um declínio do desempenho da função cognitiva suportada por esta região. Assim o lobo frontal parece ser a primeira área encefálica a perder volume e onde este é mais proeminente, podendo repercutir negativamente na função cognitiva.

Outras regiões encefálicas também apresentam diminuição do volume com o envelhecimento, como o córtex entorrinal e hipocampo (lobo temporal) (FJELL *et al.*, 2014) que têm importante papel no desempenho da memória (EICHENBAUM, 2017), e o cerebelo (lobo occipital), associado tradicionalmente a função motora, com recentes evidências apontando seu papel na função cognitiva (HOOGENDAM *et al.*, 2014; KOZIOL *et al.*, 2014; SOKOLOV, MIAL & IVRY, 2017).

No nível celular e molecular, mudanças na função cognitiva tem sido relacionada a diferentes vias, entre elas a expressão de fatores neurotróficos ou neurotrofinas (STILLMAN *et al.*, 2016). As neurotrofinas promovem a diferenciação e a sobrevivência neuronal, o crescimento axonal e dendrítico e a formação e plasticidade sináptica (HUANG & REICHARDT, 2001). Destacamos a neurotrofina BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) que tem sido apontada como um regulador central da plasticidade neuronal no hipocampo (VON BOHLEN & VON BOHLEN, 2018).

Considerando que a piora na função cognitiva é um dos grandes problemas do envelhecimento o que implica em um elevado custo no diagnóstico e tratamento (PENNINGTON *et al.*, 2018), tanto estratégias farmacológicas como não farmacológicas (KANE *et al.*, 2017; FINK *et al.*, 2018) são usadas na tentativa de reverter tais mudanças. Entre as estratégias não farmacológicas destacamos a prática de exercícios físicos, que têm sido efetivas especialmente em mudanças estruturais [volume encefálico - lobo temporal (ERICKSON *et al.*, 2011; NIEMANN, GODDE & VOELCKER-REHAGE, 2014; TEN BRINKE *et al.*, 2015; WHITEMAN *et al.*, 2016) e também nas mudanças celulares e moleculares [aumento da expressão do BDNF - (SZUHANY, BUGATTI & OTTO, 2015)], apesar de alguns estudos mostrarem inconsistência nessa resposta.

De fato, programas de exercícios físicos aeróbios têm apresentado consistente efetividade na reversão das mudanças estruturais em idosos – perda do volume encefálico (intervenções com no mínimo 6 meses de duração), como apontado em ensaios clínicos randomizados e sumarizados em revisões (COLCOMBE & KRAMER, 2003; KRAMER *et al.*, 2003; COLCOMBE *et al.*, 2004; COLCOMBE *et al.*, 2006; ERICKSON *et al.*, 2009; SZABO *et al.*, 2011; NAGAMATSU, L. S. *et al.*, 2013; VOSS, M. W. *et al.*, 2013; BURZYNSKA *et al.*, 2014; VOSS *et al.*, 2016), o que também é verificado nas mudanças em nível celular e molecular, sustentada pelo aumento na expressão do BDNF (LASKE *et al.*, 2010; YARROW *et al.*, 2010; LECKIE *et al.*, 2014;

SZUHANY *et al.*, 2015; BYUN & KANG, 2016). Por fim, mudanças em um terceiro nível, caracterizado por mudanças comportamentais, evidenciada pela melhora, de maneira genérica, na qualidade do sono (KELLEY & KELLEY, 2017) e humor (SCHUCH *et al.*, 2016) também são verificadas.

De forma geral, nos últimos 20 anos as mudanças no volume das estruturas encefálicas têm sido relacionadas ao aumento da aptidão aeróbia (COLCOMBE *et al.*, 2004; HILLMAN, ERICKSON & KRAMER, 2008; VOSS *et al.*, 2011; NAGAMATSU *et al.*, 2014; VOSS *et al.*, 2016). Porém, estudos recentes têm apontado que não somente a melhora da aptidão aeróbia, mas também a melhora da aptidão motora pode estar envolvida no benefício do exercício físico no volume encefálico (VOELCKER-REHAGE, GODDE & STAUDINGER, 2010; 2011) e consequentemente na função cognitiva.

Diferentes intervenções envolvendo aprendizagem, seja ela com exercício físico coordenativo (NIEMANN *et al.*, 2014), seja ela com outras práticas envolvendo aprendizado como instrumentos musicais (BENGTSSON *et al.*, 2005) ou malabares (BOYKE *et al.*, 2008), também resultaram em sucesso para promover a melhora da função cognitiva, especialmente o aumento do volume encefálico. Ao observarmos apenas os possíveis benefícios destas duas estratégias de exercícios físicos (exercícios físicos sem aprendizado e com aprendizado), uma revisão já havia sumarizado possíveis destaques e benefícios ao comparar o exercício físico aeróbio (destaque por proporcionar aumento da vascularização sanguínea) e o exercício físico que envolva maior demanda motora (destaque por proporcionar maior reestruturação cortical) o que resulta em vias distintas de benefícios no hipocampo (OLSON *et al.*, 2006). Assim, ambas intervenções podem proporcionar benefícios, o que em parte foi confirmado em humanos no estudo de Nieman e colaboradores (2014) que apontaram distintas adaptações no volume do hipocampo de idosos submetidos a exercícios físicos aeróbios ou coordenativos.

Destacamos que neste mesmo estudo as mudanças cognitivas observadas nos exercícios coordenativos se correlacionaram a desfechos motores como melhorias de aspectos de funcionalidade (ex: velocidade de caminhada/agilidade), o que faz do acompanhamento destes desfechos importantes para uma melhor compreensão das relações dos efeitos do exercício físico na cognição. A melhora da função cognitiva e das variáveis motoras tem sido apontada em diferentes estudos com indicadores de marcha, como destaca uma recente revisão, especificamente em um domínio

chamado número de passos ou pace (MORRIS *et al.*, 2016). Interessantemente, a marcha por muito tempo foi considerada uma atividade predominantemente motora, porém recentes evidências apontam que uma marcha segura e efetiva requer o uso de áreas encefálicas cognitivas e motoras (HAUSDORFF *et al.*, 2005). Assim possíveis benefícios na função cognitiva podem resultar em melhorias não só em aspectos específicos da cognição (volume de estruturas, neurotrofinas, etc), mas em melhorias funcionais, mais evidenciadas por avaliações físicas (indicadores de marcha e de funcionalidade por exemplo).

No que tange apenas intervenções com programas de exercícios físicos, além dos benefícios com exercícios coordenativos (VOELCKER-REHAGE *et al.*, 2011; NIEMANN *et al.*, 2014), outras intervenções que requeiram a aprendizagem de tarefas motoras como golfe (BEZZOLA *et al.*, 2011), dança (REHFELD *et al.*, 2018) e exergames (MIRELMAN *et al.*, 2013; MIRELMAN *et al.*, 2016; SCHATTIN *et al.*, 2016) também se mostraram benéficas para melhorar a capacidade cognitiva de idosos [para melhor compreensão de exergames verificar (FINCO & MAASS, 2014)].

De fato, a investigação relacionada à melhorias na função cognitiva decorrentes da aprendizagem de tarefas motoras não é algo novo, visto que modelos animais apontavam que exercícios físicos em ambientes enriquecidos (envolvem a aprendizagem de tarefas motoras e solução de problemas) produziam neuroplasticidade, promovendo aumento do número de neurônios em determinadas áreas do encéfalo (BLACK, SIREVAAG & GREENOUGH, 1987; BLACK *et al.*, 1990; ISAACS *et al.*, 1992). O uso de ambiente enriquecido ou prática com maior demanda de tarefas, pode ser descrito em seres humanos como prática de exercícios físicos envolvendo maior complexidade da tarefa motora, pois envolve atividades com maior demanda de dificuldade motora, e maior demanda de memória e atenção na sua execução (CAREY, BHATT & NAGPAL, 2005; MUIR & LANA, 2005).

Desta forma, realizar um exercício físico coordenativo (ex: deslocamentos com alternância da posição dos pés em uma escada de chão ou escada de coordenação) tem maior complexidade motora que um exercício aeróbico contínuo (ex: caminhada em uma esteira ou pedalar em uma bicicleta estacionária). Ainda, se exercícios coordenativos forem realizados concomitantemente à prática de exergames, a complexidade motora deve aumentar sobre maneira devido aos aspectos motores e cognitivos envolvidos na solução de problemas em ambiente virtual.

Frente ao exposto, para elucidar o possível benefício da maior complexidade da tarefa motora na função cognitiva de idosos, especialmente na morfologia encefálica, fez-se necessário comparar programas com os exercícios descritos, porém mantendo a intensidade e volume do exercício aeróbio equalizadas entre os grupos [i.e. exercício aeróbio contínuo ou de baixa complexidade motora (BCM), exercício aeróbio coordenativo ou de elevada complexidade motora (ECM) e exercício aeróbio coordenativo combinado com exergames ou exercício com elevada complexidade motora em exergames (ECMEG)]. A hipótese do presente estudo é que a inserção de tarefas com maior complexidade motora durante a realização de exercícios físicos aeróbios pode produzir um possível efeito aditivo, quando comparado com o BCM, no aumento do volume do lobo frontal, no aumento de outras áreas encefálicas (lobo temporal e occipital), na melhoria de um marcador de neuroplasticidade encefálica e nas funções cognitivas de idosos e pode produzir efeitos positivos na funcionalidade e parâmetros de marcha.

1.1 - OBJETIVOS

1.1.1 - Objetivo geral

Verificar se a adição de níveis crescentes de complexidade da tarefa motora, em programas de exercícios aeróbios, produz efeitos aditivos nas estruturas encefálicas, na expressão de uma neurotrofina (i.e. BDNF) e em avaliações de função cognitiva, e se essas mudanças são acompanhadas das melhorias da funcionalidade e de parâmetros da marcha em indivíduos idosos.

1.1.2 - Objetivo específico

Comparar as alterações causadas por 12 semanas de treinamento físico nos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM), e elevada complexidade motora com exergames (ECMEG) nas seguintes variáveis:

Volumetria encefálica (desfecho primário)

→ Volume do lobo frontal;

Volumetria encefálica (desfecho secundário)

- ➔ Volume das demais áreas encefálicas (213 áreas entre medidas totais, do lado direito e do lado esquerdo);

Expressão de neurotrofina (desfecho secundário)

- ➔ BDNF

Avaliações de função cognitiva (desfecho secundário)

- ➔ Memória – Escore do Teste de aprendizagem auditivo-verbal de *Rey - RAVLT*;
- ➔ Função executiva – Escore do Teste de trilha Seção (*Trail Making Test*);
- ➔ Velocidade de processamento - Escore do Questionário *Digit Symbol Substitution*;
- ➔ *Inibição cognitiva – Stroop teste*;
- ➔ *Função cognitiva global – MoCA*;
- ➔ Função executiva – FAB (bateria de avaliação frontal);

Funcionalidade (desfecho secundário)

- ➔ Força preensão manual;
- ➔ Teste de Sentar e levantar;
- ➔ Timed Up and Go (TUG);
- ➔ TUG em dupla tarefa (TUG_{cog});
- ➔ VO₂ pico;

Variáveis de marcha (desfecho secundário)

- ➔ Variáveis espaço-temporais da marcha em tarefa simples sendo: Número de passadas, tempo, velocidade, comprimento da passada e cadência;
- ➔ Variáveis espaço-temporais da marcha em tarefa dupla (palavras): Número de passadas, tempo, velocidade, comprimento da passada, cadência e número de acertos (palavras) em dupla tarefa;
- ➔ Variáveis espaço-temporais da marcha em tarefa dupla (cálculos) sendo: Número de passadas, tempo, velocidade, comprimento da passada, cadência e número de acertos (cálculos) em dupla tarefa.

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - O movimento e o não movimento corporal humano

Do ponto de vista temporal, um dos marcos para o movimento corporal humano na postura que nos locomovemos (postura bípede) é a espécie *homo erectus*, o que data de aproximadamente 2 milhões de anos. Apesar das medidas em anos serem amplamente utilizadas, uma interessante observação em relação quantas gerações existiram entre o momento que o primeiro homem se locomoveu na postura bípede e os dias de hoje, nos leva ao valor de 70 mil gerações (SMIRMAUL, 2017). Ainda nesse olhar particular, importantes mudanças nas sociedades ocorreram nos últimos 200 anos, ou nas últimas 7 gerações, o que de forma geral pode ser considerado um período extremamente pequeno, representando 0,01% do tempo que o homem se locomove em postura bípede, o que pode ser apontado como período que as maiores mudanças em relação ao movimento corporal humano aconteceram em toda história.

A forma de realizarmos tarefas comuns nas últimas 70 mil gerações, especialmente as que envolvem esforço físico mudou e podemos exemplificar tal mudança pelo ato de comer. No passado, com a dependência da caça havia esforço, gasto energético e consequentemente movimento, enquanto nos dias de hoje há dependência de um estabelecimento comercial que normalmente oferece uma variedade de alimentos e não fica a mais de 10 minutos de carro da casa da maioria das pessoas que vivem em cidades. Além disso, a locomoção, que por milênios dependeu do esforço físico do indivíduo, hoje é realizada por máquinas, fato que tem sido relacionado à piora da saúde (BADLAND & SCHOFIELD, 2008). Assim, de forma geral, os seres humanos das últimas 7 gerações foram induzidos a se movimentar cada vez menos, e todas as faixas etárias vivenciam hoje um problema mundial: o aumento da inatividade física (HALLAL *et al.*, 2012). Mais de 40% dos adultos não atingem a quantidade mínima recomendada de movimento por semana (i.e. 150 a 300 minutos) (OMS, 2010) quadro que entre os idosos é na melhor das hipóteses igualmente preocupante.

Paralelamente a este conjunto de mudanças, ganha espaço nas últimas duas ou três gerações a prática de exercícios físicos. Diferentes programas de exercícios físicos têm sido testados em idosos no intuito de promover melhoria de aspectos de saúde (aumento da força muscular, diminuição da gordura e peso corporal, melhoria de indicadores funcionais – equilíbrio, marcha) entre eles programas de exercícios aeróbios (YOUNG *et al.*, 2015), exercícios de força (ROIG *et al.*, 2009; CSAPO &

ALEGRE, 2016) e exercícios de equilíbrio (LESINSKI *et al.*, 2015), e parte desses têm alcançado melhorias, especialmente nos desfechos físicos (LEE *et al.*, 2012) e na reabilitação de diferentes doenças (PEDERSEN & SALTIN, 2015).

Contudo, apesar dos grandes avanços na saúde física verificados especialmente na última geração (últimos 30 anos), a investigação de como o exercício físico pode contribuir para a saúde mental e para as funções cognitivas ainda carece de entendimento.

2.2 - Funcionamento cognitivo e exercício físico: conceitos

Diferentes conceitos podem ser usados para definir a área de estudo do movimento corporal humano, e o termo Educação Física parece o mais aceito para a delimitação conceitual da área aplicada (TANI, 1999). Porém, é comum o profissional que prescreve exercícios físicos ter dificuldade na identificação de quais variáveis devem ser manipuladas para proporcionar benefícios no funcionamento cognitivo.

De forma geral, o avanço científico, exige que diferentes áreas interajam, utilizando suas especificidades e técnicas para também estudar e resolver questões mais amplas, e não é incomum nos depararmos, por exemplo, com estudos da Sociologia ou Fisiologia na Educação Física. Um pouco além desta discussão, nos deparamos com o desenvolvimento da ciência não apenas na área “delimitada” mas “entre as áreas” (SUNG *et al.*, 2003) como apresentado na breve exposição intitulada “Educando o futuro cientista”, que expõe que:

“[...] provavelmente a ciência mais excitante do século XXI evolua entre e não dentro das disciplinas tradicionais [...]”

Sung e colaboradores (2003).

Nessa perspectiva, cientistas, físicos, matemáticos, e engenheiros, preocupados com a compreensão e a concepção de sistemas complexos, poderiam oferecer inestimável pontos de vista e abordagens aos biólogos, por exemplo.

Considerando o exposto, e que, a delimitação de áreas tem se tornado uma difícil tarefa devido a essas interações necessárias, descrever a relação entre exercício físico e funcionamento cognitivo não nos parece possível sem ultrapassar as fronteiras de áreas como Educação Física, Psicologia, Medicina, Física, entre outras.

Do ponto de vista teórico, as possíveis mudanças que o exercício físico pode promover nas funções cognitivas necessitam de um base conceitual e a definida por Stillman e colaboradores (2016) nos parece a que melhor representa essa necessidade. Em tal conceituação, os possíveis desfechos da relação exercício físico e função cognitiva são apresentados em 3 níveis de mudanças, passando tanto por modelos microscópicos como por modelos macroscópicos, sendo eles [figura 1, adaptada de Stillman e colaboradores (2016)]:

- (i) celular e molecular;
- (ii) estrutural e funcional (encéfalo);
- (iii) comportamental e socioemocional.

Figura 1 – Adaptada de Stillman e colaboradores (2016) - Modelo conceitual dos mecanismos do exercício físico em múltiplos níveis de análise. Existem várias vias mediadoras possíveis e efeitos bidirecionais. Várias possibilidades são denotadas com setas pontilhadas.

No que diz respeito a divisão apresentada, Stillman e colaboradores (2016) propõem “níveis”, como apontado, e a divisão destes, em “subníveis”, denominados “vias”. Desta forma, no nível 1, as mudanças celulares e moleculares são destacadas em 4 vias (Figura 2):

- a) atividade do eixo hipotálamo/pituitária/adrenal;
- b) Fatores neurotróficos;
- c) Neurotransmissores, angiogênese e neurogênese;
- d) Inflamação.

Figura 2 - Adaptada de Stillman e colaboradores (2016) - Nível 1 de análise - Possíveis mecanismos celulares e moleculares promovidos pelo exercício físico – nas vias HPA=hipotálamo/pituitária/adrenal; Fatores Neurotróficos; Neurotransmissores; Angio/Neurogênese; e Inflamação.

Já no nível 2, as mudanças estruturais e funcionais (encéfalo) são detalhadas em 4 vias (Figura 3):

- a) Morfologia encefálica;
- b) Função e conexão encefálica;
- c) Perfusão;
- d) Potencial neuroelétrico.

Figura 3 – Adaptada de Stillman e colaboradores (2016) - Nível 2 de análise - mudança estrutural e funcional do encéfalo promovidos pelo exercício físico – nas vias Morfologia encefálica; Função e conexão encefálica; Perfusão; Potencial neuroelétrico.

Por fim, no nível 3, as mudanças comportamentais e socioemocionais são detalhadas em 4 vias (Figura 4):

- a) Stress;
- b) Sono;
- c) Humor;
- d) Dor.

Figura 4 – Adaptada de Stillman e colaboradores (2016) - Nível 3 - mudança comportamental e socioemocional promovidas pelo exercício físico – nas vias Estresse; Sono; Humor; Dor.

Desta forma, torna-se possível estabelecer as possíveis variáveis de interesse assumindo a conceituação citada, o que serve de base para a revisão das evidências disponíveis na literatura a respeito do efeito do exercício físico nos diferentes níveis de análise que são apresentados nos itens 2.3, 2.4 e 2.5. Considerando a lógica do presente estudo, especialmente o desfecho primário (volume de estrutura encefálica), tais níveis foram apresentados na ordem de importância para o presente estudo: Mudança encefálica estrutural e funcional; Mudança celular e molecular; Mudança socioemocional e comportamental.

2.3 - Mudanças estruturais e funcionais

A relação entre exercício físico e função cognitiva, considerando as mudanças estruturais do encéfalo, é possivelmente a mais explorada e com maior número de publicações. Duas razões colaboram para tal exploração, à consistência das respostas em diferentes ensaios clínicos e a aos métodos de avaliação da mudança volumétrica do encéfalo bem estabelecido e confiável. A maioria dos estudos que investigou as mudanças estruturais utilizou imagens de ressonância magnética, e qualquer grande centro de imagem da cidade de São Paulo, por exemplo, tem a

disponibilidade de um ou mais desses equipamentos (o que faz com que, provavelmente, centenas de equipamentos estejam disponíveis na cidade de São Paulo). Um processo mais contemporâneo e menos disponível, tem sido usado para apontar as mudanças funcionais do encéfalo, através da ressonância magnética funcional, apontando, por exemplo, a ativação de redes encefálicas em uma determinada tarefa. Em comparação aos equipamentos que identificam alterações morfológicas, os equipamentos capazes de identificar a funcionalidade do encéfalo são ainda escassos. Até onde temos conhecimento, a ressonância magnética funcional em São Paulo está disponível em 2 locais apenas, sendo eles o Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas e no Hospital Albert Einstein, sendo seu uso altamente concorrido entre os pesquisadores de diversas áreas.

2.3.1 - Morfologia encefálica

O termo morfologia faz referência ao estudo da forma dos seres vivos, assim morfologia encefálica pode ser entendida como estudo da forma encefálica. Em função do processo de envelhecimento o volume encefálico apresenta redução anual de até 0,3% (FERRETTI *et al.*, 2010). Em comparações com jovens de 20 a 40 anos, idosos de 75 a 85 anos apresentam volume encefálico total 6% menor, mas este é ainda mais pronunciado quando observado o lobo frontal que pode chegar a 10% (HAUG & EGGERS, 1991). Além de uma diminuição mais pronunciada, a hipótese do envelhecimento do lobo frontal (WEST, 1996), uma teoria amplamente aceita, sugere que o córtex pré-frontal é a primeira região do cérebro humano a deteriorar-se com um consequente declínio do desempenho da função cognitiva suportada por esta região. Assim o lobo frontal parece ser a primeira área encefálica a perder volume e onde este é mais proeminente, podendo repercutir no desempenho da função cognitiva.

Programas de exercício físico apresentam potencial para atenuar ou reverter perdas de algumas áreas encefálicas (COLCOMBE *et al.*, 2003; COLCOMBE *et al.*, 2006; ERICKSON *et al.*, 2011; NIEMANN, GODDE & VOELCKER-REHAGE, 2014; TEN BRINKE *et al.*, 2015). Considerando a utilização de exercício aeróbico, o clássico estudo de Colcombe e colaboradores (2006) foi o primeiro a demonstrar através de um ensaio clínico randomizado (59 indivíduos) que um programa realizado por 6 meses proporciona aumento do volume encefálico (matéria branca e cinza) em idosos, sugerindo a associação do aumento da aptidão cardiovascular e volume encefálico.

Posteriormente a esse estudo inovador, diferentes autores apontaram que o aumento do hipocampo ocorre após intervenções com exercícios aeróbios (ERICKSON *et al.*, 2011; NIEMANN, GODDE & VOELCKER-REHAGE, 2014; TEN BRINKE *et al.*, 2015).

Apesar de dezenas de estudo terem investigado o benefício do exercício aeróbio no volume do hipocampo, o estudo de Niemann e colaboradores (2014) utilizou outra forma de intervenção, sendo esta predominantemente composta por exercícios coordenativos, estratégia esta que já havia sido apontada em estudo de revisão como uma intervenção com potencial para promover adaptações no hipocampo (VOELCKER-REHAGE & NIEMANN, 2013). Destaco que exercícios de coordenação requerem processos perceptivos e cognitivos de nível superior, como a atenção, que se torna essencial para mapear o estímulo a ser executado, o que pode induzir mudanças no SNC (MONNO *et al.*, 2002). Assim, tanto exercícios aeróbios como coordenativos tem potencial para promover mudanças estruturais encefálicas.

2.3.2 - Função e conexão encefálica

O primeiro estudo envolvendo ressonância magnética funcional (RMf) foi realizado no ano de 1991 (BELLIVEAU *et al.*, 1991) e após este verificou-se um grande interesse da comunidade científica em investigar a funcionalidade cerebral, o que pode ser elucidado com os mais de 390.000 estudos disponíveis na mais popular plataforma de pesquisa científica (busca na plataforma Pubmed realizada em 22/02/2019 com os termos “RMf e atividade física ou exercício físico”).

De forma geral a ressonância magnética funcional mapeia a atividade neural, por meio do sinal BOLD (*blood oxygen level-dependent* – nível pendente do oxigênio no sangue) em diferentes condições (BUCHBINDER, 2016). Entre essas condições as mais destacadas são: (i) RMf durante tarefas ou baseada em tarefas e (ii) RMf em estado de repouso.

A RMf baseada em tarefas detecta a atividade neural com base na comparação entre uma ou mais condições de ativação, onde comumente atividades relacionadas a memória, linguagem ou ação sensório-motora são realizadas durante a aquisição da imagem, ou seja, enquanto o indivíduo está sendo escaneado pela máquina de RMf (BUCHBINDER, 2016). No que diz respeito à investigação envolvendo essa técnica e programas de exercício físico, um ensaio clínico realizado por 12 semanas (NISHIGUCHI *et al.*, 2015), demonstrou que após participarem em um programa de

exercícios físicos em dupla tarefa, idosos apresentam menor ativação em várias regiões cerebrais associadas à memória visual de curto prazo, incluindo o córtex pré-frontal, o que pode ser interpretado como melhor eficiência da ativação cerebral durante tarefas cognitivas. A hipótese de melhor eficiência na ativação encefálica foi demonstrada quando se observou que indivíduos com elevada experiência na execução de uma tarefa de circundução do tornozelo apresentaram menor ativação encefálica do que indivíduos com menos experiência na tarefa (NAITO & HIROSE, 2014).

A técnica de RMf em estado de repouso (quais áreas/redes estão ativas), apresenta vantagens sobre a técnica baseada em tarefas devido à facilidade de aquisição de sinal, ao menor esforço dos indivíduos e à capacidade de identificar as áreas funcionais em diferentes populações de indivíduos, por exemplo, a população pediátrica, indivíduos inconscientes e indivíduos com baixo quociente de inteligência (SMITHA *et al.*, 2017). No que diz respeito a investigação envolvendo a RMf em estado de repouso e programas de exercício físico, um ensaio clínico realizado durante 1 ano (VOSS *et al.*, 2010) demonstrou que idosos após participarem de um programa de exercício físico aeróbio melhoraram a eficiência funcional em repouso de redes cognitivas (*Default Mode Network* e *Frontal Executive Network*).

2.3.3 - Perfusão

O cérebro recebe desproporcionalmente cerca de 12% do débito cardíaco (volume de sangue bombeado), embora corresponda a apenas 2% do peso corporal (WILLIAMS & LEGGETT, 1989) o que demonstra a importância do fluxo sanguíneo para seu funcionamento. Uma rede complexa de sistemas celulares, elétricos e vasculares maximizam o funcionamento neuronal e o desempenho cerebral, e evidências recentes apontam a otimização da oxigenação do tecido cerebral e a autorregulação cerebral como responsáveis pela saúde do tecido, já que uma falha nesses dois mecanismos podem refletir em problemas graves, como, por exemplo, na isquemia cerebral (MADHOK, VITT & NGUYEN, 2018).

Um elevado fluxo cerebral é regulado por um conjunto de mecanismos poderosos que incluem a auto regulação cerebral (PAULSON, STRANDGAARD & EDVINSSON, 1990) o acoplamento neurovascular (GIROUARD & IADECOLA, 2006) e a reatividade cerebrovascular ao oxigênio e dióxido de carbono (KETTY & SCHMIDT, 1948).

Adaptações cardiovasculares causada por exercícios aeróbicos representam reduções na rigidez arterial e melhoras na função endotelial, que consequentemente produzem um ambiente hemodinâmico sistêmico e cerebral favorável, no qual o cérebro pode se beneficiar por exemplo das melhorias na regulação da pressão arterial, da homeostase do fluxo sanguíneo e da diminuição de resíduos metabólicos (TARUMI & ZHANG, 2015). Porém, exercícios extenuantes realizados sem recuperação adequada podem ter efeitos deletérios, manifestados por atrofia da substância cinza e lesões na substância branca, o que sugere a presença de uma relação de hormese entre a intensidade do exercício e a saúde do cérebro (TARUMI & ZHANG, 2015).

Sessões de exercício físico de forma aguda impactam na perfusão cerebral e na ativação neuronal, causando um menor fluxo sanguíneo na substância cinzenta (menos 11%) após 10 minutos e 40 minutos após fim da sessão (MACINTOSH *et al.*, 2014). Por outro lado, o fluxo sanguíneo da matéria branca é aumentado nesta condição (MACINTOSH *et al.*, 2014). Quando observado regionalmente, estruturas como hipocampo e a ínsula mostraram uma diminuição na perfusão 10 minutos após a sessão, enquanto a perfusão é elevada no giro pós-central medial esquerdo 40 minutos após a sessão (MACINTOSH *et al.*, 2014) o que demonstra que a resposta encefálica ao exercício parece depender do tipo e região do tecido analisado, de forma aguda. Ainda de forma aguda, um outro estudo (BOSCH *et al.*, 2017) monitorou as alterações hemodinâmicas no cérebro durante o exercício físico usando espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS), investigando os efeitos relacionados em processos de consolidação de memória. Foi apontado um aumento significativo na consolidação de memória associativa após o exercício, juntamente com um aumento global na vasomotricidade (alterações no calibre do vaso) (BOSCH *et al.*, 2017).

Apesar dos mecanismos citados, poucos estudos se propuseram a verificar de forma crônica, por meio de ensaios clínicos randomizados, tais benefícios, por isso destaco dois ensaios clínicos com protocolos de estudos publicados com resultados ainda indisponíveis, mas que possivelmente serão as evidências de maior qualidade metodológica na literatura em um futuro próximo (NAVE *et al.*, 2013; LEEUWIS *et al.*, 2017).

2.4 - Mudanças celulares e moleculares

Como já apontado, diferentes estudos podem ser destacados nos últimos 5 anos quanto a investigação da relação exercício físico e função cognitiva em humanos (HUANG & REICHARDT, 2001; VOELCKER-REHAGE & NIEMANN, 2013; NIEMANN *et al.*, 2014; SZUHANY *et al.*, 2015; TEN BRINKE *et al.*, 2015; YOUNG *et al.*, 2015; BORAXBEEK *et al.*, 2016; STILLMAN *et al.*, 2016; LIU, 2018; ROSS *et al.*, 2018), mas muito do que se sabe sobre os mecanismos celulares e moleculares que elucidam a relação exercício físico e função cognitiva foi demonstrado inicialmente em modelos animais na década de 1990 (BLACK *et al.*, 1987; SIREVAAG *et al.*, 1988; BLACK *et al.*, 1990; BLACK, ZELAZNY & GREENOUGH, 1991; ISAACS *et al.*, 1992). Modelos animais são particularmente interessantes devido a facilidade de acesso às áreas cerebrais por técnicas como a dissecação. Com o avanço tecnológico, técnicas não invasivas foram desenvolvidas para acessar áreas encefálicas por imagens (RM), por medidas de fluxo sanguíneo (fMRI e fNIRS – angiogênese e neurogênese) e pela expressão proteica ou de RNA mensageiro de moléculas alvo obtidas no soro de seres humanos, como exposto a seguir.

2.4.1 - Eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

A exposição a estressores físicos, ambientais ou fisiológicos promove ativação da resposta ao estresse, que compreende uma interação entre componentes do sistema nervoso central e sistemas periféricos, incluindo os sistemas endócrino, imunológico e cardiovascular, mecanismos descritos em meados do século passado (SELYE, 1956). Três estruturas modulam a resposta ao estresse: o núcleo paraventricular do hipotálamo, a glândula pituitária anterior e o córtex da glândula adrenal que juntas são referidas como eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (SMITH & VALE, 2006). O eixo HPA desempenha um papel central na regulação dos hormônios glicocorticóides (cortisol e corticosterona), pois ajudam a preservar ou restaurar a homeostase (BURFORD, WEBSTER & CRUZ-TOPETE, 2017). Hormônios glicocorticóides têm papéis importantes no ciclo circadiano sinalização de estresse (SPENCER *et al.*, 2018), o qual é utilizado pelos sistemas fisiológicos do corpo para otimizar o desempenho de acordo com as exigências circadianas, ambientais e fisiológicas (SPENCER & DEAK, 2017).

Porém, o eixo HPA não apenas fornece uma rápida resposta física ao estresse, mas também media as mudanças de longo prazo do cérebro, colaborando na memória

de longo prazo, por exemplo. Se esta reação ao estresse for aumentada e/ou persistente, pode haver danos em certas áreas do cérebro, especificamente no córtex pré-frontal, neurônios paraventriculares e hipocampo (GUPTA & MORLEY, 2014). Além disso, disfunções no HPA podem contribuir para doenças relacionadas ao envelhecimento, como depressão, déficits cognitivos e doença de Alzheimer (GUPTA & MORLEY, 2014).

Estudos envolvendo o eixo HPA e exercício físico, apontam que ações com maior intensidade são mais eficazes para produzir alterações positivas no eixo HPA, especialmente sessões com maior volume e intensidade em programas de exercício aeróbico acima de 60% do VO_2 pico e em programas de exercícios de força de moderada a alta intensidade e alto volume (DUCLOS & TABARIN, 2016).

Outros estudos que relacionaram exercício físico e o eixo HPA (estímulos agudos - 90 minutos de corrida) demonstraram ativação do sistema de hormônio liberador de corticotropina hipofisiotrópico (também sinalizadores da ativação do eixo HPA) (TIMOFEEVA, HUANG & RICHARD, 2003). Um dos estudos com maior amostra disponível (2.146 adultos entre 50 e 92 anos) envolvendo o eixo HPA e desempenho físico, apontou que maior declínio diurno do eixo HPA estava associado a um melhor desempenho físico na vida adulta, como caminhada mais rápida. Os autores apontaram que tal evidência poderia refletir um efeito causal do eixo HPA no desempenho físico e que outros fatores relacionados ao envelhecimento também estariam associados à redução da reatividade e do desempenho do eixo HPA (GARDNER *et al.*, 2013), o que tal redução pode refletir em melhor condição de vida do idoso, o que neste estudo foi relacionado a melhor desempenho de marcha.

2.4.2 - Fatores neurotróficos

Embora as cascatas celulares e moleculares associadas ao movimento corporal humano e funcionamento cognitivo ainda não tenham sido completamente descritas, a sinalização neurotrófica tem sido apontada como a principal explicação molecular dos benefícios cognitivos (PHILLIPS *et al.*, 2014) promovidos pelo exercício físico. Fatores neurotróficos promovem a diferenciação e a sobrevivência neuronal, o crescimento axonal e dendrítico, a formação e a plasticidade sináptica (HUANG & REICHARDT, 2001).

Entre os diferentes fatores neurotróficos conhecidos, o *brain-derived neurotrophic factor* ou fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido

amplamente estudado na relação exercício físico e funcionamento cognitivo (SCHMOLESKY, WEBB & HANSEN, 2013; HUANG *et al.*, 2014; PAREJA-GALEANO *et al.*, 2015; SZUHANY *et al.*, 2015). A metanálise de Szuhany e colaboradores (2015) com 20 estudos (1.111 indivíduos) demonstrou que apesar da diferença no tamanho do efeito, tanto após uma sessão aguda de exercício físico (tamanho de efeito de 0,46), como após um programa de exercício físico (análise aguda) (tamanho de efeito de 0,59) e após um programa de treino (análise crônica) (tamanho de efeito de 0,27), o exercício físico promove aumento nas concentrações de BDNF. Porém, além do aumento em diferentes magnitudes (que diminuiu entre análise aguda e crônica), ao analisarmos estes de forma individual, verifica-se de forma crônica, apenas três estudos mostraram aumentos significantes na concentração de BDNF. Além disso, aspectos como o tempo de coleta de sangue pós exercício, a falta de estudos descrevendo apropriadamente o *time course* dessa neurotrofina após o exercício e a grande variabilidade *inter-assay* dificultam uma descrição adequada da função do exercício físico em aumentar as neurotrofinas. Por fim, do nosso conhecimento, não há estudos que tenham descrito adequadamente se a concentração sérica de BDNF reflete sua concentração intraencefálica e sua respectiva ação, especialmente pela dificuldade de acesso (encéfalo).

O *Insulin-like growth factors 1* ou fator de crescimento Insulina-1 (IGF-1), apesar de ser um peptídeo, é considerado uma molécula que atua como neurotrofina no SNC, visto ser responsável pela manutenção das células cerebrais, estando envolvida na diferenciação, proliferação, plasticidade sináptica e neurogênese (TREJO, CARRO & TORRES-ALEMAN, 2001). O aumento da expressão de IGF-1 tem sido correlacionado com a melhora da função cognitiva (ARWERT, DEIJEN & DRENT, 2005). Em programas de exercício já foi demonstrado que 24 semanas de exercício de força promove aumento da expressão do IGF-1 (CASSILHAS *et al.*, 2010) o que não foi verificado com exercício aeróbio (ARIKAWA *et al.*, 2010).

Além do BDNF e do IGF-1, outras neurotrofinas parecem ter suas expressões aumentadas após o exercício físico como o *vascular endothelial growth factor* ou fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o *fibroblast growth factor* ou fator de crescimento fibroblástico 2 (FGF-2), o 5-Hidroxitriptamina ou serotonina (5HT) e o *Glial cell-derived neurotrophic factor* ou fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) (OLSON *et al.*, 2006; VOSS *et al.*, 2013; MONTEIRO-JUNIOR *et al.*, 2015). O VEGF, tem sido associado a processos de angiogênese (processo de proliferação das células

endoteliais já existentes) (VITAL *et al.*, 2014). Uma recente revisão sistemática (10 estudos, 576 indivíduos) aponta inconsistência quanto ao potencial do exercício físico modular a produção do mesmo (4 estudos a favor e 6 estudos contra) (VITAL *et al.*, 2014), porém é destacado que a maioria dos estudos selecionados, avaliou indivíduos com alguma doença arterial periférica, o que corresponde a indivíduos com alterações graves no sistema cardiovascular, e, por isso, deve ser encarado com ressalvas para demais populações. Desta forma, novas investigações são necessárias, pela diversidade na característica na amostra utilizada.

O FGF-2 atua na redução dos níveis de glicose e lipídios, aumentando a sensibilidade à insulina e regulando a homeostase energética, mas também desempenha um papel importante no cérebro com potenciais efeitos na regulação metabólica, neuroproteção e cognição (SA-NGUANMOO, CHATTIPAKORN & CHATTIPAKORN, 2016). É expresso em regiões do mesencéfalo, que envolvem neurônios dopaminérgicos como a substância nigra e hipocampo (MÄKELÄ *et al.*, 2014). O FGF-2 parece ser modulado pelo exercício físico (LAU *et al.*, 2011) especialmente em protocolos de exercícios em ambientes enriquecidos (AE) em modelos animais (TORASDOTTER *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 1999).

A 5HT (serotonina), apesar de não ser uma neurotrofina, pode atuar como tal em algumas situações, visto que alterações nos níveis de 5HT parecem ter uma relação direta com a neurogênese (BREZUN & DASZUTA, 2000).

Por fim, o GDNF, um fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais, é crucial para o desenvolvimento e manutenção de conjuntos distintos de neurônios periféricos e centrais (AIRAKSINEN & SAARMA, 2002). Em modelos animais, tanto em sessão aguda de exercício físico (MCCULLOUGH, GYORKOS & SPITSBERGEN, 2013) como em programas de exercícios (acumulo de sessões crônicas) (AFZALPOUR *et al.*, 2015) verificou-se aumentos na concentração de GDNF. Em humanos este tem se relacionado a doenças neurológicas (BUDNI *et al.*, 2015), o qual afeta predominantemente idosos, o que tem despertado o interesse de entendimento de estratégias para o aumento de sua expressão, entre elas o exercício físico (MONTEIRO-JUNIOR *et al.*, 2015).

2.4.3 - Neurotransmissores

A neurotransmissão pode ser descrita em termos anatômicos, elétricos e químicos, mas é nesta última que a ação terapêutica desencadeada pelo exercício

físico, por medicamentos ou outra terapia ocorre (STAHL, 2014). Os neurotransmissores em termos químicos são mensageiros endógenos que transmitem sinais (entre neurônios) e junções neuromusculares (DAROFF & AMINOFF, 2014). Pouco mais de 10 neurotransmissores são conhecidos (STAHL, 2014).

O exercício físico parece induzir alterações nas concentrações de neurotransmissores (MIKKELSEN *et al.*, 2017; VIVAR & VAN PRAAG, 2017), o que faz dele um importante aliado no tratamento de doenças que afetam o idoso, entre elas as doenças neurodegenerativas e psiquiátricas como a doença de Parkinson (EARHART & FALVO, 2013), Alzheimer (MATURA *et al.*, 2016) e na depressão maior (KRAUS *et al.*, 2017). Tais doenças têm como causa reduções na dopamina e função mitocondrial (Parkinson), a geração de placas β -amilóide, atrofia hipocampal (Alzheimer) e diminuições nos níveis de serotonina e noradrenalina no hipocampo, hipotálamo, amígdala, córtex e outras partes do encéfalo (depressão maior) (MATTA MELLO PORTUGAL *et al.*, 2013). Os benefícios dos exercícios nestas doenças estão relacionados ao fato dos neurotransmissores serem sintetizados em resposta ao esforço físico, o que pode retardar a progressão destas doenças (MATTA MELLO PORTUGAL *et al.*, 2013).

2.4.4 - Angiogênese/Neurogênese

A angiogênese é um processo biológico no qual novos vasos sanguíneos são formados (FOLKMAN & SHING, 1992). A ocorrência da angiogênese na estrutura encefálica tem sido documentada com frequência, onde destaco os estudos de Black e colaboradores (1990) que no final do século passado demonstraram que a atividade motora causava angiogênese no cerebelo, em modelo animal.

Já a neurogênese, é um processo biológico onde novos neurônios são formados (ALTMAN & DAS, 1965). A ocorrência da neurogênese nas estruturas cerebrais também tem sido documentada com frequência, onde destaco os estudos que demonstraram que o exercício aeróbico promovia neurogênese no giro denteado do hipocampo, em modelo animal (VAN PRAAG, CHRISTIE, *et al.*, 1999; VAN PRAAG, KEMPERMANN & GAGE, 1999).

Apesar de nos parágrafos acima os conceitos de angiogênese e neurogênese serem apresentados separados, estes são inseparáveis (NISHIJIMA, TORRES-ALEMAN & SOYA, 2016), visto que a perda de neurônios causa hipoperfusão cerebral, enquanto uma insuficiência do suprimento sanguíneo causa disfunção

neuronal, que subsequentemente aumenta o risco de déficits cognitivos e doenças neurodegenerativas (GORELICK *et al.*, 2011).

Medidas do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) têm ganho destaque para o estudo da angiogênese e neurogênese durante o exercício e recentes investigações indicaram que o FSC aumenta durante o exercício e esta resposta ao exercício está associada ao aumento da atividade neuronal e do metabolismo encefálico (SECHER, SEIFERT & VAN LIESHOUT, 2008). Porém, a indução do fluxo sanguíneo cerebral usando gás hipercapnico (aumento do gás carbônico) foi realizada para verificar se o aumento do FSC melhoraria a função cognitiva (Stroop teste), durante o exercício prolongado. Porém, não foram verificadas mudanças no tempo de reação e nos erros no Stroop teste durante o exercício, concluindo-se que a melhora na função cognitiva pode ser devido à ativação neural cerebral associada ao exercício e não à condição circulatória cerebral global (OGOHO *et al.*, 2014).

2.4.5 - Inflamação

Tem sido proposto que alguns dos déficits cognitivos associados à inflamação podem estar relacionados, em parte, à reduções na neurogênese do hipocampo adulto (KOHMAN & RHODES, 2013). Os mecanismos pelos quais a inflamação reduz a neurogênese no hipocampo ainda não são totalmente compreendidos, mas evidências indicam que a ativação da microglia e a subsequente liberação de moléculas inflamatórias criam um ambiente que não suporta a sobrevivência de novas células (KOHMAN & RHODES, 2013). Doenças sistêmicas crônicas, distúrbios metabólicos e envelhecimento criam um estado de inflamação periférica crônica, onde citocinas pró-inflamatórias produzidas na periferia se comunicam com o cérebro e ativam a microglia residente, que libera localmente citocinas pró-inflamatórias que interrompem a neurogênese do hipocampo (CHESNOKOVA, PECHNICK & WAWROWSKY, 2016), o que pode estar relacionado a piora da memória por exemplo. Tal ruptura da neurogênese pode estar por trás do comprometimento cognitivo, dos déficits de aprendizado e dos transtornos de humor observados em indivíduos com condições inflamatórias crônicas, e também nos distúrbios comportamentais que ocorrem em indivíduos idosos (CHESNOKOVA *et al.*, 2016). Considerando a problemática descrita, o exercício físico tem potentes efeitos pró-neurogênicos, pró-cognitivos e também pode ter um efeito anti-inflamatório (RYAN & NOLAN, 2016) o

que significa elevado potencial para atenuar a ação dos mecanismos descritos e promover a melhoria da função cognitiva.

No que diz respeito a exercício físico e inflamação, uma metanálise (MONTEIRO-JUNIOR *et al.*, 2018) com 8 estudos (491 indivíduos) verificou se o exercício físico poderia diminuir a inflamação em idosos, tendo como desfecho citocinas como: interleucina-6, o fator de necrose tumoral- α e a proteína C-reativa, que são os principais biomarcadores investigados nesta temática. Considerando que nesta população as citocinas inflamatórias e as proteínas de fase aguda eram aumentadas promovendo uma inflamação crônica de baixo grau, foi verificado que o exercício físico regular diminuía os níveis de interleucina-6 e da proteína C-reativa nos idosos. Porém, o efeito do exercício sobre o fator de necrose tumoral- α não foi completamente elucidado (MONTEIRO-JUNIOR *et al.*, 2018).

2.5 - Adaptações comportamentais

2.5.1 - Estresse

A conceituação de estresse não é única, mas pode ser entendida como um termo usado para descrever experiências que são desafiadoras emocional e fisiologicamente (experiência estressora) (MCEWEN, 2007). Esses estressores podem ser agudos (por exemplo aborrecimentos) ou crônicos (por exemplo luto), pequenos em magnitude (por exemplo, aguardar em uma fila longa) ou traumático (por exemplo, um assalto a mão armada) (WAGNER, COMPAS & HOWELL, 1988). Em diferentes formas e graus, o estresse é uma condição que é experimentada em todas as idades (pré-natal, infância, adolescência, vida adulta ou envelhecimento) (SCHWABE *et al.*, 2012).

Quando estamos expostos a ameaças potenciais (estressores), nosso cérebro inicia um processo pela liberação de neurotransmissores, peptídeos e hormônios (JOËLS & BARAM, 2009), o que foi detalhado no tópico que trata eixo HPA.

O estresse pode estar relacionado a diferentes problemas de saúde física como doença coronariana (ROZANSKI, BLUMENTHAL & KAPLAN, 1999) e incidência de infarto agudo no miocárdio (ROSENGREN *et al.*, 2004), e de saúde mental, como declínio cognitivo (SANDI, 2004) e fadiga excessiva (HASLER *et al.*, 2005). Os efeitos específicos do estresse no funcionamento cognitivo são dependentes de um conjunto

de variáveis como duração da exposição, interação entre os efeitos dos genes e a exposição prévia à adversidade ambiental (LUPIEN & MCEWEN, 1997). Porém, é bem estabelecido que durante o envelhecimento, o estresse está associado tanto a problemas de memória quanto à redução do volume do hipocampo (LUPIEN *et al.*, 2009). Considerando que já apresentamos nos capítulos anteriores a ação do exercício físico na melhoria desses desfechos, isso não foi feito novamente.

Considerando o efeito do estresse no nível de atividade física, destacamos uma revisão sistemática que aponta um efeito negativo do estresse no nível de atividade física (STULTS-KOLEHMAINEN & SINHA, 2014). Esse achado demonstra uma relação bidirecional, onde apesar do exercício físico poder ajudar a controlar mecanismos relacionados ao estresse, pessoas com estresse são negativamente afetadas e podem em uma última análise, não se vincularem a programas de exercício físico ou a um estilo de vida fisicamente ativo. No que tange ao uso de intervenções com exercício no gerenciamento do estresse, trabalhadores com exaustão relacionada ao estresse (ESKILSSON *et al.*, 2017), após 12 semanas de um programa de exercícios físicos aeróbios, verificou-se melhoria significativa no consumo máximo de oxigênio e no desempenho da memória episódica, porém não foi verificado mudanças nas variáveis de saúde cognitiva (ESKILSSON *et al.*, 2017). Já no estudo no qual trabalhadores com sintomas de estresse, a prática de exercícios físicos (aeróbio e de força) por 24 semanas produziu melhoras significantes para desfechos de saúde mental e estresse (ATLANTIS *et al.*, 2004).

2.5.2 - Sono

Distúrbios do sono e alteração no funcionamento cognitivo são comuns em idosos, com evidências apontando para uma potencial conexão entre esses, onde alterações na duração do sono, fragmentação do sono e distúrbios respiratórios do sono podem levar ao desenvolvimento do comprometimento cognitivo (YAFFE, FALVEY & HOANG, 2014). Mais de 33% dos adultos relatam ter uma duração de sono mais curta ou mais longa do que a duração típica de 7 a 9 horas de sono por dia (LIU *et al.*, 2013), 50% dos idosos relatam problemas de início ou manutenção do sono (CROWLEY, 2011) e 17% dos homens idosos e 9% das mulheres idosas têm distúrbios respiratórios do sono de moderados a graves (PEPPARD *et al.*, 2013).

Entre os mecanismos que relacionam sono e alteração do funcionamento cognitivo, destacamos: as alterações das vias neuronais que por sua vez podem

prejudicar a plasticidade sináptica (HAVEKES, VECSEY & ABEL, 2012), além do aumento da neurodegeneração, promovendo a neuroinflamação e interrompendo a neurogênese, especialmente nas áreas do hipocampo (ZHU *et al.*, 2012). Outras alterações como a exposição à hipóxia (apnéia) (GAO *et al.*, 2013) também merecem destaque, assim como o aumento na alteração do ritmo circadiano que afeta a atividade de várias regiões cerebrais (região frontal, talâmica e hipotalâmica e tronco encefálico) (SCHMIDT, PEIGNEUX & CAJOCHEN, 2012)

A verificação do efeito de programas de exercício físico nos indicadores de sono de idosos ainda é conflitante, contudo, três metanálises foram reunidas (950 adultos incluídos) e demonstram melhorias nos desfechos apnéia, qualidade do sono global, escore global do sono, sono subjetivo e latência do sono, porém os autores destacam que a qualidade das evidências foi de muito baixa a baixa (KELLEY & KELLEY, 2017).

2.5.3 - Humor

Transtornos do humor são uma das principais causas de incapacidade global, sendo que entre 3,3 e 31,4% da população enfrentarão um episódio ao longo da vida, sendo os subtipos mais comuns o transtorno depressivo maior e o transtorno bipolar (KESSLER *et al.*, 2007). Comumente verificado nestas patologias, alterações cognitivas como agitação ou retardo psicomotor e capacidade diminuída de pensar ou se concentrar ou indecisão são sintomas para determinação do diagnóstico (APA, 2014). Três neurotransmissores principais são implicados tanto na fisiopatologia quanto no tratamento dos transtornos do humor, sendo eles: noradrenalina, dopamina e serotonina. Essas moléculas constituem o denominado sistema de neurotransmissores monoamínicos (STAHL, 2014), que são o principal mecanismo de ação das terapias prescritas no seu tratamento. Outras variáveis como níveis baixos de neurotrofinas, variação na expressão gênica, desregulação nos sistemas endocrinológico e imunológico e processos inflamatórios também têm implicação na fisiopatologia dos transtornos de humor (MOLCRANI *et al.*, 1997; BELMAKER & AGAM, 2008; DREVETS, PRICE & FUREY, 2008; INSEL, 2009; KRISHNAN & NESTLER, 2010).

A relação entre transtorno de humor e funcionamento cognitivo tem sido amplamente investigada (ROCK *et al.*, 2014; ZHOU *et al.*, 2017; MARCHETTI *et al.*,

2018), o que de certa forma é esperado, visto que nos critérios de diagnóstico da depressão é verificado a presença de agitação ou retardo psicomotor e capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, e indecisão (APA, 2014). Programas de exercícios físicos adicionados ao tratamento medicamentoso têm sido apontados como efetivos no tratamento da depressão, como demonstrado em uma metanálise de metanálises (48.207 indivíduos) (WEGNER *et al.*, 2014) que encontrou um tamanho de efeito de 0,56 a favor do exercício físico. Em relação a domínios cognitivos específicos, ensaios clínicos têm apontado para resultados conflitantes a respeito do benefício do exercício físico no funcionamento cognitivo de pacientes com depressão, (i.e. velocidade de processamento (HOFFMAN *et al.*, 2008; LAVRETSKY *et al.*, 2011), atenção (KROGH *et al.*, 2009; KROGH *et al.*, 2012), memória (KROGH *et al.*, 2009; KROGH *et al.*, 2012; OERTEL-KNOCHER *et al.*, 2014), entre outros desfechos.

2.5.4 - Dor

O aumento da prevalência de doenças relacionadas à dor, e suas consequências econômicas e psicológicas, reflete em um maior interesse nos efeitos da dor e em uma série de processos associados, incluindo a cognição (MORIARTY, MCGUIRE & FINN, 2011). A técnica de pesquisa mais comumente utilizada nesses estudos é uma bateria de testes, que pode tipicamente incluir questionários de dor e escalas de avaliação numérica ou escalas visuais analógicas para medir a dor, combinadas com testes de avaliação de função cognitiva (MORIARTY *et al.*, 2011). Estas podem ser avaliadas por meio de medidas subjetivas de auto relato ou objetivamente com testes de função cognitiva formais e empiricamente validados (LEZAK, 2004).

Diferentes estudos investigaram a relação entre funcionamento cognitivo e dor, com destaque para os desfechos das funções cognitivas velocidade de processamento (ALANOGLU *et al.*, 2005), atenção (VELDHUIJZEN *et al.*, 2006; OOSTERMAN *et al.*, 2011) e memória (OOSTERMAN *et al.*, 2011). Porém, nenhum ensaio clínico de elevada qualidade metodológica envolvendo a prescrição de exercícios físicos em pacientes com essa condição, avaliação de desempenho cognitivo e funcionamento cognitivo foi identificado.

2.5.5 - Função cognitiva

Avaliações de função cognitiva são usadas para investigar as relações entre a atividade cerebral, cognição e o comportamento (LEZAK, 2004), são úteis como ferramenta de triagem e fornecem detalhes do funcionamento cognitivo do indivíduo (FOUNTOULAKIS, KAPRINIS & KAPRINIS, 2002). Essas avaliações têm como base, processos cognitivos como a linguagem, memória, percepção, visuoconstrução, funções executivas e na compreensão multidimensional dos prejuízos cognitivos (BORGES *et al.*, 2008). Avaliações de função cognitiva também têm sido amplamente usadas nas investigações que tentaram determinar o efeito do exercício físico na função cognitiva (ERICKSON *et al.*, 2011; NOUCHI *et al.*, 2014; BARCELOS *et al.*, 2015; MAASS *et al.*, 2016; BOSCH *et al.*, 2017).

Diferentes metanálises, que juntas somam mais de 90 estudos, investigaram o efeito do exercício na função cognitiva. Smith e colaboradores (2010) (2.049 participantes, 29 estudos), sintetiza os principais achados em relação ao exercício aeróbio, apontando melhorias nos indicadores de memória (TE=0,12 – IC: 0,01-0,24), função executiva (TE=0,12 – IC: 0,02 a 0,22) e velocidade de processamento (tamanho do efeito - TE - 0,16 com intervalo de confiança – IC:0,05 a 0,26). Outro estudo com idosos com declínios cognitivos ou demência (HEYN, ABREU & OTTENBACHER, 2004) já havia demonstrado (2.020 participantes, 30 estudos) que o exercício aeróbio promove melhorias cognitivas. Por outro lado, uma recente metanálise (754 participantes, 12 estudos) com elevada qualidade metodológica (*Cochrane systematic review*) demonstrou não haver evidências, nos ensaios clínicos randomizados disponíveis, de que o exercício aeróbio promove benefícios na cognição (YOUNG *et al.*, 2015). Apesar da elevada qualidade deste último estudo, algumas limitações ainda se fazem presentes, como o fato de apenas 12 estudos terem sido incluídos na análise o que faz dos 22 *forest plot's* apresentados, terem entre 1 e 6 estudos considerados apenas. Apesar dos achados antagônicos, é razoável sugerir que existem evidências a favor e contra a efetividade do exercício aeróbio promover melhoria do funcionamento cognitivo.

Por fim, na metanálises (2.217 participantes, 25 estudos) que sumarizou os efeitos de diferentes estratégias de exercício na função cognitiva de idosos foram descritos considerando intervenções com exercícios aeróbios, exercícios de força, e tai chi (KELLY *et al.*, 2014). Comparando grupos de intervenção com grupos controle de alongamento, o treinamento aeróbio (de 46 a 215 participantes, 2 a 6 estudos), o

treinamento de força, (138 participantes, 3 estudos) e o tai chi (153 a 156 participantes, 2 estudos), foi apontado que apenas o treinamento de força (função cognitiva raciocínio, 135 indivíduos, 2 estudos) e o treinamento de tai chi (função cognitiva velocidade de processamento, 156 participantes, 2 estudos) foram capazes de promover melhorias significantes (KELLY *et al.*, 2014). Uma importante limitação desta metanálise, é o baixo número de estudos incluídos, o que sugere a necessidade de se ampliar a investigação, com a realização de novos ensaios clínicos randomizados com elevada qualidade metodológica para maiores esclarecimentos do potencial efeito do treinamento de força e tai chi na função cognitiva.

Assim, de forma geral, podemos apontar que avaliações da função cognitiva são amplamente usadas para verificar alterações na função cognitiva de idosos, mas não é claro o efeito do exercício físico nesta.

2.6 - A marcha se beneficia de melhorias na função cognitiva?

A marcha é uma condição de equilíbrio dinâmico onde a projeção do centro de massa corporal é mantida dentro da base de apoio (KUO & DONELAN, 2010). Aproximadamente 20 parâmetros de marcha, divididos em 4 grandes grupos tem sido foco de estudos, descritos como: parâmetros espaciais (comprimento do passo, comprimento da passada, largura do passo, etc); parâmetros temporais (cadência, tempo da passada, tempo de suporte duplo, etc); parâmetros temporofásicos (tempo de apoio normalizado pelo tempo da passada, tempo de suporte único normalizado para o tempo de passada, etc) e parâmetros espaço-temporais (velocidade da marcha e velocidade da passada) (HOLLMAN, MCDADE & PETERSEN, 2011). Todos estes parâmetros são avaliados por diferentes métodos, como auto relato, inspeção visual ou análises quantitativas computadorizadas, com vantagens e desvantagens entre eles, não existindo um método que possa ser considerado como padrão ouro (COHEN, VERGHESE & ZWERLING, 2016).

Estudos recentes têm utilizado alguns parâmetros da marcha para inferir sobre o funcionamento cognitivo e importantes relações têm sido apontadas (MONTERO-ODASSO *et al.*, 2012; AMBONI, BARONE & HAUSDORFF, 2013; COHEN *et al.*, 2016; MORRIS *et al.*, 2016). De forma geral, uma relação bidirecional na qual uma alteração na função cognitiva pode predizer alterações na marcha e alterações na marcha podem prever alterações na função cognitiva são descritas (COHEN *et al.*, 2016).

Entre as estratégias para verificar tais interações, destaca-se o paradigma da dupla tarefa, que trata de tarefas que demandam tanto ações físicas como cognitivas, como no ato de caminhar e falar simultaneamente ou atravessar a rua e prestar atenção, observando se um carro está vindo de uma ou outra direção (GOBBO *et al.*, 2014). Esse paradigma tem sido amplamente utilizado em investigações neuropsicológicas demonstrando que a caminhada depende do uso de vários domínios cognitivos, incluindo função executivo-atencional, habilidades visuoespaciais e recursos de memória. Além disso, estudos de neuroimagem morfológica e funcional ofereceram evidências adicionais que apoiam a relação entre marcha e função cognitiva (AMBONI *et al.*, 2013). A hipótese do paradigma de dupla tarefa é que estas interfiram umas nas outras, sugerindo uma competição por recursos corticais cerebrais (YOGEV-SELIGMANN, HAUSDORFF & GILADI, 2008).

Apesar de tais evidências na relação funcionamento cognitivo e marcha, o estudo de revisão de Gobbo e colaboradores (2014), considerando estudos de elevada qualidade metodológica, aponta que intervenções com exercícios físicos que demandem ações em dupla tarefa, não são capazes de promover a melhoria da marcha durante o desempenho de dupla tarefa. Assim, a ideia de que o treinamento em dupla tarefa reduz problemas na marcha em idosos com ou sem problemas cognitivos não tem tido sucesso na maioria das investigações, e uma possível explicação para isso é que as estratégias para tal não incluem “domínios cognitivos” como alvo de intervenção (MONTERO-ODASSO *et al.*, 2012). Apesar de tais críticas, Montero Odasso e colaboradores (2012) destacam como promissor o estudo de Mirelman e colaboradores (2011), realizado com 20 pacientes por 6 semanas usando um programa de treinamento em esteira com realidade virtual (caminhada com estímulos em exergames) em indivíduos com doença de Parkinson, que demonstrou melhorias na velocidade da marcha, no tempo de passada e no comprimento da passada em condições normais e duplas, assim como durante a negociação de obstáculos no solo. A principal crítica a este estudo foi o pequeno número de indivíduos, o que foi solucionado no recente estudo do mesmo grupo, pois utilizaram 300 indivíduos e verificaram alterações na marcha no grupo que realizou intervenção em dupla tarefa com realidade virtual (MIRELMAN *et al.*, 2016).

Desta forma, o entendimento de como ações em dupla tarefa, presente nas intervenções com ECM e ECMEG, afetarão positivamente nos desfechos de marcha necessitam de novas investigações.

2.7 Potencial do exercício físico com elevada complexidade da tarefa motora

Os capítulos anteriores descreveram como o exercício físico pode beneficiar o funcionamento cognitivo considerando as mudanças nos diferentes desfechos (estrutural e funcional - encéfalo; celular e molecular; comportamental e socioemocional).

Apesar da indicação de que diferentes estratégias de exercício físico podem beneficiar a função cognitiva, e a grande maioria dos estudos apontar para os benefícios proporcionados pelo exercício aeróbio (KRAMER *et al.*, 2001; COLCOMBE *et al.*, 2003; COLCOMBE *et al.*, 2006; HILLMAN *et al.*, 2008; ERICKSON *et al.*, 2009; SMITH *et al.*, 2010; VOSS *et al.*, 2013; NAGAMATSU *et al.*, 2014; TEN BRINKE *et al.*, 2015), destaco a seguir o potencial do exercício físico envolvendo tarefas, seja em animais, também conceituado como exercício em ambiente enriquecido ou em humanos, conceituado como exercícios coordenativos ou exercício com elevada complexidade motora (ECM). Este último (ECM), como já definido na Introdução desta tese, corresponde a uma prática de maior demanda de memória, atenção e dificuldade da tarefa motora, o que reflete em um maior potencial para promover neuroplasticidade e, conseqüentemente, melhorar a função cognitiva (CAREY *et al.*, 2005).

Entre as investigações que merecem destaque, Black e colaboradores, publicaram cinco estudos em modelos animais demonstrando que os exercícios em ambiente enriquecido eram capazes de promover aumento na capilarização encefálica (angiogênese) (BLACK *et al.*, 1987; SIREVAAG *et al.*, 1988), de novas sinapses (sinaptogênese) e angiogênese (BLACK *et al.*, 1990; BLACK *et al.*, 1991) e aumento do nos neurônios de Purkinje (cerebelo) (ISAACS *et al.*, 1992). A figura 5 ilustra a ideia de ambiente enriquecido:

Figura 5 – Diferentes condições de estímulo motor - Grupos. A) Uma gaiola que contém uma roda de exercício físico (48 x 26 cm). B) Uma caixa de alojamento padrão (30 x 18 cm). C) Gaiola para um ambiente enriquecido (86 x 76 cm): Destaque para o tamanho das gaiolas (maiores), divisão dos animais em grupos para proporcionar maior interação e uso de acessórios (como túneis e pontes) que estimulassem a interação. Adaptado de Van Praag e colaboradores (2000).

Posteriormente aos estudos de Black, Van Praag e colaboradores apontaram em cinco estudos (VAN PRAAG, CHRISTIE, *et al.*, 1999; VAN PRAAG, KEMPERMANN, *et al.*, 1999; VAN PRAAG *et al.*, 2002; VAN PRAAG *et al.*, 2005) o potencial do exercício físico para proporcionar a neurogênese no hipocampo. Essas pesquisas impulsionaram a busca de evidências em humanos quanto a alterações no hipocampo, melhoria da memória e de outras variáveis de funcionamento cognitivo induzidas pelo exercício físico. Porém, apenas no início dos anos 2000, evidências robustas entre exercício físico e função cognitiva em humanos começam a ser apontadas.

Colcombe, Kraemer e seus demais colaboradores reportaram a relação entre exercício físico e SNC (KRAMER *et al.*, 2002; KRAMER & WILLIS, 2002; COLCOMBE & KRAMER, 2003) utilizando estudos de revisão e posteriormente ensaios clínicos randomizados, com a utilização de ferramentas de imagem como a ressonância magnética. Em uma de suas revisões (KRAMER & WILLIS, 2002) propõem potenciais estratégias que podem colaborar no aumento da vitalidade cognitiva, destacando a experiência do indivíduo (processos de aprendizado, funções no trabalho, etc, que o indivíduo desenvolveu ao longo da vida), o treinamento cognitivo e o treinamento físico, sendo este último destacado pela melhoria da aptidão física.

Apesar do conjunto de evidências a favor do exercício aeróbio e da relação entre aptidão física (e.g. aptidão cardiovascular) e funcionamento cognitivo, um estudo conduzido por Voelcker-Rehage, Godde & Staudinger (2010) aponta que não só a aptidão física, mas a aptidão motora (e.g. exercícios de equilíbrio e coordenação) se relacionam com o funcionamento cognitivo em idosos. Exercícios coordenativos podem explorar os conceitos de exercícios com elevada complexidade motora da tarefa (ECM), proposto no estudo de revisão de Carey e colaboradores (2005), já citado.

Nesta perspectiva, o estudo de Voelcker-Rehage & Niemann (2013) pode ser destacado, sendo apontado que além dos exercícios aeróbios, exercícios coordenativos (exercícios que envolvam equilíbrio, coordenação óculo-manual, tarefas coordenadas entre membros inferiores e superiores) podem promover benefícios ao SNC. De fato, exercícios de coordenação requerem processos perceptivos e cognitivos de nível superior, como a atenção, que se torna essencial para mapear o estímulo a ser executado, o que pode induzir mudanças no SNC (MONNO *et al.*, 2002).

Visto as evidências apresentadas, o mesmo grupo de pesquisadores (NIEMANN *et al.*, 2014) desenvolveu um ensaio clínico randomizado (92 idosos, 12 meses), divididos em três grupos [grupo acompanhamento (alongamentos e relaxamentos), exercícios aeróbios e exercícios coordenativos. Verificou-se, que tanto os exercícios aeróbios como os exercícios coordenativos promoveram aumento significativamente no volume total do hipocampo comparados ao grupo acompanhamento. No entanto, os grupos de exercícios aeróbios e coordenativos se diferenciaram nas adaptações, quando observado o aumento do hipocampo por hemisfério. No hemisfério direito o grupo exercícios coordenativos apresentou aumento significativamente maior que o grupo exercícios aeróbios (3,9% e 3% - $p < 0,01$, respectivamente), já no hemisfério esquerdo, ocorreu o oposto [(i.e., grupo exercícios aeróbios maior aumento do que o grupo exercícios coordenativos) 4,2% e 1,8% - $p < 0,01$, respectivamente]. Os autores atribuem tal diferença ao fato do hemisfério esquerdo do hipocampo estar envolvido com processos ligados ao aumento da vascularização nessa região e o hemisfério direito estar envolvido nos processos de memória espacial, o que é altamente estimulado pelos exercícios coordenativos (NIEMANN *et al.*, 2014). Desta forma, os exercícios coordenativos também contribuíram para o aumento do hipocampo, o que nos leva a hipotetizar a

existência de efeito aditivo quando realizado exercícios aeróbios com atividades que envolvam exercícios coordenativos (ECM).

Olson e colaboradores (2006) em um estudo de revisão, já apontava tais mecanismos, sendo esses detalhados abaixo (Figura 6).

Figura 6 - Modelo das mudanças no SNC promovidas por exercícios com BCM e ECM. Adaptado de Olson e colaboradores (2006).

De fato, as alterações das neurotrofinas anteriormente descritas parecem ser diferenciadas entre os diferentes modelos de exercício (ECM e BCM) (OLSON et al., 2006). Assim, é possível apontar que o exercício com BCM favorece o aumento da proliferação celular e o exercício com ECM a neurogênese, o que corresponde a benefícios por diferentes vias. Basicamente, os dois modelos de exercícios atuam no aumento da densidade dendrítica (atuando em diferentes proteínas), na melhoria da memória e aprendizagem e no aumento das neurotrofinas (atuando em diferentes neurotrofinas), porém o exercício com BCM induz maior vascularização do encéfalo (devido a característica aeróbia) e o exercício com ECM atua na reestruturação cortical (possivelmente pela necessidade de integração de informações), sendo essa a grande diferença apontada entre os modelos de exercício (OLSON et al., 2006).

Considerando que até o momento, o uso de programas com exercícios aeróbios apresentam um número muito maior de estudos quando comparado aos demais

programa, Voss e colaboradores (2011) (com a participação do pesquisador Arthur Kramer, um dos pioneiros na pesquisa com exercício aeróbio e cérebro) são categóricos ao afirmar que:

“[...] embora o exercício aeróbio seja um bom ponto de partida para programas de intervenção, efeitos benéficos para o cérebro e cognição podem ser melhorados se for seguido pela adição de outros tipos de atividades, tais como treinamento de força, treinamento cognitivo, ou alguma outra combinação [...]” (VOSS et al, 2011, p. 1.510)

Diante desta afirmação, considerando as evidências dos benefícios em modelos animais expostos as situações de enriquecimento ambiental já apresentadas, considerando alguns estudos de revisão, especialmente de Carey e colaboradores (2005) e Olson e colaboradores (2006) e considerando os recentes achados de Niemann e colaboradores (2014) demonstrando que o exercício coordenativo promove aumentos de diferentes áreas do encéfalo quando comparado ao exercício com BCM, hipotetizamos a existência de um possível efeito aditivo que o exercício aeróbio contínuo pode vir apresentar se executado em combinação com essas atividades.

Considerando o exposto nesta revisão de literatura, em relação a programas de exercício físico e função cognitiva, destacamos:

- Programas de exercício físico provocam mudanças na função cognitiva: no nível estrutural e funcional (morfologia, função, conexão e perfusão); no nível celular e molecular (mudança no HPA, na expressão de fatores neurotróficos e na ação de neurotransmissores, além ainda estarem ligados ao aumento da angiogênese e neurogênese); e no nível comportamental, beneficiando indicadores de estresse, sono e humor.
- A forma de aferir o desempenho na função cognitiva utiliza além dos desfechos acima mencionados, de avaliações normalmente realizadas com questionários, que por meio de tarefas, desafios ou perguntas,

avaliam diferentes domínios da função cognitiva como memória, atenção e função executiva.

- O exercício físico aeróbio não é a única forma de proporcionar benefícios na função cognitiva, pois ações que envolvam aprendizado também têm potencial para tal. Além disso, evidências apontam que não só benefícios na função cognitiva são proporcionados por estas intervenções, mas também benefícios em ações motoras, como por exemplo na marcha, o que tem sido apontado por alguns estudos como um benefício na função cognitiva, devido a ação cognitiva envolvida na marcha.

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1 - Amostra e recrutamento

Os indivíduos foram recrutados na região Sul de São Paulo, no bairro Campo Limpo e arredores (Figura 7). Tal escolha se deve à proximidade com o local onde foi desenvolvida a intervenção (Sesc Campo Limpo). Os indivíduos foram recrutados utilizando o banco de dados da Unidade Básica de Saúde (UBS) Parque Arariba, situada próximo ao local da intervenção (800 metros). Aproximadamente 4.000 idosos estão cadastrados na UBS Arariba, e 4 sorteios com aproximadamente 100 idosos cada (400 idosos no total) foram realizados.

Figura 7 – Mapa da Cidade de São Paulo e dos bairros que formam cada região, com destaque para a vista aérea da região do Campo Limpo e da Unidade Básica de Saúde Parque Arariba (Área 54).

Após os sorteios, os indivíduos receberam uma carta convite (anexo 1) para participar de um projeto de exercício físico. Todos os indivíduos que concordaram em participar da investigação assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e iniciavam a participação na fase 1 da pesquisa (triagem). A pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008 e foi aprovada pelo comitê de ética da Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFE-USP) com certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) número 56938716.1.0000.5391

(Anexo 2). O registro de ensaio clínico desta pesquisa foi realizado na plataforma brasileira de registro de ensaios clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8zjf6b/>) identificado como pesquisa RBR-8ZJF6B e título público: “PROJETO E-BRAIN (*Exercise - Brazilian research in aging and neuroplasticity*): investigando o efeito de diferentes formas de exercícios físicos na cognição de idosos”.

A amostra foi composta por 45 indivíduos entre 60 e 70 anos de idade. Considerando a heterogeneidade desta população, os seguintes critérios de inclusão foram adotados:

- ✓ Apresentar escore no mini exame de estado mental (MEEM) maior ou igual a 25 pontos (até 4 anos de escolaridade), 26 pontos (5 a 8 anos de escolaridade) e 28 pontos (9 a 11 anos de escolaridade) (BRUCKI *et al.*, 2003);
- ✓ Não ter realizado intervenção com exercício físico sistematizado nos seis meses anteriores ao início do presente ensaio clínico;
- ✓ Ser alfabetizado e não ter nível superior [3 a 12 anos de escolaridade (ensino fundamental a ensino médio)];
- ✓ Não apresentar comprometimento motor, dependência de álcool, lesão musculoesquelética ou comorbidades que impedissem a realização do programa de exercícios físicos;
- ✓ Não ter histórico de AVC ou doença neurológica;
- ✓ Ter autorização médica para a prática de exercícios físicos.

3.2 - Desenho experimental

Foi conduzido um estudo prospectivo, grupo paralelo, centro único, randomizado e controlado. Este estudo teve 2 fases, sendo elas: Fase 1 – triagem dos indivíduos; Fase 2 – avaliações pré-intervenção, 12 semanas de intervenção de exercício físico (ensaio clínico randomizado) e avaliações pós-intervenção (Figura 8).

Na Fase 1 foi realizada a triagem para elegibilidade e inclusão dos indivíduos no estudo. Foi utilizada uma ficha de anamnese (anexo 3) contendo as seguintes informações: nome completo, telefone, data de nascimento, idade, grau de escolaridade, ocupação, frequência e quantidade de uso de cigarro ou fumo, frequência e quantidade de ingestão de bebida alcoólica, presença ou ausência de doenças (cardíacas, neurológicas, musculoesqueléticas ou outras doenças), medicamentos de uso contínuo e prática de exercícios sistematizados nos últimos 6

meses. Neste mesmo encontro foi aplicado como ferramenta para rastreio de declínio cognitivo o MEEM (anexo 4) (BRUCKI *et al.*, 2003). Aqueles indivíduos que apresentaram um ou mais critérios de exclusão, não deram continuidade na pesquisa.

Na fase 2, todos os indivíduos selecionados foram avaliados. Desfecho primário:

volume do lobo frontal devido ao potencial dos exercícios que envolvem aprendizado de tarefas, ou seja, exercícios físico com ECM e ECMEG induzirem mudanças no volume desta área (BOYKE *et al.* 2008) .

Desfechos secundários:

- a) volume das demais áreas encefálicas (213 áreas e subáreas, dos hemisférios esquerdo e direito);
- b) concentração sérica de BDNF;
- c) Avaliações de função cognitiva [Memória – Escore do Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT); Função executiva – Escore do Teste de trilha Seção (*Trail Making Test* A e B – TMT-A e B); Velocidade de processamento - Escore do Questionário *Digit Symbol Substitution* - DSS; Inibição cognitiva – *STROOP* teste A, B e C; Função cognitiva global – MoCA; Função executiva – FAB (bateria de avaliação frontal);
- d) funcionalidade: preensão manual, sentar e levantar, desempenho na caminhada em tarefa simples e dupla – *Time up and go* – (TUG) e *Time up and go* cognitivo (TUG_{Cog}) e VO₂ pico;
- e) variáveis espaço-temporais da marcha – Número de passadas, tempo, velocidade, comprimento da passada, cadência e número de acertos (palavras ou cálculos) em tarefa simples e dupla (palavras e cálculos).

Os desfechos de interesse foram avaliados no momento inicial e final (0 e 13 semanas) na mesma ordem no pré-teste e no pós-teste. As avaliações ocorreram em 5 encontros (Figura 9) sendo: A primeira avaliação (Dia 1) foi conduzida por profissionais de saúde com larga experiência em coleta sanguínea por venopunção. As amostras sanguíneas foram obtidas pela manhã (7h as 9h – jejum de 12 horas) para dosagem de BDNF. Na segunda avaliação (Dia 2) uma estudante de Mestrado, que realizou treinamento prévio com uma psicóloga com larga experiência, aplicou a bateria de avaliações de função cognitiva (desempenho de testes cognitivos – RAVLT,

TMT-A, TMT-B, DSS, Stroop A, B e C, MoCA e FAB). Na terceira avaliação (Dia 3) um biomédico de um centro especializado de neuroimagem realizou a aquisição de imagem de crânio por ressonância magnética de crânio que posteriormente foi processada no Sistema NeuroQuant® (NeuroQuant, CorTechs Labs, Inc, San Diego, EUA) de determinação de volumetria encefálica. Na quarta avaliação (Dia 5) profissionais de Educação Física realizaram as avaliações de marcha (tarefa simples e dupla tarefa) e de funcionalidade (preensão manual, sentar e levantar, TUG e TUG_{cog}) com exceção do teste VO₂ pico que foi realizado na quinta avaliação (Dia 7), por uma médica com larga experiência. As avaliações de ressonância magnética, marcha e funcionalidade e VO₂ pico foram realizadas com 48 horas de intervalo entre elas (dias 3, 5 e 7). Após as avaliações iniciais, os indivíduos foram classificados em quartis em relação ao volume do lobo frontal, após os indivíduos de cada quartil foram aleatoriamente designados para os grupos BCM, ECM e ECMEG.

Figura 8 – Desenho do estudo, realizado em duas fases: triagem (aproximadamente 4 semanas), avaliações pré intervenção (semana 0), intervenção (semana 1 a 12) avaliações pós intervenção (Semana 13). Nas avaliações pré (semana 0) e pós (semana 13) foram executados testes/exames de ressonância magnética, avaliações de função cognitiva, coleta de amostra sanguínea, testes de funcionalidade e parâmetros de marcha. Os 45 indivíduos selecionados na triagem foram divididos randomicamente em 3 grupos (baixa complexidade motora - BCM; elevada complexidade motora –ECM; e elevada complexidade motora e exergames ECMEG) e submetidos a intervenção com treinamento aeróbio com diferentes complexidades da tarefa motora.

Figura 9 – Sequência temporal das aquisições das variáveis de interesse nos momentos pré e pós intervenção (semanas 0 e 13). Após a triagem (aproximadamente 4 semanas), as avaliações foram realizadas em 5 encontros (período de 7 dias), iniciando pela coleta sanguínea e seguidas pelas avaliações de função cognitiva em dias consecutivos. As avaliações variáveis espaciais lineares da marcha, funcionalidade e VO₂ pico foram realizadas com um dia de intervalo entre as mesmas.

3.3 - Avaliações desfechos de interesse

3.3.1 - Desfecho primário – Volume do lobo frontal

Como já apontado, o desfecho primário do estudo foi o volume do lobo frontal, medida adquirida através de ressonância magnética e analisada/processada pelo sistema NeuroQuant®.

Protocolo de ressonância magnética (RM)

Para reduzir os efeitos de mudanças de curto prazo no volume encefálico, todas as imagens cerebrais foram adquiridas no período noturno (entre 20h e 22h) e os indivíduos foram orientados a ingerir 500 ml de água 1 hora antes da avaliação para evitar alterações na leitura da imagem por desidratação (DIELEMAN, KOEK & HENDRIKSE, 2017). Utilizou-se um scanner de ressonância magnética (Magnetom Verio 3T, Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) com bobina de cabeça de

canal único com avaliador cego para as intervenções realizadas. Imagens anatômicas de alta resolução foram registradas no plano sagital usando uma sequência de eco de gradiente de recuperação de inversão tridimensional e sua configuração considerou os seguintes parâmetros: Sequence MPRAGE, modo Gradiente FAST, Magn Preparation NON-SEL. IR, RF tipo pulso FAST, Excitação NON SEL, TR = 2300 ms , TE = mínimo, TI = 900 ms, ângulo de inclinação 9SEG, largura de banda 240H / PIX, resolução base 192, médias 1, concatenações 1, superampling de fase 0%, fase FOV 100%, FOV read 240-256 mm², espessura da fatia 1,2 mm, fatia por slab [número de fatias] 160-170, filtro NONE, técnica de aquisição paralela [iPAT] DESLIGADO, normalização de pré-definição em ON.

O processamento para determinação volumétrica usou a plataforma on-line NeroQuant® [39] (CorTechs Labs, Inc., San Diego, CA). O NeroQuant® é uma ferramenta via web que automatiza a quantificação de estruturas cerebrais segmentadas a partir de imagens 3D T1 RM. As imagens adquiridas pela ressonância magnética foram enviadas via plataforma Neuroquant®, que processava as mesmas de forma automatizada. No processo de quantificação os volumes resultantes das estruturas do cérebro foram comparados com dados normativos de uma população saudável compatíveis com idade e gênero, o que fornecia aos pesquisadores parâmetros para melhor compreensão dos volumes das estruturas encefálicas observados. A saída de dados fornecida pela Cortechs Labs incluía valores volumétricos específicos de doenças e imagens codificadas por cores de estruturas cerebrais (Figura 9). As estruturas do encéfalo foram identificadas e rotuladas usando a tecnologia Dynamic Atlas da CorTechs Labs. Os volumes de cada uma das estruturas encefálicas identificadas foram medidos e comparados com os dados normativos compatíveis com idade e gênero. Em seguida, os relatórios e imagens segmentadas foram fornecidos de volta ao pesquisador através do sistema PACS. Além dos relatórios individuais, uma planilha no formato Excel (.xls) com todas as 214 estruturas também foi fornecida.

Figura 10 – Relatório Neuroquant com representação dos volumes resultantes das estruturas do cérebro com dados com valores volumétricos específicos de doenças e imagens codificadas por cores de estruturas cerebrais.

3.3.2 - Desfechos secundários

3.3.3 – Volume das demais estruturas encefálicas

A técnica utilizada para aferir o volume encefálico, permite avaliar não só o lobo frontal (desfecho primário), mas também outras 213 áreas e subáreas em ambos os hemisférios do encéfalo. Assim, tais medidas foram analisadas como desfechos secundários, com destaque para áreas em que o exercício físico tem potencial para promover alterações, como as substâncias cinza e branca, hipocampo, e córtex entorrinal.

3.3.4 - Expressão de neurotrofina - BDNF

Diferentes variáveis influenciam a concentração de BDNF (BALIETTI, GIULI & CONTI, 2018). Nesse sentido, indivíduos que faziam uso de álcool e participavam de

programas de exercício físico foram excluídos do estudo, e possíveis vieses em relação à manipulação/aspectos experimentais da dosagem das amostras (PAREJA-GALEANO *et al.*, 2015; POLACCHINI *et al.*, 2015) foram considerados. Desta forma, utilizou-se o kit Elisa da marca Biosensis (Mature BDNF Rapid™ ELISA Kit Human, BEK-2211-1P/2P, Biosensis, Australia) apontado como o de menor variação da medida inter-ensaios (POLACCHINI *et al.* 2015), além do uso das técnicas padronizadas (amostras extraídas do soro, mantidas por 24 horas a 4°C após coleta, e centrifugadas a 1500 rpm por 15 min a 4°C, com os sobrenadantes congelados a -20°C) (Polacchini, Metelli *et al.* 2015). As amostras de sangue foram coletadas entre 7h e 9h da manhã, venopunção no braço de preferência do indivíduo, após um jejum de 12 horas (WHO, 2010). As amostras de sangue foram coletadas na UBS, armazenadas em tubos sem aditivos e transportadas em recipiente térmico a 4°C até a EEFÉ-USP. A refrigeração foi feita na sala de Freezer específica para armazenamento de amostras biológicas da EEFÉ-USP, com sistema de alimentação de energia de segurança (gerador de energia a óleo para emergências).

Os níveis de BDNF em todas as amostras foram quantificados em duplicatas. As orientações descritas no manual do kit foram seguidas, e consistiram em 11 passos: (1) diluição do anticorpo e pipetagem de 100 µL da amostra que constitui a curva padrão (BDNF 500, 250, 125, 62,5, 31,3, 15,6 e 7,8 µL), amostra de controle de qualidade, amostras a serem analisadas e poço em branco na placa; (2) Selagem com fita adesiva fornecida e incubação em agitador a 140 RPM por 45 minutos; (3) Descarte do anticorpo e lavagem dos poços com “*Wash buffer*” (método de lavagem recomendado e fornecido em vídeo pelo fabricante (<https://www.youtube.com/watch?v=7EOuc9qYL0E>)) ; (4) Adição de 100 µL de “*Anticorpo de detecção*” em cada poço; (5) Selagem com fita adesiva fornecida e incubação a 140 RPM por 30 minutos; (6) Descarte do anticorpo e lavagem dos poços com *Wash buffer*; (7) Adição de 100 µL de *Streptavidina* em cada poço; (8) Selagem com fita adesiva fornecida e incubação em agitador a 140 RPM por 30 minutos; (9) Descarte da *Streptavidina* e lavagem dos poços com *Wash buffer*; (10) Adição de 100 µL *TMB* em cada poço e incubação em temperatura ambiente de 4 a 8 minutos sem agitação e em ambiente escuro; (11) Parada da reação adicionando 100 µL da *stop solution* em cada poço e 5 a 30 minutos após, leitura da absorbância no leitor de microplacas.

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício - EEFE-USP, em temperatura controlada entre 20 e 25°C por alunos de doutorado e pós-doutorado da EEFE-USP com larga experiência em análise sanguínea por kit ELISA (avaliadores cegos para as intervenções). O agitador digital de bancada (MAXQ™ 4450, Thermo Scientific, Dubuque, IA, EUA) e o leitor de microplacas (VICTOR Nivo Multimode, PerkinElmer, Waltham, MA, EUA) equipado com filtro óptico de 450 nm, foram utilizados.

O cálculo da concentração tem como base a absorbância aferida, e utilizou-se a plataforma on-line <https://elisaanalysis.com/app>. Para tal foram fornecidos os dados brutos de leitura e as leituras da concentração padrão (curva padrão). A plataforma utiliza modelos de regressão não linear, como a regressão 4-PL ou 5-PL, como descrito no manual do kit Biosensis. Após tais informações um relatório com a concentração de BDNF foi fornecido e a multiplicação simples pelo fator de diluição adotado foi feito (fator de diluição adotado 1/50).

3.3.5 - Avaliações de função cognitiva

Todas as avaliações de função cognitiva foram aplicadas pela mesma avaliadora. Ainda, anteriormente à pesquisa, como parte da familiarização com os instrumentos e procedimentos, a avaliadora aplicou os testes em 40 indivíduos idosos com características semelhantes à amostra investigada.

3.3.5.1 - Memória - Pontuação do teste auditivo-verbal de Rey - RAVLT;

O RAVLT (anexo 5) (REY, 1964) tornou-se um dos testes mais utilizados para a avaliação da memória, com versão traduzida, padronizada e validada para a língua portuguesa (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2000).

O formulário de avaliação contém duas listas de 15 palavras (A e B) e uma terceira lista com 35 palavras chamada de termos de distração ou distratores. O teste consiste de 5 passos:

Passo 1: A lista de palavras A foi lida com um intervalo de um segundo entre as palavras (tentativa A1) e após cada leitura o indivíduo deveria repetir as palavras que se lembra.

Orientação: “Vou ler uma lista de palavras. Preste bastante atenção, pois quando eu terminar você deverá repetir tantas palavras quantas puder se lembrar. Não tem importância a ordem em que você irá repeti-las. Procure apenas se lembrar do máximo de palavras que puder”.

	I	II	III	IV	V
Lista A					
Tambor					
Cortina					
Sino					
Café					
Escola					
Pai					
Lua					
Jardim					
Chapéu					
Fazendeiro					
Nariz					
Peru					
Cor					
Casa					
Rio					

Figura 10 – Representação da lista de palavras A do Teste RAVLT.

Após a leitura da lista de palavras (tentativa A1), o procedimento foi repetido por mais 4 vezes (tentativa A2, A3, A4, A5), com a seguinte orientação:

Orientação: “Agora vou ler as mesmas palavras novamente. De novo, quando eu terminar, quero que você repita para mim todas as palavras que puder se lembrar, inclusive as que já foram ditas da vez passada. Não tem importância a ordem das palavras, procure apenas dizer todas as palavras que você se lembrar, incluindo aquelas que foram lembradas da vez anterior”.

Lista B
Carteira
Guarda
Ave
Sapato
Forno
Montanha
Óculos
Toalha
Nuvem
Barco
Carneiro
Canhão
Lápis
Igreja
Peixe

Figura 11 – Representação da lista de palavras B do Teste RAVLT.

Passo 2: Depois da quinta tentativa, uma lista de interferência (Figura 11), também composta por 15 palavras (lista B), era lida para o indivíduo, considerando as mesmas orientações da primeira leitura da lista A e o indivíduo novamente deveria repetir as palavras que lembrasse (B1).

Passo 3: Depois da leitura da lista B, o indivíduo deveria verbalizar as palavras que lembrava da lista A (A6).

Passo 4: Após um intervalo de 20 minutos, que foi preenchido com outras atividades que não demandassem atividades de memória, pediu-se ao indivíduo que lembrasse das palavras da lista A (tentativa A7).

Passo 5: Após a tentativa A7 foi feito o teste de memória de reconhecimento, quando uma lista com os 35 termos distratores (semelhantes às palavras de lista A e B em termos fonológicos ou semânticos) e as 15 palavras da lista A foram lidas para o indivíduo (Figura 12). A cada palavra lida, o indivíduo deveria indicar se ela pertencia

(ou não) à lista A e o avaliador deveria anotar as respostas corretas. O tempo total de aplicação do RAVLT variou entre 35 e 40 minutos.

Sino	Lar	Toalha	Barco	Óculos
Janela	Peixe	Cortina	Estola	Bota
Chapéu	Lua	Flor	Pai	Sapato
Música	Pino	Cor	Água	Professor
Guarda	Rua	Carteira	Cantor	Forno
Nariz	Ave	Canhão	Bule	Ninho
Chuva	Montanha	Giz	Nuvem	Filho
Escola	Café	Igreja	Casa	Tambor
Papel	Asa	Peru	Feixe	Rapé
Lápis	Rio	Torno	Jardim	Carneiro

Figura 12 – Representação da lista de palavras Distratores do Teste RAVLT.

Com base no teste descrito, considerou-se o desempenho na lista A: Soma das palavras corretas das condições A1 à A5 ($A1 + A2 + A3 + A4 + A5$).

3.3.5.2 - Trail Making teste A e B;

O teste *Trail Making* (TMT) (anexo 6) foi proposto em meados do século passado (USAF, 1944) e tem sido usado para avaliar o efeito do exercício físico na função executiva (SMITH *et al.*, 2010). Consiste em duas seções (A e B), sendo elas caracterizadas por círculos com números (1-25) na sessão A, e por números (1-13) e letras (A - L) na sessão B.

Durante sua aplicação, na sessão A, o indivíduo deveria desenhar linhas com um lápis ou caneta para conectar os círculos em um padrão ascendente (iniciando pelo número 1, posteriormente 2, 3, etc.). Na sessão B deveria realizar a mesma tarefa alternando números e letras (ou seja, 1-A-2-B-3-C, etc.). Os indivíduos foram instruídos a realizar os testes o mais rápido possível, sem levantar a caneta ou lápis do papel.

Figura 13 – Representação do teste de TMT seção B. O indivíduo deve desenhar linhas com um lápis ou caneta para conectar os círculos em um padrão crescente, mas realizando a alternância entre os números e letras (isto é, 1-A-2-B-C-3, etc.) o mais rápido que conseguir, sem levantar a caneta ou lápis do papel.

A determinação do desempenho, considera o tempo (segundos). Quanto maior o tempo, pior o desempenho do indivíduo.

3.3.5.3 - Velocidade de processamento – *Digit symbol substitution*

O teste *digit symbol substitution* (DSS) (anexo 7) consiste em preencher o maior número possível de caixas vazias, usando um símbolo correspondente a cada número (Figura 14). O tempo de realização do teste foi de 90 segundos. A estratégia para resolver o DSS requer velocidade de resposta, atenção sustentada, habilidades espaciais, visuais e alternância cognitiva (NIH, 1997). O formulário para aplicação do teste apresentava os nove símbolos com números correspondentes (1 a 9). O indivíduo deveria escrever os números correspondentes a cada símbolo (até 120

situações). O desempenho foi medido pelo número de acertos no período de 90 segundos, considerando o maior número de acertos como o melhor desempenho, com a pontuação variando de 0 (pior desempenho) a 120 pontos (melhor desempenho).

(	÷	┌	┐	└	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Figura 14 – Representação de símbolos e números correspondentes do teste DSS.

(	└	÷	(	┌	>	÷	┐	(	>	÷	(	>	(	÷

Figura 15 – Espaço para escrita de números correspondentes aos símbolos.

3.3.5.4 - *STROOP* teste

O teste *STROOP* (anexo 8) (SCARPINA & TAGINI, 2017) é utilizado para avaliar a capacidade de inibir a interferência cognitiva que ocorre quando o processamento de um recurso de estímulo específico impede o processamento simultâneo de um segundo atributo de estímulo, conhecido como efeito *Stroop* (SCARPINA E TAGINI, 2017). Sua aplicação consistiu no uso de três cartas com fundo branco que contém 24 estímulos cada. O cartão A é composto por retângulos impressos em verde, rosa, azul e marrom, dispostos aleatoriamente.

Figura 16 – Cartão A do teste *Stroop*, composto por retângulos impressos em verde, rosa, azul e marrom, dispostos aleatoriamente.

O cartão B é organizado de forma semelhante ao cartão A, mas com retângulos substituídos pelas palavras “cada, nunca, hoje e todos” impressos em letras maiúsculas nas quatro cores mencionadas.

CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
HOJE	TUDO	NUNCA	CADA
NUNCA	CADA	TUDO	HOJE
TUDO	HOJE	CADA	NUNCA
CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
NUNCA	TUDO	CADA	HOJE

Figura 17 – Cartão B do teste *Stroop* organizado de forma semelhante ao cartão A, mas com retângulos substituídos pelas palavras “cada, nunca, hoje e todos” impressos em letras maiúsculas nas quatro cores mencionadas.

O Cartão C também é organizado de forma semelhante ao Cartão A, representando o cartão de interferência no qual os estímulos escritos eram os nomes

das cores (verde, rosa, azul e marrom) impressos em letras maiúsculas nas quatro cores mencionadas, mas que não concordam com a cor escrita.

MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

Figura 18 - O Cartão C do teste *Stroop* organizado de forma semelhante ao Cartão A, representando o cartão de interferência no qual os estímulos escritos eram os nomes das cores (verde, rosa, azul e marrom), impressos em letras maiúsculas mas que não concordam com o nome da cor escrita.

Para o primeiro cartão, os indivíduos deveriam indicar as cores dos retângulos o mais rápido possível. Para os cartões B e C, os indivíduos deveriam indicar a cor das palavras impressas, sem ler as palavras propriamente ditas. A determinação do desempenho considera o tempo (segundos) gasto para realizar a tarefa. Quanto maior o tempo, pior o desempenho do indivíduo.

Em caso de erros durante o teste, o avaliador alertava para o erro imediatamente, sem a parada do cronômetro, devendo o indivíduo pronunciar a correção e continuar o teste.

3.3.5.5 - Avaliação cognitiva de Montreal [MoCA];

MoCA (NASREDDINE *et al.*, 2005) (anexo 9) é uma ferramenta de triagem para deficiência cognitiva (de 0 a 30 pontos) que avalia 7 domínios cognitivos:

- I. Função viso espacial - 0 a 2 pontos: ligação de trilhas número/letras alternadas (1, A, 2, B, 3, C, 4, D, 5, E) e desenho do cubo.

Escore: Ligação de trilhas e desenho do cubo corretos: 1 ponto para cada tarefa correta.

II.Função executiva - 0 a 3 pontos: desenho do relógio analógico demonstrando o horário 11 horas 10 dez minutos.

Escore: Contornos, números e ponteiros do relógio corretos: 1 ponto para cada variável correta.

III.Nomeação - 0 a 3 pontos: nomeação de 3 animais apresentados.

Escore: 1 ponto para cada animal correto.

IV.Memória - 0 a 5 pontos: são apresentadas 5 palavras que após 5 minutos devem ser repetidas pelo indivíduo.

Escore: Cada palavra correta: 1 ponto.

V.Atenção - 0 a 6 pontos: leitura de sequência de números em ordem direta (leitura iniciando pelo primeiro número 2, 1, 8, 5, 4) e indireta (leitura iniciando pelo último número - 7, 4, 2); leitura de série de letras (F, B, A, C, M, N, A, N, A, J, K, L, B, A, F, A, K, D, E, A, A, A, J, A, M, O, F, A, A, B) com sinalização motora (bater com a mão na mesa) na letra "A"; subtração seriada de 7(100-7; 93-7; 86-7; 79-7; 72-7; 65-7);

Escore: Ordem direta e indireta – 1 ponto para cada sequência correta; Série de letras: 1 ponto se tiver 2 erros ou menos, 0 ponto para mais de 2 erros. Subtração seriada: 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 subtrações corretas: 2 pontos; 1 subtração correta: 1 ponto; 0 subtração correta: 0 ponto.

VI.Linguagem - 0 a 3 pontos: repetir 2 frases e dizer o maior número de palavras com a letra "f" em um minuto;

Escore: Cada frase correta: 1 ponto. +11 palavras com a letra "f": 1 ponto.

VII.Abstração - 0 a 2 pontos: determinar a semelhança entre duas palavras apresentadas.

Escore: Cada semelhança correta determinada: 1 ponto.

VIII.Orientação - 0 a 6 pontos: determinar dia, mês, ano, dia da semana, lugar e cidade que estão.

Escore: Cada item correto determinado: 1 ponto.

A determinação do desempenho, considera a soma do escore de cada domínio. Quanto maior o escore total, melhor o desempenho do indivíduo.

3.3.5.6 – Função executiva – bateria de avaliação frontal (FAB)

A bateria de avaliação frontal (FAB) (DUBOIS *et al.*, 2000) é uma ferramenta breve projetada para avaliar a função executiva (anexo 10) com versão brasileira validada (BEATO *et al.*, 2007). Este instrumento requer cerca de 10 minutos para administrar os seus seis domínios:

(i) Semelhanças – 0 a 3 pontos: São apresentadas duas palavras que se relacionam e o indivíduo tem que apontar a relação. Exemplo: banana e laranja (fruta), mesa e cadeira (móveis), tulipa, rosa e margarida (flor). Caso ocorra falha total e o indivíduo apontar que: “eles não são parecidos” ou falha parcial e ao apontar: “ambas têm casca”, o avaliador deve ajudar o indivíduo dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”. Porém, deve-se creditar 0 ponto para o item. Não deve haver ajuda nos dois itens seguintes.

Escore: Apenas respostas de categorias (frutas, móveis, flores) são consideradas corretas. Para cada semelhança correta: 1 ponto.

(ii) Fluência lexical – 0 a 3 pontos: O indivíduo é estimulado a dizer quantas palavras puder começando com a letra ‘S’. Se o indivíduo não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o indivíduo fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos. Repetições ou variações de palavras (sapato, sapateiro), sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

Escore: Mais do que nove palavras: 3 pontos; seis a nove palavras: 2 pontos; três a cinco palavras: 1 ponto; e menos de três palavras: 0 ponto.

(iii) Séries motoras – 0 a 3 pontos: Ao indivíduo é apresentado as séries de Luria que consistem em realizar batidas com as mãos sobre uma mesa na seguinte ordem:

batida com a mão fechada com polegar para cima; batida com a mão aberta com polegar para cima; e batida com a mão aberta com polegar paralelo a mesa. Orienta-se que o indivíduo faça a mesma série com a mão direita, primeiro acompanhando o avaliador e depois sozinho. O avaliador realiza a série três vezes com o indivíduo, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore – Indivíduo realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3 pontos; indivíduo realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2 pontos; indivíduo fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1 ponto; indivíduo não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0 ponto.

(iv) instruções conflitantes – 0 a 3 pontos: O avaliador orienta o indivíduo a bater duas vezes na mesa quando perceber que o avaliador bateu apenas uma vez. Para ter certeza de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1. A orientação é: “Bata uma vez quando eu bater duas vezes”. Para ter certeza de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2. Após o avaliador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore – Nenhum erro: 3 pontos; um ou dois erros: 2 pontos; Mais de dois erros: 1 ponto. Mais de 4 erros: 0 ponto.

(v) Vai não vai – 0 a 3 pontos: O avaliador orienta o indivíduo a bater uma vez quando perceber que o avaliador bateu apenas uma vez. Para ter certeza de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: (1 batida do avaliador, 1 batida do avaliado; 1 batida do avaliador, 1 batida do avaliado; 1 batida do avaliador, 1 batida do avaliado. Orienta-se novamente: “Não bata quando eu bater duas vezes”. Para ter certeza de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2 batidas do avaliador, sem resposta do avaliado; de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2 batidas do avaliador, sem resposta do avaliado; de que o indivíduo entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2 batidas do avaliador, sem resposta do avaliado. O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore – Nenhum erro: 3 pontos; um ou dois erros: 2 pontos; mais de dois erros: 1 ponto; Mais de 3 erros: 0 ponto.

(vi) comportamento de preensão – 0 a 3 pontos: Avalia a capacidade de inibir espontaneamente a preensão. O examinador está sentado em frente ao indivíduo. Coloca as mãos do indivíduo, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o indivíduo, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do indivíduo e toca as palmas de ambas as mãos do indivíduo, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o indivíduo pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore – Indivíduo não pega as mãos do examinador: 3 pontos; indivíduo hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2 pontos; indivíduo pega as mãos sem hesitação: 1 ponto; indivíduo pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0 ponto.

A determinação do desempenho, considera a soma do escore de cada domínio. Quanto maior o escore, melhor o desempenho do indivíduo.

3.3.6 - Avaliações de funcionalidade

3.3.6.1- Força de preensão manual

A força de preensão manual foi avaliada utilizando um dinamômetro Jamar (Lafayette Instrument Co, Lafayette, EUA). O instrumento tem duas alças paralelas, uma fixa e uma móvel. Este instrumento possui um sistema hidráulico fechado que mede a quantidade de força de preensão ao produzir uma contração isométrica dos músculos da mão. Os resultados foram registrados em quilogramas. A posição do indivíduo durante a avaliação seguiu as orientações da Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (FESS, 1982), que consistiu em estar com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90 ° e o antebraço em posição neutra. O protocolo de teste consistiu em três contrações isométricas máximas de 5 segundos realizadas com a mão dominante, com um período de descanso de pelo menos 60 segundos entre elas. Os indivíduos foram testados em dois dias diferentes (teste e reteste - intervalo mínimo de 48 horas). O maior valor de força entre os dois dias foi considerado para análise.

3.3.6.2 - Teste de Sentar e levantar

Para medir a força dos membros inferiores foi utilizado o teste de sentar e levantar da cadeira (JONES, RIKLI & BEAM, 1999). Uma cadeira com acento à 46 cm

do solo, com pontas de borracha nas pernas (aumentar contato com solo), foi colocada contra uma parede para impedir que a mesma se move-se durante o teste.

O teste iniciou com os indivíduos sentados no centro da cadeira, tocando o encosto com as costas, pés aproximadamente na largura dos ombros e apoiados no piso. Os braços do indivíduo avaliado deveriam estar cruzados e com os punhos fixos na altura do tórax. Ao sinal "vai", o indivíduo levantava (corpo ereto e reto) e depois voltava para a posição sentada inicial (JONES *et al.*, 1999). Os indivíduos eram encorajados a realizar o maior número possível de movimentos completos (sentar e levantar) no período de 30 segundos. Foi realizada duas avaliações em dias não consecutivos, considerando o melhor desempenho para análise.

3.3.6.3 - Timed Up and Go (TUG)

O *Timed up and go test* (TUG) (PODSIADLO & RICHARDSON, 1991) é amplamente utilizado em ambiente clínico e de pesquisa para avaliar a funcionalidade de indivíduos idosos. O tempo do indivíduo foi cronometrado entre levantar-se de uma cadeira (altura do assento 46 cm), caminhar o mais rápido possível em um ritmo confortável e seguro até uma linha no chão a 3 metros da cadeira, girar e caminhar de volta para a cadeira e sentar-se. O tempo foi registrado a partir do momento em que as nádegas do indivíduo deixavam a cadeira até o momento de contato das nádegas novamente com a cadeira. Antes do teste, os indivíduos realizaram duas tentativas de familiarização separadas por 1 minuto. Após as tentativas de familiarização, duas tentativas foram realizadas com 1 minuto de intervalo entre elas. O menor tempo obtido nas duas últimas tentativas foi usado para análise.

3.3.6.4 - TUG em dupla tarefa (TUG_{cog})

O teste TUG_{cog} (BRAUER, WOOLLACOTT & SHUMWAY-COOK, 2001) foi idêntico ao TUG, mas os indivíduos realizaram cálculos (subtrações) durante o teste – subtrações seriais de 3 (100-3; 97-3; 94-3) começando com números diferentes a cada tentativa. O menor tempo foi usado para análise.

3.3.6.5 – VO₂ pico

No teste ergométrico, os indivíduos foram instruídos a não realizar atividades físicas exaustivas e ingerir bebidas com cafeína ou álcool, nas 48 horas anteriores ao teste. Os testes foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21-23°).

Um eletrocardiograma de repouso (APEX 200, TEB®, São Paulo, Brasil) que consistiu no monitoramento de 12 derivações, com período de repouso prévio de 5 minutos. Um teste incremental foi realizado utilizando uma esteira rolante (Movement R5I, São Paulo, Brasil) foi realizado antes do teste ergométrico. O protocolo iniciou com caminhada a $3,1 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$, com aumento progressivo da velocidade em $1 \text{ km} \cdot \text{h}^{-1}$ a cada 60 segundos, até a exaustão voluntária. Os critérios para a interrupção do teste seguiram as Diretrizes do Departamento de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SIMÃO *et al.*, 2013). O sinal eletrocardiográfico foi registrado ao longo do teste (APEX 200, TEB®, São Paulo, Brasil).

3.3.7 – Variáveis espaciais lineares da marcha em tarefas simples, tarefa dupla (palavras) e tarefa dupla (cálculos)

Em um ginásio poliesportivo coberto, os indivíduos realizaram sucessivos deslocamentos em um corredor delimitado por 2 cones com 15 metros de comprimento. As avaliações foram conduzidas por dois avaliadores treinados. Durante a avaliação, o avaliador 1 acompanhava o indivíduo (caminhava ao seu lado). Nas condições de dupla tarefa o avaliador 1 o estimulava a verbalizar palavras e a executar cálculos. O avaliador 2, posicionado sempre ao final do corredor, registrava o tempo de execução, com um cronômetro digital (Dc453/8p, Technos, São Paulo, Brasil), e o número de passadas necessários para percorrer a distância do referido corredor. A cada aferição, o avaliador 2 informava ao avaliador 1 o tempo e número de passadas, e este registrava as informações em uma planilha específica (anexo 12). Com essas variáveis foram calculadas: velocidade média, comprimento da passada médio e cadência média.

As avaliações das variáveis de marcha ocorreram em 3 condições, cada uma delas foi feita 3 vezes, sendo que o resultado final considerou a médias das 3 tentativas, sendo em:

1. tarefas simples: apenas caminhar por 15 metros sem correr;
2. tarefa dupla (letras): caminhar por 15 metros sem correr e verbalizar o maior número de palavras com as letras L (1ª tentativa); U (2ª tentativa); e Q (3ª tentativa);

3. tarefa dupla (cálculos): caminhar por 15 metros sem correr e realizar cálculos de subtração ao início do deslocamento (3 seriado ex: $150-3=147$; deste valor subtraia 3, ou seja $147-3=144$, e assim sucessivamente. Os números usados foram 150 (1ª tentativa); 281 (2ª tentativa); 338 (3ª tentativa).

Os menores valores de tempo em cada tarefa foram utilizados para as análises.

3.4 - Coeficiente de variação das ferramentas/avaliadores

Os coeficientes de variação (CV) e respectivos erros de medida das variáveis volume encefálico (anexo 13), funcionalidade e variáveis da marcha (anexo 15) foram calculados considerando avaliações em pelo menos 10 indivíduos em teste e reteste (7 dias de intervalo). Para a variável BDNF, o CV calculado foi considerando a dosagem em duplicata.

Nas medidas de volume encefálico, 143 variáveis apresentaram mudanças abaixo do coeficiente de variação (Anexo 14 A) e não foram analisadas. Além do critério de CV, mudanças menores que $0,1 \text{ cm}^3$, totalizando 16 variáveis (Anexo 14 B), mudanças menores que 1% além do CV (anexo 14 C) totalizando 42 variáveis ou menores que $0,8 \text{ cm}^3$ (anexo 14 D) totalizando 8 variáveis não foram consideradas. Assim, das 214 variáveis analisadas, apenas 5 apresentaram mudanças como detalhado na seção de resultados.

Para as variáveis de função cognitiva (RAVLT, TMT A e B, DSS e Stroop A, B e C), não foram realizadas avaliações em teste e reteste devido ao efeito aprendizagem evidente em um período de 7 dias e a impossibilidade de realiza-lo em um intervalo de 3 meses, em função da logística do estudo.

3.5 - Aferição da intensidade do treinamento

A aferição da intensidade do treinamento foi realizada pela escala de Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) (BORG, HASSMEN & LAGERSTROM, 1987). A PSE é uma ferramenta válida e acessível para monitorar e prescrever exercícios com diferentes intensidades, independente do sexo, idade, e nível de atividade física (SCHERR et al., 2013). Além do suporte de estudo acima mencionado, foi realizado um estudo prévio para determinar se a adição de complexidade à tarefa motora em exercícios aeróbios com cargas semelhantes causava diferentes percepções do esforço. Este estudo foi desenvolvido como Iniciação Científica das Graduandas Luciana Amorim (2016/2017) e Elisa Dimateo (2017/2018), cujo título foi: Avaliação

da percepção subjetiva do esforço durante o exercício físico com diferentes níveis de complexidade da tarefa motora (Anexo 16). Assim, a escala de PSE foi considerada válida para determinar a carga de treino em todas as sessões.

Além da PSE, foi aferida a frequência cardíaca (FC) de todos os indivíduos em todas as sessões, utilizando sensores de monitoramento de FC (fita de monitoramento H7 bluetooth, Polar, Vantaa, Finlândia), com o sistema de controle de FC para grupos de alunos chamado *Polar Team* (Polar Team, Polar, Vantaa, Finlândia) instalado em *tablet* (Ipad 2, Apple, CA, EUA).

3.6 - Protocolo de treinamento

Os grupos treinaram por 12 semanas, 2 vezes por semana (em dias não consecutivos – terça-feira e quinta-feira), com sessões com duração de aproximadamente 60 minutos, sendo 40 minutos de parte principal, precedidos e sucedidos por 5 minutos de atividade aeróbia leve (caminhada) e 5 minutos de alongamento, considerando as orientações do *American College Sports Medicine* sobre componentes da sessão de treinamento de exercícios (ACSM, 2016).

Na tabela 1 é apresentado um resumo das exigências quanto a memória, atenção e dificuldade da execução motora nos três protocolos de exercícios, com os diferentes níveis de complexidade da tarefa motora. Na tabela 2 é apresentado um resumo destas propostas.

Tabela 1 - Representação da complexidade da tarefa motora presente nos diferentes protocolos de exercício (BCM, ECM e ECMEG) considerando as demandas de memória, atenção e dificuldade motora no exercício, conforme proposto por Carey (2005) e Muir & Jones (2005).

Protocolo de exercício	Exigência de memória	Exigência de atenção	Exigência de dificuldade da execução motora
BCM - Bicicleta estacionária	Pequena	Pequena	Pequena
ECM	Média	Média	Média ou grande
ECMEG (com exergames)	Média ou grande	Média ou grande	Média ou grande

Exercícios com BCM como o realizado em bicicleta estacionária demandam pequenas exigências de memória, atenção e dificuldade motora, enquanto os exercícios com ECM e ECMEG demandam médias ou grandes exigências.

Tabela 2 – Resumo das intervenções propostas. ' = minutos; " = segundos; BCM = baixa complexidade da tarefa motora; ECM = Elevada complexidade da tarefa motora; ECMEG = elevada complexidade da tarefa motora em exergames.

	Exercício aeróbio BCM (bicicleta estacionária)				Exercício aeróbio ECM			Exercício aeróbio ECMEG		
	Tempo Sessão	Tempo parte principal	Intensidade	Estratégia	Tempo parte principal	Intensidade	Estratégia	Tempo parte principal	Intensidade	Estratégia
Semana 1 a 4	60'	40'	12 a 14 pontos na escala de Borg	Bicicleta estacioná ria	3 séries em circuito por 50" estímulo x 30" repouso (total 40')	12 a 14 pontos na escala de Borg	Treinamento em circuito, 10 estações como detalhado na tabela 5 e figuras 21 e 22.	40'	12 a 14 pontos na escala de Borg	Jogo <i>Kinect sports</i> (tênis) com tarefas adicionadas como detalhado na tabela 5
Semana 5 a 8	60'	40'			3 séries em circuito por 50" estímulo x 30" repouso (total 40')			40'		
Semana 9 a 12	60'	40'			3 séries em circuito por 50" estímulo x 30" repouso (total 40')			40'		

3.6.1 - Protocolo de treinamento do grupo BCM

O protocolo de exercícios com BCM foi desenvolvido em bicicleta estacionária (modelo CHB-S2002BE, Athletic Works, Brasil), utilizando o método contínuo.

3.6.2 - Protocolo de treinamento do grupo ECM

O protocolo de exercícios com ECM foi desenvolvido em um circuito com 10 estações (Figura 20) utilizando atividades físicas gerais (deslocamentos diversos), deslocamentos com alternância de movimentos de membros em fase, antifase e fora de fase; bases instáveis, inclusão de elementos como bolas e discos, adição de companheiros para execução de tarefas combinadas, adição de focos atencionais externos (Exemplo: obstáculos, trajetos, ritmo externo).

Figura 20 – Representação esquemática da disposição do espaço para a prática do exercício com ECM.

Além do formato em circuito citado, o protocolo de exercícios foi desenvolvido considerando a complexidade da tarefa motora, sendo que esta deveria ser aumentada ao longo das 12 semanas. A manipulação da complexidade da tarefa motora não é algo completamente definido, necessitando a análise do movimento executado. Para tal consideramos as dimensões das habilidades de movimento (GALLAHUE, 2008). Para entendimento, é resumido abaixo essa classificação, que considera 5 dimensões das habilidades de movimento, quanto a:

- A. Aspectos musculares de movimento: Coordenação motora grossa (grandes grupos musculares) ou coordenação motora fina (pequenos grupos musculares);
- B. Aspectos temporais do movimento: Movimento discreto (início e fim pré-definidos), movimentos contínuos (movimentos repetidos durante um tempo, exemplo a corrida ou a natação) e movimentos em série (movimento discreto repetido várias vezes);
- C. Aspectos ambientais do movimento: Tarefa motora fechada (realizada em um ambiente estável e previsível) e tarefa motora aberta (ambiente em constante mudança, exemplo atividades em duplas);
- D. Função intencional do movimento: Tarefas locomotoras (caminhar, correr) e tarefas de manipulação de objetos (lançar, driblar) e tarefas de estabilidade (equilibrar-se ou movimentar subitamente);
- E. Nível de desenvolvimento de movimento: Conceituado em 3 fases sendo: reflexiva rudimentar (caracterizada pelos reflexos primitivos presentes na infância), fundamental (presente na aprendizagem de um movimento) ou especializada (simbolizada pela aprendizagem de movimento mais complexo).

Tais atividades foram classificadas em escala numérica (1 a 3 ou 1 a 2), considerando como cada uma delas poderia contribuir na complexidade da tarefa motora. Nos domínios aspectos musculares e nível de desenvolvimento do movimento, esperava-se que o treinamento estivesse classificado em todo o período

de intervenção em atividades que explorassem a coordenação motora grossa (aspecto musculares do movimento) e se enquadrassem na fase fundamental (nível de desenvolvimento do movimento), e por esse motivo atribui-se o valor de 1 ponto aos mesmos.

Caso a atividade proposta se enquadrasse na fase especializada (nível de desenvolvimento do movimento) no início da proposta de exercício, a tarefa deveria ser adaptada quanto a sua complexidade para que se enquadrasse na fase fundamental (não se esperava enquadramentos na fase reflexiva rudimentar na execução de um movimento, visto esta ser característica presente na infância).

Tabela 3 – Classificação dos domínios das habilidades do movimento.

Aspectos musculares *	Coordenação motora grossa	1
Aspectos temporais do movimento	Movimento discreto	1
	Movimento contínuo	2
	Movimento em série	3
Aspectos ambientais do movimento	Tarefa motora fechada	1
	Tarefa motora aberta	2
Função intencional do movimento	Tarefa locomotora	1
	Tarefa manipulativa	2
	Tarefa de estabilidade	3
Nível de desenvolvimento do movimento *	Fase fundamental	1

*não foi alterada ao longo da intervenção.

Exemplificando a proposta, se um exercício se enquadrava na seguinte descrição: Coordenação motora grossa (1 ponto), movimento discreto (1 ponto), tarefa motora fechada (1 ponto), tarefa locomotora (1 ponto) e fase fundamental (1 ponto) ele teria grau de complexidade 5. Ao passo que se o exercício com a mesma característica, mas com tarefas de estabilidade (3 pontos) representaria grau de complexidade de 7 pontos.

A mudança da complexidade da tarefa motora dos exercícios propostos ocorreu a cada semana 2 semanas como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 – Predominância das dimensões da habilidade presentes nos exercícios de ECM * = Não se alteram ao longo da intervenção.

Semana	Aspectos musculares*	Pontos	Nível de desenvolvimento*	Pontos	Aspectos temporais do movimento	Pontos	Aspectos ambientais do movimento	Pontos	Função intencional do movimento	Pontos	Grau de dificuldade (soma dos pontos)
1 e 2	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas locomotoras	1	6
3 e 4	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas locomotoras	1	6
5 e 6	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas manipulativas	2	7
7 e 8	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora aberta	2	Tarefas manipulativas	2	8
9 e 10	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos em série	3	Tarefa motora aberta	2	Tarefas manipulativas	2	9
11 e 12	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos em série	3	Tarefa motora aberta	2	Tarefas de estabilidade	3	10

A avaliação da fase em que o indivíduo se encontrava para mudança do exercício foi feita pelo professor que ministrou a aula.

A aprendizagem de movimento foi considerada quando o aluno conseguia repetir o exercício proposto tendo a estrutura geral do movimento estruturada e com pequeno número de erros nessa estrutura.

Esperava-se que a cada semana exercícios com maior complexidade da tarefa motora fossem prescritos e, caso na mesma semana ou na mesma sessão de treino, o exercício já fosse realizado sem dificuldade, um ajuste na tarefa era realizado, mantendo as mesmas características do exercício previamente planejado, mas com outra tarefa mais complexa (ex: mudança no sentido de rotação de um membro, ou ordem de posicionamento dos pés na escada de agilidade, etc).

Considerando o exposto, a proposta dos exercícios físicos com ECM foi feita considerando a opinião de 3 profissionais de Educação Física com larga experiência que estavam envolvidos no presente projeto (Figura 21 e 22). Considerando os valores atribuídos, a pontuação do exercício realizado variava de 5 (menor complexidade da tarefa motora) a 10 pontos (maior complexidade da tarefa motora).

Descrição espaço/equipamento	Ilustração espaço/equipamento	Exercício Semana 1 e 2	Exercício Semana 3 e 4	Exercício Semana 5 e 6	Exercício Semana 7 e 8	Exercício Semana 9 e 10	Exercício Semana 11 e 12
Corredor livre Base 1		Deslocamento frontal com braços elevados alternadamente	Deslocamento frontal com braços girando simultaneamente	Deslocamento frontal batendo bola	Deslocamento frontal lançando bola para companheiro	Deslocamento frontal até prancha de madeira (subir) lançando a bola para companheiro	Deslocamento frontal até bosu (subir) lançando a bola para companheiro
Mudança de direção longa Base 2		Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones (zigue zague)	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones (zigue zague) circundando bola na cintura	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague)	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) batendo bola	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) lançando bola para companheiro	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) até prancha de madeira (subir) lançando bola para companheiro
Quadrado Base 3		Deslocamento circundando cone (circuito quadrado)	Deslocamento com mudança de direção em "x" circundando cone (circuito quadrado)	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado) lançando bola para o alto com palma	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado) lançando bola para o alto duas pamas	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado) batendo bola para cima, passando por plataforma instável por 3 segundos	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado), passando por plataforma instável por 3 segundos lançando bola para o alto com palma
Mudança de direção curta Base 4		Deslocamento com mudança de direção entre cones	Deslocamento com mudança de direção entre cones com giro no cone	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda circundando bola na cintura	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda saltando cone	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda saltando cone duas vezes
Escala de agilidade Base 5		Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão	Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão giro braços	Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão com abdução de braços	Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão com elevação de braços	Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão trocando bola de mão	Deslocamento lateral 1 x 1 na escala de chão trocando bola de mão
Mudança de direção longa Base 6		Deslocamento frontal com mudança de direção entre cones	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás)	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) lançando bola para cima	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) lançando bola para cima com palma	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) abdução e adução de braços (fora de fase)	Deslocamento com mudanças de direção entre cones, saltando cones.
Relógio Base 7		Deslocamento frontal no "relógio"	Deslocamento frontal no "relógio" abrindo e fechando braços (para frente e para cima)	Deslocamento frontal no "relógio" girando braços (fora de fase)	Deslocamento frontal no "relógio" batendo bola	Passes quicados no "relógio" em duplas seguido de deslocamento	Passes quicados no "relógio" em duplas seguido de deslocamento com centro em base instável
Bambolês Base 8		Deslocamento frontal com alternâncias de pernas no bambolê	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê elevando braços	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê batendo palmas	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás e latero-lateral) no bambolê batendo palmas acima da cabeça	Deslocamento frontal com alternâncias de pernas no bambolê passando por dentro do último bambolê
Escala de agilidade Base 9		Deslocamento lateral 1 x 1 na escala de chão	Deslocamento lateral 1 x 1 x 1 na escala de chão	Deslocamento "samba" na escala de chão	Deslocamento frontal 1 x 1 na escala de chão com posição "cristo" abre e fecha mão	Deslocamento "samba" na escala de chão com elevação de braços	Deslocamento "samba" na escala de chão com elevação de braços fora de fase
Corredor livre Base 10		Deslocamento frontal com elevação de joelhos	Deslocamento frontal com elevação de joelhos e braços alterando	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 1 quique no chão	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 1 quique no chão passando por baixo da bola	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 2 quique no chão passando por baixo da bola 2 vezes

Figura 21 - Descrição dos exercícios com ECM que foram desenvolvidos ao longo das 12 semanas de intervenção. Caso necessário, alterações nas tarefas eram realizadas para tornar o exercício com maior complexidade.

Descrição espaço/ equipamento	Exercício Semana 1 e 2	Pontuação das habilidades do movimento					Exercício Semana 3 e 4	Pontuação das habilidades do movimento					Exercício Semana 5 e 6	Pontuação das habilidades do movimento					Exercício Semana 7 e 8	Pontuação das habilidades do movimento					Exercício Semana 9 e 10	Pontuação das habilidades do movimento					Exercício Semana 11 e 12	Pontuação das habilidades do movimento										
		A	N	A	A	F		A	N	A	A	F		A	N	A	A	F		A	N	A	A	F		A	N	A	A	F		A	N	A	A	F	G					
		M	D	T	A	I	GD		M	D	T	A	I	GD		M	D	T	A	I	GD		M	D	T	A	I	GD		M	D	T	A	I	D							
Corredor livre Base 1	Deslocamento frontal com braços elevados alternadamente	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal com braços girando simultaneamente	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal batendo bola	1	1	2	2	2	8	Deslocamento frontal lançando bola para companheiro	1	1	3	2	2	9	Deslocamento frontal até prancha de madeira (subir) lançando a bola para companheiro	1	1	3	2	3	10	Deslocamento frontal até bosu (subir) lançando a bola para companheiro	1	1	3	2	3	10
Mudança de direção longa Base 2	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones (zigue zague)	1	1	1	1	1	5	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones (zigue zague) circundando bola na cintura	1	1	2	1	2	7	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague)	1	1	2	1	3	8	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) batendo bola	1	1	3	1	3	9	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) lançando bola para companheiro	1	1	3	2	3	10	Deslocamento lateral com mudança de direção entre cones sob corda (zigue zague) até prancha de madeira (subir) lançando bola para companheiro	1	1	3	2	3	10
Quadrado Base 3	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado)	1	1	2	1	1	6	Deslocamento com mudança de direção em "x" circundando cone (circuito quadrado)	1	1	2	1	1	6	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado) lançando bola para o alto com palma	1	1	2	2	2	8	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado), lançando bola para o alto duas pamas	1	1	2	2	2	8	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado) batendo bola para cima, passando por plataforma instável por 3 segundos	1	1	2	2	3	9	Deslocamento circundando cone (circuito quadrado), passando por plataforma instável por 3 segundos lançando bola para o alto com palma	1	1	2	2	3	9
Mudança de direção curta Base 4	Deslocamento com mudança de direção entre cones	1	1	1	1	1	5	Deslocamento com mudança de direção entre cones com giro no cone	1	1	2	1	1	6	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda	1	1	2	1	3	8	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda circundando bola na cintura	1	1	2	1	3	8	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda saltando cone	1	1	2	2	3	9	Deslocamento com mudança de direção entre cones sob corda saltando cone duas vezes	1	1	3	2	3	10
Escada de agilidade Base 5	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão giro braços	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão com abdução de braços	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão com elevação de braços	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão trocando bola de mão	1	1	2	2	2	8	Deslocamento lateral 1 x 1 na escada de chão trocando bola de mão	1	1	2	2	2	8
Mudança de direção longa Base 6	Deslocamento frontal com mudança de direção entre cones	1	1	2	1	1	6	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás)	1	1	2	1	2	7	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) lançando bola para cima	1	1	2	1	2	7	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) lançando bola para cima com palma	1	1	3	1	1	7	Deslocamento com mudança de direção entre cones (para frente e para trás) abdução e adução de braços (fora de fase)	1	1	3	2	1	8	Deslocamento com mudanças de direção entre cones, saltando cones.	1	1	3	2	3	10
Relógio Base 7	Deslocamento frontal no "relógio"	1	1	1	1	1	5	Deslocamento frontal no "relógio" abrindo e fechando braços (para frente e para cima)	1	1	2	2	1	7	Deslocamento frontal no "relógio" girando braços (fora de fase)	1	1	3	2	1	8	Deslocamento frontal no "relógio" batendo bola	1	1	2	3	2	9	Passes quicados no "relógio" em duplas seguido de deslocamento	1	1	3	2	2	9	Passes quicados no "relógio" em duplas seguido de deslocamento com centro em base instável	1	1	3	2	3	10
Bambolês Base 8	Deslocamento frontal com alternâncias de pernas no bambolê	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê	1	1	3	1	1	7	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê elevando braços	1	1	3	1	1	7	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás) no bambolê batendo palmas	1	1	3	1	2	8	Deslocamento frontal com alternâncias de direções (frente e trás e latero-lateral) no bambolê batendo palmas acima da cabeça	1	1	3	1	2	8	Deslocamento frontal com alternâncias de pernas no bambolê passando por dentro do último bambolê	1	1	3	2	2	9
Escada de agilidade Base 9	Deslocamento lateral 1 x 1 na escada de chão	1	1	2	1	1	6	Deslocamento lateral 1 x 1 x 1 (bate-bola) na escada de chão	1	1	1	1	1	5	Deslocamento "samba" na escada de chão	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal 1 x 1 na escada de chão com posição "cristo" abre e fecha mão	1	1	2	1	2	7	Deslocamento "samba" na escada de chão com elevação de braços	1	1	2	1	2	7	Deslocamento "samba" na escada de chão com elevação de braços fora de fase	1	1	2	2	1	7
Corredor livre Base 10	Deslocamento frontal com elevação de joelhos	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal com elevação de joelhos e braços alterandos	1	1	2	1	1	6	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola	1	1	2	2	2	8	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 1 quique no chão	1	1	3	2	2	9	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 1 quique no chão passando por baixo da bola	1	1	3	2	2	9	Deslocamento frontal lançando e recuperando bola com 2 quique no chão passando por baixo da bola 2 vezes	1	1	3	2	2	9

Figura 22- Complexidade dos exercícios - AM = Aspectos musculares; ND = Nível de desenvolvimento; AT = Aspectos temporais; AA = Aspectos ambientais; FI = Função intencional; GD = Grau de dificuldade.

3.6.3 - Protocolo de treinamento do grupo ECMEG

O equipamento Xbox One Kinect™ (Microsoft Corporation; Redmond; WA; USA) com o jogo Kinect Sports® (Figura 23) foi utilizado na intervenção com exergames. Além da prática do jogo na modalidade tênis (figura 24), foi adicionado a sessão de exercícios, tarefas como deslocamentos, saltos, movimentos coordenados, entre outros. A mesma progressão da tarefa utilizada no protocolo ECM, foi utilizada neste protocolo de treinamento.

Figura 23- Figura demonstrativa da prática de exergames com Xbox One Kinect™.

Figura 19 - Representação da tela de jogo da modalidade tênis no Xbox Kinect One™.

Assim como nos exercícios com ECM, esperava-se que a cada semana exercícios com maiores complexidades da tarefa motora com exergames fossem prescritos. Caso na mesma semana ou na mesma sessão de treino o exercício proposto foi repetido adequadamente, um ajuste na tarefa foi realizado, mantendo as mesmas características do exercício previamente planejado, mas com outra tarefa (mudança no sentido de rotação de um membro, ou ordem de posicionamento dos pés na escada de agilidade, etc). A Figura 21 que guia os exercícios com ECM serviu

como referência para o grupo ECMEG. Na Figura 22 os respectivos valores para cada domínio das habilidades do movimento do grupo ECMEG é apresentado. A cada 4 minutos de jogo uma nova tarefa era incorporada ao jogo de exergames, o que permitiu que no período de 4 minutos as 10 tarefas previstas no grupo ECM fossem realizados pelo grupo ECMEG.

Tabela 5 - Predominância das dimensões da habilidade presentes nos exercícios de ECMEG (mesma dos exercícios com ECM)

Semana	Aspectos musculares*	Peso	Nível de desenvolvimento*	Peso	Aspectos temporais do movimento	Peso	Aspectos ambientais do movimento	Peso	Função intencional do movimento	Peso	Grau de dificuldade (soma dos pesos)
1 e 2	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas locomotoras	1	6
3 e 4	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas manipulativas	2	7
5 e 6	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos contínuos	2	Tarefa motora fechada	1	Tarefas de estabilidade	3	8
7 e 8	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos em série	3	Tarefa motora aberta	2	Tarefas manipulativas	2	9
9 e 10	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos em série	3	Tarefa motora aberta	2	Tarefas de estabilidade	3	10
11 e 12	Coordenação motora grossa	1	Fundamental	1	Movimentos em série	3	Tarefa motora aberta	2	Tarefas de estabilidade	3	10

3.7 - Análise estatística

A análise estatística foi realizada em 2 conjuntos de procedimentos sendo: (i) análise de normalidade e homogeneidade, e análise modelo misto ou ANCOVA; (ii) análise de tamanho de efeito (TE). Previamente, uma análise de variância (ANOVA one way) foi realizada para verificar diferença entre os grupos no momento inicial da intervenção para os desfechos de interesse.

(i) As análises de normalidade e homogeneidade de variância foram realizadas por meio dos testes de Shapiro-Wilks e Levene, respectivamente. Caso não encontrada normalidade, os dados passaram por transformação logarítmica a fim de se obter uma distribuição normal e utilização de estatísticas paramétricas. Se a transformação não produzisse uma distribuição normal, o efeito dos pontos influentes na análise dos dados foi testado. Se nossa retirada dos pontos influentes mudassem a interpretação dos resultados, eles seriam manualmente removidos. Um modelo misto foi implementado para cada desfecho (volume encefálico, BDNF, avaliações de função cognitiva, funcionalidade e parâmetros de marcha) tendo grupo (BCM, ECM, ECMEG) e tempo (baseline e 3 meses de intervenção) como fatores fixos e indivíduos como fator aleatório (UGRINOWITSCH, FELLINGHAM & RICARD, 2004). Em caso de valores de F significantes, post-hocs com ajustamento de Tukey foram utilizados para efeitos de comparações múltiplas. Caso diferenças no momento pré intervenção fossem verificadas, uma análise de covariância (ANCOVA) era implementada tendo os valores pré-treino usados como covariável [nas variáveis RAVLT (soma A1-A5) e TUGcog]. Por fim, o nível de significância adotado no presente estudo para todas as análises foi de $P \leq 0,05$. Os dados foram apresentados como média $\pm$ DP. O software SAS 9.2® (Institute Inc., Cary, NC, USA) foi usado para a análise modelo misto e o Software Excel para análise descritiva.

OBS: Apenas para as variáveis de volumetria encefálica com mudanças acima dos critérios estabelecidos para CV, foi realizada análise do percentual de mudança.

(ii) Tamanho de efeito (TE): O uso do TE tem sido recomendado como análise complementar aos testes de significância, fornecendo a

magnitude da mudança (SULLIVAN & FEINN, 2012). Diferentes formas de cálculo do TE são descritas e adotamos a equação proposta por Cohen (1990):

$$d = \frac{\bar{X} - \mu}{s}$$

Conjuntamente ao TE tem sido recomendado a apresentação do intervalo de confiança (IC), usualmente interpretado como o intervalo de valores que abrangem a população ou valor "verdadeiro", estimado por uma determinada estatística, com uma dada probabilidade (COHEN, 1988; 1990) o que também foi realizado no presente estudo. Adotou-se a interpretação da magnitude do TE como: 0 a <0,30| pequena, >0,30| a <0,8| média e >0,80| grande.

O cálculo do IC é realizado como segue.

Cálculo variância:

$$s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Após o cálculo da variância deve-se calcular o valor de t como segue:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_p^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Cálculo intervalo de confiança:

$$CI_{95} = (\bar{X}_1 + \bar{X}_2) \pm t_{\alpha/2, 62} (s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2})$$

4 - RESULTADOS

Dos 404 indivíduos convocados para participar da pesquisa, 125 indivíduos compareceram a UBS, sendo 40 indivíduos excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (pontuação no MEEM, nível de escolaridade, participar de programas de exercício físico, e/ou apresentar consumo excessivo de álcool), 35 indivíduos foram excluídos por falta de disponibilidade para desenvolver as atividades previstas e 5 indivíduos excluídos por alterações cardiovasculares detectadas no teste ergométrico. Detalhes são apresentados no Fluxograma proposto pelo grupo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (DAVIDOFF, 2000; SCHULZ, ALTMAN & MOHER, 2010). Assim, os 45 indivíduos que atenderam os critérios de inclusão, realizaram os testes no momento inicial da pesquisa (momento pré) e foram randomizados em três grupos com 15 indivíduos cada. Ao final da intervenção (momento pós), 42 indivíduos concluíram a pesquisa (BCM = 15; ECM = 13; ECMEG = 14) e tiveram seus dados analisados, com exceção das variáveis de volumetria encefálica (ressonância magnética) que um indivíduo não realizou a avaliação pós intervenção devido a impedimento de saúde (BCM = 15; ECM = 12; ECMEG = 14), variável BDNF, pois 2 amostras não foram coletadas e 3 amostras apresentaram leitura dos resultados do ELISA fora da curva recomendada pelo fabricante (BCM = 14; ECM = 10; ECMEG = 13).

4.1 - Fluxograma CONSORT

Quadro 1 – Diagrama de fluxo das fases do estudo randomizado paralelo de três grupos (DAVIDOFF (2000) e SCHULZ et al. (2010).

4.2 - Características da amostra

As características da amostra (características demográficas, clínicas, antropométricas, e valores pré intervenção das diferentes variáveis de interesse) são apresentadas na tabela 6.

Tabela 1 - Características amostrais dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG), considerando características demográficas, clínicas, antropométricas, encefálicas, testes cognitivos, testes de funcionalidade e parâmetros de marcha. ^a=diferença entre grupo BCM e ECM no momento inicial. ^b=diferença entre grupo BCM e ECMEG no momento inicial. ^c= diferença entre o grupo ECM e ECMEG no momento inicial (p < 0,05).

Características	BCM (n=15)	ECM (n=13)	ECMEG (n=14)
Características demográficas			
Mulheres/homens	11/4	8/5	8/6
Idade (anos)	65,5 ± 2,4	66,1 ± 3,0	65,7 ± 2,2
Estado civil (Solteiro – S. Casado – C. Viúvo – V ou Divorciado – D)	1S 12C 2V 0D	0S 10C 2V 1D	1S 10C 2V 1D
Escolaridade (anos)	5,9±3,0	7,1±3,0	7,0±2,9
Características clínicas			
Mini exame estado mental (pontos)	26,9 ± 1,5	26,1 ± 1,4	27,4 ± 1,6
Sem doenças crônicas	2	3	4
1-3 doenças crônicas	12	10	6
4 ou mais doenças crônicas	1	0	4
Colesterol total (mg/dl)	193,0 ± 45,0	174,7 ± 29,6	186,5 ± 32,5
Glicemia (mg/dl)	117,6 ± 14,4	99,7±17,3	107,2 ± 18,7
Características antropométricas			
Peso (kg)	72,4 ± 8,9 ^b	74,6 ± 15,7	84,3 ± 17,7
IMC (kg/m ²)	29,2 ± 4,2	28,5 ± 5,4	33,0 ± 6,3
Circunferência de cintura (cm)	100,2 ± 10,0	96,6 ± 11,3	106,9 ± 14,6

Circunferência de quadril (cm)		106,5 ± 5,4	105,4 ± 12,7	111,5 ± 13,4
Desfecho primário – volume encefálico				
Volume total do lobo frontal (cm ³)		168,27 ± 12,16	169,02 ± 22,52	170,14 ± 17,10
Desfechos secundários – volume encefálico				
		LCM (n=15)	HCM (n=12)	HCMEG (n=14)
Encéfalo total	substância branca (cm ³)	424,70 ± 47,92	427,98 ± 53,10	435,15 ± 39,52
	Encéfalo (cm ³)	1098,35 ± 92,85	1115,77 ± 123,97	1114,78 ± 87,73
Gânglios basais	Caudado (cm ³)	5,02 ± 0,70	4,82 ± 0,84	5,04 ± 0,66
	Putâmen (cm ³)	9,82 ± 0,95	9,79 ± 1,27	9,90 ± 0,81
	Pallidum (cm ³)	1,17 ± 0,21	1,32 ± 0,20	1,28 ± 0,21
Lobo Temporal	Hipocampo (cm ³)	7,71 ± 0,69	7,44 ± 0,72	7,64 ± 0,55
	Córtex Entorrinal (cm ³)	5,71 ± 0,79	5,43 ± 0,84	5,52 ± 1,21
	Lobo temporal (cm ³)	127,8 ± 13,8	129,6 ± 14,7	128,9 ± 9,3
Expressão de neurotrofinas				
BDNF (ng/mL)		21773 ± 6176	19584 ± 5130	24704 ± 6749
Testes cognitivos				
RAVLT – soma A1-A5 (palavras)		37,0 ± 7,1	42,9 ± 6,7 ^c	36,0 ± 6,6
TMT A (s)		62,3 ± 18,8	67,5 ± 34,0	63,9 ± 19,0
TMT B (s)		223,9 ± 76,7	243,6 ± 72,3	259,8 ± 77,3
DSS (pontos)		20,1 ± 10,4	23,7 ± 12,5	18,7 ± 9,4
STROOP A (s)		22,4 ± 7,7	20,3 ± 6,4	29,1 ± 17,8
STROOP B (s)		28,0 ± 8,4	27,9 ± 8,9	32,9 ± 12,2
STROOP C (s)		43,6 ± 13,6	48,2 ± 18,1	53,0 ± 16,4
MoCA – Total de pontos		21,5 ± 4,6	21,2 ± 3,3	19,9 ± 3,0

FAB – Total de pontos	13,1 ± 2,7	12,3 ± 3,1	12,5 ± 2,3
Testes de funcionalidade			
Força preensão manual (kg/f)	31,1 ± 7,4	32,9 ± 7,8	36,5 ± 9,5
Sentar e levantar (rep.)	14,9 ± 1,7	15,0 ± 2,2	14,9 ± 2,2
TUG (s)	6,36 ± 0,72	6,38 ± 0,88	7,06 ± 1,43
TUG _{cog} (s)	7,51 ± 1,42 ^b	8,32 ± 1,36	8,98 ± 1,87
VO ² Pico (ml/kg/min)	23,0 ± 4,6	25,0 ± 6,2	22,8 ± 6,0
Marcha (tarefa simples – 15 metros)			
Cadência (passos/min)	153,35 ± 11,16	152,42 ± 13,44	144,27 ± 15,83
Velocidade (m/s ²)	1,76 ± 0,27	1,68 ± 0,60	1,62 ± 0,28
Comprimento passo (m)	1,44 ± 0,18	1,34 ± 0,44	1,41 ± 0,16

4.3 - Resultados dos desfechos de volume encefálico

Na variável volume do lobo frontal (desfecho primário) não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo e principal de grupo - Tabela 7) ($p > 0,05$), mas foi observado efeito principal de tempo ($p = 0,01$), com diminuição do volume da estrutura em todos os grupos. Porém, esta mudança está dentro do erro da medida, sugerindo que essa diminuição foi apenas um erro aleatório (1,9%).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 25), verificou-se TE de magnitude pequena (0 a $<0,30$) nos três grupos [volume lobo frontal (BCM = TE -0,26 IC -0,64 a 0,11) (ECM = TE -0,16 IC -0,59 a 0,25) (ECMEG ES -0,18 IC -0,59 a 0,22)]. O intervalo de confiança dos três grupos cruzou o zero sugerindo, novamente, que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento está associada a erros aleatórios e não a uma diminuição efetiva do volume do lobo frontal.

Tabela 7. Volume do lobo frontal (cm³) dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento; mudança percentual do pré para o pós treinamento ($\Delta\%$) em cada um dos grupos, coeficiente de variação (CV) da medida e significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente menores do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

	BCM		ECM		ECMEG		$\Delta\%$ G1	$\Delta\%$ G2	$\Delta\%$ G3	CV	Valor de p		
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS					G.	T.	Int.
Volume do lobo frontal (cm ³)	168,27 ± 12,16	165,02 ± 12,60	169,02 ± 22,50	167,73 ± 20,15	170,14 ± 17,10	166,91 ± 16,90	-1,9	-0,8	-1,9	1,9	0,91	0,01*	0,23

Figura 25 - Tamanho do efeito para a variável de volumetria do lobo frontal dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Tamanho de efeito de magnitude pequena ($/ < 0,30$).

Das 213 variáveis de volumetria encefálica analisadas como desfechos secundários, apenas cinco variáveis (substância branca cerebelar lado direito, substância cinza cerebelar lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito e córtex entorrinal lado esquerdo) foram consideradas por apresentarem possíveis modificações causadas pelas intervenções devido aos critérios de CV adotados e foram analisadas.

Nas variáveis substância branca cerebelar lado direito ($p = 0,89$), substância cinza cerebelar lado direito ($p = 0,71$), cerebelo total ($p = 0,65$), cerebelo lado direito ($p = 0,32$) e córtex entorrinal lado esquerdo ($p = 0,21$) não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo - Tabela 8), mas foram observados efeitos principais de tempo nas variáveis substância branca cerebelar lado direito ($p = 0,02$), cerebelo total ($p = 0,01$) e cerebelo lado direito ($p = 0,01$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 26), verificou-se TE de magnitude pequena ($|<0,30|$) ou média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) [substância branca cerebelar lado direito (BCM = TE 0,21 IC -0,16 a 0,59) (ECM = TE 0,23 IC -0,19 a 0,66) (ECMEG = TE 0,34 IC -0,05 a 0,75); substância cinza cerebelar lado direito (BCM = TE 0,01 IC -0,37 a 0,37) (ECM = TE 0,04 IC -0,38 a 0,46) (ECMEG = TE 0,29 IC -0,09 a 0,69); cerebelo total (BCM = TE 0,04 IC -0,33 a 0,41) (ECM = TE 0,1 IC -0,32 a 0,52) (ECMEG = TE 0,33 IC -0,06 a 0,74); cerebelo lado direito (BCM = TE 0,07 IC -0,30 a 0,44) (ECM = TE 0,12 IC -0,29 a 0,55) (ECMEG = TE 0,37 IC -0,02 a 0,78); córtex entorrinal lado esquerdo (BCM = TE 0,09 IC -0,27 a 0,47) (ECM = TE -0,03 IC -0,45 a 0,38) (ECMEG = TE 0,23 IC -0,15 a 0,63)]. Em todas as variáveis, o intervalo de confiança dos três grupos cruzou o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento está associada a erros aleatórios e não a uma diminuição efetiva do volume do lobo frontal. Na variável cerebelo lado direito grupo ECMEG é possível sugerir uma tendência de mudança entre os momentos pré e pós intervenção devido aos valores limítrofes do intervalo de confiança (TE 0,37 IC -0,02 a 0,78). Além disso, nas variáveis substância branca cerebelar lado direito no (TE 0,34 IC -0,05 a 0,75) e cerebelo total (TE 0,33 IC -0,06 a 0,74), todas no grupo ECMEG, também é possível sugerir uma tendência de mudança entre os momentos pré e pós intervenção devido aos valores limítrofes do intervalo de confiança.

Tabela 8 – Volumes (cm³) da substância branca cerebelar lado direito, substância cinza cerebelar lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito e córtex entorrinal lado esquerdo dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento; mudança percentual do pré para o pós treinamento ($\Delta\%$) em cada um dos grupos, coeficiente de variação (CV) da medida e significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente maiores do que os valores pré treinamento ($p < 0,02$).

	BCM		ECM		ECMEG		Valor de p						
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	$\Delta\%$ BCM	$\Delta\%$ ECM	$\Delta\%$ ECMEG	CV	G.	T.	I.
Substância branca cerebelar lado direito (cm ³)	13,17 $\pm$ 1,80	13,56 $\pm$ 1,93	15,05 $\pm$ 2,54	15,95 $\pm$ 2,38	14,06 $\pm$ 1,83	14,72 $\pm$ 1,73	3,0	6,0	4,7	4,1	0,01	0,02*	0,89
Substância cinza cerebelar lado direito (cm ³)	46,00 $\pm$ 5,25	46,06 $\pm$ 5,49	49,71 $\pm$ 6,99	49,80 $\pm$ 7,11	48,66 $\pm$ 4,08	49,70 $\pm$ 4,12	0,1	0,2	2,1	1,0	0,35	0,14	0,71
Cerebelo Total (cm ³)	118,63 $\pm$ 12,08	119,12 $\pm$ 12,84	129,06 $\pm$ 14,22	130,94 $\pm$ 13,28	126,58 $\pm$ 10,22	129,75 $\pm$ 10,42	0,4	1,5	2,5	1,4	0,11	0,01*	0,65
Cerebelo lado direito (cm ³)	59,17 $\pm$ 6,33	59,62 $\pm$ 6,71	64,78 $\pm$ 7,27	65,76 $\pm$ 6,74	62,72 $\pm$ 4,78	64,42 $\pm$ 4,91	0,8	1,5	2,7	1,4	0,12	0,01*	0,32
Córtex entorrinal lado esquerdo (cm ³)	2,91 $\pm$ 0,51	2,94 $\pm$ 0,52	2,75 $\pm$ 0,50	2,77 $\pm$ 0,47	2,80 $\pm$ 0,54	2,90 $\pm$ 0,51	1,0	0,7	3,6	2,5	0,79	0,57	0,21

Figura 26 - Tamanho do efeito para as variáveis de volumetria encefálica dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados por desfechos de interesse sendo: Cerebelo total, cerebelo lado direito, cerebelo lado esquerdo, substância cinza cerebelar lado direito e córtex entorrinal. Tamanho de efeito de magnitude pequena ($|< 0,30|$) e tamanho de efeito de magnitude média ($|>0,30|$ a $|< 0,80|$).

4.4 Resultados dos desfechos de expressão de neurotrofina - BDNF

Na variável expressão de neurotrofina - BDNF não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeito principal de grupo - Tabela 9) ($p > 0,05$), mas foi observado efeito principal de tempo ($p = 0,02$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 27), verificou-se TE de magnitude grande ($|>0,80|$) nos três grupos [BDNF (BCM = TE -1,17 IC -0,69 a -1,71) (ECM = TE -2,37 IC -3,06 a -1,66) (ECMEG = TE -2,41 IC -3,28 a -1,72)]. O intervalo de confiança dos três grupos não cruzou o zero sugerindo que as mudanças observadas do momento pré para o pós treinamento produziu uma diminuição efetiva da expressão de BDNF.

Tabela 9 – Expressão da neurotrofina BDNF (ng/mL) dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento. Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente menores do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

	BCM (n=15)		ECM (n=10)		ECMEG (N=14)		Valor p		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	G.	T.	Int.
BDNF (ng/mL)	21773 ± 6176	10288 ± 5788	19584 ± 5130	7532 ± 4822	24704 ± 6749	12702 ± 8132	0,20	<0,01*	0,98

Figura 27 – Tamanho do efeito para a variável de expressão de BDNF dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Tamanho de efeito de magnitude grande ($> 0,80$).

4.5 Resultados dos desfechos de avaliações de função cognitiva - RAVLT, TMT-A e B, DSS, STROOP A, B e C, MoCA e FAB

Na variável Memória, avaliada pelo teste RAVLT, devido a diferença no momento pré intervenção realizou-se uma ANCOVA. Não verificou-se diferença entre a taxa de mudança entre os grupos na ANCOVA ($p=0,98$) (Tabela 10).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE de magnitude média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) e grande ($|>0,80|$) [(BCM = TE 0,96 IC 0,34 a 1,68) (ECM = TE 0,85 IC 0,4 a 1,35) (ECMEG = TE 0,72 IC 0,12 a 1,41)]. O intervalo de confiança não cruzou o zero sugerindo que a mudança observada do momento pré para o momento pós treinamento foi devido a uma melhoria no desempenho de memória.

Na variável Função executiva, avaliada pelo teste TMT A e B, não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo) - Tabela 10), porém observou-se efeito principal de tempo dos momentos pré para o pós treinamento para o domínio TMT A ($p = 0,01$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE de magnitude média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) [TMT-A (BCM = TE -0,19 IC -0,57 a 0,18) (ECM = TE -0,68 IC -1,15 a -0,26) (ECMEG = TE -0,23 IC -0,62 a 0,16); TMT- B (BCM = TE -0,31 IC -0,7 a 0,06) (ECM = TE -0,72 IC -1,19 a -0,29) (ECMEG = TE -0,31 IC -0,72 a 0,07)]. O intervalo de confiança na variável TMT A (ECM), TMT B para o grupo ECM não cruzaram o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento nestas variáveis produziu aumento efetivo no desempenho da função cognitiva.

Na variável Velocidade de processamento avaliada pelo teste DSS não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo ou de tempo) - Tabela 10) ($p>0,05$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE de magnitude média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) DSS (BCM = TE 0,05 IC -0,33 a 0,42) (ECM = TE 0,31 IC -0,09 a 0,73) (ECMEG = TE 0,06 IC -0,33 a 0,44). O intervalo de confiança nos três grupos cruzou o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento nestes grupos estão associadas a erros aleatórios e não a um aumento efetivo do desempenho da função cognitiva.

Na variável Inibição cognitiva, avaliada pelo teste STROOP A, B e C, não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de

grupo) - Tabela 10), porém observou-se efeitos principais de tempo dos momentos pré para o pós treinamento para os STROOP A ($p = 0,01$) e STROOP B ($p = 0,01$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE de magnitude média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) para o STROOP A (BCM = TE -0,35 IC -0,74 a 0,02) (ECM = TE -0,45 IC -0,89 a -0,05) (ECMEG = TE -0,67 IC -1,12 a -0,27)]; STROOP B (BCM = TE -0,59 IC -1,01 a -0,2) (ECM = TE -0,48 IC -0,92 a -0,07) (ECMEG = TE -0,56 IC -0,99 a -0,16); e STROOP C (BCM = TE -0,47 IC -0,89 a -0,08) (ECM = TE -0,24 IC -0,65 a 0,16) (ECMEG = TE -0,09 IC -0,38 a 0,38). O intervalo de confiança nas variáveis STROOP A (ECM e ECMEG), STROOP B (BCM, ECM e ECMEG) e STROOP C (BCM) não cruzaram o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento nestes grupos produziu aumento efetivo no desempenho da função cognitiva. Em relação a mudança na variável STROOP A verificada no grupo BCM, na variável com TE de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$), é possível sugerir uma tendência de aumento do momento pré para o pós treinamento, tendo em vista que o intervalo de confiança cruza o zero marginalmente (BCM = TE -0,35 IC -0,74 a 0,02).

Na variável função cognitiva global, avaliada pelo questionário MoCA, não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo ou de tempo - Tabela 10) ($p > 0,05$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE de magnitude média ($|>0,30|$ a $|<0,80|$) [MoCA (BCM = TE -0,03 IC -0,41 a 0,33) (ECM = TE 0,53 IC 0,11 a 0,97) (ECMEG = TE 0,08 IC -0,31 a 0,46)]. O intervalo de confiança no MoCA para o grupo ECM não cruzou o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento neste grupo produziu aumento efetivo no desempenho do teste MoCA.

Na variável Função Executiva, avaliada pelo questionário FAB, não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo - Tabela 10 ($p > 0,05$), porém observou-se efeitos significantes de tempo dos momentos pré para o pós treinamento ($p = 0,01$).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 28), verificou-se TE magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$) ou grande ($|> 0,80|$) ($|>0,80|$) (BCM = TE 0,70 IC 0,31 a 1,14) (ECM = TE 0,50 IC 0,09 a 0,95) (ECMEG = TE 0,94 IC 0,50 a 1,43)]. O intervalo de confiança (BCM, ECM e ECMEG) não cruzaram o zero sugerindo que a mudança

observada dos momentos pré para o pós treinamento nestes grupos produziu aumento efetivo no desempenho no teste FAB.

Tabela 10 – Desempenho nas avaliações de função cognitiva RAVLT (palavras corretas), TMT A (*Trail making test* A – tempo em segundos), TMT-B (*Trail making test* B – tempo em segundos), DSS = *Digit symbol substitution* - pontos; STROOP A, B e C = Tempo no teste STROOP domínios A, B e C – tempo em segundos), MoCA (pontos) e FAB (pontos) dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento. Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente menores (TMT A ou B, STROOP A, B ou C) ou maiores (DSS) do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

	BCM (n=15)		ECM (n=13)		ECMEG (n=14)		p-value		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	G.	T.	Int.
RAVLT (palavras corretas)	37,0 ± 7,1	43,8 ± 7,1	42,9 ± 6,7	49,5 ± 8,8	36,0 ± 6,6	40,6 ± 6,3	0,98	--	--
TMT A (s)	62,3 ± 18,8	58,1 ± 25,2	67,5 ± 34,0	49,1 ± 17,1	63,9 ± 19,0	59,3 ± 21,3	0,78	0,01*	0,29
TMT B (s)	223,9 ± 76,7	198,5 ± 88,3	243,6 ± 72,3	208,5 ± 106,1	259,8 ± 77,3	234,9 ± 82,9	0,54	0,50	0,51
DSS (pontos)	20,1 ± 10,4	20,6 ± 11,8	23,7 ± 12,5	27,4 ± 11,2	18,7 ± 9,4	19,3 ± 10,9	0,25	0,10	0,30
Stroop A (s)	22,4 ± 7,7	20,0 ± 6,1	20,3 ± 6,4	17,8 ± 4,5	29,1 ± 17,8	20,2 ± 5,1	0,26	0,01*	0,45
Stroop B (s)	28,0 ± 8,4	24,0 ± 4,9	27,9 ± 8,9	24,4 ± 5,3	32,9 ± 12,2	26,9 ± 8,9	0,40	0,01*	0,68
Stroop C (s)	43,6 ± 14,6	38,4 ± 8,4	48,2 ± 18,1	44,2 ± 16,2	53,0 ± 16,4	50,8 ± 30,3	0,17	0,23	0,92
MoCA (pontos)	21,5 ± 4,6	21,3 ± 2,8	21,2 ± 3,3	23,0 ± 3,4	19,9 ± 3,0	20,1 ± 2,5	0,19	0,20	0,23
FAB (pontos)	13,1 ± 2,7	14,9 ± 2,4	12,3 ± 3,1	13,8 ± 3,0	12,5 ± 2,3	14,7 ± 2,4	0,47	0,01*	0,89

Figura 28 - Tamanho do efeito dos testes cognitivos. Grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados por desfechos de interesse sendo: RAVLT = Memória; TMT A e TMT B= Trail making test A e Trail making test B; DSS = Digit symbol substitution teste; Stroop A, B e C = Tempo no teste Stroop domínios A, B e C; MoCA; FAB. Tamanho de efeito de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$).

4.6 Resultados dos desfechos de variáveis de funcionalidade

Nas variáveis de funcionalidade avaliadas pelos testes força preensão manual, sentar e levantar, TUG e VO² Pico, não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo - Tabela 11) ($p > 0,05$), porém observou-se efeitos significantes de tempo nos testes força preensão manual ($p = 0,03$), sentar e levantar ($p = 0,01$), TUG ($p = 0,01$), TUG_{cog} ($p = 0,01$) e VO_{2pico} ($p = 0,01$). Na variável TUG_{cog}, devido a diferença no momento pré intervenção realizou-

se uma ANCOVA. Não verificou-se diferença entre a taxa de mudança entre os grupos na ANCOVA ($p=0,10$) (Tabela 10).

Na análise de magnitude do efeito (Figura 29), verificou-se TE de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$) ou grande ($|> 0,80|$) para força de preensão manual (BCM = TE 0,09 IC -0,28 a 0,46) (ECM = TE 0,18 IC -0,22 a 0,59) (ECMEG = TE 0,11 IC -0,28 a 0,49); sentar e levantar (BCM = TE 1,83 IC 1,27 a 2,50) (ECM = TE 1,74 IC 1,15 a 2,45) (ECMEG = TE 1,47 IC 0,95 a 2,35); TUG (BCM = TE -0,79 IC -1,24 a -0,38) (ECM = TE -0,49 IC -0,94 a -0,09) (ECMEG = TE -0,67 IC -1,12 a -0,26); TUG_{cog} (BCM = TE -0,58 IC -1,00 a -0,20) (ECM = TE -0,93 IC -1,45 a -0,48) (ECMEG = TE -0,96 IC -1,46 a -0,52); VO₂ pico (BCM = TE 0,47 IC 0,09 a 0,87) (ECM = TE 0,21 IC -0,19 a 0,62) (ECMEG = TE 0,33 IC -0,06 a 0,73)]. O intervalo de confiança nas variáveis sentar e levantar (BCM, ECM e ECMEG), TUG (BCM, ECM e ECMEG), TUG_{cog} (BCM, ECM e ECMEG) e VO₂ pico (BCM) não cruzaram o zero sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento nestas variáveis/grupos produziu aumento efetivo no desempenho dos testes de funcionalidade.

Tabela 11 – Desempenho nos testes de funcionalidade [força preensão manual (kg/f); sentar e levantar (repetições); TUG e TUG_{cog} (segundos); VO₂ Pico (ml/kg/min)] dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento. Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente menores (TUG, TUG_{cog}) ou maiores (força de preensão manual, sentar e levantar, VO₂ pico) do que os valores pré treinamento (p = 0,01).

	BCM (n=15)		ECM (n=13)		ECMEG (n=14)		p-value		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	G.	T.	Int.
Força preensão manual (kg/f)	31,1 ± 7,4	31,8 ± 7,9	32,9 ± 7,8	34,4 ± 8,3	36,5 ± 9,5	37,4 ± 7,7	0,19	0,03*	0,76
Sentar e levantar (rep.)	14,9 ± 1,7	18,9 ± 2,6	15,0 ± 2,2	18,8 ± 2,1	14,9 ± 2,2	18,3 ± 2,3	0,91	0,01*	0,57
TUG (s)	6,36 ± 0,72	5,87 ± 0,50	6,38 ± 0,88	6,00 ± 0,65	7,06 ± 1,43	6,26 ± 0,91	0,17	0,01*	0,33
TUG _{cog} (s)	7,51 ± 1,42	6,84 ± 0,77	8,32 ± 1,36	7,10 ± 1,27	8,98 ± 1,87	7,37 ± 1,46	0,10		
VO ₂ Pico (ml/kg/min)	23,0 ± 4,6	25,1 ± 4,1	25,0 ± 6,2	26,3 ± 6,5	22,8 ± 6,0	24,9 ± 6,7	0,67	0,01*	0,51

Figura 29 - Tamanho do efeito para testes de funcionalidade. Grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados nas variáveis força de preensão manual, sentar e levantar, TUG, TUG_{cog}, VO₂ pico. Tamanho de efeito de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$) e Tamanho de efeito de magnitude grande ($|> 0,80|$).

4.7 - Resultados de desfechos de variáveis de marcha

Nas variáveis de marcha nas condições de tarefa simples e tarefa dupla (palavras ou cálculos) não foram observados efeitos significantes (interação grupo x tempo ou efeitos principais de grupo - Tabela 12) ($p > 0,05$), porém observou-se efeitos significantes de tempo dos momentos pré para o pós treinamento nas variáveis de marcha nas condições caminhada tarefa simples [tempo ($p = 0,02$), cadência ($p = 0,02$) e velocidade ($p = 0,04$)]; caminhada tarefa dupla (palavras) [(tempo ($p = 0,02$), cadência ($p = 0,01$), velocidade ($p = 0,01$)] e caminhada tarefa dupla (cálculos) [tempo ($p = 0,01$), cálculos corretos ($p = 0,01$), cadência ($p = 0,01$) e velocidade ($p = 0,04$)].

Na análise de magnitude do efeito (Figura 30), verificou-se TE de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$), onde os intervalos de confiança não cruzaram o zero, sugerindo que a mudança observada dos momentos pré para o pós treinamento

nestas variáveis/grupos produziu aumento efetivo no desempenho dos diferentes domínios do teste de marcha, como segue:

Condição tarefa simples: N° de passadas (ECM = TE 0,48 IC 0,07 a 0,92), Cadência (BCM = TE 0,66 IC 0,26 a 1,09) (ECM = TE 0,44 IC 0,03 a 0,87) (ECMEG = TE 0,42 IC 0,03 a 0,84).

Na condição tarefa dupla (palavras): Tempo (BCM = TE -0,49 IC -0,9 a -0,11); Cadência (BCM = TE 0,64 IC 0,24 a 1,06) (ECM = TE 0,42 IC 0,02 a 0,85) (ECMEG = TE 0,68 IC 0,27 a 1,13); Velocidade (BCM = TE 0,48 IC 0,09 a 0,88) (ECM = TE 0,41 IC 0,00 a 0,83).

Condição tarefa dupla (cálculos): Tempo (BCM = TE -0,45 IC -0,85 a -0,08) (ECMEG = TE -0,34 IC -0,75 a 0,05); Palavras corretas: (ECM = TE 0,57 IC 0,16 a 1,02) (ECMEG = TE 0,47 IC 0,08 a 0,89); Cadência (BCM = TE 0,72 IC 0,32 a 1,15) (ECMEG = TE 0,57 IC 0,17 a 1,00); Velocidade (BCM = TE 0,46 IC 0,08 a 0,86).

Verificou-se também, nas variáveis de marcha valores limítrofes de IC o que é possível sugerir uma tendência de mudança entre os momentos pré e pós intervenção devido, como segue:

Condição tarefa simples: Velocidade (BCM = TE 0,27 IC -0,10 a 0,65) (ECM = TE 0,24 IC -0,16 a 0,65) (ECMEG = TE 0,32 IC -0,07 a 0,72);

Condição tarefa dupla (palavras) : N° de passadas (ECM = TE 0,36 IC -0,04 a 0,78); Tempo: (ECMEG = TE -0,33 IC -0,74 a 0,05); Palavras corretas (ECM = TE 0,34 IC -0,07 a 0,76) (ECMEG = TE 0,29 IC -0,1 a 0,69); Velocidade (ECMEG = TE 0,33 IC -0,06 a 0,73); Comprimento da passada (ECM = TE 0,34 IC -0,06 a 0,76);

Condição tarefa dupla (cálculos): N° de passadas (ECM = TE 0,37 IC -0,04 a 0,79); Tempo (ECM = 0,35 IC -0,05 a 0,78); Cadência (ECM = TE 0,31 IC -0,06 a 0,7); Velocidade (ECMEG = TE 0,32 IC -0,07 a 0,72); Comprimento da passada (ECM = TE 0,32 IC -0,09 a 0,73).

Tabela 12 – Desempenho nos testes de marcha [(número de passadas; tempo (segundos); cadência (passos/min); velocidade (m/s^2); comprimento do passo (m)] nas condições simples, dupla tarefa (palavras) e dupla tarefa (cálculos), dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento; Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente menores do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

		BCM (n=15)		ECM (n=12)		ECMEG (n=14)		p-value		
		Pré	Pós	Pré	Pré	Pré	Pós	G.	T.	Int
Caminhada tarefa simples	Nº de passadas	10,59 ± 1,30	10,62 ± 1,11	10,44 ± 1,23	10,75 ± 0,95	10,80 ± 1,24	10,68 ± 1,21	0,59	0,22	0,16
	Tempo (s)	8,73 ± 1,35	8,37 ± 1,21	8,52 ± 1,55	8,46 ± 1,16	9,49 ± 1,59	9,00 ± 1,53	0,38	0,02*	0,30
	Cadência (passos/min)	146,36 ± 9,97	153,35 ± 11,16	149,83 ± 17,70	153,74 ± 13,12	138,03 ± 13,58	144,27 ± 15,83	0,02	0,02*	0,74
	Velocidade (m/s^2)	1,76 ± 0,27	1,83 ± 0,25	1,82 ± 0,34	1,81 ± 0,27	1,62 ± 0,28	1,71 ± 0,29	0,36	0,04*	0,50
	Comprimento do passo (m)	1,44 ± 0,18	1,43 ± 0,14	1,46 ± 0,19	1,41 ± 0,13	1,41 ± 0,16	1,42 ± 0,16	0,95	0,31	0,25
	Nº de passadas	11,04 ± 1,29	11,11 ± 1,14	11,56 ± 1,13	11,58 ± 1,01	11,54 ± 1,37	11,63 ± 1,47	0,61	0,23	0,45
	Tempo (s)	8,73 ± 1,35	8,37 ± 1,21	8,52 ± 1,55	8,46 ± 1,16	9,49 ± 1,59	9,00 ± 1,53	0,38	0,02*	0,30
	Cadência (passos/min)	146,36 ± 9,97	153,35 ± 11,16	149,83 ± 17,70	153,74 ± 13,12	138,03 ± 13,58	144,27 ± 15,83	0,02	0,02*	0,74
	Velocidade (m/s^2)	1,76 ± 0,27	1,83 ± 0,25	1,82 ± 0,34	1,81 ± 0,27	1,62 ± 0,28	1,71 ± 0,29	0,36	0,04*	0,50
	Comprimento do passo (m)	1,44 ± 0,18	1,43 ± 0,14	1,46 ± 0,19	1,41 ± 0,13	1,41 ± 0,16	1,42 ± 0,16	0,95	0,31	0,25

Caminhada tarefa dupla (palavras)	Tempo (s)	10,45	9,91	10,70	10,32	11,69	11,02	0,12	0,02*	0,75
		± 1,24	± 0,95	± 1,35	± 1,24	± 2,12	± 1,99			
	Palavras corretas	3,33	3,64	3,64	3,64	3,52	3,81	0,85	0,59	0,21
		± 1,27	± 1,52	± 1,04	± 1,18	± 1,08	± 0,91			
	Cadência (passos/min)	127,41	134,71	130,96	120,03	128,11	128	0,28	0,01*	0,39
		± 13,23	± 9,44	± 135,59	± 12,79	± 10,86	± 11			
	Velocidade (m/s ²)	1,45	1,53	1,42	1,47	1,32	1,40	0,23	0,01*	0,78
		± 0,16	± 0,14	± 0,19	± 0,20	± 0,24	± 0,26			
	Comprimento do passo (m)	1,38	1,36	1,31	1,30	1,32	1,31	0,44	0,53	0,97
		± 0,17	± 0,14	± 0,13	± 0,12	± 0,16	± 0,17			
Caminhada tarefa dupla (cálculos)	Nº de passadas	11,11	11,31	11,85	11,89	11,94	11,89	0,39	0,88	0,28
		± 1,58	± 1,24	± 1,27	± 1,02	± 1,50	± 1,43			
	Tempo (s)	10,76	10,03	11,32	11,00	12,23	11,44	0,13	0,01*	0,49
		± 1,55	± 1,68	± 1,80	± 1,29	± 11,44	± 2			
	Cálculos corretos	1,58	1,78	1,61	1,72	1,76	2,90	0,07	0,01*	0,60
		± 1,61	± 1,56	± 1,33	± 0,93	± 1,91	± 2,84			
	Cadência (passos/min)	124,81	137,71	127,28	130,58	119,26	126,64	0,34	0,01*	0,15
		± 15,86	± 19,74	± 15,41	± 11,87	± 13,41	± 12,32			

Velocidade (m/s ²)	1,42 ± 0,20	1,54 ± 0,33	1,36 ± 0,22	1,38 ± 0,17	1,27 ± 0,26	1,36 ± 0,27	0,13	0,04*	0,41
Comprimento do passo (m)	1,38 ± 0,21	1,34 ± 0,15	1,28 ± 0,15	1,27 ± 0,11	1,28 ± 0,17	1,28 ± 0,16	0,24	0,41	0,57

Figura 30 - Tamanho do efeito para variáveis de marcha. Grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados nas condições Caminhada tarefa simples, tarefa dupla (verbalizando palavras) e tarefa dupla (realizando cálculos). Desfechos: Número de passos, Tempo (segundos), palavras e cálculos corretos, Cadência (passos/minuto), Velocidade (metros/segundo), Comprimento do passo (metros). Tamanho de efeito de magnitude média ($> 0,30$ a $< 0,80$).

4.8 - Adversidades e aderência aos protocolos de exercício físico

Nenhum evento adverso foi verificado durante a realização dos protocolos de treinamento. A aderência nas sessões de treino foi de 97,5% para o grupo BCM (360 sessões, com 9 faltas), 97,1% para o grupo ECM (312 sessões, com 9 faltas) e 95,8% para o grupo ECMEG (336 sessões, com 14 faltas) totalizando 976 sessões ($351 + 303 + 322 = 976$ sessões) de treino realizadas (média de 23,2 sessões por indivíduo). Todos os indivíduos realizaram entre 22 e 24 sessões de treino cada.

4.9 - Intensidade de treino

A avaliação da intensidade do treinamento pela PSE foi feita em 93,2% das sessões de treino (939 sessões de treino). Uma análise de variância (ANOVA-one way) apontou que não houve diferença significativa ($p = 0,17$) nas médias observadas nos grupos BCM ($12,7 \pm 0,9$), ECM ($13,0 \pm 0,6$) e ECMEG ($13,2 \pm 0,7$). Abaixo são apresentados os valores médios de cada indivíduo ao longo das 24 sessões de treino.

Figura 31 - Carga de treino aferida pela percepção subjetiva do esforço (PSE). Dados apresentados considerando a média de cada indivíduo em todas as sessões. Grupos: baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG).

Figura 32 - Carga de treino calculada pelo conceito de impulso de treinamento - TRIMP (FOSTER, RODRIGUEZ-MARROYO & DE KONING, 2017). Variáveis usadas: tempo da sessão e PSE. Valores expressos em unidades arbitrárias (u. a.). Dados apresentados considerando a média dos grupos: baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG).

A magnitude do TRIMP (training impulse) indica que as cargas de treino foram similares ($p = 0,19$) entre os grupos BCM (763,4 U.A.), ECM (773,0 U.A.) e ECMEG (792,7 U.A.).

Os valores de %FC foram registrados em 89,5% das sessões de treino (902 sessões de treino). O principal motivo para o não registro foi problemas de comunicação entre as fitas de FC e o receptor do sinal, falta de contato entre a pele e a fita de aferição e a bateria da fita de FC com carga esgotada durante o exercício. Uma análise de variância (ANOVA-one way) apontou que houve diferença significativa ($p = 0,02$) nas médias observadas nos grupos BCM ($74,9\% \pm 6,8$), ECM ($77,5\% \pm 7,4$) e ECMEG ($70,1\% \pm 6,8$), porém a FC média nos três grupos ficaram dentro do limite esperado de 70 a 80% da FC máxima. Abaixo são apresentados os valores médios de cada indivíduo ao longo das 24 sessões de treino.

Figura 33 – Carga de treino considerando o percentual da frequência cardíaca. Dados apresentados considerando a média de cada indivíduo em todas as sessões. Grupos: baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG).

5 DISCUSSÃO

5.1 - Principais achados

A presente tese investigou se a adição de níveis crescentes de complexidade da tarefa motora em programas de exercícios aeróbios, produziria efeitos aditivos no volume de estruturas encefálicas, expressão de neurotrofina BDNF e em avaliações de função cognitiva em indivíduos idosos. Os efeitos em parâmetros de funcionalidade e marcha também foram avaliados. Os resultados apresentados apontam que:

Volume encefálico: os grupos de intervenção (BCM, ECM e ECMEG) apresentaram mudanças no volume do lobo frontal (desfecho primário) dentro do CV, sugerindo que não houve alterações no volume dessa estrutura (desfecho primário). Das 213 estruturas e subestruturas encefálicas aferidas (desfechos secundários), apenas 5 apresentaram mudanças acima do CV (volume de substância branca cerebelar lado direito, substância cinza cerebelar lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito e córtex entorrinal lado esquerdo) não havendo diferenças entre os grupos. Qualitativamente os grupos ECM e ECMEG apresentaram mudanças percentuais maiores que o BCM no volume da substância branca cerebelar do lado direito (grupo ECM), o que também ocorreu nas variáveis volume da substância cinza cerebelar do lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito e córtex entorrinal lado esquerdo (grupo ECMEG).

No desfecho expressão de neurotrofina BDNF, houve diminuição similar após a intervenção entre os grupos. Nos desfechos de desempenho de função cognitiva [RAVLT, TMT-A e B, DSS, STROOP A, B e C, MoCA e FAB de forma geral os grupos apresentaram melhorias, mas sem diferenças entre os mesmos.

Nas variáveis de funcionalidade os grupos apresentaram melhorias semelhantes nas avaliações de força de preensão manual, sentar e levantar, TUG, TUG_{cog} e VO₂ pico. Nas variáveis de marcha os grupos apresentaram melhorias semelhantes nas condições caminhada tarefa simples (tempo, cadência e velocidade), caminhada tarefa dupla - palavras (tempo, cadência, velocidade) e caminhada tarefa dupla - cálculos (tempo, cálculos corretos, cadência e velocidade).

5.2- Resultados dos desfechos de volume encefálico

A diminuição do volume do lobo frontal é comumente verificada com o envelhecimento (LINDBERG, 2012), mas não tem sido comumente revertida com

exercício físico aeróbio, visto que esse exercício produz predominantemente aumentos no volume de áreas temporais (WALHOVD *et al.*, 2016). Por outro lado, intervenções que envolvam aprendizado apresentam potencial para o aumento do volume de áreas em diferentes lobos, com aumento do lobo frontal esquerdo (substância cinza) e lobo temporal (hipocampo esquerdo), entre outras estruturas, proporcionada por 3 meses de prática de malabarismo (BOYKE *et al.*, 2008). Entre as possíveis explicações para não verificarmos mudanças no lobo frontal, destacamos a possibilidade das ações envolvidas nas intervenções ECM e ECMEG representarem um estímulo inferior se comparadas às práticas de malabarismo. Em nossa intervenção, mesmo com mudanças das tarefas durante todo período de treino, estas apresentaram em determinadas situações semelhanças, o que pode ter representado mais o treinamento de tarefas similares do que aprendizado de novas tarefas. Tal problemática é destacada no estudo complementar do mesmo grupo de Boyke e colaboradores (2008), sugerindo que a mudança qualitativa (isto é, o aprendizado de uma nova tarefa) é mais importante para mudanças na estrutura encefálica do que o simples treinamento dessa tarefa, uma vez aprendido (DRIEMEYER *et al.*, 2008), o que explica em partes nossos achados sem aumento das áreas de interesse.

Em relação aos desfechos secundários de volumetria encefálica (volume de substância branca cerebelar lado direito, substância cinza cerebelar lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito e córtex entorrinal lado esquerdo), além da possível insuficiência de estímulo envolvendo aprendizado descrita acima, o pequeno período de intervenção (3 meses) pode ter contribuído para a não verificação de diferença entre os grupos, visto que mudanças verificadas em outros estudos com exercício físico em diferentes estruturas encefálicas foram realizadas com duração de 6 meses (COLCOMBE *et al.*, 2006; TEN BRINKE *et al.*, 2015), 10 meses (MORTIMER *et al.*, 2012) e 12 meses (ERICKSON *et al.*, 2011; NIEMANN, *et al.*, 2014; BEST *et al.*, 2015). Destaco que as mudanças verificadas por Ten Brike e colaboradores (2015) (4,0% no hipocampo total), Mortimer e colaboradores (2012) (0,5% no volume total encefálico), Ericksson e colaboradores (2011) (0,6 % no volume do tálamo e 2,0% no volume do hipocampo total) e Niemman e colaboradores (2014) (3,3% no volume do hipocampo total) mesmo não se tratando das mesmas estruturas que verificamos mudanças, são percentualmente menores do que as encontradas no presente estudo (6,0% no volume da substância branca cerebelar do lado direito, 2,1% nas variáveis volume da substância cinza cerebelar do lado direito no grupo ECM e 2,5% no

cerebelo total, 2,7% no cerebelo lado direito e 3,6% no córtex entorrinal lado esquerdo no grupo ECMEG). Assim percentualmente em um período menor de intervenção os protocolos de ECM e ECMEG verificaram mudanças de maior magnitude e em maior número de estruturas comparado aos achados disponíveis na literatura.

Apesar da ausência de aumentos significantes, das 5 estruturas com mudanças percentuais elevadas, 4 são localizadas no lobo occipital, mais precisamente no cerebelo (volume de substância branca cerebelar lado direito, substância cinza cerebelar lado direito, cerebelo total, cerebelo lado direito). Especificamente na substância branca e substância cinza, Colcombe e colaboradores (2006) que realizaram uma intervenção por 6 meses, já haviam demonstrado o potencial do exercício aeróbio em aumentar o volume da substância branca e substância cinza em áreas como córtex pré-frontal e temporal, porém nosso estudo é o primeiro a demonstrar tal mudança no lobo occipital.

Especificamente no cerebelo, no estudo envolvendo jogadores de basquetebol de elite, apontou-se que estes apresentam maiores volumes de substância branca e substância cinza comparados a não jogadores, e sugeriu-se que tais diferenças se deviam a uma mudança plástica induzida por aprendizagem motora (PARK *et al.*, 2015). Suportando essas sugestões, indivíduos que praticavam skate (PARK *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2013) e jogavam basquete (PARK *et al.*, 2009) também apresentavam maior volume cerebelar quando comparados a não praticantes ou praticantes com pouca experiência. Destacamos que tais práticas demandam elevada complexidade motora, o que corrobora com a ideia de que exercícios com maior complexidade da tarefa motora pode favorecer o aumento volumétrico desta estrutura. Por outro lado, é possível que os indivíduos tenham um maior volume cerebelar, independentemente da prática (i.e., seleção natural), e que, por isso, apresentam elevada proficiência nessas modalidades esportivas. A hipótese de “seleção natural” precisa ser testada em estudos de coorte prospectivas.

Em relação as mudanças percentuais nas variáveis cerebelo total (2,5%) e cerebelo lado direito (2,7%) verificadas no grupo ECMEG, com TE de magnitude média ($|> 0,30|$ a $|< 0,80|$) no cerebelo lado direito, é possível sugerir que houve uma tendência de aumento do momento pré para o pós treinamento, tendo em vista que o intervalo de confiança cruza o zero marginalmente (= TE 0,37 IC -0,02 a 0,78). A mudança no volume do cerebelo, seja ela total ou por hemisfério, pode representar uma importante contribuição para o idoso, visto as relações já demonstradas entre

diminuição do volume cerebelar e o declínio da cognição (HOOGENHAM *et al.*, 2014) e do desempenho sensório-motor (BERNARD & SEIDLER, 2013). De fato, as evidências acumuladas na última década apontam para um papel crítico do cerebelo humano tanto no comportamento motor quanto não motor, tendo como princípio fundamental dessa nova compreensão da função cerebelar a existência de sub-regiões funcionais dentro do cerebelo que apoiam diferencialmente comportamentos motores, cognitivos e afetivos (STOODLEY & SCHMAHMANN, 2018), fato que reforça a importância da investigação dos efeitos do exercício físico em estruturas encefálicas específicas. Caso tal tendência verificada no presente estudo a favor do grupo ECMEG seja confirmada em estudos futuros, esse tipo de intervenção pode ser utilizado para reverter perdas descritas nos idosos.

Por fim, assumindo que o lobo temporal é a região com maior potencial para a ocorrência da neuroplasticidade, especialmente por apresentar menor expansão evolutiva, menor herdabilidade, maior variabilidade da alteração da espessura cortical ao longo da vida e maiores diferenças interindividuais no conteúdo de mielina intracortical (WALHOVD *et al.*, 2016), fatores que fazem com que essa região tenha maior potencial de neuroplasticidade do que outras. A única estrutura em que verificamos mudança percentual acima do erro da medida foi o córtex entorrinal lado esquerdo (3,6%), porém o tamanho de efeito desta é pequeno com o IC cruzando o zero, o que deve ser entendido como ausência de mudança ($ECMEG = TE \ 0,23 \ IC \ - \ 0,15 \ a \ 0,63$). O córtex entorrinal recebe informações diretas de um grande número de áreas límbicas e, por sua vez, envia conexões eferentes às mesmas partes do córtex, estando em uma posição única para fornecer informações para o hipocampo participando da comunicação deste com áreas corticais além de importante papel na memória (SOLODKIN, VAN HOESEN & INSAUSTI, 2014). Além disso, a atrofia no córtex entorrinal é um biomarcador para diferentes condições do envelhecimento e de doenças como por exemplo o comprometimento cognitivo leve e a doença de Alzheimer (ZHOU *et al.*, 2016), respectivamente, o que reforça a importância de reverter a diminuição da perda de volume comumente observada nesta estrutura durante o envelhecimento.

No que diz respeito ao número de estruturas investigadas, destacamos que este foi o primeiro estudo que temos conhecimento envolvendo exercício físico que quantificou as 214 estruturas encefálicas com apontamento do coeficiente de variação (i.e. erro da medida) destas. Consequentemente, esse foi o primeiro estudo a

investigar de fato quais estruturas encefálicas podem ter o volume modificado por três meses de programas de exercício físico, visto que estudos anteriores carecerem deste controle da variação ou terem investigado o efeito de programas de exercício físico no volume de algumas poucas estruturas encefálicas (<10), se resumindo na sua maioria a estruturas como hipocampo, volume total do encéfalo, substância cinzenta e branca, terceiro ventrículo, ventrículo lateral, volume do gânglio basal, putamen, caudado, palidum (COLCOMBE *et al.*, 2006; ERICKSON *et al.*, 2011; MORTIMER *et al.*, 2012; NIEMANN, *et al.*, 2014; BEST *et al.*, 2015; TEN BRINKE *et al.*, 2015).

5.3 - Resultados dos desfechos de expressão de neurotrofina – BDNF

No desfecho secundário expressão de neurotrofina BDNF a análise do modelo misto indicou um efeito principal de tempo demonstrando que todos os grupos apresentaram valores pós intervenção significativamente menores do que pré intervenção. De maneira semelhante, foi verificado na análise do tamanho de efeito mudanças classificadas como de grande magnitude ($TE = |>0,80|$) com os intervalos de confiança que não cruzam o zero. Esses achados sugerem que houve diminuição na concentração sérica de BDNF do momento pré intervenção para o momento pós intervenção.

O BDNF parece ter um papel central no desenvolvimento, fisiologia e patologia do sistema nervoso (PRUUNSILD *et al.*, 2007). Uma metanálise sumarizou os efeitos do exercício físico, tanto aguda ($TE = 0,46$ IC 0,30 a 0,63), quanto cronicamente entre 3 e 24 semanas ($TE = 0,59$ IC 0,10 a 1,07) e entre 3 semanas e 2 anos ($TE = 0,27$ IC 0,08 a 0,47) (SZUHANY *et al.*, 2015) o que significa que mesmo com efeitos de magnitude pequena ou média, em todas as condições, o exercício físico aumentou a expressão de BDNF. Desta forma, nossos achados contrariam o que foi sumarizado na literatura (diminuição da concentração nos 3 grupos). Porém, nosso estudo não foi o primeiro a apontar diminuição da expressão de BDNF, mesmo a diminuição vista em nosso estudo se tratar de alteração em maior magnitude (acima de 40%), já que Schiffer *et al.*, (2009) apontaram diminuição após 12 semanas de treinamento aeróbio (-20%) e treinamento de força de (-14%) em estudantes jovens (22 ± 12 anos), enquanto o grupo controle teve uma redução discreta (-3%) (SCHIFFER *et al.*, 2009). De maneira similar, outros autores também verificaram diminuições nas concentrações de BDNF em indivíduos com diabetes tipo 2 (56 ± 8 anos) depois de 9

meses de treinamento aeróbio (-9%), treinamento de força, (-13%) e treinamento combinado (-4%) e até no grupo controle (-14%) (SWIFT *et al.*, 2012).

Apesar do uso de amostras sanguíneas para dosagem do BDNF ser uma estratégia amplamente utilizada em pesquisas envolvendo o efeito do exercício físico (KNAEPEN *et al.*, 2010; DE MELO COELHO *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2014; SZUHANY *et al.*, 2015), o estudo que investigou os locais de detecção da expressão de BDNF, demonstrou que alterações na expressão de BDNF induzidas pelo exercício físico foram detectadas tanto em áreas encefálicas como no músculo esquelético, mas não na corrente sanguínea, em modelos animais (MATTHEWS *et al.*, 2009).

Diante do exposto, parece que resultados conflituosos na medida de expressão de BDNF ocorreram em outros estudos, assim como no nosso estudo, o que faz com que novas análises sejam necessárias, com o intuito de identificar um possível erro na dosagem realizada. Caso essa mesma resposta seja verificada, a investigação de questões específicas do método de aferição do BDNF é sugerida, que pode estar relacionada a uma possível limitação do mesmo.

5.4 - Resultados dos desfechos de avaliações de função cognitiva - RAVLT, TMT-A e B, DSS e STROOP A, B e C, MoCA e FAB

Nos desfechos secundários de função cognitiva – a memória avaliada pelo teste RAVLT demonstrou que os três grupos experimentais melhoraram a memória, porém sem diferença entre eles. Além disso, na análise de magnitude de efeito verificamos diferenças entre os momentos pré e pós intervenção na memória – mudanças de média magnitude ($TE = |>0,30|$ a $|<0,80|$) e grande magnitude $|>0,80|$) sem o IC cruzar o zero nos grupos 3 grupos.

Tais mudanças resultam em aumentos de 4 a 7 palavras certas na avaliação após a intervenção, fato que funcionalmente pode ser representativo para um idoso em suas ações diárias. Assim, é possível concluir que qualquer uma das três intervenções apresenta potencial para promover melhoria da memória.

Outros estudos (WILLIAMSON *et al.*, 2009; NAGAMATSU *et al.*, 2013), utilizaram o RAVLT para determinar os efeitos de seis meses e um ano de exercícios físicos, respectivamente, na memória, quando comparados a um grupo controle, e não verificaram diferença entre os grupos para a variável RAVLT (soma A1 a A5). Porém, assim como verificado no presente estudo, os grupos que fizeram exercício físico

melhoraram a memória, porém, em menor magnitude. Explicações para as possíveis melhorias entre os momentos pré e pós intervenção de nosso estudo e dos estudos citados, podem ter como base achados de modelos animais que mostraram possíveis mecanismos subjacentes, como a capacidade do exercício diminuir a carga amilóide (FORDYCE & FARRAR, 1991), a qual é aumentada em diferentes doenças neurodegenerativas com relação às alterações na função cognitiva. Outra argumento que colabora em tais explicações é a possibilidade do exercício afetar positivamente a função neuronal no hipocampo (SHEN *et al.*, 2001) e o volume do hipocampo (SMITH & ZIGMOND, 2003; ERICKSON *et al.*, 2011; NIEMANN *et al.*, 2014; TEN BRINKE *et al.*, 2015), importante área encefálica na função cognitiva memória.

Nos desfechos secundários de avaliações de função cognitiva (TMT-B, e DSS) não observamos mudanças nos grupos na análise de modelo misto. Efeitos principais de tempo foram observados para o TMT-A, Stroop A, Stroop B e FAB demonstrando que as três intervenções melhoraram as funções cognitivas associadas a cada teste. Na análise do tamanho de efeito verificamos possíveis diferenças entre os momentos pré e pós intervenção a favor do grupo ECM com mudanças de média magnitude ($TE = |>0,30|$ a $|<0,80|$) nas avaliações TMT-A e B. O grupo ECM ainda apresentou mudanças de média magnitude na variável STROOP A (o que também foi verificado no grupo ECMEG) e STROOP B (o que também foi verificado nos grupos BCM e ECMEG), sugerindo que as mudanças apresentadas pelo ECM foram mais consistentes.

O estudo com maior amostra brasileira (1447 indivíduos) envolvendo o TMT-A e B e STROOP (CAMPANHOLO *et al.*, 2014) demonstrou que idosos com características similares a do nosso estudo (60 e 70 anos de idade e escolaridade de 5 a 8 anos) tiveram desempenho no TMT-A de 54,8 segundos o que, comparado aos dados do nosso estudo, representa melhor desempenho que o momento pré (TMT-A = BCM 62,3, ECM 67,5 e ECMEG 63,9 segundos), mas pior desempenho no momento pós (49,1 segundos) no grupo ECM. Essa melhoria do grupo ECM também foi observada nas variáveis STROOP A que passou de 20,3 para 17,8 segundos (referência 18,1 segundos) e STROOP B que passou de 27,9 para 24,4 segundos (referência 25,5 segundos) (CAMPANHOLO *et al.*, 2014), o que significa que após nossa intervenção o desempenho cognitivo nestes desfechos se aproximaram da normalidade para idade/escolaridade.

Mudanças a favor do grupo ECM eram esperadas, especialmente pela demanda cognitiva envolvida nos exercícios propostos, porém essa não se confirmou com o grupo ECMEG, que tinha uma maior demanda cognitiva que o grupo ECM. Tal diferença entre os grupos pode ter ocorrido por problemas relacionados as ferramentas utilizadas, visto que metanálises têm verificado resultados conflitantes quanto ao efeito do exercício físico na função cognitiva, sendo que Smith e colaboradores (2010) apontam aumentos de magnitude pequena ($|< 0,30|$) no desempenho de testes de memória (TE 0,12 IC 0,01 a 0,24), função executiva (TE 0,12 IC 0,02 a 0,22) e velocidade de processamento (TE 0,15 IC 0,05 a 0,26) e Young e colaboradores (2015), apontaram ausência de evidência da melhoria promovida pelo exercício físico aeróbio nos desfechos de avaliações de função cognitiva tanto comparando a grupos ativos e controle.

Um fator que pode ter colaborado com maiores efeitos verificados em nosso estudo é o efeito de aprendizagem. A ausência de CV, o que indicaria um possível efeito de aprendizagem dos testes de função cognitiva poderia elucidar a ocorrência de problemas relacionados as ferramentas utilizadas, porém como descrito no item 3.6 (Material e Métodos), estes não foram realizados.

Esperar que pelo menos parte das mudanças no funcionamento cognitivo seja causada por mudanças na estrutura encefálica não deve ser encarado como uma regra (FJELL *et al.*, 2014), visto que estudos de correlação entre o volume encefálico e função cognitiva não podem ser usadas para justificar tais alegações, devido as ressalvas já apontadas por outros autores (RABBITT, 2011; RAZ & LINDENBERGER, 2011; SALTHOUSE, 2011), o que colabora para as diferenças de magnitudes de mudança quando observamos as melhorias do volume encefálico e função cognitiva no presente estudo.

Já no teste MoCA, o desempenho no momento inicial apresentou escores acima da referência para idosos entre 60 e 70 anos, com até 12 anos de escolaridade (ROSSETTI *et al.*, 2011), que é de 19 pontos, (verificamos nos grupos BCM=21, ECM=21, ECMEG=21 pontos de média), o que nos leva a sugerir que essa ferramenta não seja a mais recomenda para aferição de adaptação na função cognitiva de idosos com cognição preservada por um possível efeito teto. Além disso, a MoCA é uma ferramenta de rastreio cognitivo breve com alta sensibilidade e especificidade para detectar declínio cognitivo leve (NASREDDINE *et al.*, 2005) e tem sido utilizada como desfecho de adaptação predominantemente em ensaios clínicos com pacientes com

Parkinson (SILVA-BATISTA *et al.*, 2016) e declínio cognitivo leve (CRISPIM NASCIMENTO *et al.*, 2015) e pós AVC (MARZOLINI *et al.*, 2013).

5.5 - Resultados dos desfechos de variáveis de funcionalidade

Os parâmetros de funcionalidade da amostra estavam dentro das referências para a faixa etária em todas as variáveis analisadas. Mesmo assim, melhorias foram verificadas, sem diferenças entre os grupos.

O teste de preensão manual, tem como referência em idosos entre 60 e 65 anos desempenho entre 20 e 30 kg/f (SPRUIT *et al.*, 2013), o que é próximo aos resultados aqui apresentados. Interessante notar que apesar dos valores pré intervenção estarem dentro da normalidade, identificamos um efeito principal de tempo significativo indicando que os três grupos apresentaram melhorias nessa variável.

Em relação ao desfecho secundário de avaliação de funcionalidade – sentar e levantar, assim como em nosso estudo, outros estudos já haviam verificado mudanças com intervenção com exercício (BOTTARO *et al.*, 2007; GLENN, GRAY & BINNS, 2015; HONG *et al.*, 2017). Tabelas normativas (JONES & RIKLI, 2002) demonstram que idosos entre 60 e 65 anos apresentam desempenho de 14 a 19 repetições (homens) e 12 a 17 repetições (mulheres), o que apesar de não ter sido verificado nesta divisão (sexo) é próximo aos valores aqui verificados. Interessantemente, o efeito principal de tempo e o grande TE verificado, nos permite entender que as três intervenções aumentaram o desempenho do teste de sentar e levantar, o que se deve em parte as demandas impostas tanto pela prática de BCM, considerando o uso da bicicleta estacionária, como pela prática de ECM e ECMEG envolvendo deslocamento diversos e pequenos saltos por exemplo, que podem ter contribuído para o aumento de desempenho. Por fim, estudos que avaliaram a reprodutibilidade do teste de sentar e levantar mostram um erro da medida de 2,4 repetições (HESSEBERG, BENTZEN & BERGLAND, 2015) o que é próximo ao verificado no presente estudo de 1,0 repetição, e nos permite concluir que apesar das mudanças verificadas foram de grande magnitude, tais dados são confiáveis e válidos.

Nos desfechos secundário de avaliação de funcionalidade – TUG, idosos com desempenho dentro da normalidade registram um tempo médio de 8,1 segundos (IC 7,1 a 9,0 segundos - idosos de 60 a 69 anos) (BOHANNON, 2006), o que faz da amostra do presente estudo, ter desempenho classificado dentro da normalidade.

Mesmo nesse cenário, melhorias no desempenho foram verificadas nos três grupos (i.e. efeito principal de tempo). Apesar de não dispormos de valores normativos do TUG_{cog} a ANCOVA sugeriu melhorias nos três grupos. Apesar da diferença no TE entre os momentos pré e pós intervenção, não houve diferença entre os grupos, o que corrobora com o estudo que comparou o efeito de exercício físico com ou sem atividade cognitiva nas mesmas variáveis (TUG e TUG_{cog}), não verificando diferenças entre os grupos (Jehu et al., 2017) o que nos permite concluir que as condições não apresentaram diferenças nos benefícios observados.

No desfecho secundário de avaliação de funcionalidade – VO₂ pico os três grupos melhoraram essa variável, porém apenas o grupo BCM apresentou TE de média magnitude (TE = $|>0,30|$ a $|<0,80|$) sem cruzar o zero. Destaco que o protocolo de BCM (exercício aeróbio contínuo) é considerado a intervenção padrão ouro para aumento do VO₂ pico, e tal diferença era esperada.

Por fim, considerando que a percepção do esforço pela escala PSE foi similar entre os grupos [BCM ($12,7 \pm 0,9$), ECM ($13,0 \pm 0,6$) e ECMEG ($13,2 \pm 0,7$)] e que o % da FC máxima estava dentro da faixa de treinamento esperada (70 a 80% da FC) [BCM ($74,9\% \pm 6,8$), ECM ($77,5\% \pm 7,4$) e ECMEG ($70,1\% \pm 6,8$)], é possível apontar ainda que a intervenção com exergames (ECMEG), que apesar da diferença das práticas de videogame tradicional, ainda é relacionada a práticas monótonas ou de baixa/moderada intensidade, o que com a combinação de estímulos motores proposto (salto, deslocamentos, etc) foi capaz de proporcionar cargas de treinamento semelhantes e adaptações positivas. Assim, esta combinação pode ser uma estratégia inovadora no uso do exergames com populações que necessitam por exemplo perder peso, visto a possibilidade de aumento da intensidade do estímulo em relação às intensidades recomendadas pelo ACSM por exemplo (ACSM, 2016).

5.6 - Resultados dos desfechos de variáveis de marcha

De forma geral os grupos BCM, ECM e ECMEG apresentavam desempenho em relação a velocidade de marcha dentro da normalidade considerando as ações em tarefa simples ou dupla tarefa (média variando de 1,2-1,8m/s), o que pode ser considerado suficiente para realizarem ações diárias como atravessar faixas de pedestres, pois a necessidade de desempenho estabelecida para tal é de 1,2m/s (LANGLOIS *et al.*, 1997). Uma recente metanálise aponta os valores normativos para

idosos em diferentes variáveis da marcha como na velocidade da marcha [70 anos (1,2m/s), 75 anos (1,2m/s), 80 anos (1,1m/s) e 85 anos (1m/s)] e no comprimento da passada [75 anos (1,3m), 80 anos (1,2m) e 85 anos ou mais (1m)] (HOLLMAN *et al.*, 2011). Valores normativos diferentes aos relatados foram apontados em outro estudo, tanto para velocidade [65 a 74 anos (1,3m/s), 75 a 84 anos (1,1m/s) e >85 anos 0,9 m/s)] como para comprimento da passada (65 a 74 anos (1,4m), 75 a 84 anos (1,3m/s) e >que 85 anos (1m/s) (BEAUCHET *et al.*, 2017). De fato, os valores normativos apresentados apontam piora no desempenho da marcha com o envelhecimento e mesmo não se diferenciando entre os grupos, as melhorias aqui verificadas comparando os momentos pré e pós intervenção mostra a efetividade de todas as intervenções, visto a melhoria verificada nesses parâmetros.

Interessantemente os valores aqui observados tanto no momento pré intervenção quanto no momento pós intervenção estão acima dos valores reportados nas tabelas normativas, o que pode estar relacionado à dificuldade dos avaliados em realizar a caminhada em velocidade habitual, pelo fato de estarem em avaliação. Uma solução para tal problemática seria a adição de uma condição em velocidade máxima de caminhada e uma condição em velocidade habitual como recomendado na Diretriz do *Canadian Gait Consortiums Initiative* (grupo de especialistas em marcha de idosos) (BEAUCHET *et al.*, 2017).

A relação entre marcha e cognição, foi avaliada pelas possíveis diferenças observadas nas condições tarefa simples e dupla tarefa, porém não observou-se diferenças entre os grupos nas respectivas variáveis. Avaliações objetivas como a realizada fornecem informações que facilitam o intercâmbio entre clínicos e pesquisadores, porém, são insuficientes para detectar anormalidades de marcha relevantes, como mudanças na variabilidade da marcha (KRESSIG & BEAUCHET, 2006). Diferentes equipamentos têm sido usados para avaliar os parâmetros de variabilidade da marcha, com destaque para a plataforma GAITRite. Considerando a indisponibilidade deste equipamento em nossa pesquisa, especialmente pelo elevado custo, outros equipamentos como o GAIT UP (GAITUP, 2015) têm sido utilizados. Estudos de validação deste já foram realizados (MARIANI *et al.*, 2010; MARIANI *et al.*, 2012), sendo que nosso grupo de pesquisa adquiriu um conjunto anteriormente ao início do presente ensaio clínico. Porém, em função da necessidade de familiarização com o equipamento, estabelecimento de procedimentos para confiabilidade da

medida, entre outras questões, os dados apesar de terem sido coletados, não foram utilizados em função da elevada variação observada na medida.

5.7 - Limitações do estudo

A principal limitação do presente estudo foi o número de indivíduos randomizados por grupo. Apesar da perda amostral ter sido pequena, e o número de indivíduos randomizados serem semelhantes a alguns dos principais estudos com ensaio clínico publicados até o momento no que tange exercício e cognição (COLCOMBE et al. 2006, NIEMANN, et al. 2014, TEN BRINKE, et al. 2015) o uso de amostras maiores aumentariam o poder estatístico as análises do presente estudo, que poderiam refletir em diferenças entre os grupos se considerarmos as mudanças percentuais no volume de estruturas encefálicas por exemplo. Apenas para efeito de esclarecimento, para cada indivíduo adicionado por grupo, um custo de aproximadamente dois mil reais seria adicionado ao projeto, o que inviabilizou o ensaio clínico com grupos na casa de centenas de indivíduos como realizado por (MIRELMAN *et al.*, 2016).

Outra limitação importante que pode ter contribuído para a não verificação de diferenças entre os grupos, foi o fato de o desenho do estudo ter como comparação o grupo aeróbio, considerado padrão ouro para promover melhorias na cognição. Porém, tal mudança não foi realizada devido à hipótese de que consideramos um possível efeito do exercício aeróbio.

Outra importante limitação foi a ausência de ressonância magnética funcional, que poderia apontar não apenas mudanças na volumetria mas também em métricas cerebrais.

Por fim, devido ao pequeno período de intervenção (3 meses) não foi possível apontar se mudanças ainda maiores ocorreriam em 6 ou 12 meses, o que caso se confirme, poderá se tratar da mudança da maior magnitude no volume encefálico promovida por uma intervenção de exercício físico já verificada, sendo essa ao nosso ver a principal limitação que deve ser superada por pesquisas futuras que se interessem pela temática exercício físico realizado com elevada complexidade da tarefa motora e cognição de idosos.

6 - CONCLUSÃO

Concluimos que idosos submetidos a 12 semanas (3 meses) de exercícios aeróbios com BCM, ECM ou ECMEG não apresentaram aumento no lobo frontal, mas tiveram benefícios quanto a variáveis de função cognitiva, funcionalidade e marcha sem diferença entre as formas de realizar o exercício físico (análise de modelo misto).

Tendência de mudança entre os momentos pré e pós intervenção foram verificados no volume encefálico a favor do grupo ECMEG na substância cerebelar lado direito, cerebelo total e cerebelo lado direito (análise de magnitude de efeito).

7 – REFERÊNCIAS

ACSM. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. **Guanabara Koogan, 2016. ISBN 852770787X.**

AFZALPOUR, M. E.; CHADORNESHIN, H. T.; FOADODDINI, M.; EIVARI, H. A. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. **Physiol Behav**, v. 147, p. 78-83, Aug 1 2015.

AIRAKSINEN, M. S.; SAARMA, M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, n. 5, p. 383, 2002.

ALANOGLU, E.; ULAS, U. H.; OZDAG, F.; ODABASI, Z.; CAKCI, A.; VURAL, O. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. **Rheumatol Int**, v. 25, n. 5, p. 345-9, Jun 2005.

ALTMAN, J.; DAS, G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. **Journal of Comparative Neurology**, v. 124, n. 3, p. 319-335, 1965.

AMBONI, M.; BARONE, P.; HAUSDORFF, J. M. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1520-33, Sep 15 2013.

APA. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.** Artmed Editora, 2014. ISBN 8582711832.

ARIKAWA, A. Y.; KURZER, M. S.; THOMAS, W.; SCHMITZ, K. H. No effect of exercise on insulin-like growth factor-I, insulin, and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 19, n. 11, p. 2987-90, Nov 2010.

ARWERT, L. I.; DEIJEN, J. B.; DRENT, M. L. The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: a meta-analysis. **Growth Horm IGF Res**, v. 15, n. 6, p. 416-22, Dec 2005.

ATLANTIS, E.; CHOW, C. M.; KIRBY, A.; SINGH, M. F. An effective exercise-based intervention for improving mental health and quality of life measures: a randomized controlled trial. **Prev Med**, v. 39, n. 2, p. 424-34, Aug 2004.

BADLAND, H. M.; SCHOFIELD, G. M. Health associations with transport-related physical activity and motorized travel to destinations. **International journal of sustainable transportation**, v. 2, n. 2, p. 77-90, 2008.

BALIETTI, M.; GIULI, C.; CONTI, F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? **Mol Neurobiol**, v. 55, n. 8, p. 6661-6672, Aug 2018.

BARCELOS, N.; SHAH, N.; COHEN, K.; HOGAN, M. J.; MULKERRIN, E.; ARCIERO, P. J.; COHEN, B. D.; KRAMER, A. F.; ANDERSON-HANLEY, C. Aerobic and Cognitive Exercise (ACE) Pilot Study for Older Adults: Executive Function Improves with Cognitive Challenge While Exergaming. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 21, n. 10, p. 768-779, 2015.

BEATO, R. G.; NITRINI, R.; FORMIGONI, A. P.; CARAMELLI, P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dement Neuropsychol**, v. 1, n. 1, p. 59-65, Jan-Mar 2007.

BEAUCHET, O.; ALLALI, G.; SEKHON, H.; VERGHESE, J.; GUILAIN, S.; STEINMETZ, J.-P.; KRESSIG, R. W.; BARDEN, J. M.; SZTUM, T.; LAUNAY, C. P.; GRENIER, S.; BHERER, L.; LIU-AMBROSE, T.; CHESTER, V. L.; CALLISAYA, M. L.; SRIKANTH, V.; LÉONARD, G.; DE COCK, A.-M.; SAWA, R.; DUQUE, G.; CAMICIORI, R.; HELBOSTAD, J. L. Guidelines for Assessment of Gait and Reference Values for Spatiotemporal Gait Parameters in Older Adults: The Biomathics and Canadian Gait Consortiums Initiative. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. 353, 2017-August-03 2017.

BELLIVEAU, J. W.; KENNEDY, D. N., JR.; MCKINSTRY, R. C.; BUCHBINDER, B. R.; WEISSKOFF, R. M.; COHEN, M. S.; VEVEA, J. M.; BRADY, T. J.; ROSEN, B. R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science**, v. 254, n. 5032, p. 716-9, Nov 1 1991.

BELMAKER, R.; AGAM, G. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

BENGTTSSON, S. L.; NAGY, Z.; SKARE, S.; FORSMAN, L.; FORSSBERG, H.; ULLEN, F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 9, p. 1148-50, Sep 2005.

BERNARD, J. A.; SEIDLER, R. D. Relationships between regional cerebellar volume and sensorimotor and cognitive function in young and older adults. **Cerebellum**, v. 12, n. 5, p. 721-37, Oct 2013.

BEZZOLA, L.; MERILLAT, S.; GASER, C.; JANCKE, L. Training-induced neural plasticity in golf novices. **J Neurosci**, v. 31, n. 35, p. 12444-8, Aug 31 2011.

BLACK, J. E.; ISAACS, K. R.; ANDERSON, B. J.; ALCANTARA, A. A.; GREENOUGH, W. T. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 87, n. 14, p. 5568-72, Jul 1990.

BLACK, J. E.; SIREVAAG, A. M.; GREENOUGH, W. T. Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex. **Neurosci Lett**, v. 83, n. 3, p. 351-5, Dec 29 1987.

BLACK, J. E.; ZELAZNY, A. M.; GREENOUGH, W. T. Capillary and mitochondrial support of neural plasticity in adult rat visual cortex. **Exp Neurol**, v. 111, n. 2, p. 204-9, Feb 1991.

BLAZER, D. G.; YAFFE, K.; LIVERMAN, C. T. **Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action**. National Academies Press Washington, DC:, 2015. ISBN 0309368626.

BOHANNON, R. W. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. **J Geriatr Phys Ther**, v. 29, n. 2, p. 64-8, 2006.

BORAXBEKK, C. J.; SALAMI, A.; WAHLIN, A.; NYBERG, L. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network-A multimodal approach. **Neuroimage**, v. 131, p. 133-41, May 1 2016.

BORG, G.; HASSMEN, P.; LAGERSTROM, M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 56, n. 6, p. 679-85, 1987.

BORGES, J. L.; TRENTINI, C. M.; BANDEIRA, D. R.; DELL'AGLIO, D. D. Avaliação neuropsicológica dos transtornos psicológicos na infância: um estudo de revisão. **Psico-USF**, v. 13, n. 1, p. 125-133, 2008.

BOSCH, B. M.; BRINGARD, A.; FERRETTI, G.; SCHWARTZ, S.; IGLOI, K. Effect of cerebral vasomotion during physical exercise on associative memory, a near-infrared spectroscopy study. **Neurophotonics**, v. 4, n. 4, p. 041404, Oct 2017.

BOTTARO, M.; MACHADO, S. N.; NOGUEIRA, W.; SCALES, R.; VELOSO, J. Effect of high versus low-velocity resistance training on muscular fitness and functional performance in older men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 3, p. 257-264, 2007/02/01 2007.

BOYKE, J.; DRIEMEYER, J.; GASER, C.; BUCHEL, C.; MAY, A. Training-induced brain structure changes in the elderly. **J Neurosci**, v. 28, n. 28, p. 7031-5, Jul 9 2008.

BRAUER, S. G.; WOOLLACOTT, M.; SHUMWAY-COOK, A. The interacting effects of cognitive demand and recovery of postural stability in balance-impaired elderly persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 8, p. M489-96, Aug 2001.

BREZUN, J. M.; DASZUTA, A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. **Eur J Neurosci**, v. 12, n. 1, p. 391-6, Jan 2000.

BRUCKI, S. M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.

BUCHBINDER, B. R. Functional magnetic resonance imaging. **Handb Clin Neurol**, v. 135, p. 61-92, 2016.

BUDNI, J.; BELLETTINI-SANTOS, T.; MINA, F.; GARCEZ, M. L.; ZUGNO, A. I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. **Aging Dis**, v. 6, n. 5, p. 331-41, Sep 2015.

BURFORD, N. G.; WEBSTER, N. A.; CRUZ-TOPETE, D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 10, Oct 16 2017.

BURZYNSKA, A. Z.; CHADDOCK-HEYMAN, L.; VOSS, M. W.; WONG, C. N.; GOTHE, N. P.; OLSON, E. A.; KNECHT, A.; LEWIS, A.; MONTI, J. M.; COOKE, G. E.; WOJCICKI, T. R.; FANNING, J.; CHUNG, H. D.; AWICK, E.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. e107413, 2014.

BYUN, J. E.; KANG, E. B. The effects of senior brain health exercise program on basic physical fitness, cognitive function and BDNF of elderly women - a feasibility study. **J Exerc Nutrition Biochem**, v. 20, n. 2, p. 8-18, Jun 2016.

CAMPANHOLO, K. R.; ROMÃO, M. A.; MACHADO, M. D. A. R.; SERRAO, V. T.; COUTINHO, D. G. C.; BENUTE, G. R. G.; LUCIA, M. C. S. D. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.

CAREY, J. R.; BHATT, E.; NAGPAL, A. Neuroplasticity promoted by task complexity. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 33, n. 1, p. 24-31, Jan 2005.

CASSILHAS, R. C.; ANTUNES, H. K.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. **Percept Mot Skills**, v. 110, n. 1, p. 265-76, Feb 2010.

CHARCHAT-FICHMAN, H.; CARAMELLI, P.; SAMESHIMA, K.; NITRINI, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento Decline of cognitive capacity during aging. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 12, p. 79-82, 2005.

CHESNOKOVA, V.; PECHNICK, R. N.; WAWROWSKY, K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. **Brain, behavior, and immunity**, v. 58, p. 1-8, 2016.

COHEN, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences . Hillsdale. **NJ: Lawrence Earlbaum Associates**, v. 2, 1988.

_____. Things I have learned (so far). **American psychologist**, v. 45, n. 12, p. 1304, 1990.

COHEN, J. A.; VERGHESE, J.; ZWERLING, J. L. Cognition and gait in older people. **Maturitas**, v. 93, p. 73-77, Nov 2016.

COLCOMBE, S.; KRAMER, A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. **Psychol Sci**, v. 14, n. 2, p. 125-30, Mar 2003.

COLCOMBE, S. J.; ERICKSON, K. I.; SCALF, P. E.; KIM, J. S.; PRAKASH, R.; MCAULEY, E.; ELAVSKY, S.; MARQUEZ, D. X.; HU, L.; KRAMER, A. F. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, n. 11, p. 1166-70, Nov 2006.

COLCOMBE, S. J.; KRAMER, A. F.; MCAULEY, E.; ERICKSON, K. I.; SCALF, P. Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. **J Mol Neurosci**, v. 24, n. 1, p. 9-14, 2004.

CRISPIM NASCIMENTO, C. M.; PEREIRA, J. R.; DE ANDRADE, L. P.; GARUFFI, M.; AYAN, C.; KERR, D. S.; TALIB, L. L.; COMINETTI, M. R.; STELLA, F. Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment Elderly with Different BDNF Val66Met Genotypes. **Journal of Alzheimers Disease**, v. 43, n. 1, p. 81-91, 2015 2015.

CROWLEY, K. Sleep and sleep disorders in older adults. **Neuropsychol Rev**, v. 21, n. 1, p. 41-53, Mar 2011.

CSAPO, R.; ALEGRE, L. M. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. v. 26, n. 9, p. 995-1006, Sep 2016.

DAROFF, R. B.; AMINOFF, M. J. **Encyclopedia of the neurological sciences**. Academic press, 2014. ISBN 0123851580.

DAVIDOFF, F. News from the International Committee of Medical Journal Editors. **Ann Intern Med**, v. 133, n. 3, p. 229-31, Aug 1 2000.

DE MELO COELHO, F. G.; GOBBI, S.; ALMEIDA ANDREATTO, C. A.; CORAZZA, D. I.; PEDROSO, R. V.; SANTOS-GALDUROZ, R. F. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 10-15, Jan-Feb 2013.

DIELEMAN, N.; KOEK, H. L.; HENDRIKSE, J. Short-term mechanisms influencing volumetric brain dynamics. **Neuroimage Clin**, v. 16, p. 507-513, 2017.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain structure and function**, v. 213, n. 1-2, p. 93-118, 2008.

DRIEMEYER, J.; BOYKE, J.; GASER, C.; BUCHEL, C.; MAY, A. Changes in gray matter induced by learning--revisited. **PLoS One**, v. 3, n. 7, p. e2669, Jul 23 2008.

DUBOIS, B.; SLACHEVSKY, A.; LITVAN, I.; PILLON, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621-6, Dec 12 2000.

DUCLOS, M.; TABARIN, A. Exercise and the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. **Front Horm Res**, v. 47, p. 12-26, 2016.

EARHART, G. M.; FALVO, M. J. Parkinson disease and exercise. **Compr Physiol**, v. 3, n. 2, p. 833-48, Apr 2013.

EICHENBAUM, H. Memory: Organization and Control. **Annu Rev Psychol**, v. 68, p. 19-45, Jan 3 2017.

ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; VOSS, M. W.; CHADDOCK, L.; HU, L.; MORRIS, K. S.; WHITE, S. M.; WOJCICKI, T. R.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 1030-9, Oct 2009.

ERICKSON, K. I.; VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S.; BASAK, C.; SZABO, A.; CHADDOCK, L.; KIM, J. S.; HEO, S.; ALVES, H.; WHITE, S. M.; WOJCICKI, T. R.; MAILEY, E.; VIEIRA, V. J.; MARTIN, S. A.; PENCE, B. D.; WOODS, J. A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, n. 7, p. 3017-22, Feb 15 2011.

ESKILSSON, T.; SLUNGA JARVHOLM, L.; MALMBERG GAVELIN, H.; STIGSDOTTER NEELY, A.; BORAXBEKK, C. J. Aerobic training for improved memory in patients with stress-related exhaustion: a randomized controlled trial. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 322, Sep 2 2017.

FERRETTI, R. E. L.; JACOB-FILHO, W.; GRINBERG, L. T.; LEITE, R. E. P.; FARFEL, J. M.; SUEMOTO, C. K.; SALDIVA, P. H. N.; ROSEMBERG, S.; PASQUALUCCI, C. A.; NITRINI, R. Morphometric brain changes during aging: Results from a Brazilian necropsy sample. **Dement Neuropsychol**, v. 4, n. 4, p. 332-337, Oct-Dec 2010.

FESS, E. The effects of Jaymar dynamometer handle position and test protocol on normal grip strength. **JOURNAL OF HAND SURGERY-AMERICAN VOLUME**, 1982, CHURCHILL LIVINGSTONE INC MEDICAL PUBLISHERS 650 AVENUE OF THE AMERICAS, NEW YORK, NY 10011. p.308-309.

FINCO, M. D.; MAASS, R. W. The history of exergames: promotion of exercise and active living through body interaction. *Serious Games and Applications for Health (SeGAH)*, 2014 IEEE 3rd International Conference on, 2014, IEEE. p.1-6.

FINK, H. A.; JUTKOWITZ, E.; MCCARTEN, J. R.; HEMMY, L. S.; BUTLER, M.; DAVILA, H.; RATNER, E.; CALVERT, C.; BARCLAY, T. R.; BRASURE, M.; NELSON, V. A.; KANE, R. L. Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. **Ann Intern Med**, v. 168, n. 1, p. 39-51, Jan 2 2018.

FJELL, A. M.; MCEVOY, L.; HOLLAND, D.; DALE, A. M.; WALHOVD, K. B. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. **Progress in Neurobiology**, v. 117, p. 20-40, 2014/06/01/ 2014.

FOLKMAN, J.; SHING, Y. Angiogenesis. **J Biol Chem**, v. 267, n. 16, p. 10931-4, Jun 5 1992.

FORDYCE, D.; FARRAR, R. Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. **Behavioural brain research**, v. 46, n. 2, p. 123-133, 1991.

FOSTER, C.; RODRIGUEZ-MARROYO, J. A.; DE KONING, J. J. Monitoring Training Loads: The Past, the Present, and the Future. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 12, n. Suppl 2, p. S22-s28, Apr 2017.

FOUNTOULAKIS, K. N.; KAPRINIS, S. G.; KAPRINIS, G. S. Special characteristics affecting the neuropsychologic assessment of the elderly in Greece. **Am J Alzheimers Dis Other Dement**, v. 17, n. 5, p. 273-6, Sep-Oct 2002.

GAITUP. **Gait analysis system - User manual and outcome parameters** 2015.

GALLAHUE, D. A classificação das habilidades de movimento: um caso para modelos multidimensionais. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 13, n. 2, p. 105-111, 2008.

GAO, L.; TIAN, S.; GAO, H.; XU, Y. Hypoxia increases Abeta-induced tau phosphorylation by calpain and promotes behavioral consequences in AD transgenic mice. **J Mol Neurosci**, v. 51, n. 1, p. 138-47, Sep 2013.

GARDNER, M. P.; LIGHTMAN, S.; SAYER, A. A.; COOPER, C.; COOPER, R.; DEEG, D.; EBRAHIM, S.; GALLACHER, J.; KIVIMAKI, M.; KUMARI, M.; KUH, D.; MARTIN, R. M.; PEETERS, G.; BEN-SHLOMO, Y. Dysregulation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and physical performance at older ages: an individual participant meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 1, p. 40-9, Jan 2013.

GIROUARD, H.; IADECOLA, C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. **J Appl Physiol (1985)**, v. 100, n. 1, p. 328-35, Jan 2006.

GLENN, J. M.; GRAY, M.; BINNS, A. The effects of loaded and unloaded high-velocity resistance training on functional fitness among community-dwelling older adults. **Age Ageing**, v. 44, n. 6, p. 926-31, Nov 2015.

GOBBO, S.; BERGAMIN, M.; SIEVERDES, J. C.; ERMOLAO, A.; ZACCARIA, M. Effects of exercise on dual-task ability and balance in older adults: a systematic review. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 58, n. 2, p. 177-87, Mar-Apr 2014.

GORELICK, P. B.; SCUTERI, A.; BLACK, S. E.; DECARLI, C.; GREENBERG, S. M.; IADECOLA, C.; LAUNER, L. J.; LAURENT, S.; LOPEZ, O. L.; NYENHUIS, D. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2672-2713, 2011.

GUPTA, D.; MORLEY, J. E. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging. **Compr Physiol**, v. 4, n. 4, p. 1495-510, Oct 2014.

HALLAL, P. C.; ANDERSEN, L. B.; BULL, F. C.; GUTHOLD, R.; HASKELL, W.; EKELUND, U.; GROUP, L. P. A. S. W. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **The lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247-257, 2012.

HASLER, G.; BUYSSE, D. J.; GAMMA, A.; AJDACIC, V.; EICH, D.; ROSSLER, W.; ANGST, J. Excessive daytime sleepiness in young adults: a 20-year prospective community study. **J Clin Psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 521-9, Apr 2005.

HAUG, H.; EGGERS, R. Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. **Neurobiology of Aging**, v. 12, n. 4, p. 336-338, 1991.

HAUSDORFF, J. M.; YOGEV, G.; SPRINGER, S.; SIMON, E. S.; GILADI, N. Walking is more like catching than tapping: Gait in the elderly as a complex cognitive task. **Experimental Brain Research**, v. 164, n. 4, p. 541-548, 2005.

HAVEKES, R.; VECSEY, C. G.; ABEL, T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. **Cell Signal**, v. 24, n. 6, p. 1251-60, Jun 2012.

HESSEBERG, K.; BENTZEN, H.; BERGLAND, A. Reliability of the senior fitness test in community-dwelling older people with cognitive impairment. **Physiother Res Int**, v. 20, n. 1, p. 37-44, Mar 2015.

HEYN, P.; ABREU, B. C.; OTTENBACHER, K. J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 10, p. 1694-1704, Oct 2004.

HILLMAN, C. H.; ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. **Nat Rev Neurosci**, v. 9, n. 1, p. 58-65, Jan 2008.

HOFFMAN, B. M.; BLUMENTHAL, J. A.; BABYAK, M. A.; SMITH, P. J.; ROGERS, S. D.; DORAISWAMY, P. M.; SHERWOOD, A. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7, p. 1344-52, Jul 2008.

HOLLMAN, J. H.; MCDADE, E. M.; PETERSEN, R. C. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. **Gait Posture**, v. 34, n. 1, p. 111-8, May 2011.

HONG, J.; KIM, J.; KIM, S. W.; KONG, H. J. Effects of home-based tele-exercise on sarcopenia among community-dwelling elderly adults: Body composition and functional fitness. **Exp Gerontol**, v. 87, n. Pt A, p. 33-39, Jan 2017.

HOOGENDAM, Y. Y.; VAN DER GEEST, J. N.; NIESSEN, W. J.; VAN DER LUGT, A.; HOFMAN, A.; VERNOOIJ, M. W.; IKRAM, M. A. The role of cerebellar volume in cognition in the general elderly population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 28, n. 4, p. 352-7, Oct-Dec 2014.

HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. **Annu Rev Neurosci**, v. 24, p. 677-736, 2001.

HUANG, T.; LARSEN, K. T.; RIED-LARSEN, M.; MOLLER, N. C.; ANDERSEN, L. B. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 24, n. 1, p. 1-10, Feb 2014.

INSEL, T. R. Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline. **The Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 4, p. 700-705, 2009.

ISAACS, K. R.; ANDERSON, B. J.; ALCANTARA, A. A.; BLACK, J. E.; GREENOUGH, W. T. Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 12, n. 1, p. 110-9, Jan 1992.

JOËLS, M.; BARAM, T. Z. The neuro-symphony of stress. **Nature reviews neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 459, 2009.

JONES, C. J.; RIKLI, R. E. Measuring functional. **The Journal on active aging**, v. 1, p. 24-30, 2002.

JONES, C. J.; RIKLI, R. E.; BEAM, W. C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. **Res Q Exerc Sport**, v. 70, n. 2, p. 113-9, Jun 1999.

KANE, R. L.; BUTLER, M.; FINK, H. A.; BRASURE, M.; DAVILA, H.; DESAI, P.; JUTKOWITZ, E.; MCCREEDY, E.; NELSON, V. A.; MCCARTEN, J. R.; CALVERT, C.; RATNER, E.; HEMMY, L. S.; BARCLAY, T. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: (Ed.). **Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia**. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. **J Evid Based Med**, v. 10, n. 1, p. 26-36, Feb 2017.

KELLY, M. E.; LOUGHREY, D.; LAWLOR, B. A.; ROBERTSON, I. H.; WALSH, C.; BRENNAN, S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev**, v. 16, p. 12-31, Jul 2014.

KESSLER, R. C.; ANGERMEYER, M.; ANTHONY, J. C.; R, D. E. G.; DEMYTTENAERE, K.; GASQUET, I.; G, D. E. G.; GLUZMAN, S.; GUREJE, O.; HARO, J. M.; KAWAKAMI, N.; KARAM, A.; LEVINSON, D.; MEDINA MORA, M. E.; OAKLEY BROWNE, M. A.; POSADA-VILLA, J.; STEIN, D. J.; ADLEY TSANG, C. H.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; ALONSO, J.; LEE, S.; HEERINGA, S.; PENNELL, B. E.; BERGLUND, P.; GRUBER, M. J.; PETUKHOVA, M.; CHATTERJI, S.; USTUN, T. B. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. **World Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 168-76, Oct 2007.

KETY, S. S.; SCHMIDT, C. F. THE EFFECTS OF ALTERED ARTERIAL TENSIONS OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION OF NORMAL YOUNG MEN. **J Clin Invest**, v. 27, n. 4, p. 484-92, Jul 1948.

KNAEPEN, K.; GOEKINT, M.; HEYMAN, E. M.; MEEUSEN, R. Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. **Sports Medicine**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

KOHMAN, R. A.; RHODES, J. S. Neurogenesis, inflammation and behavior. **Brain Behav Immun**, v. 27, n. 1, p. 22-32, Jan 2013.

KOZIOL, L. F.; BUDDING, D.; ANDREASEN, N.; D'ARRIGO, S.; BULGHERONI, S.; IMAMIZU, H.; ITO, M.; MANTO, M.; MARVEL, C.; PARKER, K.; PEZZULO, G.; RAMNANI, N.; RIVA, D.; SCHMAHMANN, J.; VANDERVERT, L.; YAMAZAKI, T. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. **Cerebellum**, v. 13, n. 1, p. 151-77, Feb 2014.

KRAMER, A. F.; COLCOMBE, S.; ERICKSON, K.; BELOPOLSKY, A.; MCAULEY, E.; COHEN, N. J.; WEBB, A.; JEROME, G. J.; MARQUEZ, D. X.; WSZALEK, T. M. Effects of aerobic fitness training on human cortical function: a proposal. **J Mol Neurosci**, v. 19, n. 1-2, p. 227-31, Aug-Oct 2002.

KRAMER, A. F.; COLCOMBE, S. J.; MCAULEY, E.; ERIKSEN, K. I.; SCALF, P.; JEROME, G. J.; MARQUEZ, D. X.; ELAVSKY, S.; WEBB, A. G. Enhancing brain and cognitive function of older adults through fitness training. **J Mol Neurosci**, v. 20, n. 3, p. 213-21, 2003.

KRAMER, A. F.; WILLIS, S. L. Enhancing the cognitive vitality of older adults. **Current Directions in Psychological Science**, v. 11, n. 5, p. 173-177, 2002.

KRAUS, C.; CASTREN, E.; KASPER, S.; LANZENBERGER, R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 77, p. 317-326, Jun 2017.

KRESSIG, R. W.; BEAUCHET, O. Guidelines for clinical applications of spatio-temporal gait analysis in older adults. **Aging Clin Exp Res**, v. 18, n. 2, p. 174-6, Apr 2006.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 11, p. 1305-1320, 2010.

KROGH, J.; SALTIN, B.; GLUUD, C.; NORDENTOFT, M. The DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. **J Clin Psychiatry**, v. 70, n. 6, p. 790-800, Jun 2009.

KROGH, J.; VIDEBECH, P.; THOMSEN, C.; GLUUD, C.; NORDENTOFT, M. DEMO-II trial. Aerobic exercise versus stretching exercise in patients with major depression-a randomised clinical trial. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e48316, 2012.

KUO, A. D.; DONELAN, J. M. Dynamic principles of gait and their clinical implications. **Phys Ther**, v. 90, n. 2, p. 157-74, Feb 2010.

LANGLOIS, J. A.; KEYL, P. M.; GURALNIK, J. M.; FOLEY, D. J.; MAROTTOLI, R. A.; WALLACE, R. B. Characteristics of older pedestrians who have difficulty crossing the street. **Am J Public Health**, v. 87, n. 3, p. 393-7, Mar 1997.

LASKE, C.; BANSCHBACH, S.; STRANSKY, E.; BOSCH, S.; STRATEN, G.; MACHANN, J.; FRITSCHKE, A.; HIPPE, A.; NIESS, A.; ESCHWEILER, G. W. Exercise-induced normalization of

decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 13, n. 5, p. 595-602, Jun 2010.

LAU, Y. S.; PATKI, G.; DAS-PANJA, K.; LE, W. D.; AHMAD, S. O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 7, p. 1264-1274, 2011.

LAVRETSKY, H.; ALSTEIN, L. L.; OLMSTEAD, R. E.; ERCOLI, L. M.; RIPARETTI-BROWN, M.; CYR, N. S.; IRWIN, M. R. Complementary use of tai chi chih augments escitalopram treatment of geriatric depression: a randomized controlled trial. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 19, n. 10, p. 839-50, Oct 2011.

LECKIE, R. L.; OBERLIN, L. E.; VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S.; SZABO-REED, A.; CHADDOCK-HEYMAN, L.; PHILLIPS, S. M.; GOTHE, N. P.; MAILEY, E.; VIEIRA-POTTER, V. J.; MARTIN, S. A.; PENCE, B. D.; LIN, M.; PARASURAMAN, R.; GREENWOOD, P. M.; FRYXELL, K. J.; WOODS, J. A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. **Front Hum Neurosci**, v. 8, p. 985, 2014.

LEE, I. M.; SHIROMA, E. J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S. N.; KATZMARZYK, P. T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219-229, 2012.

LEEuwIS, A. E.; HOOGHIEMSTRA, A. M.; AMIER, R.; FERRO, D. A.; FRANKEN, L.; NIJVELDT, R.; KUIJER, J. P. A.; BRONZWAER, A. G. T.; VAN LIESHOUT, J. J.; RIETBERG, M. B.; VEERBEEK, J. M.; HUIJSMANS, R. J.; BACKX, F. J. G.; TEUNISSEN, C. E.; BRON, E. E.; BARKHOF, F.; PRINS, N. D.; SHAHZAD, R.; NIESSEN, W. J.; DE ROOS, A.; VAN OSCH, M. J. P.; VAN ROSSUM, A. C.; BIESSELS, G. J.; VAN DER FLIER, W. M. Design of the ExCersion-VCI study: The effect of aerobic exercise on cerebral perfusion in patients with vascular cognitive impairment. **Alzheimers Dement (N Y)**, v. 3, n. 2, p. 157-165, Jun 2017.

LESINSKI, M.; HORTOBAGYI, T.; MUEHLBAUER, T.; GOLLHOFER, A.; GRANACHER, U. Effects of Balance Training on Balance Performance in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sports Med**, v. 45, n. 12, p. 1721-38, Dec 2015.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, USA, 2004. ISBN 0195111214.

LINDBERG, O. **The aging frontal lobe in health and disease: a structural magnetic resonance imaging study**. Inst för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle/Dept of Neurobiology, Care ..., 2012. ISBN 917457695X.

LIU, S. Neurotrophic factors in enteric physiology and pathophysiology. **Neurogastroenterol Motil**, v. 30, n. 10, p. e13446, Oct 2018.

LIU, Y.; WHEATON, A. G.; CHAPMAN, D. P.; CROFT, J. B. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System. **Sleep**, v. 36, n. 10, p. 1421-7, Oct 1 2013.

LUPIEN, S. J.; MCEWEN, B. S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. **Brain Research Reviews**, v. 24, n. 1, p. 1-27, 1997/06/01/ 1997.

LUPIEN, S. J.; MCEWEN, B. S.; GUNNAR, M. R.; HEIM, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 434-45, Jun 2009.

MAASS, A.; DÜZEL, S.; BRIGADSKI, T.; GOERKE, M.; BECKE, A.; SOBIERAY, U.; NEUMANN, K.; LÖVDÉN, M.; LINDENBERGER, U.; BÄCKMAN, L.; BRAUN-DULLAEUS, R.; AHRENS, D.; HEINZE, H.-J.; MÜLLER, N. G.; LESSMANN, V.; SENDTNER, M.; DÜZEL, E. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. **NeuroImage**, v. 131, p. 142-154, 2016/05/01/ 2016.

MACINTOSH, B. J.; CRANE, D. E.; SAGE, M. D.; RAJAB, A. S.; DONAHUE, M. J.; MCILROY, W. E.; MIDDLETON, L. E. Impact of a single bout of aerobic exercise on regional brain perfusion and activation responses in healthy young adults. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e85163, 2014.

MADHOK, D. Y.; VITT, J. R.; NGUYEN, A. T. Overview of Neurovascular Physiology. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 18, n. 12, p. 99, Oct 23 2018.

MÄKELÄ, J.; TSELYKH, T. V.; MAIORANA, F.; ERIKSSON, O.; DO, H. T.; MUDÒ, G.; KORHONEN, L. T.; BELLUARDO, N.; LINDHOLM, D. Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1 α in human dopaminergic neurons via Sirtuin-1. **Springerplus**, v. 3, n. 1, p. 2, 2014.

MALLOY-DINIZ, L. F.; CRUZ, M. D. F. D.; TORRES, V. D. M.; COSENZA, R. M. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. **Rev. bras. neurol**, v. 36, n. 3, p. 79-83, 2000.

MARCHETTI, I.; EVERAERT, J.; DAINER-BEST, J.; LOEYS, T.; BEEVERS, C. G.; KOSTER, E. H. W. Specificity and overlap of attention and memory biases in depression. **J Affect Disord**, v. 225, p. 404-412, Jan 1 2018.

MARIANI, B.; HOSKOVEC, C.; ROCHAT, S.; BULA, C.; PENDERS, J.; AMINIAN, K. 3D gait assessment in young and elderly subjects using foot-worn inertial sensors. **J Biomech**, v. 43, n. 15, p. 2999-3006, Nov 16 2010.

MARIANI, B.; ROCHAT, S.; BULA, C. J.; AMINIAN, K. Heel and toe clearance estimation for gait analysis using wireless inertial sensors. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 59, n. 11, p. 3162-8, Nov 2012.

MARZOLINI, S.; OH, P.; MCILROY, W.; BROOKS, D. The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 27, n. 5, p. 392-402, Jun 2013.

MATTA MELLO PORTUGAL, E.; CEVADA, T.; SOBRAL MONTEIRO-JUNIOR, R.; TEIXEIRA GUIMARAES, T.; DA CRUZ RUBINI, E.; LATTARI, E.; BLOIS, C.; CAMAZ DESLANDES, A. Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. **Neuropsychobiology**, v. 68, n. 1, p. 1-14, 2013.

MATTHEWS, V. B.; ASTROM, M. B.; CHAN, M. H.; BRUCE, C. R.; KRABBE, K. S.; PRELOVSEK, O.; AKERSTROM, T.; YFANTI, C.; BROHOLM, C.; MORTENSEN, O. H.; PENKOWA, M.; HOJMAN, P.; ZANKARI, A.; WATT, M. J.; BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. **Diabetologia**, v. 52, n. 7, p. 1409-18, Jul 2009.

MATURA, S.; CARVALHO, A. F.; ALVES, G. S.; PANTEL, J. Physical Exercise for the Treatment of Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Dementia: Possible Mechanisms, Current Evidence and Future Directions. **Curr Alzheimer Res**, v. 13, n. 10, p. 1112-23, 2016.

MCCULLOUGH, M. J.; GYORKOS, A. M.; SPITSBERGEN, J. M. Short-term exercise increases GDNF protein levels in the spinal cord of young and old rats. **Neuroscience**, v. 240, p. 258-68, Jun 14 2013.

MCEWEN, B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. **Physiol Rev**, v. 87, n. 3, p. 873-904, Jul 2007.

MIKKELSEN, K.; STOJANOVSKA, L.; POLENAKOVIC, M.; BOSEVSKI, M.; APOSTOLOPOULOS, V. Exercise and mental health. **Maturitas**, v. 106, p. 48-56, Dec 2017.

MIRELMAN, A.; ROCHESTER, L.; MAIDAN, I.; DEL DIN, S.; ALCOCK, L.; NIEUWHOF, F.; RIKKERT, M. O.; BLOEM, B. R.; PELOSIN, E.; AVANZINO, L.; ABBRUZZESE, G.; DOCKX, K.; BEKKERS, E.; GILADI, N.; NIEUWBOER, A.; HAUSDORFF, J. M. Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 388, n. 10050, p. 1170-82, Sep 17 2016.

MIRELMAN, A.; ROCHESTER, L.; REELICK, M.; NIEUWHOF, F.; PELOSIN, E.; ABBRUZZESE, G.; DOCKX, K.; NIEUWBOER, A.; HAUSDORFF, J. M. V-TIME: a treadmill training program augmented by virtual reality to decrease fall risk in older adults: study design of a randomized controlled trial. **BMC Neurol**, v. 13, p. 15, 2013.

MOLCRANI, M.-C.; DUVAL, F.; CROCQ, M.; BAILEY, P.; MACHER, J. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. **Psychoneuroendocrinology**, v. 22, p. S63-S68, 1997.

MONNO, A.; TEMPRADO, J. J.; ZANONE, P. G.; LAURENT, M. The interplay of attention and bimanual coordination dynamics. **Acta Psychol (Amst)**, v. 110, n. 2-3, p. 187-211, Jun 2002.

MONTEIRO-JUNIOR, R. S.; CEVADA, T.; OLIVEIRA, B. R.; LATTARI, E.; PORTUGAL, E. M.; CARVALHO, A.; DESLANDES, A. C. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. **Med Hypotheses**, v. 85, n. 5, p. 537-41, Nov 2015.

MONTEIRO-JUNIOR, R. S.; DE TARSO MACIEL-PINHEIRO, P.; DA MATTA MELLO PORTUGAL, E.; DA SILVA FIGUEIREDO, L. F.; TERRA, R.; CARNEIRO, L. S. F.; RODRIGUES, V. D.; NASCIMENTO, O. J. M.; DESLANDES, A. C.; LAKS, J. Effect of Exercise on Inflammatory Profile of Older Persons: Systematic Review and Meta-Analyses. **J Phys Act Health**, v. 15, n. 1, p. 64-71, Jan 1 2018.

MONTERO-ODASSO, M.; VERGHESE, J.; BEAUCHET, O.; HAUSDORFF, J. M. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. **J Am Geriatr Soc**, v. 60, n. 11, p. 2127-36, Nov 2012.

MORIARTY, O.; MCGUIRE, B. E.; FINN, D. P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. **Prog Neurobiol**, v. 93, n. 3, p. 385-404, Mar 2011.

MORRIS, R.; LORD, S.; BUNCE, J.; BURN, D.; ROCHESTER, L. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 64, p. 326-45, May 2016.

MUIR, A.; LANA, M. Is neuroplasticity promoted by task complexity? **NZ Journal of Physiotherapy**, v. 37, n. 3, p. 8, 2005.

NAGAMATSU, CHAN, A.; DAVIS, J. C.; BEATTIE, B. L.; GRAF, P.; VOSS, M. W.; SHARMA, D.; LIU-AMBROSE, T. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. **Journal of aging research**, v. 2013, 2013.

NAGAMATSU, L. S.; CHAN, A.; DAVIS, J. C.; BEATTIE, B. L.; GRAF, P.; VOSS, M. W.; SHARMA, D.; LIU-AMBROSE, T. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. **J Aging Res**, v. 2013, p. 861893, 2013.

NAGAMATSU, L. S.; FLICKER, L.; KRAMER, A. F.; VOSS, M. W.; ERICKSON, K. I.; HSU, C. L.; LIU-AMBROSE, T. Exercise is medicine, for the body and the brain. **Br J Sports Med**, v. 48, n. 12, p. 943-4, Jun 2014.

NAITO, E.; HIROSE, S. Efficient foot motor control by Neymar's brain. **Front Hum Neurosci**, v. 8, p. 594, 2014.

NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BEDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S.; WHITEHEAD, V.; COLLIN, I.; CUMMINGS, J. L.; CHERTKOW, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 4, p. 695-9, Apr 2005.

NAVE, A. H.; KROBER, J. M.; BRUNECKER, P.; FIEBACH, J. B.; LIST, J.; GRITTNER, U.; ENDRES, M.; MEISEL, A.; FLOEL, A.; EBINGER, M. Biomarkers and perfusion--training-induced changes after stroke (BAPTISe): protocol of an observational study accompanying a randomized controlled trial. **BMC Neurol**, v. 13, p. 197, Dec 11 2013.

NIEMANN, C.; GODDE, B.; VOELCKER-REHAGE, C. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, p. 12, Aug 2014.

NIH. **Health ABC, Operation Manual**. Health ABC, Operation Manual. EUA: NIH. III: 6 p. 1997.

NISHIGUCHI, S.; YAMADA, M.; TANIGAWA, T.; SEKIYAMA, K.; KAWAGOE, T.; SUZUKI, M.; YOSHIKAWA, S.; ABE, N.; OTSUKA, Y.; NAKAI, R.; AOYAMA, T.; TSUBOYAMA, T. A 12-Week Physical and Cognitive Exercise Program Can Improve Cognitive Function and Neural Efficiency in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. **J Am Geriatr Soc**, v. 63, n. 7, p. 1355-63, Jul 2015.

NISHIJIMA, T.; TORRES-ALEMAN, I.; SOYA, H. Chapter 11 - Exercise and cerebrovascular plasticity. In: MASAMOTO, K.; HIRASE, H., *et al* (Ed.). **Progress in Brain Research**: Elsevier, v.225, 2016. p.243-268. ISBN 0079-6123.

NOUCHI, R.; TAKI, Y.; TAKEUCHI, H.; SEKIGUCHI, A.; HASHIZUME, H.; NOZAWA, T.; NOUCHI, H.; KAWASHIMA, R. Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: Evidence from a randomized controlled trial. **Age**, v. 36, n. 2, p. 787-799, 2014.

OERTEL-KNOCHER, V.; MEHLER, P.; THIEL, C.; STEINBRECHER, K.; MALCHOW, B.; TESKY, V.; ADEMME, K.; PRVULOVIC, D.; BANZER, W.; ZOPF, Y.; SCHMITT, A.; HANSEL, F. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 264, n. 7, p. 589-604, Oct 2014.

OGO, S.; TSUKAMOTO, H.; HIRASAWA, A.; HASEGAWA, H.; HIROSE, N.; HASHIMOTO, T. The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise. **Physiol Rep**, v. 2, n. 9, Sep 1 2014.

OLSON, A. K.; EADIE, B. D.; ERNST, C.; CHRISTIE, B. R. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. **Hippocampus**, v. 16, n. 3, p. 250-60, 2006.

OMS. **Global recommendations on Physical Activity for health**. World Health Organization, 2010. ISBN 9241599979.

OOSTERMAN, J. M.; DERKSEN, L. C.; VAN WIJCK, A. J.; VELDHUIJZEN, D. S.; KESSELS, R. P. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. **Clin J Pain**, v. 27, n. 1, p. 70-5, Jan 2011.

PAREJA-GALEANO, H.; ALIS, R.; SANCHIS-GOMAR, F.; CABO, H.; CORTELL-BALLESTER, J.; GOMEZ-CABRERA, M. C.; LUCIA, A.; VINA, J. Methodological considerations to determine the effect of exercise on brain-derived neurotrophic factor levels. **Clin Biochem**, v. 48, n. 3, p. 162-6, Feb 2015.

PARK, I. S.; LEE, K. J.; HAN, J. W.; LEE, N. J.; LEE, W. T.; PARK, K. A.; RHYU, I. J. Experience-dependent plasticity of cerebellar vermis in basketball players. **Cerebellum**, v. 8, n. 3, p. 334-9, Sep 2009.

PARK, I. S.; LEE, N. J.; KIM, T. Y.; PARK, J. H.; WON, Y. M.; JUNG, Y. J.; YOON, J. H.; RHYU, I. J. Volumetric analysis of cerebellum in short-track speed skating players. **Cerebellum**, v. 11, n. 4, p. 925-30, Dec 2012.

PARK, I. S.; LEE, Y. N.; KWON, S.; LEE, N. J.; RHYU, I. J. White matter plasticity in the cerebellum of elite basketball athletes. **Anat Cell Biol**, v. 48, n. 4, p. 262-7, Dec 2015.

PARK, I. S.; YOON, J. H.; KIM, N.; RHYU, I. J. Regional cerebellar volume reflects static balance in elite female short-track speed skaters. **Int J Sports Med**, v. 34, n. 5, p. 465-70, May 2013.

PAULSON, O. B.; STRANDGAARD, S.; EDVINSSON, L. Cerebral autoregulation. **Cerebrovasc Brain Metab Rev**, v. 2, n. 2, p. 161-92, Summer 1990.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25 Suppl 3, p. 1-72, Dec 2015.

PENNINGTON, M.; GOMES, M.; CHRYSANTHAKI, T.; HENDRIKS, J.; WITTENBERG, R.; KNAPP, M.; BLACK, N.; SMITH, S. The cost of diagnosis and early support in patients with cognitive decline. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 5-13, Jan 2018.

PEPPARD, P. E.; YOUNG, T.; BARNET, J. H.; PALTA, M.; HAGEN, E. W.; HLA, K. M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. **Am J Epidemiol**, v. 177, n. 9, p. 1006-14, May 2013.

PHILLIPS, C.; BAKTIR, M. A.; SRIVATSAN, M.; SALEHI, A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. **Front Cell Neurosci**, v. 8, p. 170, 2014.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.

POLACCHINI, A.; METELLI, G.; FRANCAVILLA, R.; BAJ, G.; FLOREAN, M.; MASCARETTI, L. G.; TONGIORGI, E. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. **Sci Rep**, v. 5, p. 17989, Dec 10 2015.

PRUUNSILD, P.; KAZANTSEVA, A.; AID, T.; PALM, K.; TIMMUSK, T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. **Genomics**, v. 90, n. 3, p. 397-406, Sep 2007.

RABBITT, P. Between-individual variability and interpretation of associations between neurophysiological and behavioral measures in aging populations: Comment on Salthouse (2011). 2011.

RAZ, N.; LINDENBERGER, U. Only time will tell: Cross-sectional studies offer no solution to the age-brain-cognition triangle: Comment on Salthouse (2011). 2011.

REHFELD, K.; LUDERS, A.; HOKELMANN, A.; LESSMANN, V.; KAUFMANN, J.; BRIGADSKI, T.; MULLER, P.; MULLER, N. G. Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0196636, 2018.

REY, A. L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]. **Paris: Presses Universitaires de France**, 1964.

ROCK, P. L.; ROISER, J. P.; RIEDEL, W. J.; BLACKWELL, A. D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychol Med**, v. 44, n. 10, p. 2029-40, Jul 2014.

ROIG, M.; O'BRIEN, K.; KIRK, G.; MURRAY, R.; MCKINNON, P.; SHADGAN, B.; REID, W. D. The effects of eccentric versus concentric resistance training on muscle strength and mass in healthy adults: a systematic review with meta-analysis. **Br J Sports Med**, v. 43, n. 8, p. 556-68, Aug 2009.

ROSENGREN, A.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; SLIWA, K.; ZUBAID, M.; ALMAHMEED, W. A.; BLACKETT, K. N.; SITTHI-AMORN, C.; SATO, H.; YUSUF, S. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 953-62, Sep 11-17 2004.

ROSS, D. E.; OCHS, A. L.; TATE, D. F.; TOKAC, U.; SEABAUGH, J.; ABILDSKOV, T. J.; BIGLER, E. D. High correlations between MRI brain volume measurements based on NeuroQuant® and FreeSurfer. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 278, p. 69-76, 2018/08/30/ 2018.

ROSSETTI, H. C.; LACRITZ, L. H.; CULLUM, C. M.; WEINER, M. F. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. **Neurology**, v. 77, n. 13, p. 1272-5, Sep 27 2011.

ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J. A.; KAPLAN, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. **Circulation**, v. 99, n. 16, p. 2192-217, Apr 27 1999.

RYAN, S. M.; NOLAN, Y. M. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 61, p. 121-131, 2016.

SA-NGUANMOO, P.; CHATTIPAKORN, N.; CHATTIPAKORN, S. C. Potential roles of fibroblast growth factor 21 in the brain. **Metab Brain Dis**, v. 31, n. 2, p. 239-48, Apr 2016.

SALTHOUSE, T. A. When does age-related cognitive decline begin? **Neurobiology of aging**, v. 30, n. 4, p. 507-514, 2009.

_____. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. **Psychological bulletin**, v. 137, n. 5, p. 753, 2011.

SANDI, C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. **Nat Rev Neurosci**, v. 5, n. 12, p. 917-30, Dec 2004.

SCARPINA, F.; TAGINI, S. The Stroop Color and Word Test. **Front Psychol**, v. 8, p. 557, 2017.

SCHATTIN, A.; ARNER, R.; GENNARO, F.; DE BRUIN, E. D. Adaptations of Prefrontal Brain Activity, Executive Functions, and Gait in Healthy Elderly Following Exergame and Balance Training: A Randomized-Controlled Study. **Front Aging Neurosci**, v. 8, p. 278, 2016.

SCHIFFER, T.; SCHULTE, S.; HOLLMANN, W.; BLOCH, W.; STRÜDER, H. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. **Hormone and metabolic research**, v. 41, n. 03, p. 250-254, 2009.

SCHIPPLING, S.; OSTWALDT, A. C.; SUPPA, P.; SPIES, L.; MANOGARAN, P.; GOCKE, C.; HUPPERTZ, H. J.; OPFER, R. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. v. 264, n. 3, p. 520-528, Mar 2017.

SCHMIDT, C.; PEIGNEUX, P.; CAJOCHEN, C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. **Front Neurol**, v. 3, p. 118, 2012.

SCHMOLESKY, M. T.; WEBB, D. L.; HANSEN, R. A. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. **J Sports Sci Med**, v. 12, n. 3, p. 502-11, 2013.

SCHUCH, F. B.; VANCAMPFORT, D.; ROSENBAUM, S.; RICHARDS, J.; WARD, P. B.; VERONESE, N.; SOLMI, M.; CADORE, E. L.; STUBBS, B. Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. **Braz J Psychiatry**, v. 38, n. 3, p. 247-54, Jul-Sep 2016.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMC medicine**, v. 8, n. 1, p. 18, 2010.

SCHWABE, L.; JOËLS, M.; ROOZENDAAL, B.; WOLF, O. T.; OITZL, M. S. Stress effects on memory: An update and integration. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1740-1749, 2012/08/01/ 2012.

SECHER, N. H.; SEIFERT, T.; VAN LIESHOUT, J. J. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. **J Appl Physiol** (1985), v. 104, n. 1, p. 306-14, Jan 2008.

SELYE, H. Endocrine reactions during stress. **Curr Res Anesth Analg**, v. 35, n. 3, p. 182-93, May-Jun 1956.

SHEN, H.; TONG, L.; BALAZS, R.; COTMAN, C. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. **Neuroscience**, v. 107, n. 2, p. 219-229, 2001.

SILVA-BATISTA, C.; CORCOS, D. M.; ROSCHEL, H.; KANEGUSUKU, H.; GOBBI, L. T.; PIEMONTE, M. E.; MATTOS, E. C.; DE MELLO, M. T.; FORJAZ, C. L.; TRICOLI, V.; UGRINOWITSCH, C. Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. **Med Sci Sports Exerc**, Apr 6 2016.

SIMÃO, A.; PRECOMA, D.; ANDRADE, J.; CORREA FILHO, H.; SARAIVA, J.; OLIVEIRA, G.; MURRO, A.; CAMPOS, A.; ALESSI, A.; AVEZUM JUNIOR, A. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1-63, 2013.

SIREVAAG, A. M.; BLACK, J. E.; SHAFRON, D.; GREENOUGH, W. T. Direct evidence that complex experience increases capillary branching and surface area in visual cortex of young rats. **Developmental Brain Research**, v. 43, n. 2, p. 299-304, 10/1/ 1988.

SMIRMAUL, B. P. C. Physical activity calendar. **Br J Sports Med**, Oct 19 2017.

SMITH, A. D.; ZIGMOND, M. J. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism☆. **Experimental neurology**, v. 184, n. 1, p. 31-39, 2003.

SMITH, S. M.; VALE, W. W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 8, n. 4, p. 383-95, 2006.

SMITHA, K. A.; AKHIL RAJA, K.; ARUN, K. M.; RAJESH, P. G.; THOMAS, B.; KAPILAMOORTHY, T. R.; KESAVADAS, C. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. **Neuroradiol J**, v. 30, n. 4, p. 305-317, Aug 2017.

SOKOLOV, A. A.; MIAL, R. C.; IVRY, R. B. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. **Trends in cognitive sciences**, v. 21, n. 5, p. 313-332, 2017.

SOLODKIN, A.; VAN HOESEN, G. W.; INSAUSTI, R. Entorhinal Cortex. In: (Ed.). **Reference Module in Biomedical Sciences**: Elsevier, 2014. ISBN 978-0-12-801238-3.

SPENCER, R. L.; CHUN, L. E.; HARTSOCK, M. J.; WOODRUFF, E. R. Glucocorticoid hormones are both a major circadian signal and major stress signal: How this shared signal contributes to a dynamic relationship between the circadian and stress systems. **Front Neuroendocrinol**, v. 49, p. 52-71, Apr 2018.

SPENCER, R. L.; DEAK, T. A users guide to HPA axis research. **Physiol Behav**, v. 178, p. 43-65, Sep 1 2017.

SPRUIT, M. A.; SILLEN, M. J.; GROENEN, M. T.; WOUTERS, E. F.; FRANSSEN, F. M. New normative values for handgrip strength: results from the UK Biobank. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 10, p. 775.e5-11, Oct 2013.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 2014.

STILLMAN, C. M.; COHEN, J.; LEHMAN, M. E.; ERICKSON, K. I. Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. **Front Hum Neurosci**, v. 10, p. 626, 2016.

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography of the human cerebellum. **Handb Clin Neurol**, v. 154, p. 59-70, 2018.

STULTS-KOLEHMAINEN, M. A.; SINHA, R. The Effects of Stress on Physical Activity and Exercise. **Sports Medicine**, v. 44, n. 1, p. 81-121, 2014/01/01 2014.

SULLIVAN, G. M.; FEINN, R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. **J Grad Med Educ**, v. 4, n. 3, p. 279-82, Sep 2012.

SUNG, N. S.; GORDON, J. I.; ROSE, G. D.; GETZOFF, E. D.; KRON, S. J.; MUMFORD, D.; ONUCHIC, J. N.; SCHERER, N. F.; SUMNERS, D. L.; KOPELL, N. J. Science education. Educating future scientists. **Science**, v. 301, n. 5639, p. 1485, Sep 12 2003.

SWIFT, D. L.; JOHANNSEN, N. M.; MYERS, V. H.; EARNEST, C. P.; SMITS, J. A.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. **PloS one**, v. 7, n. 8, p. e42785, 2012.

SZABO, A. N.; MCAULEY, E.; ERICKSON, K. I.; VOSS, M.; PRAKASH, R. S.; MAILEY, E. L.; WOJCICKI, T. R.; WHITE, S. M.; GOTHE, N.; OLSON, E. A.; KRAMER, A. F. Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. **Neuropsychology**, v. 25, n. 5, p. 545-53, Sep 2011.

SZUHANY, K. L.; BUGATTI, M.; OTTO, M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Psychiatric Research**, v. 60, p. 56-64, 1// 2015.

TANI, G. Atividade de pesquisa na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo: passado, presente e futuro. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 13, p. 20-35, 1999.

TARUMI, T.; ZHANG, R. The Role of Exercise-Induced Cardiovascular Adaptation in Brain Health. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 43, n. 4, p. 181-9, Oct 2015.

TEN BRINKE, L. F.; BOLANDZADEH, N.; NAGAMATSU, L. S.; HSU, C. L.; DAVIS, J. C.; MIRAN-KHAN, K.; LIU-AMBROSE, T. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. **Br J Sports Med**, v. 49, n. 4, p. 248-54, Feb 2015.

TIMOFEEVA, E.; HUANG, Q.; RICHARD, D. Effects of treadmill running on brain activation and the corticotropin-releasing hormone system. **Neuroendocrinology**, v. 77, n. 6, p. 388-405, Jun 2003.

TORASDOTTER, M.; METSIS, M.; HENRIKSSON, B. G.; WINBLAD, B.; MOHAMMED, A. H. Environmental enrichment results in higher levels of nerve growth factor mRNA in the rat visual cortex and hippocampus. **Behavioural brain research**, v. 93, n. 1, p. 83-90, 1998.

TREJO, J. L.; CARRO, E.; TORRES-ALEMAN, I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. **J Neurosci**, v. 21, n. 5, p. 1628-34, Mar 1 2001.

TUCKER-DROB, E. M. Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. **Dev Psychol**, v. 47, n. 2, p. 331-43, Mar 2011.

UGRINOWITSCH, C.; FELLINGHAM, G. W.; RICARD, M. D. Limitations of ordinary least squares models in analyzing repeated measures data. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 36, p. 2144-2148, 2004.

USAF. **Manual of directions and scoring**: Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office 1944.

VAN PRAAG, H.; CHRISTIE, B. R.; SEJNOWSKI, T. J.; GAGE, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 23, p. 13427-31, Nov 9 1999.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nat Neurosci**, v. 2, n. 3, p. 266-70, Mar 1999.

VAN PRAAG, H.; SCHINDER, A. F.; CHRISTIE, B. R.; TONI, N.; PALMER, T. D.; GAGE, F. H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. **Nature**, v. 415, n. 6875, p. 1030-4, Feb 28 2002.

VAN PRAAG, H.; SHUBERT, T.; ZHAO, C.; GAGE, F. H. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **J Neurosci**, v. 25, n. 38, p. 8680-5, Sep 21 2005.

VELDHUIJZEN, D. S.; KENEMANS, J. L.; VAN WIJCK, A. J.; OLIVIER, B.; KALKMAN, C. J.; VOLKERTS, E. R. Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. **Pain**, v. 121, n. 1-2, p. 60-8, Mar 2006.

VITAL, T. M.; STEIN, A. M.; DE MELO COELHO, F. G.; ARANTES, F. J.; TEODOROV, E.; SANTOS-GALDUROZ, R. F. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 59, n. 2, p. 234-9, Sep-Oct 2014.

VIVAR, C.; VAN PRAAG, H. Running Changes the Brain: the Long and the Short of It. **Physiology (Bethesda)**, v. 32, n. 6, p. 410-424, Nov 2017.

VOELCKER-REHAGE, C.; GODDE, B.; STAUDINGER, U. M. Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. **Eur J Neurosci**, v. 31, n. 1, p. 167-76, Jan 2010.

_____. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. **Front Hum Neurosci**, v. 5, p. 26, 2011.

VOELCKER-REHAGE, C.; NIEMANN, C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 37, n. 9 Pt B, p. 2268-95, Nov 2013.

VON BOHLEN, A.; VON BOHLEN, A. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. **Cell Tissue Res**, v. 373, n. 3, p. 729-741, Sep 2018.

VOSS; ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; CHADDOCK, L.; KIM, J. S.; ALVES, H.; SZABO, A.; PHILLIPS, S. M.; WÓJCICKI, T. R.; MAILEY, E. L.; OLSON, E. A.; GOTHE, N.; VIEIRA-POTTER, V. J.; MARTIN, S. A.; PENCE, B. D.; COOK, M. D.; WOODS, J. A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 28, p. 90-99, 2// 2013.

VOSS, M. W.; HEO, S.; PRAKASH, R. S.; ERICKSON, K. I.; ALVES, H.; CHADDOCK, L.; SZABO, A. N.; MAILEY, E. L.; WOJCICKI, T. R.; WHITE, S. M.; GOTHE, N.; MCAULEY, E.; SUTTON, B. P.; KRAMER, A. F. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. **Hum Brain Mapp**, v. 34, n. 11, p. 2972-85, Nov 2013.

VOSS, M. W.; NAGAMATSU, L. S.; LIU-AMBROSE, T.; KRAMER, A. F. Exercise, brain, and cognition across the life span. **J Appl Physiol (1985)**, v. 111, n. 5, p. 1505-13, Nov 2011.

VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S.; ERICKSON, K. I.; BASAK, C.; CHADDOCK, L.; KIM, J. S.; ALVES, H.; HEO, S.; SZABO, A. N.; WHITE, S. M.; WOJCICKI, T. R.; MAILEY, E. L.; GOTHE, N.; OLSON, E. A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. **Front Aging Neurosci**, v. 2, 2010.

VOSS, M. W.; WENG, T. B.; BURZYNSKA, A. Z.; WONG, C. N.; COOKE, G. E.; CLARK, R.; FANNING, J.; AWICK, E.; GOTHE, N. P.; OLSON, E. A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. **NeuroImage**, v. 131, p. 113-125, 2016/05/01/ 2016.

WAGNER, B. M.; COMPAS, B. E.; HOWELL, D. C. Daily and major life events: a test of an integrative model of psychosocial stress. **Am J Community Psychol**, v. 16, n. 2, p. 189-205, Apr 1988.

WALHOVD, K. B.; WESTERHAUSEN, R.; DE LANGE, A.-M. G.; BRÅTHEN, A. C. S.; GRYDELAND, H.; ENGVIG, A.; FJELL, A. M. Premises of plasticity — And the loneliness of the medial temporal lobe. **NeuroImage**, v. 131, p. 48-54, 2016/05/01/ 2016.

WEGNER, M.; HELMICH, I.; MACHADO, S.; NARDI, A. E.; ARIAS-CARRION, O.; BUDDE, H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 13, n. 6, p. 1002-14, 2014.

WEST, R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. **Psychol Bull**, v. 120, n. 2, p. 272-92, Sep 1996.

WHITEMAN, A. S.; YOUNG, D. E.; BUDSON, A. E.; STERN, C. E.; SCHON, K. Entorhinal volume, aerobic fitness, and recognition memory in healthy young adults: A voxel-based morphometry study. **Neuroimage**, v. 126, p. 229-38, Feb 01 2016.

WHO. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 2010.

WILLIAMS, L. R.; LEGGETT, R. W. Reference values for resting blood flow to organs of man. **Clin Phys Physiol Meas**, v. 10, n. 3, p. 187-217, Aug 1989.

WILLIAMSON, J. D.; ESPELAND, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; NEWMAN, A. B.; KING, A. C.; PAHOR, M.; GURALNIK, J. M.; PRUITT, L. A.; MILLER, M. E. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 6, p. 688-94, Jun 2009.

YAFFE, K.; FALVEY, C. M.; HOANG, T. Connections between sleep and cognition in older adults. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 10, p. 1017-28, Oct 2014.

YARROW, J. F.; WHITE, L. J.; MCCOY, S. C.; BORST, S. E. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). **Neuroscience Letters**, v. 479, n. 2, p. 161-165, 7/26/ 2010.

YOGEV-SELIGMANN, G.; HAUSDORFF, J. M.; GILADI, N. The role of executive function and attention in gait. **Mov Disord**, v. 23, n. 3, p. 329-42; quiz 472, Feb 15 2008.

YOUNG, D.; LAWLOR, P. A.; LEONE, P.; DRAGUNOW, M.; DURING, M. J. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. **Nature medicine**, v. 5, n. 4, p. 448-453, 1999.

YOUNG, J.; ANGEVAREN, M.; RUSTED, J.; TABET, N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. Cd005381, Apr 22 2015.

ZHAO, L.; MATLOFF, W.; NING, K.; KIM, H.; DINOV, I. D.; TOGA, A. W. Age-Related Differences in Brain Morphology and the Modifiers in Middle-Aged and Older Adults. **Cereb Cortex**, Dec 7 2018.

ZHOU, F. C.; WANG, Y. Y.; ZHENG, W.; ZHANG, Q.; UNGVARI, G. S.; NG, C. H.; ZHANG, J.; XIANG, Y. T. Prospective memory deficits in patients with depression: A meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 220, p. 79-85, Oct 1 2017.

ZHOU, M.; ZHANG, F.; ZHAO, L.; QIAN, J.; DONG, C. Entorhinal cortex: a good biomarker of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. **Rev Neurosci**, v. 27, n. 2, p. 185-95, Feb 2016.

ZHU, B.; DONG, Y.; XU, Z.; GOMPF, H. S.; WARD, S. A.; XUE, Z.; MIAO, C.; ZHANG, Y.; CHAMBERLIN, N. L.; XIE, Z. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. **Neurobiol Dis**, v. 48, n. 3, p. 348-55, Dec 2012.

ANEXOS

Anexo 1 – Carta convite participar da proposta

PROJETO EXERCÍCIO FÍSICO PARA PACIENTES DA UBS ARARIBA

São Paulo, xx de xxxx de 2017

Nome do paciente (xxx xxx xxx)

A UBS ARARIBA oferece a partir de julho um **programa de exercícios físicos** com duração de **3 meses** para 45 pacientes. Sua escolha foi através de **sorteio**, pois **não é** possível atender todos os pacientes que tem interesse.

Para participar desse projeto, compareça na UBS Arariba no dia xx às xxxxx.

Você assinará o termo de participação e receberá demais informações do projeto.

Caso não compareça nesta data, entenderemos que não há interesse em participar e um novo paciente será chamado para sua vaga.

Atenciosamente.

Projeto Exercício Físico para pacientes da UBS ARARIBA

Anexo 2 – Certificado de apreciação ética

**ESCOLA DE
EDUCAÇÃO FÍSICA
E ESPORTE**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

USP

Of. CEP/5716/EEFE/23092016

Senhora Pesquisadora

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em sua 133ª Reunião Ordinária, realizada em 22 de setembro de 2016, informa a aprovação do projeto intitulado "Exercício físico, cognição e neuroplasticidade".

Lembramos a importância de apresentar relatório parcial até abril/2017 e relatório final até setembro/2017.

Atenciosamente,

Edilamar M. Oliveira
Profa. Dra. Edilamar Menezes de Oliveira
Coordenadora do CEP

Ao
Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Carlos Ugrinowitsch
EEFE-USP

Av. Professor Mello Moraes, 65
CEP 05508-900 | São Paulo - SP | Brasil
55 11 3091-3077 | www.eefe.usp.br

Anexo 3 – Ficha de anamnese

Exercício, cognição e neuroplasticidade	
Ficha de anamnese	
01 - Identificação	Data: / /
Nome:	Prontuário:
Data de nascimento: / /	Profissão:
01 - Escolaridade (até que série estudou)	
☐ Não estudou - analfabeto ☐ Ensino fundamental --- Até que série: 1ª 2ª 3ª 4ª 5ª 6ª 7ª 8ª ☐ Ensino médio --- Até que ano: 1 2 3 ☐ Ensino superior --- ☐ Incompleto ☐ Completo	
Cor/raça: ☐ branca ☐ preta ☐ amarela ☐ indígena ☐ outra Qual _____	
Natural de:	
Estado civil:	Quanto tempo:
Informante (se não for o próprio usuário) Nome:	
Grau de parentesco:	Telefone:
02 - Histórico quanto a doenças	
Doença cardiovascular: ☐ Hipertensão ☐ Doença arterial coronária ☐ Insuficiência cardíaca	
☐ Histórico de AVE	
Doença respiratória: ☐ DPOC ☐ asma brônquica ☐ Fibrose cística	
Doença metabólica: ☐ Diabetes tipo 1 ☐ Diabetes tipo 2 ☐ Ovário policístico ☐ Hiperlipidemia ☐ Síndrome metabólica	
Doença neurológica: ☐ Demência ☐ Parkinson ☐ Alzheimer ☐ Esclerose múltipla	
Outra: _____	
03 - Uso de medicamentos contínuos:	
Doença cardiovascular ☐ Sim ☐ Não	Quais medicamentos _____
Doença respiratória ☐ Sim ☐ Não	Quais medicamentos _____
Doença metabólica ☐ Sim ☐ Não	Quais medicamentos _____
Doença neurológica ☐ Sim ☐ Não	Quais medicamentos _____
Outros: ☐ Sim ☐ Não	Quais medicamentos _____
04 - Álcool, cigarro e exercício	
Uso de cigarros ☐ Não ☐ sim Se sim, há quanto tempo _____	
Uso de álcool ☐ não ☐ sim Se sim, quantas vezes na semana _____	
Fez exercícios físicos sistematizados nos últimos 6 meses ☐ não ☐ sim	
Tem alguns impedimento para realizar ressonância magnética?	
Qual: _____	
As seguintes condições e materiais contra-indicam a realização da ressonância: Clipes de aneurisma; Implantes e aparelhos oculares (exceto lentes intra-oculares para catarata); Implantes otológicos cocleares; Marca-passo cardíaco; Fixadores ortopédicos externos.	
Avaliação/observação médica:	

Anexo 4 – Mini mental

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos. **Lembrança ou memória de evocação** – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos. **Linguagem** – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

Identificação do cliente

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____

Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ____/____/____ Avaliador: _____.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
Orientação Temporal Espacial 1. Qual é o (a) Dia da semana? _____ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada? _____ 1 2. Onde estamos? Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)? _____ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1	Linguagem 5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2 6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1 7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3 8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1 9. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1 10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1
Registros 1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3	
3. Atenção e cálculo Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5	
4. Lembranças (memória de evocação) Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3

Anexo 5 – RAVLT

RAVLT										
Nome:										
Idade:										
Data:										
Escolaridade										
	I	II	III	IV	V		I		EV I	EV 2
Lista A						Lista B		Lista A		
Tambor						Carteira		Tambor		
Cortina						Guarda		Cortina		
Sino						Ave		Sino		
Café						Sapato		Café		
Escola						Forno		Escola		
Pai						Montanha		Pai		
Lua						Óculos		Lua		
Jardim						Toalha		Jardim		
Chapéu						Nuvem		Chapéu		
Fazendeiro						Barco		Fazendeiro		
Nariz						Carneiro		Nariz		
Peru						Canhão		Peru		
Cor						Lápis		Cor		
Casa						Igreja		Casa		
Rio						Peixe		Rio		
	Sino	Lar	Toalha	Barco	Óculos					
	Janela	Peixe	Cortina	Estola	Bota					
	Chapéu	Lua	Flor	Pai	Sapato					
	Música	Pino	Cor	Água	Professor					
	Guarda	Rua	Carteira	Cantor	Forno					
	Nariz	Ave	Canhão	Bule	Ninho					
	Chuva	Montanha	Giz	Nuvem	Filho					
	Escola	Café	Igreja	Casa	Tambor					
	Papel	Asa	Peru	Feixe	Rapé					
	Lápis	Rio	Torno	Jardim	Carneiro					

Anexo 6 – Trail making test A

Anexo 6 – Trail making test B

Anexo 7 – Digit symbol substitution

Nome Paciente:

Idade:

Data Avaliação

Escolaridade:

Chave

(	÷	└	┐	├	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Anexo 8 – Stroop test

CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
HOJE	TUDO	NUNCA	CADA
NUNCA	CADA	TUDO	HOJE
TUDO	HOJE	CADA	NUNCA
CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
NUNCA	TUDO	CADA	HOJE

MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

Anexo 9 – MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira				Nome: _____		Data de nascimento: ____/____/____																			
				Escolaridade: _____		Data de avaliação: ____/____/____																			
				Sexo: _____		Idade: _____																			
VISUOESPACIAL / EXECUTIVA				Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)
☐ ☐ ☐		☐ ☐ ☐																			
				Contorno		Números																			
				Ponteiros		_ / 5																			
NOMEAÇÃO

[]				[]		[]																			
				_ / 3																					
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação	
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																				
1ª tentativa																									
2ª tentativa																									
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		_ / 2																			
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				_ / 1																			
		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto				_ / 3																			
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []		_ / 2																			
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)				_ / 1																			
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua				_ / 2																			
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	[]	[]	[]	[]	[]	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS									
Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																					
[]	[]	[]	[]	[]																					
OPCIONAL		Pista de categoria Pista de múltipla escolha																							
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade				_ / 6																			
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)				TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _ / 30																					

Anexo 10 - FAB

Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidamentar)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Anexo 11 – Valores custo da tarefa

Grupo	pré	pós	pré	pós			
	custo	palavras	custo	Números		delta custo palavras	Delta custo Números
BCM	6	10	23	12		3	-11
BCM	5	11	1	20		6	19
BCM	13	16	27	10		3	-17
BCM	18	15	19	5		-3	-14
BCM	34	19	29	18		-15	-10
BCM	35	29	30	30		-6	0
BCM	8	24	32	51		16	19
BCM	49	36	59	49		-12	-10
BCM	15	20	20	22		4	2
BCM	29	8	27	20		-21	-7
BCM	5	19	26	1		14	-25
BCM	3	3	1	2		0	0
BCM	63	17	59	14		-47	-45
BCM	18	8	15	0		-10	-15
BCM	3	24	9	52		21	43
ECM	4	11	17	17		7	0
ECM	38	41	35	34		4	-1
ECM	24	31	31	43		7	12
ECM	43	21	53	28		-22	-26
ECM						0	0
ECM	24	28	41	43		4	2
ECM	12	12	23	23		0	0
ECM	33	24	25	26		-9	2
ECM	9	7	25	2		-2	-23
ECM	4	7	16	9		3	-7
ECM	10	19	13	25		8	11
ECM	24	4	45	17		-20	-27
ECM	37	9	35	40		-28	5
ECMEG	8	9	18	7		1	-11
ECMEG	47	27	63	26		-21	-37
ECMEG	29	30	41	55		1	13
ECMEG	10	6	24	22		-4	-2
ECMEG	7	1	-5	4		-6	9
ECMEG	70	41	58	61		-28	3
ECMEG	9	19	18	39		9	21
ECMEG	21	11	38	6		-10	-31
ECMEG	29	5	59	60		-24	1
ECMEG	-4	7	-1	6		11	6
ECMEG	22	8	39	16		-14	-23
ECMEG	27	26	21	21		-1	0
ECMEG	14	4	26	16		-10	-10
ECMEG	0	16	9	19		16	11
grupo 1	20,23	17,10	25,2	20,5	grupo 1	-3,1	8,1
	18,23	8,74	16,7	18,0			
Grupo 2	21,72	17,65	30,1	25,6	Grupo 2	-4,1	12,4
	13,76	11,59	12,3	13,0			
Grupo 3	20,65	15,06	29,2	25,7	Grupo 3	-5,6	14,1

Anexo 12 – Planilha avaliação marcha

PROTOCOLOS Data: ____/____/20__

Nome: _____

Horário de início (momento que ligou os sensores): _____

RENOMEAR BIN NA SEQUÊNCIA:

EXEMPLOS: PD_WILSON_SINGLE_1_PRE

PD_WILSON_DTPALAVRAS_1_PRE

PD_WILSON_DTNUMEROS_1_PRE

OBSERVAÇÃO: MASTER PÉ DIREITO; SLAVE MARCADO MARROM PÉ ESQUERDO; SLAVE MARCADO AMARELO LOMBAR

*se possível contar o número de passos, de palavras, de acertos do cálculo, e se a coleta deu certo OK.

(1) PROT. SINGLE e DUAL TASK 15 metros

SINGLE – o mais rápido possível sem correr

• PRÉ-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P T n°2 P T n°3 P T

• PÓS-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P T n°2 P T n°3 P T

DUAL TASK – palavras que iniciam: L, U, Q

• PRÉ-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P PL T n°2 P PL T n°3 P PL T

• PÓS-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P PL T n°2 P PL T n°3 P PL T

DUAL TASK – subtração 3: 150, 281, 338

• PRÉ-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P A T n°2 P A T n°3 P A T

• PÓS-TESTE LINHA RETA 15 METROS

• n°1 P A T n°2 P A T n°3 P A T

OBSERVAÇÕES _____

Anexo 13 – erro da medida e coeficiente de variação

Variável	Erro Típico	CV (%)	Variável	Erro Típico	CV (%)	Variável	Erro Típico	CV (%)
3º Ventrículo (D)	0	3,5	Istmo Cingulado (D)	0,1	2,7	Plexo Coróide ILV (D)	0	4,4
3º Ventrículo (E)	0	5,2	Istmo Cingulado (E)	0,1	3,5	Plexo coroide ILV (E)	0	5,1
3º Ventrículo (T)	0	2,3	Istmo Cingulado (T)	0,1	2,5	Plexo Coroide ILV (T)	0,1	4,4
4º ventrículo (D)	0	2,5	Lingual (D)	0,2	2,4	Plexo coroide SLV (D)	0,1	1,5
4º ventrículo (E)	0	3,9	Lingual (E)	0,1	1,5	Plexo coroide SLV (E)	0,1	1,4
4º ventrículo (T)	0	2,9	Lingual (T)	0,3	1,6	Plexo coroide SLV (T)	0,1	1,1
5º ventrículo (D)	0	11,6	Lobo frontal (D)	1	1,1	Polo frontal (D)	0,2	7,6
5º ventrículo (E)	0	22,4	Lobo frontal (E)	0,8	1	Polo frontal (E)	0,1	4,5
5º ventrículo (T)	0	11,2	Lobo Frontal (T)	1,6	0,9	Polo frontal (T)	0,2	4,9
Amígdala (T)	0	1,5	Lobo Occipital (D)	0,3	1,1	Polo Temporal (D)	0,2	4,6
Amígdala (D)	0	2,5	Lobo occipital (E)	0,6	1,8	Polo temporal (E)	0,2	4,8
Amígdala (E)	0,1	3,4	Lobo Occipital (T)	0,8	1,3	Polo Temporal (T)	0,2	2,9
Caudado (D)	0	1,8	Lobo Parietal (D)	1,2	2,1	Premotor (D)	0,3	5,9
Caudado (E)	0	1,9	Lobo Parietal (E)	1,1	2	Premotor (E)	0,3	5,9
Caudado (T)	0,1	1,5	Lobo Parietal (T)	2	1,7	Premotor (T)	0,4	3,4

Cerebelo (D)	0,9	1,4	Lobo Temporal (D)	0,7	1	Putamen (D)	0,1	1,5
Cerebelo (E)	1	1,6	Lobo temporal (E)	1,2	1,9	Putamen (E)	0,1	1,3
Cerebelo (T)	1,8	1,4	Lobo Temporal (T)	1,7	1,3	Putamen (T)	0,1	1,2
Cérebro Inteiro (D)	3	0,5	Lobo Temporal Inferior (D)	0,4	4,5	Sensorial Primário (D)	0,2	2
Cérebro Inteiro (E)	3,5	0,6	Lobo Temporal Inferior (E)	0,4	4,4	Sensorial Primário (E)	0,5	4,1
Cérebro Inteiro (T)	5,6	0,5	Lobo Temporal Inferior (T)	0,5	2,5	Sensorial Primário (T)	0,6	2,8
Cingulado (D)	0,1	1,7	Motor Primário (D)	0,4	3,5	Substância branca cerebelar (D)	0,6	4,1
Cingulado (E)	0,2	2,4	Motor Primário (E)	0,5	4,1	Substância branca cerebelar (E)	0,6	4,1
Cingulado (T)	0,3	1,9	Motor Primário (T)	0,9	3,6	Substância branca Cerebelar (T)	1,1	3,8
Cingulado Anterior (D)	0,1	2,8	Núcleos Accumbens (D)	0	2,5	Substância Branca Cerebral (D)	1,9	0,8
Cingulado Anterior (E)	0	2,1	Núcleos Accumbens (E)	0	2,2	Substância Branca Cerebral (E)	1,3	0,6
Cingulado Anterior (T)	0,1	2,1	Núcleo Accumbens (T)	0	1,3	Substância Branca Cerebral (T)	2,8	0,6
Cingulado Anterior Caudal (D)	0,1	3,6	Occipital Lateral (D)	0,5	3,3	Substância Cinzenta Cerebelar (D)	0,5	1
Cingulado Anterior Caudal (E)	0	4,4	Occipital lateral (E)	0,5	3	Substância cinzenta cerebelar (E)	0,9	1,8
Cingulado Anterior Caudal (T)	0,1	3,4	Occipital Lateral (T)	0,9	3	Substância Cinzenta Cerebelar (T)	1,3	1,3
Cingulado Anterior Rostral (D)	0,1	4,9	Occipital Medial (D)	0,3	1,6	Substância Cinzenta Cortical (D)	1,6	0,6
Cingulado Anterior Rostral (E)	0	2,8	Occipital medial (E)	0,2	1,3	Substância Cinzenta Cortical (E)	2,1	0,8
Cingulado Anterior Rostral (T)	0,1	3,9	Occipital Medial (T)	0,4	1,2	Substância Cinzenta Cortical (T)	3,2	0,6
Cingulado Posterior (D)	0,1	4,8	Orbito frontal Lateral (D)	0,2	1,9	Sulco temporal superior posterior (E)	0	13,1

Cingulado Posterior (E)	0,1	3,4	Orbito frontal Lateral (E)	0,4	4,1	Sulco Temporal Superior Posterior (D)	0	6,2
Cingulado Posterior (T)	0,1	3,5	Orbito frontal Lateral (T)	0,5	2,6	Sulco Temporal Superior Posterior (T)	0	5,7
Corpos Calosos (D)	0	5,3	Orbito frontal Medial (D)	0,1	1,1	Supramarginal (D)	0,5	6,3
Corpos Calosos (E)	0	4,7	Orbito frontal Medial (E)	0,1	1,8	Supramarginal (E)	0,5	4,7
Corpos Calosos (T)	0,1	4,6	Orbito frontal Medial (T)	0,1	1	Supra marginal (T)	0,7	4,2
Córtex Entorrinal (D)	0,2	5,5	Pallidum (D)	0	5,3	Tálamo (D)	0,1	2
Córtex Entorrinal (E)	0,1	2,5	Pallidum (E)	0	6,9	Tálamo (E)	0,1	1,8
Córtex Entorrinal (T)	0,2	3,7	Pallidum (T)	0,1	5,7	Tálamo (T)	0,2	1,7
Cuneus (D)	0,4	6	Paracentral (D)	0,2	4,8	Temporal Médio (D)	0,4	2,8
Cuneus (E)	0,3	3,5	Paracentral (E)	0,2	4,1	Temporal Médio (E)	0,6	4,8
Cuneus (T)	0,5	4,1	Paracentral (T)	0,4	4,3	Temporal Médio (T)	0,6	2,1
Diencéfalo Ventral (D)	0,1	1,9	Parahipocampo (D)	0,1	1,9	Temporal Inferior (D)	0,8	2,5
Diencéfalo ventral (E)	0,1	2,5	Parahipocampo (E)	0,1	2,1	Temporal Inferior (E)	0,5	4,4
Diencéfalo Ventral (T)	0,1	2,1	Parahipocampo (T)	0,1	1,7	Temporal Inferior (T)	2,1	4,5
Frontal Inferior (D)	0,4	2,6	Parênquima Forebrain (D)	2,9	0,6	Temporal Superior (D)	0,3	2
Frontal Inferior (E)	0,5	3,9	Parênquima Forebrain (E)	2,6	0,5	Temporal Superior (E)	0,5	2,9
Frontal Inferior (T)	0,8	2,7	Parênquima Forebrain (T)	4,6	0,5	Temporal Superior (T)	0,5	1,8
Frontal Médio (D)	0,4	2,7	Parietal Inferior (D)	0,6	3,4	Temporal Transversal (D)	0	4,7
Frontal Médio (E)	0,5	3,9	Parietal Inferior (E)	0,9	6,6	Temporal Transversal (E)	0	3,1

Frontal Médio (T)	0,7	2,5	Parietal Inferior (T)	1	3,5	Temporal Transversal (T)	0	3
Frontal Médio anterior (D)	0,2	2,8	Parietal Medial (D)	0,1	1,5	Temporal Transversal + Superior Temporal (E)	0,4	2,7
Frontal Médio Anterior (E)	0,4	6,4	Parietal Medial (E)	0,2	1,6	Temporal Transversal + Temporal Superior (D)	0,3	2
Frontal Médio Anterior (T)	0,5	3,5	Parietal Medial (T)	0,3	1,3	Temporal Transversal + Temporal Superior (T)	0,5	1,7
Frontal Superior (D)	0,6	2,4	Parietal Superior (D)	0,7	5,4	Tronco encefálico (D)	0,1	0,8
Frontal Superior (E)	0,6	2,4	Parietal Superior (E)	0,3	2,8	Tronco encefálico (E)	0,2	1,4
Frontal Superior (T)	0,9	1,7	Parietal Superior (T)	0,8	3,4	Tronco encefálico (T)	0,2	0,7
Fusiforme (D)	0,5	3,8	Pars Opercularis (D)	0,2	3,2	Ventrículo (D)	0,3	1,8
Fusiforme (E)	0,3	3,3	Pars opercularis (E)	0,2	2,8	Ventrículo (E)	0,3	1,9
Fusiforme (T)	0,5	2	Pars Opercularis (T)	0,3	2,2	Ventrículo (T)	0,5	1,8
Gânglios da Base (D)	0,1	1,2	Pars Orbitalis (D)	0,2	3,2	Ventrículo Lateral Inferior (D)	0	4,1
Gânglios da Base (E)	0,1	1,2	Pars Orbitalis (E)	0,1	4	Ventrículo lateral inferior (E)	0	5,3
Gânglios da Base (T)	0,2	0,9	Pars Orbitalis (T)	0,2	2,9	Ventrículo Lateral Inferior (T)	0,1	4,5
Hipocampo (D)	0,1	1,8	Pars Triangularis (D)	0,2	4,5	Ventrículo Lateral Superior (D)	0,3	2
Hipocampo (E)	0,1	1,5	Pars Triangularis (E)	0,4	11,4	Ventrículo Lateral Superior (E)	0,2	1,8
Hipocampo (T)	0,1	1,4	Pars Triangularis (T)	0,6	6,5	Ventrículo Lateral Superior (T)	0,5	1,9
			Pericalcarine (D)	0,1	4,9	Volume intracraniano (D)	2,5	0,3

Pericalcarine (E)	0,1	5,9	Volume intracraniano (E)	2,6	0,3
Pericalcarine (T)	0,1	4,7	Volume intracraniano (T)	4,2	0,3

Erro típico (ET- cm3) e coeficiente de variação (CV - %) das variáveis volume encefálicos. Imagens obtidas por ressonância magnética e volumetria realizada pelo sistema Neuroquant. Variáveis em preto correspondem a medidas que variaram menos que o CV ou a medidas que o ET é menor que 0,1 - Ambas não foram consideradas para análise. Variáveis em verde, são as medidas consideradas para análise de efeito do treinamento.

Anexo 14 A – Estruturas não analisadas – Mudanças abaixo do CV

Estrutura		Δ % BCM	Δ % ECM	Δ %ECMEG	CV
1	Amygdala Left Side Volume	-1,3	3,0	-2,0	3,4
2	Amygdala Right Side Volume	-1,3	-0,7	-1,4	2,5
3	Anterior Middle Frontal Total Volume	-2,1	-1,0	-0,2	3,5
4	Anterior Middle Frontal Left Side Volume	-2,8	1,1	-1,7	6,4
5	Anterior Middle Frontal Right Side Volume	-1,4	-2,4	1,1	2,8
6	Posterior Superior Temporal Sulcus Total Volume	2,5	4,1	5,6	5,7
7	Posterior Superior Temporal Sulcus Left Side Volume	-2,0	3,8	2,6	13,1
8	Brainstem Total Volume	0,0	0,5	0,5	0,7
9	Brainstem Left Side Volume	0,7	0,9	1,2	1,4
10	Brainstem Right Side Volume	-0,5	0,3	0,0	0,8
11	Caudal Anterior Cingulate Total Volume	2,6	2,9	0,6	3,4
12	Caudal Anterior Cingulate Right Side Volume	1,1	2,1	0,1	3,6
13	Anterior Cingulate Total Volume	-0,9	1,0	-0,6	2,1
14	Anterior Cingulate Left Side Volume	1,3	1,1	0,2	2,1
15	Anterior Cingulate Right Side Volume	-2,3	1,0	-1,1	2,8
16	Cerebellar White Matter Left Side Volume	1,6	2,9	3,4	4,1
17	Cingulate Total Volume	-0,6	0,1	-0,9	1,9
18	Cingulate Left Side Volume	0,1	0,0	-0,5	2,4
19	Cingulate Right Side Volume	-1,2	0,2	-1,2	1,7
20	Corpus Callosum Total Volume	-0,1	2,4	-0,8	4,6
21	Corpus Callosum Left Side Volume	0,3	-0,1	3,1	4,7
22	Corpus Callosum Right Side Volume	-0,1	3,4	-2,4	5,3
23	Cuneus Total Volume	-2,4	-1,1	-2,0	4,1
24	Cuneus Left Side Volume	-1,1	-1,6	-2,5	3,5
25	Cuneus Right Side Volume	-3,8	-0,6	-1,2	6,0
26	Entorhinal Cortex Total Volume	-0,3	-1,4	2,8	3,7
27	Entorhinal Cortex Right Side Volume	-1,9	-1,7	1,8	5,5

28	5th Ventricle Total Volume	-0,1	-4,2	-2,6	11,2
29	5th Ventricle Left Side Volume	16,9	-12,3	9,6	22,4
30	5th Ventricle Right Side Volume	-1,4	-2,6	-2,6	11,6
31	4th Ventricle Total Volume	0,4	-0,8	-0,7	2,9
32	4th Ventricle Left Side Volume	1,8	-2,0	-0,7	3,9
33	4th Ventricle Right Side Volume	-0,6	0,3	-0,5	2,5
34	Frontal Pole Total Volume	-0,8	-4,7	-2,7	4,9
35	Frontal Pole Left Side Volume	0,3	-2,2	-2,6	4,5
36	Frontal Pole Right Side Volume	-1,5	-5,8	-2,7	7,6
37	Fusiform Total Volume	-1,1	1,4	1,0	2,0
38	Fusiform Left Side Volume	-0,9	2,2	1,2	3,3
39	Fusiform Right Side Volume	-1,3	0,9	0,9	3,8
40	Hippocampus Total Volume	-0,9	-1,4	-0,3	1,4
41	Hippocampus Left Side Volume	-1,5	-0,9	-0,4	1,5
42	ILV Choroid Plexus Total Volume	2,5	2,8	3,2	4,4
43	ILV Choroid Plexus Left Side Volume	2,8	2,1	5,6	5,1
44	ILV Choroid Plexus Right Side Volume	2,9	4,0	1,0	4,4
45	Inferior Frontal Total Volume	-0,2	0,0	-1,3	2,7
46	Inferior Frontal Left Side Volume	1,0	-1,1	-1,1	3,9
47	Inferior Frontal Right Side Volume	-1,1	1,0	-1,4	2,6
48	Inferior Lateral Ventricle Total Volume	2,5	3,3	2,6	4,5
49	Inferior Parietal Total Volume	-1,0	-1,6	-0,2	3,5
50	Inferior Parietal Left Side Volume	-1,4	3,2	0,5	6,6
51	Inferior Temporal Total Volume	-0,3	0,4	0,8	2,5
52	Inferior Temporal Left Side Volume	-0,5	1,6	-0,5	4,4
53	Inferior Temporal Right Side Volume	0,0	-0,8	2,1	4,5
54	Isthmus Cingulate Total Volume	-0,3	0,0	0,8	2,5
55	Isthmus Cingulate Left Side Volume	0,0	0,0	1,0	3,5
56	Isthmus Cingulate Right Side Volume	-0,5	-0,1	0,5	2,7
57	SLV Choroid Plexus Total Volume	0,3	-0,4	0,8	1,1
58	SLV Choroid Plexus Left Side Volume	0,6	0,1	1,3	1,4

59	SLV Choroid Plexus Right Side Volume	-0,1	-0,7	0,4	1,5
60	Lateral Occipital Total Volume	-0,4	-2,6	-2,0	3,0
61	Lateral Occipital Right Side Volume	-1,4	-2,0	-3,0	3,3
62	Lateral Orbitofrontal Total Volume	-2,5	-0,5	-1,2	2,6
63	Lateral Orbitofrontal Left Side Volume	-2,0	0,8	-0,4	4,1
64	Superior Lateral Ventricle Total Volume	0,1	-0,1	0,0	1,9
65	Superior Lateral Ventricle Left Side Volume	0,5	-0,2	0,4	1,8
66	Superior Lateral Ventricle Right Side Volume	-0,2	-0,1	-0,3	2,0
67	Lingual Total Volume	-0,7	1,0	1,2	1,6
68	Lingual Left Side Volume	-1,0	0,9	1,4	1,5
69	Lingual Right Side Volume	-0,4	1,0	1,0	2,4
70	Medial Occipital Total Volume	-1,1	0,1	0,0	1,2
71	Medial Occipital Left Side Volume	-0,9	-0,2	-0,2	1,3
72	Medial Occipital Right Side Volume	-1,4	0,4	0,3	1,6
73	Medial Orbitofrontal Left Side Volume	-1,1	-1,7	-0,6	1,8
74	Middle Frontal Total Volume	-2,5	-0,9	-0,7	2,5
75	Middle Frontal Left Side Volume	-3,1	-1,3	-1,3	3,9
76	Middle Frontal Right Side Volume	-2,1	-0,4	-0,2	2,7
77	Middle Temporal Total Volume	0,3	0,3	1,4	2,1
78	Middle Temporal Left Side Volume	-0,5	0,8	0,5	4,8
79	Middle Temporal Right Side Volume	1,1	0,0	2,5	2,8
80	Nucleus Accumbens Left Side Volume	-0,7	-1,2	0,0	2,2
81	Nucleus Accumbens Right Side Volume	0,1	-1,6	0,8	2,5
82	Occipital Lobe Total Volume	-0,7	-1,2	-0,9	1,3
83	Occipital Lobe Left Side Volume	-0,1	-1,7	-0,7	1,8
84	Pallidum Total Volume	-0,6	-4,0	-2,3	5,7
85	Pallidum Left Side Volume	-0,6	-3,7	-1,3	6,9
86	Pallidum Right Side Volume	-0,3	-4,0	-2,8	5,3
87	Paracentral Right Side Volume	-4,5	-1,9	-4,1	4,8
88	Parahippocampal Total Volume	-0,3	0,1	1,2	1,7
89	Parahippocampal Left Side Volume	-0,1	0,3	0,8	2,1

90	Parahippocampal Right Side Volume	-0,4	-0,1	1,6	1,9
91	Parietal Lobe Left Side Volume	-1,5	-1,4	-0,6	2,0
92	Pars Opercularis Total Volume	-0,6	1,0	-1,0	2,2
93	Pars Opercularis Left Side Volume	0,1	0,8	-1,5	2,8
94	Pars Opercularis Right Side Volume	-1,3	1,4	-0,1	3,2
95	Pars Orbitalis Total Volume	0,3	0,2	-2,5	2,9
96	Pars Orbitalis Right Side Volume	-0,5	-0,2	-1,0	3,2
97	Pars Triangularis Total Volume	0,0	-1,0	-0,7	6,5
98	Pars Triangularis Left Side Volume	2,4	-5,2	3,2	11,4
99	Pars Triangularis Right Side Volume	-1,2	2,3	-3,4	4,5
100	Pericalcarine Total Volume	1,7	0,5	3,4	4,7
101	Pericalcarine Left Side Volume	0,7	0,8	3,0	5,9
102	Pericalcarine Right Side Volume	2,7	0,6	3,9	4,9
103	Posterior Cingulate Total Volume	-0,7	-0,9	-3,4	3,5
104	Posterior Cingulate Right Side Volume	0,1	-0,9	-3,4	4,8
105	Premotor Total Volume	-2,9	-1,0	-1,5	3,4
106	Premotor Left Side Volume	-3,2	-4,4	-0,4	5,9
107	Premotor Right Side Volume	-2,7	3,0	-2,4	5,9
108	Primary Motor Total Volume	-2,1	-3,5	-2,7	3,6
109	Primary Motor Left Side Volume	-2,7	-2,5	-2,9	4,1
110	Primary Sensory Total Volume	-2,7	-2,6	-1,9	2,8
111	Rostral Anterior Cingulate Total Volume	-3,6	-0,5	-1,8	3,9
112	Rostral Anterior Cingulate Left Side Volume	-1,3	-1,1	-1,2	2,8
113	Superior Frontal Left Side Volume	-1,7	-2,2	-2,4	2,4
114	Superior Parietal Total Volume	-1,3	-2,4	-1,0	3,4
115	Superior Parietal Right Side Volume	-2,3	-0,8	-1,2	5,4
116	Superior Temporal Total Volume	-0,9	-0,5	0,3	1,8
117	Superior Temporal Left Side Volume	0,0	-0,2	0,9	2,9
118	Superior Temporal Right Side Volume	-1,7	-0,5	-0,3	2,0
119	Supramarginal Total Volume	-1,2	-0,3	0,2	4,2
120	Supramarginal Left Side Volume	-2,2	0,5	2,2	4,7

121	Supramarginal Right Side Volume	0,2	-1,2	-1,9	6,3
122	Temporal Lobe Total Volume	-0,7	0,1	0,8	1,3
123	Temporal Lobe Left Side Volume	-0,7	0,7	0,7	1,9
124	Temporal Lobe Right Side Volume	-0,7	-0,4	0,9	1,0
125	Temporal Pole Total Volume	-2,5	0,2	0,5	2,9
126	Temporal Pole Left Side Volume	-2,0	2,2	2,2	4,8
127	Temporal Pole Right Side Volume	-2,4	-1,2	-1,1	4,6
128	Thalamus Right Side Volume	-1,9	0,9	-1,4	2,0
129	3rd Ventricle Total Volume	-0,1	-0,5	-0,1	2,3
130	Ventricle Total Volume	0,3	0,0	0,1	1,8
131	Ventricle Left Side Volume	0,6	0,1	0,6	1,9
132	Ventricle Right Side Volume	0,0	-0,2	-0,3	1,8
133	Transverse Temporal Total Volume	-2,0	-0,1	0,2	3,0
134	Transverse Temporal Left Side Volume	-1,9	2,0	0,2	3,1
135	Transverse Temporal Right Side Volume	-2,1	-3,2	0,2	4,7
136	Transverse Temporal + Superior Temporal Total Volume	-1,0	-0,5	0,3	1,7
137	Transverse Temporal + Superior Temporal Left Side Volume	-0,1	-0,1	0,9	2,7
138	Transverse Temporal + Superior Temporal Right Side Volume	-1,7	-0,6	-0,3	2,0
139	Ventral Diencephalon Total Volume	0,0	-0,3	-0,2	2,1
140	Ventral Diencephalon Left Side Volume	0,3	-0,1	-0,9	2,5
141	Ventral Diencephalon Right Side Volume	-0,4	-0,6	0,5	1,9
142	Cerebral White Matter Right Side Volume	-0,8	0,1	-0,6	0,8
143	Cerebral WM Hypointensities* Total Volume	16,9	7,1	21,2	27,7

Anexo 14 B - Estruturas não analisadas – Mudanças menores que 0,1 cm³

	Estrutura	Δ %	Δ %	Δ	CV			
		BCM	ECM	%ECMEG		Δ cm ³ BCM	Δ cm ³ ECM	Δ cm ³ ECMEG
1	Amygdala Total Volume	-1,4	1,1	-1,8	1,5	-0,04	-0,01	-0,06
2	Posterior Superior Temporal Sulcus Right Side Volume	4,2	7,4	7,7	6,2	0,02	0,03	0,02
3	Caudal Anterior Cingulate Left Side Volume	5,0	4,6	2,1	4,4	0,05	0,04	0,01
4	Caudate Left Side Volume	-2,0	0,1	-0,6	1,9	-0,05	0,06	-0,02
5	Caudate Right Side Volume	-2,6	0,4	-0,6	1,8	-0,07	0,05	-0,02
6	Hippocampus Right Side Volume	-0,2	-2,0	-0,3	1,8	-0,01	-0,07	-0,01
7	Inferior Lateral Ventricle Left Side Volume	3,2	2,3	5,4	5,3	0,01	0,04	0,04
8	Inferior Lateral Ventricle Right Side Volume	2,4	4,8	0,2	4,1	0,01	0,03	0,01
9	Nucleus Accumbens Total Volume	-0,4	-1,4	0,2	1,3	-0,01	-0,02	0,00
10	Posterior Cingulate Left Side Volume	-1,2	-0,8	-3,5	3,4	-0,02	-0,02	-0,06
11	Putamen Left Side Volume	-1,1	-1,3	-1,4	1,3	-0,05	-0,08	-0,07
12	Putamen Right Side Volume	-1,5	-0,3	-1,7	1,5	-0,07	-0,03	-0,08
13	3rd Ventricle Left Side Volume	-3,6	8,6	0,2	5,2	-0,02	0,04	0,00
14	3rd Ventricle Right Side Volume	1,9	-4,0	0,1	3,5	0,00	0,00	0,00
15	Cerebral WM Hypointensities* Left Side Volume	0,5	24,4	6,2	50,3	0,00	0,08	0,03
16	Cerebral WM Hypointensities* Right Side Volume	9,6	24,4	22,8	20,5	0,07	-0,03	0,03

Anexo 14 C - Estruturas não analisadas – Mudanças abaixo do CV +1%

	Estrutura	Δ % BCM	Δ % ECM	Δ % ECMEG	CV	CV+1%
1	Basal Ganglia Total Volume	-1,5	-0,9	-1,2	0,9	1,9
2	Basal Ganglia Left Side Volume	-1,3	-1,1	-1,1	1,2	2,2
3	Basal Ganglia Right Side Volume	-1,7	-0,7	-1,4	1,2	2,2
4	Caudate Total Volume	-2,3	0,2	-0,6	1,5	2,5
5	Cerebellar Gray Matter Total Volume	-0,2	0,9	2,1	1,3	2,3
6	Cerebellar Gray Matter Left Side Volume	-0,4	1,4	2,1	1,8	2,8
7	Cerebellar White Matter Total Volume	2,3	4,0	4,2	3,8	4,8
8	Cerebellum Left Side Volume	0,0	1,7	2,3	1,6	2,6
9	Forebrain Parenchyma Total Volume	-1,2	-0,6	-0,8	0,5	1,5
10	Forebrain Parenchyma Left Side Volume	-1,2	-0,5	-0,8	0,5	1,5
11	Forebrain Parenchyma Right Side Volume	-1,1	-0,7	-0,8	0,6	1,6
12	Frontal Lobe Total Volume	-1,9	-1,8	-1,9	0,9	1,9
13	Frontal Lobe Left Side Volume	-1,9	-1,7	-1,8	1,0	2,0
14	Frontal Lobe Right Side Volume	-2,0	-1,9	-2,0	1,1	2,1
15	Cortical Gray Matter Total Volume	-1,3	-1,2	-0,8	0,6	1,6
16	Cortical Gray Matter Left Side Volume	-1,2	-1,0	-0,7	0,8	1,8
17	Cortical Gray Matter Right Side Volume	-1,4	-1,4	-1,0	0,6	1,6
18	Intracranial Volume Total Volume	-0,5	-0,4	-0,4	0,3	1,3
19	Intracranial Volume Left Side Volume	-0,5	-0,3	-0,3	0,3	1,3
20	Intracranial Volume Right Side Volume	-0,5	-0,4	-0,5	0,3	1,3
21	Lateral Occipital Left Side Volume	0,7	-3,2	-1,0	3,0	4,0
22	Medial Parietal Total Volume	-0,8	-2,0	-1,7	1,3	2,3
23	Medial Parietal Left Side Volume	-1,2	-1,8	-2,4	1,6	2,6
24	Medial Parietal Right Side Volume	-0,2	-2,1	-0,8	1,5	2,5
25	Occipital Lobe Right Side Volume	-1,3	-0,7	-1,1	1,1	2,1
26	Parietal Lobe Total Volume	-1,4	-1,8	-1,0	1,7	2,7

27	Parietal Lobe Right Side Volume	-1,3	-2,2	-1,3	2,1	3,1
28	Pars Orbitalis Left Side Volume	1,8	1,0	-4,2	4,0	5,0
29	Primary Motor Right Side Volume	-1,4	-4,4	-2,5	3,5	4,5
30	Primary Sensory Left Side Volume	-2,3	-4,6	-1,4	4,1	5,1
31	Putamen Total Volume	-1,3	-0,8	-1,5	1,2	2,2
32	Rostral Anterior Cingulate Right Side Volume	-5,0	-0,1	-2,1	4,9	5,9
33	Superior Frontal Total Volume	-1,6	-2,3	-2,6	1,7	2,7
34	Superior Frontal Right Side Volume	-1,6	-2,2	-2,7	2,4	3,4
35	Superior Parietal Left Side Volume	-0,4	-4,1	-0,6	2,8	3,8
36	Thalamus Total Volume	-1,9	0,2	-1,1	1,7	2,7
37	Thalamus Left Side Volume	-1,9	-0,4	-0,7	1,8	2,8
38	Cerebral White Matter Total Volume	-1,0	0,1	-0,8	0,6	1,6
39	Cerebral White Matter Left Side Volume	-1,2	0,1	-1,0	0,6	1,6
40	Whole Brain Total Volume	-1,0	-0,3	-0,4	0,5	1,5
41	Whole Brain Left Side Volume	-1,0	-0,2	-0,4	0,6	1,6
42	Whole Brain Right Side Volume	-0,9	-0,4	-0,4	0,5	1,5

Anexo 14D Estruturas não analisadas – Mudanças abaixo de 0,8 cm³

		Δ %	Δ %	Δ	Δ	Δ	Δ
		BCM	ECM	%ECMEG	absoluto BCM	absoluto ECM	absoluto ECMEG
Estrutura							
1	Inferior Parietal Right Side Volume	-0,5	-5,0	-0,4	-0,08	-0,81	-0,08
2	Lateral Orbitofrontal Right Side Volume	-3,0	-1,9	-2,0	-0,26	-0,09	-0,19
3	Medial Orbitofrontal Total Volume	-2,1	-2,1	-1,4	-0,24	-0,13	-0,16
4	Medial Orbitofrontal Right Side Volume	-2,8	-2,3	-1,7	-0,19	-0,12	-0,13
5	Paracentral Total Volume	-5,6	-2,3	-2,7	-0,53	-0,13	-0,23
6	Paracentral Left Side Volume	-6,6	-2,8	-1,3	-0,33	-0,10	-0,06
7	Primary Sensory Right Side Volume	-3,1	-0,2	-2,4	-0,33	0,07	-0,27

Anexo 15 – Coeficiente de variação das Medidas de interesse

Variável		CV	Erro típico
Expressão de neurotrofinas	BDNF (fabricante)	2 - 6%	
	BDNF (verificado)	3,1%	775 ng/ml
Funcionalidade	Força de preensão manual	6,9	1,13
	Sentar e levantar	6,6	1,0 repetição
	TUG	9,4	0,6 segundos
	TUGcog	12,6	1,0 segundos
	VO ² pico	3,8	1,0 mL/kg ⁻¹ /min ⁻¹
	Nº de passadas	3,2	0,36 passadas
Marcha tarefa simples	Tempo	7,36	0,69 segundos
	Cadência	7,4	10,5 passos/min
	Velocidade	6,9	0,1 m/s
	Comprimento do passo	2,9	0,04 metros
	Nº de passadas	8,0	0,95 passadas
Marcha tarefa dupla (palavras)	Tempo	7,1	0,8 segundos
	Palavras corretas	21,9	0,7 palavras
	Cadência	10	12,8 passos/min
	Velocidade	5,7	0,1 m/s
	Comprimento do passo	5,8	0,1 metros
Marcha tarefa dupla (cálculos)	Nº de passadas	6,3	0,8 passadas
	Tempo	7,5	0,9 segundos
	Palavras corretas	72,6	0,8 acertos
	Cadência	9,1	11,7 passos/min
	Velocidade	5,4	0,1 m/s
	Comprimento do passo	4,5	0,1 metros
	Nº de passadas		

Erro típico e coeficiente de variação (CV - %) das variáveis de interesse.

Anexo 16 – Resultados estudo prévio para determinar se a adição de complexidade motora em exercícios aeróbios com cargas semelhantes causava diferentes percepções do esforço

	ECM I	ECM II	ECM III	BCM	Valor p
PSE (imediatamente após)	13,4 ± 0,8	13,9 ± 1,5	13,8 ± 1,4	12,9 ± 1,2	0,40

Média ± desvio padrão da Percepção Subjetiva de Esforço aferida nos níveis I, II e III de elevada complexidade da tarefa motora e baixa complexidade da tarefa motora. * $p \leq 0,05$; diferença estatisticamente significativa.

Valor individual da Percepção Subjetiva de Esforço individual aferida no nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora.

	ECM I	ECM II	ECM III	BCM	Valor p
PSE após 30 minutos	13,1 ± 0,3	13,6 ± 1,2	13,5 ± 1,4	12,9 ± 1,2	0,53

Média ± desvio padrão da Percepção Subjetiva de Esforço aferida após 30 minutos do treino realizado nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora. * $p \leq 0,05$; diferença estatisticamente significativa.

Valor individual da Percepção Subjetiva de Esforço individual aferida após 30 minutos do treino realizado nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora.

	ECM I	ECM II	ECM III	BCM	Valor p
% FC máx.	80,4 ± 8,3	79,9 ± 4,6	80,7 ± 5,8	76,1 ± 7,1	0,47

Média ± desvio padrão do percentual da Frequência Cardíaca máxima (%FC máx.) alcançada nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora * $p \leq 0,05$; diferença estatisticamente significativa.

Valor individual do percentual da Frequência Cardíaca máxima (% FC máx.) individual alcançada nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora

	ECM I	ECM II	ECM III	BCM	Valor p
% VO ₂ pico	60,8 ± 7,4	64,3 ± 13,5	64,5 ± 12,7	63,8 ± 11,7	0,91

média ± desvio padrão do % do Consumo de Oxigênio de Pico (%VO₂pico) alcançada nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora. * p ≤ 0,05; diferença estatisticamente significativa.

Valor individual do % do Consumo de Oxigênio de Pico (%VO₂pico) individual alcançada nos níveis I, II e III de complexidade motora e baixa complexidade motora. * p ≤ 0,05; diferença estatisticamente significativa.

Anexo 17 – Matriz correlação dos Deltas das diferenças observadas em todas as variáveis aferidas.

	Volume cerebelar	Volume Cerebelar direito	Volume cerebelar esquerdo	Volume cerebelar substancia ci	Cortex entorrinal esquerdo	RAVLT A1	RAVLT soma	RAVLT EV1	RAVLT EV2	RAVLT int Proativa	RAVLT INT Retroativa	RAVLT Distratores	TMTA	TMTB	DSS	STROOP A	STROOP B	STROOP C	Moca Total	FAB total
Volume cerebelar		1,0	1,0	0,5	0,2	-0,2	-0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,2	-0,3	0,1	-0,1	-0,2
Volume Cerebelar direito	1,0		0,9	0,5	0,2	-0,2	-0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,0	-0,1	0,1	-0,2	-0,3	0,1	-0,1	-0,2
Volume cerebelar esquerdo	1,0	0,9		0,4	0,3	-0,3	-0,3	0,1	0,1	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,3	-0,3	0,1	-0,1	-0,2
Volume cerebelar substancia ci	0,5	0,5	0,4		0,0	-0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	-0,2	-0,2	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,1
Cortex entorrinal esquerdo	0,2	0,2	0,3	0,0		-0,2	0,0	-0,1	0,1	0,0	-0,3	-0,1	-0,1	0,3	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	-0,3
RAVLT A1	-0,2	-0,2	-0,3	-0,1	-0,2		0,4	-0,1	0,2	-0,5	-0,1	-0,1	-0,1	-0,4	0,4	0,0	-0,3	-0,3	0,0	0,3
RAVLT soma	-0,2	-0,1	-0,3	0,1	0,0	0,4		0,3	0,2	-0,3	0,0	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,0	-0,1	-0,2	0,0	0,1
RAVLT EV1	0,2	0,2	0,1	0,2	-0,1	-0,1	0,3		0,2	0,3	0,9	0,3	0,3	0,2	-0,3	-0,2	0,0	0,3	-0,2	0,0
RAVLT EV2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2		0,2	0,2	0,0	0,0	-0,1	0,2	-0,2	-0,1	0,0	0,1	0,0
RAVLT int Proativa	0,3	0,2	0,3	0,2	0,0	-0,5	-0,3	0,3	0,2		0,3	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,3	0,3	0,5	0,0	0,0
RAVLT INT Retroativa	0,2	0,2	0,1	0,2	-0,3	-0,1	0,0	0,9	0,2	0,3		0,4	0,4	0,0	-0,2	-0,3	-0,1	0,3	-0,1	0,0
RAVLT Distratores	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	0,3	0,0	-0,1	0,4		1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,4	0,1
TMTA	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	0,3	0,0	-0,1	0,4	1,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,4	0,1
TMTB	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,3	-0,4	0,0	0,2	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0		-0,2	0,1	0,0	0,2	0,1	-0,2
DSS	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,0	0,4	-0,1	-0,3	0,2	-0,1	-0,2	0,0	0,0	-0,2		-0,1	-0,2	0,0	0,0	0,1
STROOP A	-0,2	-0,2	-0,3	-0,2	0,2	0,0	0,0	-0,2	-0,2	-0,3	-0,3	0,0	0,0	0,1	-0,1		0,4	-0,2	-0,1	-0,1
STROOP B	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	0,0	-0,3	-0,1	0,0	-0,1	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0	-0,2	0,4		0,1	0,0	0,1
STROOP C	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,3	-0,2	0,3	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0	0,2	0,0	-0,2	0,1		0,0	0,2
Moca Total	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2	0,1	0,0	-0,1	-0,4	-0,4	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0		-0,1
FAB total	-0,2	-0,2	-0,2	0,1	-0,3	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	-0,2	0,1	-0,1	0,1	0,2	-0,1	
TUG	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,1	0,2	0,0	-0,1	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,5	0,1	0,0	0,0	0,1	-0,1
TUGCOG	-0,2	-0,2	-0,3	-0,1	0,0	0,3	0,4	0,0	0,0	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,1	-0,2	0,0	0,0	0,2
preensão manual	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2	-0,1	-0,2	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,1	0,0	-0,2
Sentar e levantar	-0,1	-0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1	-0,3	0,3	-0,2	-0,3	-0,1	-0,1	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,1
VO2 pico	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,3	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	-0,1	0,1
BDNF	0,2	0,3	0,0	0,1	-0,3	0,1	0,2	0,0	0,1	-0,1	0,0	0,1	0,1	-0,2	0,0	-0,1	-0,2	-0,4	-0,1	-0,2
Tarefa simples, nº de passadas	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,2	-0,1	-0,5	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0	-0,2
Tarefa dupla (palavras) nº de acertos	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0	-0,2	-0,5	-0,3	-0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1	-0,2
Tarefa dupla (números) nº de acertos	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,5	-0,2	-0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,0	0,1	0,0	-0,1	-0,1
Tarefa simples, tempo	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,4	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2	0,0	0,0	0,0	-0,2	0,0	-0,2
Tarefa dupla (palavras) tempo	0,1	0,1	0,1	0,0	-0,1	0,1	0,0	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,3	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,1	0,0
Tarefa dupla (números) tempo	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,2	-0,1	0,1	0,1
Tarefa simples, cadência	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	0,1	0,0	-0,1	0,2	0,4	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,0	0,2	-0,1	0,2
Tarefa dupla (palavras) cadência	-0,1	-0,2	-0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	-0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,0
Tarefa dupla (números) cadência	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,1
Tarefa simples velocidade	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	0,1	0,0	-0,1	0,2	0,4	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,0	0,2	-0,1	0,2
Tarefa dupla (palavras) velocidade	-0,1	-0,2	-0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	-0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,0
Tarefa dupla (números) velocidade	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,1
Tarefa simples comp. Passada	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0	-0,2	0,1	0,5	0,2	0,2	0,0	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2
Tarefa dupla (palavras) comp. Passada	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,1	0,0	0,2	0,4	0,3	0,2	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,2
Tarefa dupla (números) comp. Passada	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,2	0,0	0,0	0,2	0,5	0,2	0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,1	0,0	-0,1	0,1	0,1	0,1

	TUG	TUGCOG	preensão manual	Sentar e levantar	VO2	BDNF	Tarefa simples, nº de passadas	Tarefa dupla (palavras) nº de	Tarefa dupla (números) nº de p	Tarefa simples, tempo	Tarefa dupla (palavras) tempo	Tarefa dupla (números) tempo	Tarefa simples, cadência	Tarefa dupla (palavras) cadênc	Tarefa dupla (números) cadênci	Tarefa simples velocidade	Tarefa dupla (palavras) veloci	Tarefa dupla (números) velocid	Tarefa simples comp. Passada	Tarefa dupla (palavras) comp.	Tarefa dupla (números) comp
Volume cerebelar	0,0	-0,2	0,3	-0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2	0,0	-0,2	0,0
Volume Cerebelar direito	0,0	-0,2	0,3	-0,1	0,0	0,3	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,1	0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	-0,2	0,0
Volume cerebelar esquerdo	0,0	-0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	-0,2	0,0
Volume cerebelar substancia ci	-0,2	-0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	-0,1	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,1
Cortex entorrinal esquerdo	-0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	-0,3	0,1	0,1	0,2	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	-0,1	-0,2
RAVLT A1	0,2	0,3	-0,1	0,2	-0,3	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
RAVLT soma	0,0	0,4	-0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,2	-0,1	0,0	0,2	-0,2	0,0	0,0
RAVLT EV1	-0,1	0,0	0,1	-0,3	0,0	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
RAVLT EV2	0,1	0,0	0,1	0,3	0,1	0,1	-0,5	-0,5	-0,5	-0,4	-0,2	-0,3	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,5	0,4	0,5
RAVLT int Proativa	0,0	-0,2	0,0	-0,2	0,2	-0,1	-0,2	-0,3	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,2
RAVLT INT Retroativa	-0,1	-0,2	0,1	-0,3	0,0	0,0	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2	0,2	0,2
RAVLT Distratores	0,0	-0,1	0,1	-0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	-0,1	-0,2	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,1
TMTA	0,0	-0,1	0,1	-0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	-0,1	-0,2	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,1
TMTB	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,1	-0,2	0,2	0,1	0,1	-0,2	-0,3	-0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	-0,2	-0,1	0,0
DSS	0,5	0,0	-0,2	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
STROOP A	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0
STROOP B	0,0	-0,2	-0,1	0,0	0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	-0,1	-0,2	0,0	-0,1	-0,2	0,0	0,0	-0,1
STROOP C	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,1	-0,4	-0,1	-0,2	0,0	-0,2	-0,1	-0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
Moca Total	0,1	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,1	0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,1
FAB total	-0,1	0,2	-0,2	0,1	0,1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1	-0,2	0,0	0,1	0,2	0,0	-0,1	0,2	0,0	-0,1	0,2	0,2	0,1
TUG		0,2		0,1	0,0	0,2	-0,1	-0,3	-0,2	0,0	-0,2	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,0	0,1	-0,1	0,1	0,3	0,2
TUGCOG	0,2		-0,1	0,1	-0,1	0,0	-0,1	-0,2	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,1
preensão manual	0,0	-0,1		0,0	-0,3	-0,3	0,1	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0
Sentar e levantar	0,1	0,1	0,0		-0,1	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,2	0,1	0,0	-0,2	0,0	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
VO2 pico	0,0	-0,1	-0,3	-0,1		0,0	-0,2	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
BDNF	0,2	0,0	-0,3	-0,1	0,0		0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,0
Tarefa simples, nº de passadas	-0,1	-0,1	0,1	0,0	-0,2	0,0		0,7	0,7	0,6	0,2	0,4	-0,6	-0,2	-0,4	-0,6	-0,2	-0,4	-1,0	-0,7	-0,7
Tarefa dupla (palavras) nº de acertos	-0,3	-0,2	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,7		0,7	0,6	0,6	0,5	-0,6	-0,6	-0,4	-0,6	-0,6	-0,4	-0,7	-1,0	-0,7
Tarefa dupla (números) nº de acertos	-0,2	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,7	0,7		0,4	0,3	0,6	-0,4	-0,3	-0,5	-0,4	-0,3	-0,5	-0,7	-0,7	-1,0
Tarefa simples, tempo	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,2	0,6	0,6	0,4		0,7	0,5	-1,0	-0,7	-0,4	-1,0	-0,7	-0,4	-0,6	-0,6	-0,4
Tarefa dupla (palavras) tempo	-0,2	0,0	-0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	0,6	0,3	0,7		0,6	-0,7	-1,0	-0,5	-0,7	-1,0	-0,5	-0,3	-0,6	-0,4
Tarefa dupla (números) tempo	0,1	-0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,4	0,5	0,6	0,5	0,6		-0,5	-0,6	-1,0	-0,5	-0,6	-1,0	-0,4	-0,5	-0,6
Tarefa simples, cadência	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,2	-0,6	-0,6	-0,4	-1,0	-0,7	-0,5		0,7	0,4	1,0	0,7	0,4	0,7	0,6	0,4
Tarefa dupla (palavras) cadência	0,1	0,0	0,2	-0,2	0,0	-0,1	-0,2	-0,6	-0,3	-0,7	-1,0	-0,6	0,7		0,5	0,7	1,0	0,5	0,3	0,7	0,4
Tarefa dupla (números) cadência	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,4	-0,4	-0,5	-0,4	-0,5	-1,0	0,4	0,5		0,4	0,5	1,0	0,4	0,4	0,5
Tarefa simples velocidade	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	-0,2	-0,6	-0,6	-0,4	-1,0	-0,7	-0,5	1,0	0,7	0,4		0,7	0,4	0,7	0,6	0,4
Tarefa dupla (palavras) velocidade	0,1	0,0	0,2	-0,2	0,0	-0,1	-0,2	-0,6	-0,3	-0,7	-1,0	-0,6	0,7	1,0	0,5	0,7		0,5	0,3	0,7	0,4
Tarefa dupla (números) velocidade	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,4	-0,4	-0,5	-0,4	-0,5	-1,0	0,4	0,5	1,0	0,4	0,5		0,4	0,4	0,5
Tarefa simples comp. Passada	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	-1,0	-0,7	-0,7	-0,6	-0,3	-0,4	0,7	0,3	0,4	0,7	0,3	0,4		0,7	0,7
Tarefa dupla (palavras) comp. Passada	0,3	0,2	0,1	0,0	0,0	-0,1	-0,7	-1,0	-0,7	-0,6	-0,6	-0,5	0,6	0,7	0,4	0,6	0,7	0,4	0,7		0,7
Tarefa dupla (números) comp. Passada	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,7	-0,7	-1,0	-0,4	-0,4	-0,6	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,7	0,7	

Anexo 18 – Resultados individuais

Gráfico 26 – Tarefa simples comp. Passada

Tarefa dupla (palavras) comp. Passo

Tarefa dupla (cálculos) comp. Passo

Anexo 19 – Resultados memória todos os domínios

Desempenho no teste RAVLT (palavras corretas) em diferentes domínios [(A1; Soma A1 a A5; A6 (EV1); A7 (EV2); Interferência Próativa (B1-A1); Interferência retroativa (A6/A5); Distratores)] dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento; Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente maiores do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

	BCM (n=15)		ECM (n=13)		ECMEG (n=14)		Valor p		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	G.	T.	Int.
A1 (palavras)	4,1 ± 1,1	5,3 ± 1,5	4,8 ± 1,3	6,3 ± 1,8	4,4 ± 1,7	4,9 ± 1,3	0,15	0,01*	0,15
Soma A1 a A5 (palavras)	37,0 ± 7,1	43,8 ± 7,1	42,9 ± 6,7	49,5 ± 8,8	36,0 ± 6,6	40,6 ± 6,3	0,98		
A6 (EV1) (palavras)	7,4 ± 2,4	8,9 ± 2,6	8,1 ± 2,2	10,2 ± 3,1	6,6 ± 2,4	9,1 ± 2,1	0,30	0,01*	0,71
A7 (EV2) (palavras)	6,9 ± 2,1	8,5 ± 2,5	8,5 ± 1,9	10,3 ± 2,9	6,4 ± 1,9	8,5 ± 1,7	0,49		
Interferência Próativa (B1/A1)	1,04 ± 0,29	0,87 ± 0,30	1,15 ± 0,62	0,74 ± 0,34	0,89 ± 0,41	0,81 ± 0,23	0,51	0,01*	0,38
Interferência retroativa (A6/A5)	0,71 ± 0,22	0,77 ± 0,16	0,74 ± 0,13	0,83 ± 0,21	0,72 ± 0,20	0,87 ± 0,11	0,46	0,08	0,36
Distratores (palavras)	12,7 ± 1,4	13,8 ± 1,2	13,8 ± 2,4	13,5 ± 1,7	13,1 ± 1,6	13,5 ± 1,2	0,62	0,31	0,32

Tamanho do efeito para o questionário RAVLT dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados por desfechos de interesse sendo: A1 = memória imediata; soma A1-A5 = soma das condições A1, A2, A3, A4, e A5; A6; EV1 = Capacidade de aprendizagem; interferência proativa = B1/A1; interferência retroativa = A6/A5; distratores ou reconhecimento atrasado = número de acertos na lista com 50 palavras. Tamanho de efeito de magnitude média ($> 0,30$ / $< 0,80$) e Tamanho de efeito de magnitude grande ($> 0,80$).

Anexo 20 – Resultados MoCA todos os domínios

Desempenho no teste MoCA (pontos) em diferentes domínios [Visoespacial; Nomeação; Atenção; Linguagem; Abstração; Evocação tardia; Orientação; Total de pontos] dos grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG) nos momentos pré e pós treinamento; Significância dos efeitos principais de grupo (G.), tempo (T.) e interação. * valores pós treinamento significativamente maiores do que os valores pré treinamento ($p = 0,01$).

	BCM (n=15)		HCM (n=13)		HCMEG (n=14)		G.	T.	Int.
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
Visoespacial (pontos)	3,7 ± 1,2	3,5 ± 0,9	3,1 ± 1,2	3,8 ± 1,1	3,1 ± 1,4	3,0 ± 1,2	0,34	0,60	0,20
Nomeação (pontos)	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,6	2,5 ± 1,0	2,7 ± 0,6	2,4 ± 0,8	2,6 ± 0,9	0,79	0,15	0,81
Atenção (pontos)	4,1 ± 1,8	4,2 ± 1,6	4,5 ± 1,5	4,7 ± 1,8	4,0 ± 1,5	4,2 ± 0,9	0,62	0,46	0,95
Linguagem (pontos)	2,3 ± 0,7	1,8 ± 0,6	2,2 ± 1,0	2,5 ± 1,1	2,1 ± 0,7	2,4 ± 0,6	0,99	0,16	0,60
Abstração (pontos)	1,4 ± 0,8	1,8 ± 0,6	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,7	--	0,01	0,01
Evocação tardia (pontos)	0,8 ± 1,2	0,3 ± 0,5	1,0 ± 1,6	1,2 ± 1,2	0,6 ± 0,7	0,1 ± 0,3	0,08	0,07	0,17
Orientação (pontos)	5,5 ± 0,5	5,6 ± 0,5	5,6 ± 0,5	5,9 ± 0,3	5,4 ± 0,6	5,5 ± 1,3	0,24	0,39	0,80
Total (pontos)	21,5 ± 4,6	21,3 ± 2,8	21,2 ± 3,3	23,0 ± 3,4	19,9 ± 3,0	20,1 ± 2,5	0,19	0,20	0,23

Tamanho do efeito para o MoCA Teste. Grupos baixa complexidade motora (BCM), elevada complexidade motora (ECM) e elevada complexidade motora em exergames (ECMEG). Os dados são apresentados nos domínios: viso espacial, nomeação, atenção linguagem, abstração, evocação tardia e orientação. O desfecho total refere-se a soma dos domínios acima descrito. Tamanho de efeito de magnitude média ($/ > 0,30 / a / < 0,80 /$) e Tamanho de efeito de magnitude grande ($/ > 0,80 /$).