

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

MARIANA LUCIANO DE ALMEIDA

Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos

Ribeirão Preto  
2021

MARIANA LUCIANO DE ALMEIDA

Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos

Tese apresentada ao Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Linha de pesquisa: Fundamentos Teóricos e Filosóficos do Cuidar

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior

Ribeirão Preto  
2021

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.

Luciano de Almeida, Mariana

Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos. Ribeirão Preto, 2021.

105 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Carlos Roberto Bueno Júnior

1. Envelhecimento. 2. Prevenção. 3. Memória. 4. Exercício Físico. 5. Biomarcadores.

LUCIANO DE ALMEIDA, Mariana

Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos

Tese apresentada ao Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:     /     /

Presidente

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Comissão Julgadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho aos meus pais, fontes de toda minha inspiração como pessoa e profissional.

Aos meus avós, especialmente meu avô Francelino (em memória), que foi a pessoa que teve grande influência na minha escolha de tema de pesquisa durante minha trajetória acadêmica.

## **Agradecimentos**

À Deus e sua luz divina que iluminou meus passos durante essa trajetória de tantos desafios.

Aos meus pais e meu irmão, que me deram todo suporte possível e sempre me apoiaram na decisão pela carreira acadêmica.

Ao professor Carlos, que acreditou em mim e me deu todo suporte desde o momento que mandei o primeiro e-mail de contato. Obrigada pelas conversas não agendadas, que sempre perdiam o foco no meio do caminho, mas resolviam questões necessárias, e pela confiança, fator principal que me permitiu crescer tanto profissionalmente.

À professora Maria Glymour, orientadora do sanduíche, que é um exemplo de profissional e pessoa e me ensinou para além de Epidemiologia e Bioestatística.

À professora Maria Paula Foss, pelos ensinamentos, discussões e parceria incrível durante o doutorado.

Ao professor Vítor Tumas, que possibilitou uma das parcerias mais importantes do trabalho e me permitiu conhecer e aprender com pessoas e pesquisadoras excelentes.

À toda equipe de neuropsicólogos: Tâmara, Renan, Mônica, Lívia, Tais, Alice, Camila, Mirela e Karim.

À professora Luciane Alberici pela parceria e colaboração, cedendo seu laboratório para parte das análises do projeto.

À Aninha, pessoa admirável e profissional excelente que, com toda a experiência, me ensinou e ajudou nas análises por ELISA.

À Simone, nossa técnica do LAFEM, que sempre nos ajudou nos momentos de dúvidas e não permitiu que errássemos tanto na bancada.

Aos meus colegas do NESGEF, mestrandos, doutorandos e alunos de graduação que estiveram presentes nos treinamentos e coletas, que me ensinaram diariamente sobre Educação Física e Nutrição, e estiveram sempre abertos à troca de conhecimento.

Às grandes amigas que a USP me trouxe: Lais, Karine, Letícia, Guilherme, Andressa, Camila, Larissa e Rebecca. Pessoas incríveis que me mostraram diferentes realidades, que foram pacientes e amigas para todos os momentos.

Aos amigos, que mesmo distantes, foram fonte de apoio irrestrito: Virgínia, Fábio, Giovana, Kiane, Lívia e Noemi.

Aos funcionários da EEFERP por todo o suporte durante as coletas e pelas conversas de corredor.

Aos funcionários da EERP, especialmente à Flávia, que não mediu esforços para me ajudar.

Aos participantes da pesquisa pela confiança, dedicação e todo apoio durante e após o período de treinos.

Ao CNPq, CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

Muito obrigada!!

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

*O saber se aprende com os mestres. A sabedoria, só com o corriqueiro da vida.*

*Cora Coralina*

ALMEIDA ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos [tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2021.

## RESUMO

**Introdução:** O treino cognitivo em grupo e o treino multicomponente são estratégias de baixo custo que ainda não foram testadas em conjunto em populações sem comprometimento cognitivo. Ademais, ainda não foram testadas quanto ao efeito em biomarcadores no sangue para a doença de Alzheimer, sendo necessária uma abordagem mais completa nesse sentido. **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento cognitivo aliado ao exercício físico no desempenho cognitivo e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de pessoas com 50 a 80 anos, em associação a variantes genéticas da APOE e do BDNF. **Método:** Os participantes foram randomizados em quatro braços de intervenção: grupo treino cognitivo e exercício físico, grupo treino cognitivo, grupo exercício físico e grupo controle. Avaliações cognitivas, de sintomas depressivos e ansiosos, suporte social, qualidade de vida, capacidades físicas e coleta de sangue foram realizadas antes e depois de 12 semanas. O treino cognitivo teve duração de 12 semanas, e foi realizado uma vez por semana por 90 minutos. O treino de exercício físico foi realizado duas vezes na semana, cada sessão tinha duração de 90 minutos e também teve duração de 12 semanas. Os biomarcadores ADAM10, BACE1 e BDNF foram analisados por kit ELISA, e os polimorfismos foram genotipados por meio de PCR em tempo real. Para analisar estatisticamente o efeito dos treinamentos nas variáveis cognitivas e biopsicossociais foi utilizado Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma, pelo método de intenção de tratar. O efeito dos treinamentos nos níveis plasmáticos dos biomarcadores foi analisado por regressão linear múltipla, apenas com os participantes que realizaram ambas as avaliações. **Resultados:** Analisamos 113 participantes na primeira análise e 90 participantes na segunda. Os grupos apresentaram média de idade que variou entre 62.9 e 65.9 anos, maioria do sexo feminino, com média de escolaridade entre 10.8 e 13.5 anos de estudo. Os participantes do grupo de treino cognitivo apresentaram aumento na cognição global (AR: 7.49, IC95%: 1.03, 54.07,  $p < 0.05$ ). Houve aumento no domínio físico da qualidade de vida no grupo treinamento cognitivo e exercício físico (AR: 1.70, IC95%: 1.03, 2.80,  $p < 0.05$ ) e no grupo exercício físico (AR: 2.19, IC95%: 1.35, 3.57,  $p < 0.05$ ). Os participantes nos três braços de intervenção mostraram um aumento no domínio mental da qualidade de vida, quando comparados ao grupo controle. Não foi encontrado efeito grupo-tempo para as demais variáveis analisadas. Houve interação grupo-tempo para os níveis plasmáticos de ADAM10, com apenas o grupo treino cognitivo apresentando mudança ( $\beta = -2.99$ , IC95%: -5.43, -3.48,  $p = 0.016$ ), efeito do tempo nos níveis plasmáticos de BACE1 em todos os grupos ( $\beta = 4.37$ , IC95%: 1.31, 7.05,  $p = 0.005$ ), e nenhuma mudança nos níveis de BDNF foi encontrada. O polimorfismo da APOE mostrou efeito nos valores do Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey-cópia, e para o polimorfismo do BDNF não foram encontradas associações. **Conclusões:** Adultos e idosos que se envolvem em uma intervenção (treino cognitivo, exercício físico ou treino cognitivo e exercício físico combinados) para prevenir demência podem melhorar a qualidade de vida. Adultos e idosos que se envolvem em treino cognitivo com duração de 12 semanas, podem melhorar a cognição global. O treino cognitivo teve efeito nos níveis plasmáticos de ADAM10 nessa amostra.

**Palavras-chave:** Envelhecimento. Prevenção. Memória. Cognição. Exercício físico. Biomarcadores. Polimorfismos genéticos.



ALMEIDA ML. Effect of cognitive training combined with physical exercise on cognitive performance, biopsychosocial aspects and on blood biomarkers ADAM10, BACE1 and BDNF in adults and older adults: association with genetic polymorphisms [thesis]. Ribeirao Preto: University of São Paulo at Ribeirao Preto College of Nursing; 2021.

## ABSTRACT

**Introduction:** Group cognitive training and multicomponent training are low-cost strategies that have not yet been tested together in populations without cognitive impairment. Furthermore, they have not yet been tested for their effect on blood biomarkers for Alzheimer's disease, and a more complete approach is needed in this regard. **Objective:** To evaluate the effect of cognitive training combined with physical exercise on cognitive performance and blood biomarkers ADAM10, BACE1 and BDNF in people aged 50 to 80 years, in association with genetic variants of APOE and BDNF. **Method:** Participants were randomized into four intervention arms: cognitive training and exercise group, cognitive training group, physical exercise group and control group. Assessments of cognitive functions, depressive and anxiety symptoms, social support, quality of life, physical capacities and blood collection were performed before and after 12 weeks. Cognitive training lasted 12 weeks, and was performed once a week for 90 minutes. Physical exercise training was performed twice a week, each session lasted 90 minutes and also lasted 12 weeks. ADAM10, BACE1 and BDNF biomarkers were analyzed by an ELISA kit, and polymorphisms were genotyped using real-time PCR. To statistically analyze the effect of training on cognitive and biopsychosocial variables, Generalized Additive Models for Position, Scale and Shape were used, using the intention-to-treat method. The effect of training on plasma levels of biomarkers was analyzed by multiple linear regression, only with participants who performed both assessments. **Results:** We analyzed 113 participants in the first analysis and 90 participants in the second. The groups had a mean age that ranged between 62.9 and 65.9 years, mostly female, with a mean of schooling between 10.8 and 13.5 years of study. Participants in the cognitive training group showed an increase in global cognition (AR: 7.49, 95%CI: 1.03, 54.07,  $p < 0.05$ ). There was an increase in the physical domain of quality of life in the cognitive training and physical exercise group (AR: 1.70, 95%CI: 1.03, 2.80,  $p < 0.05$ ) and in the physical exercise group (AR: 2.19, 95%CI: 1.35, 3.57,  $p < 0.05$ ). Participants in the three intervention arms showed an increase in the mental domain of quality of life when compared to the control group. No group-time effect was found for the other analyzed variables. There was a group-time interaction for plasma levels of ADAM10, showing a change in the cognitive training group ( $\beta = -2.99$ , 95%CI: -5.43, -3.48,  $p = 0.016$ ), effect of time on plasma levels of BACE1 in all groups ( $\beta = 4.37$ , 95%CI: 1.31, 7.05,  $p = 0.005$ ), and no change in BDNF levels was found. The APOE polymorphism showed an effect on the values of the Rey Auditory Verbal Learning Test-copy, and no associations were found for the BDNF polymorphism. **Conclusions:** Adults and older adults who engage in an intervention to prevent dementia (cognitive training, physical exercise and the combination of both) can improve quality of life. Adults and older adults who engage in a cognitive training of 12 weeks can improve their global cognition. Cognitive training had an effect on plasma levels of ADAM10 in this sample.

**Keywords:** Aging. Prevention. Memory. Cognition. Physical exercise. Biomarkers. Genetic polymorphisms.

ALMEIDA ML. Efecto del entrenamiento cognitivo combinado con entrenamiento físico sobre el rendimiento cognitivo, aspectos biopsicosociales y biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 y BDNF en adultos y ancianos: asociación con polimorfismos genéticos [tesis]. Ribeirão Preto: Universidad de São Paulo en la Facultad de Enfermería de Ribeirão Preto; 2021.

## ABSTRACTO

**Introducción:** El entrenamiento cognitivo grupal y el entrenamiento multicomponente son estrategias de bajo costo que aún no se han probado juntas en poblaciones sin deterioro cognitivo. Además, aún no se ha probado su efecto sobre los biomarcadores sanguíneos para la enfermedad de Alzheimer, y se necesita un enfoque más completo a este respecto. **Objetivo:** Evaluar el efecto del entrenamiento cognitivo combinado con ejercicio físico sobre el rendimiento cognitivo y los biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 y BDNF en personas de 50 a 80 años, en asociación con variantes genéticas de APOE y BDNF. **Método:** Los participantes fueron asignados al azar en cuatro brazos de intervención: grupo de entrenamiento cognitivo y ejercicio, grupo de entrenamiento cognitivo, grupo de ejercicio físico y grupo de control. Se realizaron evaluaciones de síntomas cognitivos, depresivos y de ansiedad, apoyo social, calidad de vida, habilidades físicas y extracción de sangre antes y después de las 12 semanas. El entrenamiento cognitivo duró 12 semanas y se realizó una vez a la semana durante 90 minutos. El entrenamiento de ejercicio físico se realizó dos veces por semana, cada sesión duró 90 minutos y también duró 12 semanas. Los biomarcadores ADAM10, BACE1 y BDNF se analizaron mediante un kit ELISA y los polimorfismos se genotiparon mediante PCR en tiempo real. Para analizar estadísticamente el efecto del entrenamiento sobre las variables cognitivas y biopsicosociales, se utilizaron Modelos Aditivos Generalizados de Posición, Escala y Forma, utilizando el método de intención de tratar. El efecto del entrenamiento sobre los niveles plasmáticos de biomarcadores se analizó mediante regresión lineal múltiple, solo con los participantes que realizaron ambas evaluaciones. **Resultados:** Analizamos 113 participantes en el primer análisis y 90 participantes en el segundo. Los grupos tenían una edad media que osciló entre 62,9 y 65,9 años, en su mayoría mujeres, con una media de escolaridad entre 10,8 y 13,5 años de estudio. Los participantes en el grupo de entrenamiento cognitivo mostraron un aumento en la cognición global (AR: 7.49, IC95%: 1.03, 54.07,  $p < 0.05$ ). Hubo un aumento en el dominio físico de la calidad de vida en el grupo de entrenamiento cognitivo y ejercicio físico (AR: 1.70, IC95%: 1.03, 2.80,  $p < 0.05$ ) y en el grupo de ejercicio físico (AR: 2.19, IC95%: 1.35, 3.57,  $p < 0.05$ ). Los participantes de los tres brazos de intervención mostraron un aumento en el dominio mental de la calidad de vida en comparación con el grupo de control. No se encontró efecto de grupo-tiempo para las otras variables analizadas. Hubo una interacción grupo-tiempo para los niveles plasmáticos de ADAM10, que muestra un cambio en el grupo de entrenamiento cognitivo ( $\beta = -2,99$ , IC del 95%: -5,43, -3,48,  $p = 0,016$ ), el efecto del tiempo sobre los niveles plasmáticos de BACE1 en todos los grupos ( $\beta = 4,37$ , IC del 95%: 1,31, 7,05,  $p = 0,005$ ) y no se encontraron cambios en los niveles de BDNF. El polimorfismo APOE mostró un efecto sobre los valores de la copia de la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey, y no se encontraron asociaciones para el polimorfismo BDNF. **Conclusiones:** Los adultos y los adultos mayores que realizan una intervención para prevenir la demencia (entrenamiento cognitivo, ejercicio físico y la combinación de ambos) pueden mejorar la cognición global y la calidad de vida. Los adultos y los adultos mayores que participan en un entrenamiento cognitivo de 12 semanas pueden mejorar su cognición global. El entrenamiento cognitivo tuvo un efecto sobre los niveles plasmáticos de ADAM10 en esta muestra.

**Palabras clave:** Envejecimiento. Prevención. Memoria. Cognición. Ejercicio físico. Biomarcadores. Polimorfismos genéticos.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Possíveis mecanismos cerebrais para aumentar ou manter a reserva cognitiva e redução do risco de fatores de risco potencialmente modificáveis na demência	33
Figura 2	– Vias de processamento da proteína precursora amilóide (APP)	41
Figura 3	– Desenho experimental do estudo	45
Figura 4	– Fluxograma do estudo (primeira análise), baseado no modelo proposto pelo CONSORT	58
Figura 5	– Resultados dos modelos de regressão para o SF36-Domínio Físico (A) e SF36-Domínio Mental (B)	66
Figura 6	– Fluxograma do estudo (primeira análise), baseado no modelo proposto pelo CONSORT	68
Figura 7	– Resultados dos modelos de regressão para os níveis plasmáticos de ADAM10 (A), BACE1 (B) e BDNF (C)	72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características demográficas e de saúde de cada grupo antes das 12 semanas de intervenção, por média e desvio padrão, analisadas pelo método ITT	59
Tabela 2	– Avaliações cognitivas antes e depois das 12 semanas de intervenção por médias ajustadas e erro padrão para variáveis contínuas, e total de participantes divididos por categoria nas variáveis categóricas	60
Tabela 3	– Avaliação biopsicossocial antes e depois das 12 semanas de intervenção por médias ajustadas e erro padrão	62
Tabela 4	– Características demográficas e de saúde de cada grupo antes das 12 semanas de intervenção, por média e desvio padrão, porcentagem ou números inteiros	67
Tabela 5	– Avaliação cognitiva, nível de atividade física e análises bioquímicas antes e após 12 semanas, por médias ajustadas e erro padrão.	70

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	23
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	23
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	25
<b>3.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E ASPECTOS BIOPSISSOCIAIS</b> .....	25
<b>3.2 ENVELHECIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIAS</b> .....	26
<b>3.3 EXERCÍCIO FÍSICO E TREINO COGNITIVO NA PREVENÇÃO E     MANUTENÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO</b> .....	29
<b>3.4 INTERVENÇÕES COMBINADAS NA MANUTENÇÃO E PREVENÇÃO DO     DESEMPENHO COGNITIVO</b> .....	32
<b>3.5 FATORES GENÉTICOS E BIOMARCADORES NO SANGUE PARA A     DOENÇA DE ALZHEIMER</b> .....	35
<b>3.5.1 Apolipoproteína E – APOE</b> .....	35
<b>3.5.2 Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF</b> .....	37
<b>3.5.3 A disintegrin and metalloprotease 10 – ADAM10</b> .....	39
<b>3.5.4 Beta-site APP-cleaving enzyme 1 – BACE1</b> .....	41
<b>3. MÉTODOS</b> .....	44
<b>3.1 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	44
<b>3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO E CASUÍSTICA</b> .....	44
<b>3.3 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA</b> .....	46
<b>3.4 AVALIAÇÃO GERONTOLÓGICA</b> .....	46
<b>3.5 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA</b> .....	48
<b>3.6 TESTES MOTORES, VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E PRESSÃO     ARTERIAL</b> .....	49
<b>3.7 ANÁLISES DE MATERIAL BIOLÓGICO</b> .....	50
<b>3.7.1 Análises bioquímicas</b> .....	51
<b>3.7.2 Protocolo ELISA – ADAM10 e BACE1</b> .....	51
<b>3.7.3 Protocolo ELISA – BDNF</b> .....	51
<b>3.7.4 Extração de DNA e genotipagem</b> .....	52
<b>3.8 PROTOCOLOS DE TREINAMENTO</b> .....	52
<b>3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	54
<b>4. RESULTADOS</b> .....	57

<b>4.1 EFEITOS NA COGNIÇÃO, CAPACIDADES FÍSICAS E VARIÁVEIS PSICOSSOCIAIS.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2 EFEITOS BIOMARCADORES PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER E POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....</b>	<b>67</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>83</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>85</b>

# *Introdução*

---



## 1. INTRODUÇÃO

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e, no Brasil, isso se dá de forma bastante acelerada. A proporção do número de idosos passará de 12,6% em 2012, para 13,8% em 2020, e 33,7% em 2060 - crescimento expressivo considerando o aumento de mais de vinte pontos percentuais em mais de quarenta anos (BRASIL, 2018). De acordo com Camarano (2013) pode-se ter certeza de que haverá um crescimento acelerado da população idosa nos próximos 30 anos, e é possível que o Censo de 2030 encontre o número máximo de brasileiros que se pode vislumbrar, cerca de 208 milhões, dos quais 20% serão idosos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) até 2025, considerando a proporção mundial, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos. Uma grande conquista, pensando na longevidade da população, mas um desafio por ser um país de média renda que ainda não está preparado para essa mudança.

O envelhecimento deve ser entendido como um processo multidimensional, agregando fatores de ordem biológica, psicológica e social. Com a chegada da velhice ocorrem algumas transformações, como as mudanças nos papéis sociais, a angústia relacionada aos processos de prejuízos e declínios físicos, reflexões sobre a própria vida com a proximidade da morte, a baixa autoestima e perdas orgânicas e afetivas. Tais modificações podem ocasionar mudança de humor, gerando um quadro depressivo, diminuição da qualidade de vida e até o isolamento (DZIEHCIAŻ; FILIP, 2014).

A literatura traz que a inserção de idosos em atividades grupais propicia a redução de sentimentos negativos comuns a quem envelhece, além de ser um espaço de acolhimento, escuta e atenção (NOGUEIRA et al., 2013). Nos grupos os idosos podem sentir-se úteis, podendo acompanhar mudanças e criar o sentimento de pertencimento ativo na sociedade, além de poder criar novos laços de amizade e companheirismo naquele ambiente (BITTAR; LIMA, 2011).

Além disso é importante destacar que o processo de envelhecimento apresenta grande heterogeneidade, pois é influenciado por características que envolvem questões individuais e sociais, como o nível de escolaridade, estado geral de saúde, características genéticas, hábitos de vida (prática de exercício físico, atividades intelectuais e culturais), uso de medicamentos, participação em atividades sociais, entre outras. Tais características podem influenciar possíveis perdas ou benefícios durante a velhice (PARTRIDGE; DEELEN; SLAGBOOM, 2018).

Uma das áreas que vem sendo alvo de estudos atuais é o declínio cognitivo associado ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas, pois atingem funções de capacidade intelectual e causam impacto na vida diária do indivíduo e das pessoas que o cercam (LIVINGSTON et al., 2020; WYSS-CORAY, 2016).

Atualmente, a doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais prevalente no mundo, cerca de 55 milhões de pessoas estão com a doença, que é caracterizada inicialmente pela perda da memória recente. É uma doença devastadora e dispendiosa para famílias, para o Estado e à sociedade, devido seu impacto em vários setores (GAUTHIER et al., 2021). As pesquisas atuais vêm investindo em estratégias de saúde pública que possibilitem a prevenção de demências e melhora da saúde geral de idosos, estimulando a mudança nos hábitos de vida, o início da prática de atividade física e aumento de estímulos cognitivos (CASEMIRO et al., 2016; DE LA ROSA et al., 2020; KIVIPELTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018).

Estudos demonstram que a prática regular de atividade física produz benefícios à saúde, mas em alguns casos as evidências são maiores em idosos, pois os resultados relatados da inatividade física são mais comuns nesta faixa etária (AGGIO et al., 2020; BEAUCHAMP et al., 2018).

A prática de exercício físico pode ajudar a amenizar muitas das perdas comuns do processo de envelhecimento, como a diminuição da funcionalidade e a manutenção dos níveis cognitivos, além de promover melhora nos níveis de pressão arterial, glicemia, níveis de colesterol, entre outros benefícios (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Uma prática que vem sendo estudada como promissora para idosos é o exercício físico multicomponente, que engloba exercícios de resistência cardiorrespiratória, força, coordenação, equilíbrio e flexibilidade, e tem o potencial de afetar uma variedade de medidas de desempenho funcional comparado às práticas de exercício mais tradicionais (SUZUKI et al., 2013), pois pode atuar na prevenção da síndrome da fragilidade, na melhora da função física e cognitiva, emocional e de variáveis antropométricas (TARAZONA-SANTABALBINA et al., 2016).

O treino cognitivo também tem sido apontado como intervenção para prevenir declínio cognitivo e demências. Esse tipo de treino tem como objetivo atenuar possíveis déficits comumente observados no processo natural de envelhecimento, e até melhorar algumas funções cognitivas (REBOK et al., 2014; SISCO et al., 2013). O treino cognitivo é uma prática que vem sendo estudada há alguns anos (BALL et al., 2002; VERHAEGHEN; MARCOEN; GOOSSENS, 1992) e no Brasil está ganhando espaço, principalmente com foco na prevenção

e/ou tratamento de demências (CARVALHO; NERI; YASSUDA, 2010; CASEMIRO et al., 2016; IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012).

Estudos que testaram a combinação do treino cognitivo e do treino de exercício físico têm demonstrado bons resultados nas funções cognitivas, tanto para idosos com comprometimento cognitivo quanto para idosos saudáveis cognitivamente (GAVELIN et al., 2021). Porém, ainda não há consenso quanto a intensidade de cada tipo de prática e por quanto tempo ela deve ser treinada para que seja mantida a melhora conquistada com a prática. Além disso, pouco se sabe sobre resultados de treinamentos físicos que não sejam o aeróbico (caminhada, corrida ou natação) e resistido (musculação).

Além de entender as mudanças que os treinamentos podem proporcionar na cognição, avaliada por meio de instrumentos neuropsicológicos, e ainda, dos efeitos biopsicossociais, é cada vez mais evidenciada a necessidade de entender biologicamente estes resultados para confirmar se as mudanças são apenas clínicas ou acontecem de maneira sistêmica. A biologia molecular tem tido papel fundamental para a compreensão de desfechos em estudos observacionais e longitudinais em idosos saudáveis ou com transtornos cognitivos e demência, com foco em fatores genéticos e biomarcadores no sangue relacionados aos processos patológicos da DA (LIVINGSTON et al., 2020; MANZINE et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2015). A dosagem de proteínas e variantes genéticas relacionadas a transtornos cognitivos e a etiologia de demências são ferramentas que poderão ser utilizadas na prática clínica preventiva, diagnóstica e terapêutica.

Para o diagnóstico da DA, os exames de imagem como tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética por imagem, fazem parte da solicitação de exames para uma eliminar outras possibilidades de demência ou doenças neurodegenerativas, tumores cerebrais, acidente vascular cerebral, acúmulo anormal de proteínas e disfunções no fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral. Os biomarcadores no líquido cefalorraquidiano ou líquido foram incluídos nas recomendações de critério diagnóstico para comprometimento cognitivo leve e DA pela *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA). Contudo, a coleta de líquido é desconfortável para o paciente, invasiva e precisa de profissionais altamente qualificados para a realização correta do exame, e países de média e baixa renda, como o Brasil, ainda carecem dessa mão de obra especializada (MCKHANN et al., 2011; MOLINUEVO et al., 2018).

Embora muito se tenha avançado nos exames de diagnóstico por imagem e no líquido, esse tipo de tecnologia ainda é muito dispendioso, o que faz com que os biomarcadores no

sangue se tornem uma possibilidade mais viável, porém ainda é preciso avançar mais nos estudos da temática, principalmente no que diz respeito à padronização de técnicas e possíveis vieses hormonais, genéticos e metabólicos entre os participantes. Até o momento, não há biomarcador sanguíneo bem estabelecido para o diagnóstico de DA (MANZINE et al., 2020). Também, há escassez de trabalhos que utilizem biomarcadores sanguíneos em estudos que testem intervenções não farmacológicas com pessoas sem declínio cognitivo ou demência.

Revisões sistemáticas indicam que tanto o treinamento físico quanto o cognitivo podem gerar mudanças neurobiológicas positivas com potencial relevância terapêutica (FIRTH et al., 2018; VAN BALKOM et al., 2020). Até o momento, entende-se que o exercício físico e o treino cognitivo influenciam a plasticidade cerebral por caminhos complementares, sendo que o primeiro induz a respostas fisiológicas, por meio da regulação de neurotrofinas como o BDNF, que atuam na neurogênese; e o segundo facilitaria a neuroplasticidade por meio do desafio de novas atividades. É sugerido que as práticas de treinamentos ocorram num intervalo de tempo curto entre uma e outra para que os benefícios sejam potencializados (GAVELIN et al., 2021).

O estudo de diferentes abordagens para o melhor entendimento do efeito de intervenções na prevenção de demências associado à análise de variantes genéticas e biomarcadores sanguíneos figura-se como um caminho pertinente e mais esclarecedor por tratar-se de uma aproximação da avaliação em nível global, tanto pelo aspecto motor quanto cognitivo.

Estudos que promovam a associação entre polimorfismos genéticos e intervenções terapêuticas têm sido encontrados na área da atividade física, mas ainda não foram explorados com os treinos cognitivos. Além disso, não foi estudado até então o efeito dos treinamentos cognitivo e físico associados a polimorfismos genéticos, principalmente os que dizem respeito aos polimorfismos relacionados ao desempenho cognitivo e demências. Nesse sentido, é importante introduzir esse olhar nos estudos de saúde e envelhecimento, pois o conhecimento a respeito da associação treinamento físico, treinamento cognitivo e genética é precário.

Outro aspecto pouco investigado pelos estudos atuais são as intervenções multiprofissionais, que por meio da atuação de cada especialidade, é possível obter um resultado mais amplo e satisfatório aos participantes, inclusive em contexto de prevenção e promoção de saúde. Realizar intervenções com o olhar de uma Gerontóloga, de profissionais de Educação Física e a de Psicólogas figura-se como uma possibilidade inovadora nessa perspectiva. Esta prática vai ao encontro das políticas de atenção básica brasileiras e Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, que visam a integração de uma equipe multiprofissional

atuando da promoção e na prevenção de saúde da população (BACKES et al., 2014; BRASIL, 2000, 2006).

Pesquisadores no Brasil e no mundo tem voltado seu olhar e esforços para atuar em fatores relacionados à prevenção de demências. Dado que o envelhecimento populacional só tende a aumentar, e a idade é fator de risco principal para a DA, é necessário investigar as possibilidades não farmacológicas que podem ser inseridas no dia a dia de quem envelhece e que promovam, para além da diminuição do risco de DA, bem-estar e qualidade de vida.

# *Objetivos*

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito do treinamento cognitivo aliado ao exercício físico no desempenho cognitivo e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de pessoas com 50 a 80 anos, em associação a variantes genéticas da APOE e do BDNF.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analisar o efeito do treinamento cognitivo aliado ao exercício físico nas funções cognitivas de adultos e idosos, de acordo com a avaliação neuropsicológica;

2. Analisar efeito do treinamento cognitivo aliado ao exercício físico em aspectos biopsicossociais (capacidades físicas, níveis de ansiedade e depressão, suporte social e qualidade de vida);

3. Analisar o efeito do treinamento cognitivo aliado ao exercício físico nos níveis plasmáticos de ADAM10, BACE1 e BDNF em idosos cognitivamente saudáveis; e o efeito do treinamento nos grupos de intervenção de acordo com o polimorfismo do BDNF.

# *Revisão da literatura*

---



### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E ASPECTOS BIOPSIKOSSOCIAIS**

O envelhecimento populacional é um acontecimento em nível global. Devido aos processos de transição demográfica e epidemiológica estamos sendo contemplados com mais anos de vida, o que pode ser considerado uma das grandes conquistas da humanidade e ao mesmo tempo um desafio de mesma dimensão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Atualmente no Brasil temos cerca de 28 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, representando 13,4% da população total. A perspectiva para o ano de 2050 é de 40 milhões (BRASIL, 2018). Fazendo uma retrospectiva em números, em 1960 tínhamos 3 milhões, 15 anos depois alcançamos 7 milhões de idosos e entramos no século 21 com cerca de 14 milhões, o que representa um aumento de 500% em quarenta anos (VERAS; OLIVEIRA, 2018).

Levando em consideração toda a trajetória demográfica, entendemos que existe uma necessidade iminente do nosso país se atentar cada vez mais a essa nova parcela da população. Embora tenhamos avançado no quesito de políticas públicas, com a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa e o Estatuto do Idoso, é preciso que muito do que está escrito seja implementado de fato para que seja promovido um melhor sistema de saúde e assistência a quem envelhece no Brasil (BRASIL, 2018; VERAS; OLIVEIRA, 2018).

Tendo em vista o aumento do número de idosos no mundo e as especificidades do processo de envelhecimento, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio do Relatório de Base para a Década de Envelhecimento Saudável, traz que para que consigamos cada vez mais idosos ativos e saudáveis precisaremos investir em atividades que promovam melhora na funcionalidade e nos hábitos de vida para que aumente a qualidade de vida de quem envelhece, além de investir em estratégias de promoção de um curso de vida mais saudável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No processo de envelhecimento enfrentamos mudanças de ordem biológica, psicológica e social, que vão impactar na maneira que iremos vivenciar a velhice e enfrentar novos papéis característicos deste período da vida (GUEDES et al., 2017).

Com o envelhecimento acontecem mudanças na composição corporal, como o aumento no acúmulo de gordura na região central do corpo, principalmente nas pessoas do sexo feminino, a perda de massa muscular (sarcopenia) e a perda de massa óssea (dinapenia). Observamos também uma diminuição da elasticidade de nossas articulações de maneira geral, o que vai impactar nas atividades de vida diária e poderá limitar alguns movimentos. Também

podemos citar a diminuição do reflexo de sede, o ressecamento da pele e teorias a nível molecular, como a de encurtamento dos telômeros (MORAES; MORAES; LIMA, 2010; PARTRIDGE; DEELEN; SLAGBOOM, 2018).

Com o passar dos anos os idosos tendem a diminuir o seu ciclo social, pois passam a ser mais seletivos com relação a sua rede de suporte social, escolhendo apenas aqueles que trazem retornos positivos em sua vida (VALTORTA; HANRATTY, 2012). Além disso, após a aposentadoria o contato com os colegas de trabalho tende a diminuir, o que poderá proporcionar uma queda em sua rede de suporte social, colaborando para o isolamento na velhice (GUEDES et al., 2017). Um dos aspectos citados para um envelhecimento ativo e saudável é a participação social ativa por meio da inserção em grupos religiosos, de atividade física, voluntariado e até trabalho remunerado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Tais ações proporcionam um ambiente favorável a novas amizades e fortalecimento de redes sociais dos idosos, que pode favorecer uma melhor qualidade de vida e prevenir condições psiquiátricas como a ansiedade e a depressão (PINTO; NERI, 2017).

A depressão e a ansiedade têm atingido cada vez mais pessoas nos últimos anos, sendo uma boa parcela composta por pessoas de 60 anos ou mais. Tais condições têm sido alvo de estudos nos últimos anos devido à fenomenologia diferenciada em idosos, principalmente com relação à ansiedade (BALSAMO et al., 2018). Além disso, a ansiedade e a depressão têm sido relacionadas com a queixa de memória, podendo levar a um declínio cognitivo, tanto em idosos saudáveis quanto em idosos com demência em estágio leve (RIBEIRO et al., 2017). Acompanhados dessas desordens psiquiátricas, os idosos ainda enfrentam o envelhecimento cognitivo, que é fisiológico para todos os indivíduos e pode ser mais acentuado em uns do que outros, demonstrando decréscimo na memória e na velocidade de processamento, principalmente (LA RUE, 2010).

### **3.2 ENVELHECIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIAS**

A memória é uma das grandes preocupações de quem envelhece, pois existem muitos mitos negativos estabelecidos culturalmente sobre a condição da memória do indivíduo idoso. Sendo assim, muitos idosos relatam queixa de memória a partir de experiências que muitas vezes são comuns ao processo de envelhecimento. Essas queixas podem ser também um sinal de alerta, pois podem estar relacionadas a um episódio de declínio cognitivo ou ter alguma relação com sintomas ansiosos e depressivos (ALMEIDA et al., 2019a).

É comum que com o envelhecimento os idosos experimentem mudanças na memória, nas funções executivas, raciocínio, funções espaciais e de linguagem, e na atenção (IRWIN et al., 2018). As alterações podem ter início décadas antes do início da velhice. No estudo longitudinal de Karlamangla et al. (2017), realizado com mulheres com média de idade de 54 anos, observou-se que as participantes experimentaram um declínio médio na memória episódica verbal de 0.02 por ano, ou 2% da média do escore basal em 10 anos. Muitos estudos têm trazido a necessidade de estudar o envelhecimento cognitivo cada vez mais precocemente, uma vez que uma o declínio cognitivo subjetivo pode estar associado a um maior risco de declínio cognitivo objetivo no futuro (ÁVILA-VILLANUEVA; FERNÁNDEZ-BLÁZQUEZ, 2017; IRWIN et al., 2018). As funções executivas, por exemplo, são processadas no córtex pré-frontal, área em que o processo de desmielinização inicia mais precocemente - assim o que é regulado nessa área tende a declinar antes com o processo de envelhecimento (BALTES; LINDENBERGER, 1997; BLAZER; YAFFE; LIVERMAN, 2015).

O processamento espacial, relacionado à captação, armazenamento e utilização de informações espaciais visualmente percebidas para tarefas no dia a dia, também sofre diminuição durante o ciclo de vida, especialmente na velhice. Esta função é fundamental para a manutenção de um estilo de vida independente no envelhecimento, pois ela está associada à percepção de formas, confecção de desenhos, reconhecimento de objetos, compreensão de mapas e estabelecimento de rotas mentais (BIGELOW; AGRAWAL, 2015; NYBERG et al., 2020). No estudo que comparou idosos e jovens no desempenho da função visuoespacial demonstrou-se que os idosos precisam de mais tempo para realizar as tarefas que requerem uma boa compreensão da informação espacial (DE BRUIN et al., 2016).

Com relação à atenção, uma das funções mais importantes no processo de memorização, ainda existem controvérsias quanto ao seu declínio, pois cada tipo de atenção apresenta resultados diferentes. McDowd e Shaw (2000) demonstraram que a atenção seletiva declina com o envelhecimento, porém Hugenschmidt et al. (2009) sugerem que essa redução se deve ao aumento da distração em outros sentidos, e não apenas ao declínio das habilidades de atenção. A atenção dividida tem demonstrado maior congruência nos resultados de estudos com relação ao seu declínio após os 60 anos (GLISKY, 2007; TSANG; SHANER, 1998). Em uma revisão foi observado que os estudos ainda não encontraram consenso com relação ao declínio da atenção sustentada no processo de envelhecimento, precisando de mais evidências (STAUB et al., 2013).

A linguagem é uma das funções cognitivas que tende a ficar mais preservada com o processo de envelhecimento, muito provavelmente por conta da reserva cognitiva (GONZALEZ-BURGOS; BARROSO; FERREIRA, 2020). Porém, estudos têm trazido que a linguagem tende a apresentar déficits na medida em que a idade avança e quando mais funções cognitivas começam a falhar, sendo ela uma função que depende de um bom processamento da atenção, da velocidade de processamento, memória operacional e funções executivas (SHAFTO; TYLER, 2014).

O declínio cognitivo patológico vem acompanhado de disfunções nas atividades de vida diária, ou seja, atingem a independência funcional do indivíduo. Geralmente é nesse momento que a família e o idoso começam a notar os sinais que podem indicar demência (CROUS-BOU et al., 2017).

O tipo de demência que mais acomete a população idosa no mundo é a demência da doença de Alzheimer (DA). Estima-se que cerca de 55 milhões de pessoas tenham demência no mundo, e há a expectativa que esse número dobre a cada vinte anos, pelo menos até o ano de 2050 (GAUTHIER et al., 2021). No Brasil, projeções indicam que entre os anos de 2010 e 2020 a porcentagem de pessoas com demência irá de 7,6% para 7,9% na população com mais de 65 anos, indicando que a cada ano teremos 55 mil novos casos, sendo cerca de 1 milhão de casos em 2010 (FERRETTI et al., 2018).

Além de atingir muitas pessoas, a DA é uma doença dispendiosa. O impacto econômico global em 2010 foi de \$600 milhões de dólares e \$818 em 2015 (WINBLAD et al., 2016). Ferretti et al. (2018) estimaram que o custo direto mensal com demência no Brasil é de \$1405,72 dólares, sendo \$562,09 dólares para cuidados diretos (medicamentos, consultas, etc.) acrescido de \$843,63 dólares com custos indiretos, geralmente relacionados à saúde dos cuidadores. E os custos sociais dos cuidados aumentam com a gravidade da doença, principalmente por conta da institucionalização dos doentes.

Um dos primeiros sinais que a pessoa com Alzheimer apresenta é a perda de memória recente, que muitas vezes é confundida com uma manifestação natural da velhice. Por ser uma doença de início insidioso, os pacientes e/ou familiares tendem a buscar os serviços de saúde quando ela já avançou, o que promove um tratamento tardio. A DA possui três fases características (leve, moderada e avançada), conforme a doença avança o idoso pode piorar seu quadro comportamental, o que leva à sobrecarga de seus cuidadores e culmina muitas vezes em uma internação, gerando uma despesa considerável àquela família e um desgaste psicológico

imensurável que se acumula ao longo da progressão da doença (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020).

A DA é caracterizada etiologicamente pela evidência de acúmulo das proteínas  $\beta$ -amiloide e tau, formando placas de amiloide e emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral, extra e intracelularmente, respectivamente (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019). Junto a essa possível causa, evidências mais atuais têm sugerido que a DA é uma doença de múltiplas causas - entre elas estão doenças crônicas, obesidade, inatividade física e mental, depressão, hábito de fumar e ter uma dieta não adequada. Tais fatores são considerados modificáveis e podem ser trabalhados de maneira preventiva, podendo ser largamente explorados em estudos com uma população saudável cognitivamente (MUKADAM et al., 2019).

### **3.3 EXERCÍCIO FÍSICO E TREINO COGNITIVO NA PREVENÇÃO E MANUTENÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO**

A literatura tem trazido propostas de intervenção para minimizar declínios relacionados ao processo de envelhecimento e que potencialmente poderiam atuar na prevenção de demências, como a prática regular de exercícios físicos e o treino cognitivo (KIVIPELTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018).

O exercício físico se refere a uma atividade planejada, estruturada e programada que, por meio da repetição de movimentos, pode promover ou manter os níveis de aptidão física (CHODZKO-ZAJKO et al., 2009). O *American College of Sports Medicine* traz como recomendação a prática de atividade física para idosos de 150-300 minutos por semana em uma intensidade moderada a intensa, para que sejam promovidos benefícios para a saúde. Este mesmo órgão recomenda que as atividades realizadas sejam capazes de manter ou promover melhora em capacidades aeróbias, de força, flexibilidade e equilíbrio, pensando na manutenção da funcionalidade dos indivíduos e na diminuição do risco de quedas, comuns nessa faixa etária (CHODZKO-ZAJKO et al., 2009).

Evidências sugerem que o exercício físico promove benefícios na saúde cerebral (PHILLIPS et al., 2014). Estudos com modelos animais e humanos demonstraram os efeitos do exercício físico na angiogênese, neurogênese, suprarregulação de moléculas neuroprotetivas, bem como no volume cerebral e na estrutura funcional. Com relação às funções cognitivas, especificamente, as evidências demonstram resultados positivos, sendo o exercício físico capaz

de não só melhorar o desempenho cognitivo, mas de retardar a progressão de um comprometimento cognitivo (BLONDELL; HAMMERSLEY-MATHER; VEERMAN, 2014).

Embora existam evidências sobre o papel positivo do exercício físico na cognição, não há consenso em qual tipo de treinamento seja o mais eficiente para este fim (GAVELIN et al., 2021). É importante salientar alguns conceitos-chave na prescrição de exercício físico que são fundamentais para a análise de treinamentos, como a intensidade, a frequência, tempo e o volume. O primeiro refere-se ao nível de cansaço durante a prática, e pode ser analisado pela frequência cardíaca ou repetições máximas; a frequência de treinamento refere-se a quantas vezes o exercício é praticado por semana; o tempo é a quantidade de duração do treino (em minutos); e o volume é a combinação entre a frequência e o tempo. Uma prescrição incorreta pode influenciar nos resultados atingidos com a prática (NAGAMATSU et al., 2014).

Compreendendo que no envelhecimento o mais importante é manter a capacidade funcional do indivíduo, o treino multicomponente apresenta-se como uma escolha interessante tanto para a manutenção das funções motoras quanto das cognitivas (BOA SORTE SILVA; GILL; PETRELLA, 2020; BOUAZIZ et al., 2016).

O treino multicomponente é um tipo de treino que trabalha três ou mais capacidades físicas em uma sessão de treino, incluindo força muscular, equilíbrio, flexibilidade, agilidade e capacidade cardiorrespiratória (SOBRINHO et al., 2021; TRAPÉ et al., 2017). Evidências de uma revisão sistemática sobre os efeitos deste treinamento em idosos demonstram que o treino multicomponente pode minimizar os efeitos fisiológicos de um estilo de vida sedentário, reduzindo o desenvolvimento e a progressão de doenças crônicas e condições incapacitantes (BOUAZIZ et al., 2016).

Vaughan et al. (2014) realizaram uma intervenção de 16 semanas com o treino multicomponente em idosas sem transtorno cognitivo com idade entre 65-75 anos com o objetivo de testar o efeito do treino em variáveis cognitivas, motoras e o nível de BDNF. Após as semanas de treinamento, comparando com o grupo controle, houve melhora significativa nas funções executivas, fluência verbal, agilidade e equilíbrio, capacidade cardiovascular, força de membros inferiores e nos níveis de BDNF. Tais resultados demonstraram que o treino multicomponente promoveu uma melhora global na funcionalidade dos indivíduos e em níveis moleculares.

Outro tipo de treinamento que vem demonstrando eficiência na manutenção e melhora do desempenho cognitivo de adultos e idosos é o treino cognitivo, que pode ser definido como uma prática guiada por meio de um conjunto de tarefas relacionadas à memória, atenção e outras

funções cognitivas. O treino acontece por meio de exercícios repetitivos para uma determinada função ou para mais de uma, em uma mesma sessão, podendo ser individual ou em grupo. Essa prática baseia-se na ideia de que o cérebro pode melhorar com o treino, levando em consideração o princípio da plasticidade cerebral. Além disso, o treino deve ser estruturado pensando em progressão de complexidade das tarefas, para que o indivíduo se sinta motivado e estimulado a superar seus limites (SIMON et al., 2020).

Em comparação com o treino de exercício físico, o treino cognitivo ainda não possui a dose/frequência mais adequada para determinar a prescrição ideal. Também é importante esclarecer com relação à terminologia, pois termos como estimulação cognitiva ou reabilitação cognitiva aparecem como sinônimos de treino cognitivo, quando na realidade, respectivamente, um se refere a atividades-alvo focando em uma função cognitiva ou social, e o outro está direcionado a trabalhar com uma necessidade específica, que precisa ser reabilitada, muitas vezes focada nas atividades de vida diária. Essa distinção entre termos é fundamental, pois cada um preza um tipo de tratamento e mecanismo de ação implementado pelo terapeuta (SIMON et al., 2020). Os estudos publicados até o momento apresentam, em sua maioria, uma casuística pequena, nem sempre randomizada e com pouca semelhança entre os protocolos de treino (JOUBERT; CHAINAY, 2018), o que dificulta comprovações concretas de benefícios do treino cognitivo e o uso desses achados para justificar a inclusão desse tipo de treinamento em projetos públicos que beneficiem a população que envelhece.

Um dos estudos mais citados atualmente é o *Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) study*, que é o maior ensaio randomizado de treino cognitivo com idosos saudáveis (BALL et al., 2002). Foram participantes desse estudo 2832 idosos (65-94 anos) estadunidenses, cognitivamente saudáveis e sem comprometimento da capacidade funcional. Os idosos foram divididos em quatro grupos de treino: treino de memória, treino de raciocínio, treino de velocidade de processamento e grupo controle. A amostra total foi dividida em pequenos grupos, que fizeram dez sessões com duração de 60 a 75 minutos cada, por cinco ou seis semanas no total. Onze meses após, os três grupos de intervenção receberam mais quatro sessões de treino. Todos os treinos promoveram melhora na função cognitiva específica logo após o treinamento, e o grupo que demonstrou mais resultados foi o que treinou a velocidade de processamento, tendo 87% dos avaliados apresentado melhora significativa. Após a segunda parte do estudo foi possível observar melhora nos grupos de velocidade de processamento e raciocínio, resultado que se manteve após dois anos (REBOK et al., 2014).

Resultados do ACTIVE ainda foram observados após dez anos. Os grupos velocidade de processamento e raciocínio mantiveram o ganho do treino por dez anos, e todos os grupos demonstraram melhora nas atividades instrumentais de vida diária, dado que não havia sido encontrado no primeiro estudo (REBOK et al., 2014). Tais resultados demonstram que mesmo tendo sido uma intervenção relativamente curta, foi possível promover resultados benéficos àquela população ao longo de muitos anos.

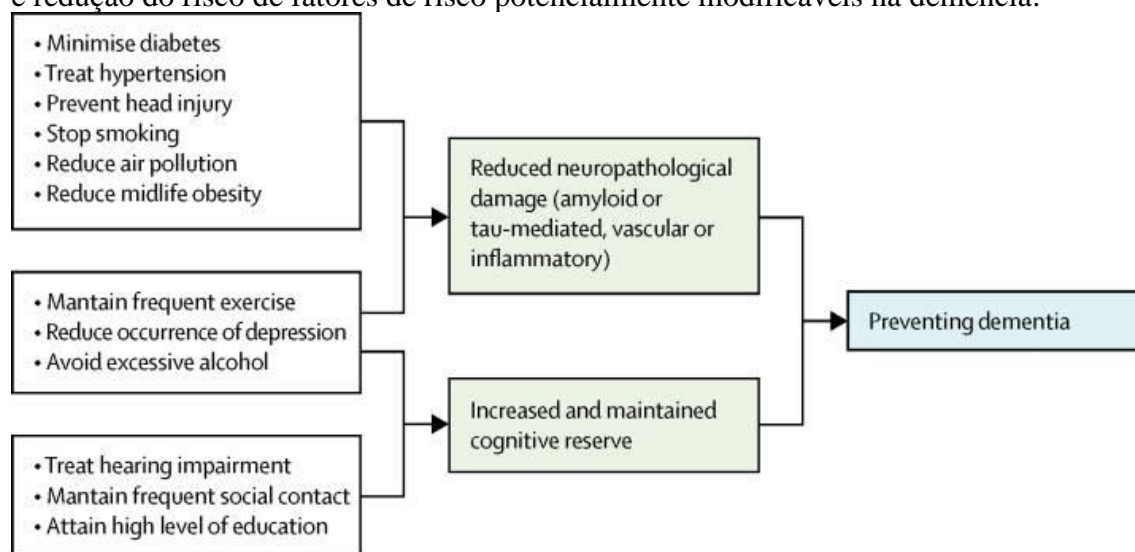
Em um estudo sobre a plasticidade cerebral de idosos saudáveis, foi evidenciado que após 12 semanas de treino cognitivo com foco no raciocínio em atividades do cotidiano (informações médicas, de investimentos, filmes, palestras e maneiras de abordar ou resolver uma tarefa de trabalho ou lazer) houve melhora na atividade e conectividade neural, aumentando o suprimento de sangue para as áreas treinadas. O treino cognitivo consistiu em 12 horas de atividades presenciais e mais 12 horas em casa. Foi realizada a comparação do grupo que treino com um grupo controle por meio de três diferentes medidas (ressonância magnética de rotulação arterial, conectividade funcional e imagem de tensor de difusão) antes, durante e após a intervenção. A melhora na cognição correlacionou-se com a melhora no fluxo sanguíneo cerebral, demonstrando que o treino cognitivo é uma ferramenta que trabalha a plasticidade cerebral, diminuindo as perdas cognitivas em idosos saudáveis (CHAPMAN et al., 2015).

### **3.4 INTERVENÇÕES COMBINADAS NA MANUTENÇÃO E PREVENÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO**

Há evidências de que a DA tem início anos antes de ter seu diagnóstico confirmado. Assim, pesquisadores têm trabalhado em estudos que demonstrem benefícios em fatores de risco e tratamentos farmacológicos e não farmacológicos em estágios pré-clínicos desta doença a fim de prolongar o estado cognitivo saudável de quem pode ser acometido por ela (KIVIPALTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018; ROSENBERG et al., 2018). De acordo com o mais recente relatório da *Lancet Commission* sobre prevenção, intervenção e cuidado em demência (LIVINGSTON et al., 2020), para prevenir demência é preciso atuar em duas grandes frentes: aumentar e manter a reserva cognitiva e reduzir os danos neuropatológicos (Figura 1). O treino cognitivo em grupo e o exercício físico são potenciais intervenções-chave, pois podem impactar direta ou indiretamente pelo menos metade dos fatores de risco evidenciados no relatório.



Figura 1 – Possíveis mecanismos cerebrais para aumentar ou manter a reserva cognitiva e redução do risco de fatores de risco potencialmente modificáveis na demência.



Fonte: LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

O treino cognitivo e o exercício físico são estratégias que além de melhorar o estilo de vida das pessoas que a eles aderem, quando realizados de maneira simultânea, promovem efeitos no desempenho cognitivo de adultos e idosos (RAHE et al., 2015b).

Rahe et al. (2015a) realizaram um estudo que comparou a eficiência de um treino combinado (treino cognitivo e exercício físico) com a de um treino cognitivo nas funções cognitivas de adultos e idosos cognitivamente saudáveis (50 a 85 anos). Foi realizado um treino cognitivo das habilidades atenção, funções executivas e memória, cada sessão com 90 minutos de duração, por sete semanas. Na sessão eram trabalhados jogos em grupos, psicoeducação, treino cognitivo em grupo e individual e as tarefas para casa. O diferencial do grupo que fez exercício físico foram 20 minutos a mais para a realização de uma sessão de caminhada (10 minutos) e treino de outras capacidades físicas (10 minutos). Foi aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos antes e após a intervenção, e um ano depois como acompanhamento. Encontrou-se melhora nos níveis de atenção dos dois grupos após as intervenções, mas após um ano o grupo que realizou exercício físico foi o que conseguiu manter os mesmos níveis, demonstrando que a combinação de treinos foi mais eficiente.

Foi realizada uma revisão sistemática que comparou os efeitos do treino cognitivo e exercício físico realizados separadamente ou de maneira combinada em pessoas sem transtorno cognitivo (JOUBERT; CHAINAY, 2018). A revisão buscou artigos publicados entre 2000 e 2017, encontrando 52 artigos relacionados ao tema (32 abordavam apenas o treino cognitivo, 10 apenas exercício físico e 11 referiam-se aos dois treinamentos - desses onze estudos, três

faziam uma comparação direta entre os treinos, isto é, os participantes realizavam apenas treino cognitivo ou exercício físico, e oito tratavam dos dois treinos realizados de maneira combinada). Entre os oito artigos, cinco realizaram estudos randomizados e controlados e nenhuma das intervenções seguia o mesmo método, mas todas evidenciaram melhora, inclusive as que realizaram *follow-up*. Esse dado demonstra que são poucos os estudos realizados até o presente momento sobre a combinação dos treinamentos, embora existam evidências de seus resultados positivos desde o ano de 2006 (OSWALD et al., 2006).

Os autores concluíram a revisão sugerindo que futuramente fossem realizados estudos que investigassem questões metodológicas inerentes aos dois treinamentos, a fim de criar protocolos mais eficientes. Tais questões referem-se a escolha de treinos cognitivo e físico realizados na mesma sessão (dupla tarefa) ou individualmente de maneira sequencial, pois as evidências até o momento não deixam claro se os benefícios seriam os mesmos em relação às mudanças na cognição, estrutura e função cerebral. Também, com a duração de treinamentos por semana, pois ainda há poucos ensaios clínicos randomizados que permitam concluir o tempo ideal para produzir mudanças efetivas; e os benefícios da combinação dos treinos na independência e qualidade de vida dos idosos. De acordo com os autores, está crescendo o número de estudos que avaliem tais fatores, que podem ter uma importância tão relevante quanto aspectos cognitivos (JOUBERT; CHAINAY, 2018).

Resultados semelhantes foram encontrados em outra revisão (KIVIPELTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018), que buscou intervenções de estilo de vida (exercício físico, treino cognitivo, intervenções psicossociais e de educação em saúde) que tivessem como objetivo a prevenção de demências, tanto em pessoas com alguma queixa cognitiva quanto sem. Foi possível concluir que as intervenções que demonstraram efeitos mais positivos foram aquelas para pessoas com risco de demência, isto é, pessoas com doenças crônicas e obesidade, por exemplo, que são fatores relacionados à incidência de demência. Os autores sugeriram que as intervenções de estilo de vida sejam vinculadas a programas e projetos de prevenção de doenças e agravos com potencial influência no desenvolvimento de uma demência. Para que esta seja uma proposta real nos próximos anos, é necessário que os estudos de prevenção de transtornos cognitivos e demência alinhem-se metodologicamente.

Os autores da última revisão também são responsáveis pelo primeiro grande estudo randomizado de intervenção multidomínios, o estudo *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER). Esse estudo atualmente está sendo reproduzido mundialmente com o intuito de entender se esse tipo de intervenção é adequado a

populações diversas e com especificidades regionais. O estudo aconteceu em seis centros de pesquisa da Finlândia e acompanhou os participantes por dois anos. Os participantes tinham idade entre 60 e 77 anos e pontuavam >6 pontos em instrumento de fatores de risco cardiovascular, envelhecimento e demência, além de pontuarem abaixo da nota de corte para instrumentos de rastreio cognitivo, o que os caracterizava como idosos com risco de demência. Para a intervenção, os participantes foram randomizados em dois grupos: controle (aconselhamento sobre saúde) e intervenção multidomínios (treino cognitivo, exercício físico e aconselhamento nutricional). Os treinamentos ocorreram em grupo e de maneira individual, e após 12 e 24 meses houve melhora e manutenção das funções cognitivas, capacidades físicas e fatores nutricionais, quando comparado ao grupo controle (NGANDU et al., 2015).

### **3.5 FATORES GENÉTICOS E BIOMARCADORES NO SANGUE PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER**

#### **3.5.1 Apolipoproteína E – APOE**

A doença de Alzheimer possui um fator de risco genético amplamente conhecido, o polimorfismo do gene da Apolipoproteína-E (APOE), a isoforma  $\epsilon 4$ . Polimorfismos genéticos são determinados como a variação em uma sequência de DNA encontrada em frequência superior a 1% da população (BALASUBRAMANIAN et al., 2004; SERRANO-POZO; DAS; HYMAN, 2021). Eles podem atuar como marcadores genéticos, uma vez que são transmitidos associados a outros genes localizados na região cromossômica próxima a eles. Nesse sentido, se um gene próximo a um marcador causa uma doença, todos os indivíduos afetados na família recebem tanto o marcador como o gene causador da doença (SYVÄNEN, 2001). O tipo de polimorfismo mais encontrado são os polimorfismos de único nucleotídeo (*single-nucleotide polymorphisms – SNPs*). Alterações no nucleotídeo estão associadas a respostas a medicamentos e a outras intervenções em saúde, predisposição a doenças, transtornos metabólicos, entre outros. Essas alterações podem ser uma inserção, deleção ou substituição de um único nucleotídeo por outro (MATSUDA, 2017).

A APOE é expressa por três isoformas:  $\epsilon 2$  (Cys130, Cys176),  $\epsilon 3$ (Cys130, Arg176) e  $\epsilon 4$  (Arg130, Arg176), relacionadas a dois polimorfismos, rs7412 (Arg176Cys) e rs429358 (Cys130Arg). A isoforma APOE3 é a mais comum e aquela que é considerada normal, com frequência alélica de 77%. As isoformas APOE2 e APOE4 têm frequência alélica de 8% e 15%, respectivamente (HUANG; MAHLEY, 2014).

Enquanto a isoforma  $\epsilon 2$  tem sido associado com a longevidade, mudanças neuropatológicas mais leves e 40% menos risco de desenvolver a doença de Alzheimer, a isoforma  $\epsilon 4$  está relacionada a 3.7 vezes mais risco de desenvolver doença de Alzheimer em heterozigose, e a 12 vezes mais risco em homozigose, além da associação com diversas doenças relacionadas ao processo de envelhecimento e doenças cardiovasculares (EL-LEBEDY; RASLAN; MOHAMMED, 2016; MICHAELSON, 2014; REIMAN et al., 2020).

A APOE  $\epsilon 4$  é o indicador genético mais prevalente para a doença de Alzheimer, sendo frequentemente utilizado como marcador genético em estudos que envolvem a doença ou fases pré-clínicas da mesma. Foi evidenciado que a APOE, na isoforma 4, pode atrapalhar na remoção de proteína  $\beta$ -amilóide e estimular a fosforilação da proteína tau, sendo uma das possibilidades de ela estar relacionada à doença de Alzheimer (HUANG; MAHLEY, 2014). Evidências mais recentes apontam novas descobertas associadas a mutações e relação do gene da APOE com outros genes que poderiam influenciar mais ou menos no risco de desenvolver doença de Alzheimer, o que poderia explicar a variabilidade de resultados encontrados mais recentemente, inclusive dados relacionados à raça/etnia podem ser fatores diferenciais (SERRANO-POZO; DAS; HYMAN, 2021). A mutação APOE3 R136S, por exemplo, encontrada em uma mulher colombiana de 70 anos que carregava uma mutação E280A autossômica dominante em PSEN1, que está ligada à doença de Alzheimer familiar, e apresentava depósitos fibrilares  $\beta$ -amilóide em seu PET *scan*, não apresentou declínio cognitivo, sendo que tradicionalmente ela apresentaria sintomas por volta dos 40-50 anos de idade (ARBOLEDA-VELASQUEZ et al., 2019).

A APOE desempenha um papel significativo no crescimento e na regeneração de tecidos do sistema nervoso periférico e central. Esta proteína também está envolvida na redistribuição de triglicerídeos e colesterol em diferentes tecidos (SCHIPPER, 2011).

Estudos apontam que o genótipo da APOE pode estar associado aos efeitos de programas de intervenção farmacológica ou não-farmacológica, incluindo o exercício físico (KIVIPELTO; MANGIALASCHE; NGANDU, 2018; LOW; YAP; BRODATY, 2010).

Um estudo europeu acompanhou cerca de 1400 indivíduos durante 21 anos (média de idade no início de 50.6 anos e na segunda avaliação de 70.1 anos), a fim de investigar os efeitos do estilo de vida como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer em pessoas com o alelo 4 da APOE. O grupo europeu constatou que inatividade física, consumo de gordura na dieta, consumir álcool e fumar na meia-idade estão associados ao risco de demência, especialmente entre aqueles com APOE4 (KIVIPELTO et al., 2008). Tais resultados

demonstram a necessidade de adequação de intervenções de acordo com as características genéticas dos indivíduos, inclusive em ações de saúde que promovam a prevenção de agravos de saúde, como a doença de Alzheimer.

Em um estudo que realizou uma intervenção de multidomínios (treino cognitivo, exercício físico, prescrição de dieta e manejo da condição cardiovascular) em idosos saudáveis cognitivamente (60 a 77 anos), que tinha como objetivo avaliar o efeito da intervenção nos genótipos da APOE, demonstrou que a intervenção foi benéfica a todos os participantes, inclusive os carreadores do alelo  $\epsilon 4$  (SOLOMON et al., 2018).

### **3.5.2 Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF**

O BDNF é uma proteína vital para o desempenho cognitivo de curto e longo prazo, pois ele é expresso no hipocampo, estrutura identificada como uma das mais importantes no processamento da memória (LOPRINZI; FRITH, 2019). A produção de BDNF tende a diminuir conforme o avanço da idade, o que pode ser um fator neurobiológico que explica a diminuição em algumas funções, como a memória episódica, que comumente causa queixas de memória (SAPKOTA; BÄCKMAN; DIXON, 2017).

De acordo com a hipótese neurotrófica, o BDNF liberado durante o exercício físico melhora a plasticidade cerebral, e conseqüentemente a saúde cerebral. Os achados de estudos realizados com modelo animal e humano, sugerem o BDNF como um mecanismo potencial do efeito do exercício físico agudo sobre a memória. Porém, os achados em humanos ainda são divergentes, não tendo ainda um consenso sobre a melhor técnica de análise e tempo de intervenção que promova aumento e manutenção dos níveis de BDNF (PIEPMEIER; ETNIER, 2015; TARASSOVA et al., 2020).

Num estudo realizado com mulheres idosas com comprometimento cognitivo leve que praticaram treino cognitivo em jogo, exercício físico, ambos os treinamentos ou foram alocadas no grupo controle por 8 semanas, evidenciou-se que os níveis de BDNF foram aumentados no grupo que treinou as duas intervenções e no grupo de treino cognitivo, que também teve resultados melhores nas funções cognitivas. No grupo que realizou apenas exercício físico, os níveis de BDNF diminuíram. Os autores apontam que, quando comparado a outros estudos, a intensidade do exercício pode ter fator crucial para a mudança nos níveis de BDNF, e a melhora atribuída ao treino cognitivo poderia ter relação com a ativação de neurônios devido ao desafio mental do treino, o que ocasionaria liberação de glutamato de terminais pré-sinápticos e aumentaria os níveis intracelulares de sódio e cálcio, que ativariam receptores específicos de

dendritos e levariam ao aumento da produção de BDNF (DAMIRCHI; HOSSEINI; BABAEI, 2018).

Estudos recentes têm indicado relação do BDNF com as principais secretases envolvidas na cascata amiloide, como a ADAM10 e a BACE1, em estudos de modelo animal que envolvem a prática de exercício físico (BARANOWSKI et al., 2021; NIGAM et al., 2017). Tais achados serão comentados posteriormente.

Contudo, mesmo que a intensidade de exercício físico esteja envolvida na secreção de neurotrofina, esta proteína também está sob o controle de um gene específico, que pode influenciar nos benefícios alcançados (CANIVET et al., 2015). O polimorfismo do gene desta proteína pode ser nomeado como BDNF Val66Met ou rs6265, ocasionando a substituição do aminoácido valina para metionina no códon 66 e a diminuição da secreção do BDNF, ocasionando piora na memória (HARRISBERGER et al., 2015; LOPRINZI; FRITH, 2019).

Em um estudo transversal que avaliou pessoas de 20 a 93 anos com relação à memória associativa, memória prospectiva e queixa de memória, foi observado que quanto maior a idade pior a memória, e que aqueles carreadores do polimorfismo Val66Met também apresentaram pior desempenho, independentemente da idade, demonstrando que é possível que a perda de memória com a idade esteja também relacionada ao genótipo individual (KENNEDY et al., 2015).

No estudo longitudinal que acompanhou pessoas por 10 anos com o intuito de analisar o efeito do polimorfismo do BDNF na memória episódica de pessoas na fase pré-clínica da doença de Alzheimer, com comprometimento cognitivo leve e DA, foram encontradas diferenças entre os grupos. Pessoas cognitivamente saudáveis positivas para  $\beta$ -amiloide e carreadoras do Met tiveram maior declínio cognitivo, acelerado com a idade e tinham 1.5 vezes mais chances de progredir para comprometimento cognitivo leve ou DA em 10 anos. Todos os grupos analisados tiveram desfecho semelhantes, quanto ao polimorfismo, porém, houve maior declínio cognitivo em pessoas na fase pré-clínica da DA, evidenciando a importância de avaliar este polimorfismo antecipadamente a um quadro demencial (LIM et al., 2021).

No estudo realizado na França por Canivet e colaboradores (2015), objetivou-se examinar o efeito da interação entre atividade física e o polimorfismo do BDNF Val66Met na memória episódica de pessoas com 55 anos ou mais. Foi um estudo transversal, que mensurou o nível de atividade física de forma subjetiva e realizou a aplicação de um instrumento de avaliação da memória episódica. Os participantes foram divididos de acordo com o nível de atividade física (fisicamente ativos e insuficientemente ativos), subdivididos posteriormente de

acordo com a variação genética (Val/Val e Val/Met ou Met/Met). Como resultado, os autores encontraram que a atividade física e o BDNF dividem um mecanismo em comum que influencia a memória episódica em pessoas com 55 anos ou mais. Os participantes Val homocigotos ativos superaram significativamente os portadores de Met ativos e os participantes homocigotos Val inativos. Contudo é importante fazer ressalvas com relação ao desenho metodológico do estudo, pois não é possível estabelecer relação de causa e efeito. Os autores ressaltam ainda que há grande divergência nos resultados relacionados ao polimorfismo estudado e sua relação com a atividade física e funções cognitivas.

### 3.5.3 A disintegrin and metalloprotease 10 – ADAM10

Uma das teorias em relação à doença de Alzheimer seria devido ao acúmulo de placas senis, depositadas extracelularmente no córtex cerebral, que causariam danos a regiões cerebrais e dariam origem os sintomas da doença (GAUTHIER et al., 2021).

As placas senis são compostas pela agregação dos peptídeos  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), formados a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP). A clivagem da APP pode ocorrer por meio de duas vias: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica. Na primeira, ocorre a clivagem intracelular da APP pelas  $\beta$ -secretases e, posteriormente, pelas  $\gamma$ -secretases, que dá origem ao  $\beta$ A. Na segunda via de clivagem, a não-amiloidogênica, a clivagem da APP na superfície celular ocorre sob ação de enzimas  $\alpha$ -secretases. Nesta via, uma porção N-terminal grande e solúvel da APP (sAPP $\alpha$  – estrutura com funções neurotrópicas e neuroprotetoras) é liberada e, esta, posteriormente é clivada por enzimas  $\gamma$ -secretases, liberando um pequeno peptídeo (p3), que é considerado neuroprotetor e não é encontrado nas estruturas do  $\beta$ A. Esta via de metabolismo é a mais comum em indivíduos saudáveis (Figura 2) (MORISHIMA-KAWASHIMA; IHARA, 2002).

Na clivagem da APP pela via não-amiloidogênica, o  $\beta$ A é cindido ao meio, portanto não há possibilidade de que esse peptídeo se deposite e agregue, impedindo a formação das placas senis e conseqüentemente, a instalação da doença (STOCKLEY; O'NEILL, 2007).

A ADAM10 é a  $\alpha$ -secretase primordial em neurônios primários, portanto é responsável pela inibição do acúmulo de  $\beta$ A e de fundamental importância para entender e avaliar o estágio da doença (LUCIANO DE ALMEIDA et al., 2021). Em um trabalho pioneiro no qual se relacionou a expressão da ADAM10 com as fases da doença de Alzheimer, observou-se que as plaquetas de pacientes apresentavam níveis reduzidos da ADAM10 quando comparados com os controles. Estes dados indicam que a ADAM10 é um dos principais atores na patogênese

molecular da doença, suportando a hipótese de que o aumento da sua atividade ou expressão pode ser benéfico contra a doença de Alzheimer (COLCIAGHI et al., 2002).

Um estudo realizado no Brasil com dois grupos de idosos com e sem doença de Alzheimer, demonstrou que houve redução dos níveis plaquetários da ADAM10 em sujeitos com doença de Alzheimer, quando comparados com indivíduos sem a doença. O estudo demonstrou também que a progressão da doença intensificou a redução dos níveis da ADAM10 (MANZINE et al., 2013). Achados mais recentes de um estudo longitudinal demonstram que o aumento dos níveis de ADAM10 no plasma predizem declínio cognitivo global, em pessoas com comprometimento cognitivo leve e, mais ainda, em indivíduos saudáveis cognitivamente no baseline. Isto é, os participantes avaliados como normais cognitivamente no início do estudo e com maiores níveis de ADAM10 no plasma foram os que apresentaram maior declínio ao longo dos três anos de acompanhamento (OLIVEIRA MONTEIRO et al., 2021). Assim, a avaliação rotineira de biomarcadores para a doença de Alzheimer em pessoas cognitivamente saudáveis pode ser uma ferramenta preventiva, mas ainda não temos valores de referência estabelecidos.

É importante salientar que a interpretação dos níveis de ADAM10 pode mudar conforme o componente do sangue analisado ou outro material biológico, diferenciando entre plaquetas, plasma e líquido. A ADAM10 encontrada nas plaquetas estaria ativa, apresentando atividade enzimática e ancorada na membrana plasmática, o que lhe confere maior massa (60 kDa); no plasma e também no líquido, a ADAM10 encontrada estaria inativa, e sem os domínios transmembrana, adquirindo menor massa (50 kDa) (PEREIRA VATANABE et al., 2021). Os autores sugerem que os níveis de plasma e líquido seriam complementares aos plaquetários, e que mais estudos com humanos são necessários para compreender completamente os mecanismos com relação à atividade enzimática da ADAM10, além da necessidade de padronização de experimentos e uso de anticorpos adequados para a detecção.

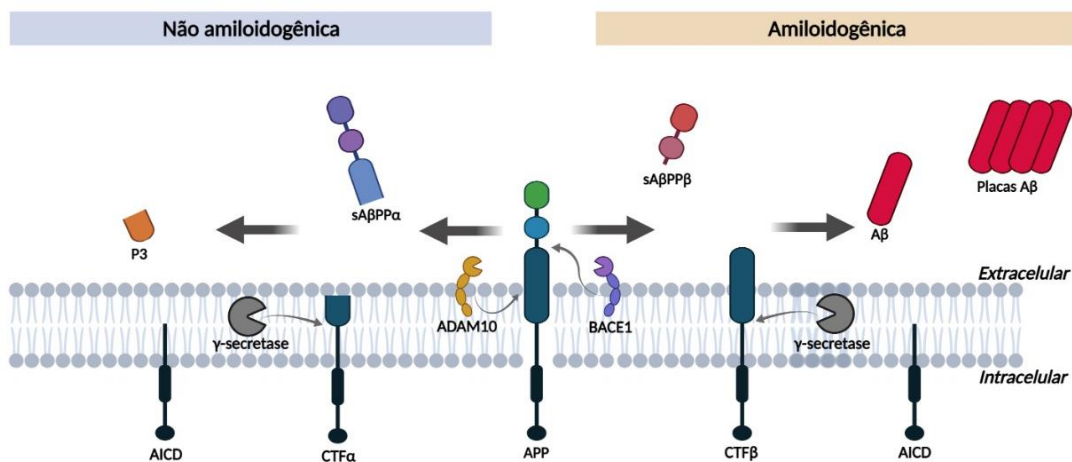
Pouco se sabe sobre os efeitos de intervenções que promovem efeitos hormonais, metabólicos e imunológicos, como o exercício físico, na modulação dos níveis de secretases relacionadas à doença de Alzheimer. No estudo de Nigam et al. (2017), realizado comparando ratos com e sem demência, foi evidenciado que a prática de exercício físico aeróbico por três semanas foi capaz de aumentar os níveis de BDNF e reduzir os níveis de  $\beta$ -amilóide, por meio do aumento da atividade da  $\alpha$ -secretase medido pelo aumento de sAPP $\alpha$ . Contudo, nos testes de cultura celular que demonstrariam se houve aumento na expressão de ADAM10, não houve resultado positivo. Ou seja, o BDNF reduziu significativamente a porcentagem de células que



expressavam ADAM10 na sua superfície, quando comparada a cultura de células controle. Os autores citam que o BDNF promove a redistribuição de  $\alpha$ -secretase da superfície celular para compartimentos intracelulares (onde ela atua na clivagem da APP), o que explicaria tais achados.

No estudo de Koo et al. (2017), realizado com modelo animal, foi verificado que o exercício físico realizado em esteira pode aumentar os níveis de ADAM10 por meio da inibição de enzimas responsáveis pela via amiloidogênica, como a BACE1. Isso ocorreu via sinalização da SIRT-1, que teve seu nível aumentado após 10 semanas de treinamento progressivo em esteira, e como consequência, aumentou os níveis de ADAM10 em ratos com doença de Alzheimer. Ademais, o treinamento demonstrou melhora na memória e na função visuoespacial. Tais resultados demonstram uma possibilidade de aumento de  $\alpha$ -secretase via exercício físico, que seria uma estratégia efetiva e de baixo custo, mas que ainda precisa de mais investigações, principalmente em humanos.

Figura 2 – Vias de processamento da proteína precursora amilóide (APP).



Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.

### 3.5.4 Beta-site APP-cleaving enzyme 1 – BACE1

Uma das possíveis causas da doença de Alzheimer é o acúmulo do peptídeo  $\beta$ A no cérebro. O  $\beta$ A é depositado por meio da clivagem da APP pela via amiloidogênica, e a secretase que inicia esse processo é a BACE1, que têm sido alvo de investigações a respeito da doença, seu tratamento e detecção precoce, especialmente estudos de inibidores da BACE1 com foco farmacológico (CHAMI; CHECLER, 2012; HAMPEL et al., 2021). Estudos demonstram um aumento nos níveis da BACE1 no líquido e no plasma de pacientes com Alzheimer, quando

comparados a controles sem a doença (KANDALEPAS; VASSAR, 2014; MANZINE; SOUZA; COMINETTI, 2016).

Em um estudo recente, verificou-se correlação positiva entre o aumento do nível da BACE1 e desempenho cognitivo em pacientes controle e com doença de Alzheimer em diferentes níveis. Além disso, foi demonstrado que o nível de BACE1 no plasma aumentou apenas comparando os controles com pacientes na fase leve da doença, não apresentando diferença com o avançar da demência, o que poderia explicar a relevância de testar fármacos em estágios cada vez mais precoces da doença de Alzheimer (MANZINE; SOUZA; COMINETTI, 2016).

Estudos em modelo animal têm demonstrado que a prática de exercício físico, aguda ou crônica, foi capaz de reduzir os níveis de  $\beta$ -amiloide e melhorar níveis cognitivos em animais obesos (MAESAKO et al., 2013; YANG; HAYWARD; MACPHERSON, 2019). Estudos em humanos conseguiram comprovar a relação entre obesidade e nível de  $\beta$ -amiloide circulante no plasma, mas com poucas evidências quanto ao mecanismo que explica tal relação (LUCIANO et al., 2015). Baranowski et al. (2021) buscaram explicar essa relação por meio do tratamento com BDNF em ratos com doença de Alzheimer tratados com uma dieta rica em gordura e ratos tratados com dieta pobre em gordura. Resumidamente, o tratamento direto com BDNF resultou em declínio da atividade da BACE1 no córtex pré-frontal, mas não no hipocampo, e após uma sessão aguda de exercício físico, os animais tratados com dieta rica em gordura apresentaram problemas na sinalização do BDNF, o que impactou na cognição também.

Tem sido demonstrado que há um papel importante da inflamação na doença de Alzheimer, que também pode estar associada à obesidade, e moléculas pró-inflamatórias poderiam elevar a expressão da BACE1. Foi realizado um estudo com modelo animal no qual os ratos com doença de Alzheimer e controles foram submetidos a quatro semanas de exercícios em esteira, tendo como resultado uma redução dos níveis de BACE1, APP e proteínas  $\beta$ A no hipocampo dos ratos doentes (ALKADHI; DAO, 2018). De acordo com as evidências encontradas até o presente momento, fica claro que existe relação entre o exercício físico e as secretases envolvidas na cascata amilóide, porém não há evidências em humanos ou estudos que consigam explicar completamente os mecanismos de alteração de níveis plasmáticos ou atividade enzimática promovidas pela prática aguda ou crônica de exercício físico.

# *Métodos*

---

### **3. MÉTODOS**

O projeto foi parte de um projeto maior intitulado “Programa de Exercício Físico para Idosos (PEFI)”, que tem como pesquisador responsável o Prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior. O PEFI conta com o apoio de instituições de fomento à pesquisa e promove treinamento físico multicomponente para adultos e idosos.

#### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da USP (EEFERP-USP) (CAAE: 63681517.3.0000.5659). Todos os aspectos éticos disciplinados pela Resolução 466/12 Ministério da Saúde, regulamentada pelo Conselho Nacional de Saúde, foram seguramente observados e respeitados. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC – RBR-8hqwmx).

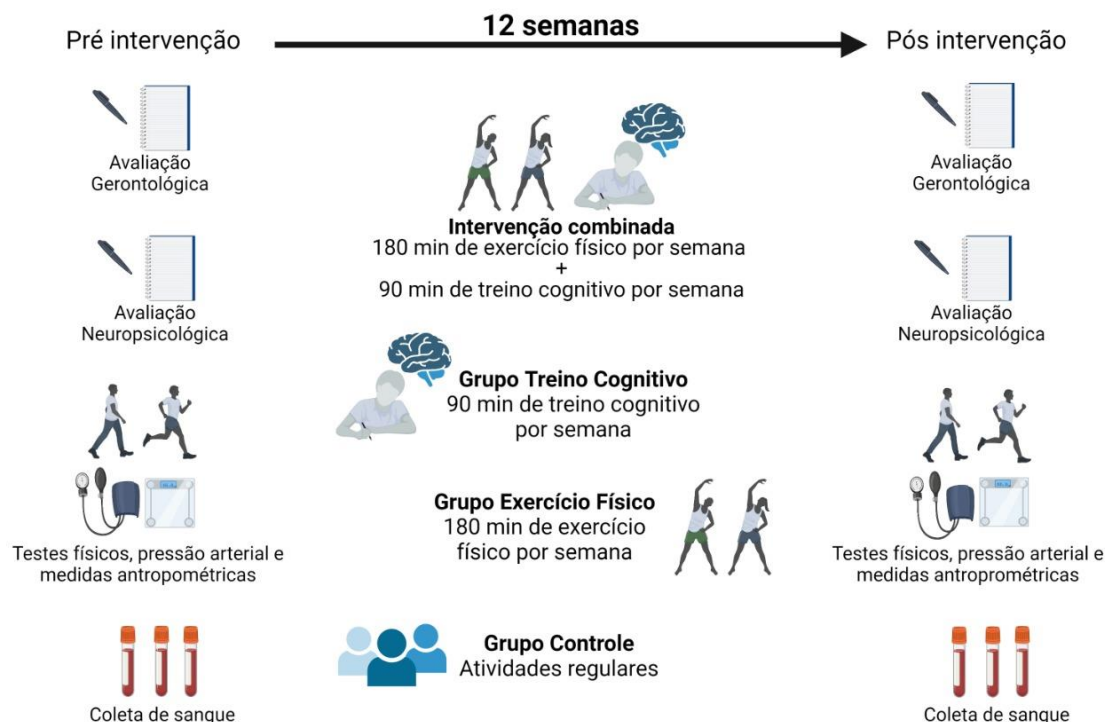
#### **3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO E CASUÍSTICA**

Trata-se de um estudo quantitativo, quase experimental e de corte longitudinal. As avaliações dos grupos foram realizadas nos momentos pré-intervenção e pós-intervenção (Figura 3).

Para recrutamento dos participantes foi realizada a divulgação do projeto de pesquisa na mídia local do município de Ribeirão Preto (jornais de televisão, rádios, redes sociais e e-mails à comunidade do *campus*). O recrutamento teve início em janeiro de 2017 e terminou em janeiro de 2018; o último grupo avaliado encerrou as últimas avaliações em junho de 2018.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 50 anos e menor que 80 anos e escolaridade de, no mínimo, quatro anos. Foram excluídas pessoas com doença ou transtorno mental diagnosticado, doenças sistêmicas não tratadas que impossibilitassem a participação, déficits motores que impedissem de realizar exercício físico e déficits auditivos e visuais não corrigidos que impossibilitassem testes cognitivos.

Figura 3 – Desenho experimental do estudo.



Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.

Após o recrutamento, os participantes foram randomizados em quatro grupos com o auxílio da ferramenta de geração numérica aleatória do Microsoft Excel<sup>®</sup> versão 2013, por um pesquisador cego: treino cognitivo e treino de exercício físico (TCEF), treino cognitivo (TC), treino de exercício físico (TEF), grupo controle (GC). Os participantes do grupo controle faziam parte de uma lista de espera e foram orientados a continuar suas rotinas diárias.

A coleta de dados foi realizada nas dependências da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EEFERP-USP). Os participantes eram convidados para um primeiro contato, que consistia na apresentação do projeto e suas etapas, para então iniciar o processo de agendamento das primeiras avaliações.

O primeiro dia de avaliação tinha início com a leitura e assinatura do TCLE, seguidas da avaliação gerontológica. Depois, era agendada a colheita de sangue, a avaliação neuropsicológica e os testes motores. A avaliação gerontológica foi realizada por uma equipe de profissionais da saúde previamente treinados pela pesquisadora, e as avaliações neuropsicológicas foram realizadas pela equipe de neuropsicólogos do Grupo de Transtorno do

Movimento e Neurologia Comportamental, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Todas as avaliações aconteceram em salas individuais.

A coleta de sangue foi realizada por uma enfermeira devidamente treinada nas dependências do Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo (LAFEM) da EEFERP. Os testes motores foram aplicados pelos pesquisadores e colaboradores do Núcleo de Estudos em Saúde, Genética e Educação Física (NESGEF) da EEFERP, devidamente treinados, na quadra poliesportiva.

### **3.3 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA**

Foi elaborado um instrumento de caracterização dos participantes, com dados sociodemográficos e clínicos, como idade, sexo, ocupação, estado civil, escolaridade, doenças diagnosticadas e medicamentos em uso. O Critério de Classificação Econômica Brasil também foi utilizado, a fim de classificar a amostra em classes econômicas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2013).

### **3.4. AVALIAÇÃO GERONTOLÓGICA**

Para a análise do efeito dos treinamentos nos aspectos biopsicossociais dos participantes, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Desempenho cognitivo global: *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA): O MoCA é um instrumento de rastreio cognitivo que tem a pontuação total de 30 pontos e nota de corte de 26 pontos. Este instrumento foi desenvolvido por Naredine et al. (2005) e validado para o contexto brasileiro por Memória et al. (2013). Ele mensura oito domínios cognitivos: memória de curto prazo, habilidades visuais espaciais, função executiva, atenção, concentração e memória de trabalho, linguagem e orientação no tempo e espaço. Para a correção de efeitos do nível de educação, um ponto é dado a sujeitos com menos de 12 anos de escolaridade. O teste do desenho do relógio faz parte da pontuação total do MoCA. Neste trabalho utilizamos os critérios sugeridos por Sunderland (1989), que sugere a seguinte interpretação: pontuações entre 9-10 indicam um desempenho normal, entre 6-8 indicam desempenho ruim e resultados abaixo dos 6 pontos sugerem anormalidade ou desempenho muito ruim;
- Declínio cognitivo subjetivo: foi utilizada a Escala de Queixa de Memória (EQM), que é um instrumento composto por sete perguntas graduais de intensidade crescente (0, 1

e 2). Sua pontuação varia de 0 a 14 pontos, mínima e máxima, respectivamente. A escala está dividida em níveis de queixa de memória, que variam de acordo com a pontuação obtida: Sem QM (0-2); QM Leve (3-5); QM Moderada (7-10); e QM acentuada (11-14). A escala foi elaborada no ano de 2012, no Brasil, por Vale, Balieiro-Jr. e Silva Filho (VALE; BALIEIRO-JR; SILVA-FILHO, 2012);

- Humor: a Escala de Depressão Geriátrica/*Geriatric Depression Scale* (GDS) é um instrumento de rastreio de sintomas depressivos em idosos. Foi utilizada sua versão curta, composta por 15 itens. A escala original possui 30 itens e foi desenvolvida por Yesavage e colaboradores (1982, p. 4), e a versão reduzida foi elaborada por Sheikh e Yesavage (1986). A versão brasileira da escala foi adaptada e validada por Almeida e Almeida (1999);
- Ansiedade: o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é uma medida de intensidade de ansiedade. É constituído por 21 itens, que são afirmações descritivas de sintomas de ansiedade e que devem ser avaliados pelos examinandos em relação a si mesmo, em uma escala de três pontos, que refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma. A pontuação total é feita a partir do somatório das respostas assinaladas pelos examinandos nos 21 itens. A maior pontuação possível é 63. Será utilizada a versão do instrumento em português (CUNHA, 2001);
- Apoio social: o *Social Support Questionnaire* (SSQ) é um instrumento que mede o nível de apoio social e fornece pontuações para o número de figuras de suporte percebido pelos respondentes e para a satisfação com o suporte social recebido. Foi elaborado em 1983 por Sarason, Levine, Basham e Saranson, e adaptado para a população brasileira em 2002(MATSUKURA; MARTURANO; OISHI, 2002). O SSQ é composto por 27 questões, sendo que cada questão solicita uma resposta em duas partes. Na primeira parte deve ser indicado o número de fontes de suporte social percebido (SSQ-N), podendo o respondente listar até nove possibilidades (além da opção nenhum); na segunda parte o respondente deve informar sobre sua satisfação com esse suporte (SSQ-S), fazendo uma opção em uma escala de seis pontos (que varia de muito satisfeito a muito insatisfeito) (MATSUKURA; MARTURANO; OISHI, 2002);
- Nível de atividade física: o Questionário de Baecke Modificado para Idosos (QBMI) faz a avaliação do nível de atividade física por meio de questões relacionadas às atividades domésticas, esportivas e de lazer da vida diária. O QBMI deve ser aplicado sob forma de entrevista, tem como referência os últimos 12 meses do indivíduo e é

dividido em três seções: a primeira seção abrange questões relacionadas às atividades físicas domésticas; a segunda e terceira seções correspondem à realização de atividades esportivas e às atividades de tempo livre, respectivamente. Mediante o somatório das pontuações específicas atribuídas às questões agrupadas em cada uma das seções do questionário, são estabelecidas pontuações equivalentes às atividades físicas domésticas, esportivas e de tempo livre. O instrumento foi desenvolvido por Voorrips et al. (1991) e teve sua validação para o português realizada por Ueno (2013);

- Qualidade de vida: a qualidade de vida foi mensurada por meio do Questionário Genérico da Avaliação da Saúde de 36 itens/*Medical Outcomes Study 36-item Health Survey* (SF-36). O SF-36 inclui oito itens que abordam: saúde geral, funcionamento físico, aspectos físicos, dor corporal, vitalidade, funcionamento social, saúde mental e aspectos emocionais. A pontuação total do SF-36 varia de 0 a 100 pontos e é obtida por meio de dois domínios com pontuações individuais (domínio físico e domínio mental), sendo que quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do indivíduo (CICONELLI et al., 1999).

### 3.5 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A fim de entender de maneira mais completa o efeito dos treinamentos no desempenho cognitivo, foi realizada uma avaliação neuropsicológica constituída dos seguintes instrumentos:

- Teste dos Cinco Dígitos (*Five Digit Test – FDT*): é utilizado para avaliar o efeito de interferência atencional (efeito Stroop), utilizando informações conflitantes sobre números e quantidades realizada em quatro etapas: leitura, contagem, escolha e alternância. As duas primeiras são medidas de atenção automática e velocidade de processamento e as duas últimas de atenção controlada e atenção executiva. A adaptação brasileira foi desenvolvida por Sedó, de Paula e Malloy-Diniz (2015), em que tempo e os erros são pontuados (SEDÓ, 2007);
- Teste de Trilhas (*Trail Making Test – TMT*): é composto por duas partes (Parte A e Parte B). Na parte A deve-se conectar número de 1 a 25 na ordem correta, enquanto que na parte B os números (1 a 13) devem ser alternados com letras (A a L). Avalia-se a atenção sustentada e dividida. O tempo para desempenhar a tarefa junto com os erros são computados. Estudo brasileiro mostrou dados normativos de 1447 controles saudáveis maiores de 8 anos (CAMPANHOLO et al., 2017; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006);



- Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT*): mensura a memória recente, a aprendizagem verbal, a susceptibilidade à interferência (proativa e retroativa) e a retenção de informações após um determinado período de tempo durante o qual outras atividades são realizadas, e memória de reconhecimento. Foi desenvolvido por Rey (1958) e traduzido e adaptado para o contexto brasileiro por Malloy-Diniz, Cruz, Torres e Cosenza (2000);
- Figuras Complexas de Rey (FCR cópia e memória): consiste em uma figura geométrica complexa que inicialmente deve ser copiada e depois, sem aviso prévio, é solicitado a sua reprodução por memória. Avalia-se as habilidades perceptivas, a construção visomotora e a memória episódica. O teste segue os critérios avaliativos da adaptação brasileira (OLIVEIRA; RIGONI, 2010) em um máximo de 36 pontos para as condições de cópia e memória;
- Teste de nomeação de Boston (*Boston Naming Test – BNT*): O BNT consiste na apresentação de desenhos que devem ser nomeados pelo próprio indivíduo. A pontuação máxima é de 15 pontos, com um ponto para cada figura nomeada corretamente (KAPLAN; GOODGLASS; WEINTRAUB, 1983; MANSUR et al., 2006);
- Teste de fluência verbal (fonético e semântico): No teste de fluência verbal fonético (FVF), pedimos ao indivíduo para que ele diga o máximo de palavras que comecem com as letras F, A e S em 60 segundos, para cada letra. A pontuação final é a soma das palavras produzidas nas três tentativas. No teste de fluência verbal semântico (FVS), é instruído que o indivíduo diga o maior número de animais que conseguir se lembrar em 60 segundos. A pontuação final é a soma do número de palavras faladas dentro da categoria (CAMPANHOLO et al., 2017; MACHADO et al., 2009).

### **3.6 TESTES MOTORES, VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E PRESSÃO ARTERIAL**

Para analisar a efetividade do treino multicomponente em variáveis fisiológicas/morfológicas e de capacidade funcional, foram analisados os seguintes parâmetros:

- Índice de massa corpórea (IMC): é a massa corporal em quilogramas dividido pela estatura em metros ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ) - foi utilizado como indicador de estado nutricional recomendado pela OMS (WHO, 2000). A balança e o estadiômetro utilizados são da marca Filizola (modelo 31), e apresentaram precisão de 0,1 kg e 0,01m, respectivamente;

- Circunferência de cintura: a medida foi feita com o participante estando em pé, em posição ereta, com uma fita métrica flexível e inextensível de 180 cm de comprimento, com precisão de uma casa decimal. Como garantia da validade e fidedignidade das medidas, observou-se de forma rigorosa a posição da fita no momento da medição, mantendo-a no plano horizontal. A medida foi tomada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca (FERREIRA et al., 2006; RODRIGUES; BALDO; MILL, 2010);
- Força de membros superiores – flexão e extensão de cotovelos: consistiu em contar o número de vezes que o participante foi capaz de flexionar e estender o cotovelo na maior velocidade possível, com o braço dominante, sentado em uma cadeira durante 30s com um halter de 2,27 kg para mulheres e de 3,63 kg para homens (RIKLI; JONES, 2008);
- Força de membros inferiores – sentar e levantar: consistiu em contar o número de vezes que o participante foi capaz de se sentar e levantar de uma cadeira durante 30 segundos na maior velocidade possível, com os braços cruzados na região do tórax (RIKLI; JONES, 2008);
- Capacidade aeróbia – caminhada de seis minutos: foi anotada a distância percorrida entorno de um retângulo de 4,57 m por 18,28 m. O participante foi instruído e incentivado a andar o mais rápido possível, sem correr (RIKLI; JONES, 2008);
- Pressão arterial de repouso: foi avaliada no início dos testes com o participante em repouso, sentado, com a bexiga vazia, pernas descruzadas e pés apoiados no chão. Foi utilizado um aparelho medidor de pressão digital automático de braço (marca OMRON, modelo HEM-7113) (MALACHIAS, 2016).

### **3.7 ANÁLISES DE MATERIAL BIOLÓGICO**

Amostras de sangue (30mL) foram coletadas pela manhã, precedidas de jejum de 12 horas, antes e após 12 semanas de intervenção. Para as análises bioquímicas, o sangue foi coletado em tubos sem anticoagulante (10 ml) e mantido na posição vertical no gelo por até uma hora antes da análise. Para genotipagem e separação do plasma, o sangue foi coletado em tubos de EDTA (10 ml cada) e mantido em posição vertical no gelo por no máximo 20 min. Os tubos para a separação do plasma foram centrifugados a 5.000 rpm por 5 min a 4° C para o BDNF, e a 3000 rpm por 10 min a 4° C para ADAM10 e BACE1. As alíquotas do plasma foram armazenadas a -80° C até serem testadas por Ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-*

*linked immunosorbent assay* – ELISA). O processo de extração do DNA ocorreu em seguida, sendo o DNA armazenado a -20° C até a genotipagem.

### **3.7.1 Análises bioquímicas**

As análises incluíam colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glicose em jejum e triglicerídeos, e foram realizadas por um bioquímico e aparelho auto analisador BT 3000 *plus* da marca *Wiener LAB*, em colaboração pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP. Foi utilizado o método enzimático para colesterol total e triglicérides. O colesterol LDL foi calculado usando a equação de *Friedewald* (WARNICK et al., 1990).

### **3.7.2 Protocolo ELISA – ADAM10 e BACE1**

Os níveis de medição de ADAM10 e BACE1 no plasma foram realizados usando um kit ELISA disponível comercialmente (*Fine Test*, Wuhan *Fine Biotech Co.*, Ltd, China). A placa de 96 poços foi lavada duas vezes antes de adicionar qualquer amostra ou solução padrão. A solução padrão foi dividida em alíquotas em poços padrão. As amostras foram diluídas e preenchidas na placa; o poço de controle foi preenchido com tampão de diluição padrão. A placa foi incubada a 37° C durante 90 minutos. Em seguida, o líquido foi descartado, a solução de trabalho de anticorpos marcados com biotina foi adicionada (no protocolo BACE1, era recomendado lavar duas vezes antes de adicionar o anticorpo). A placa foi incubada a 37° C durante 60 minutos novamente. Posteriormente, a placa foi lavada três vezes, e o tampão de lavagem permaneceu nos poços por 1 minuto de cada vez. Foi adicionada solução de trabalho de conjugado de estreptavidina HRP (SABC) e a placa foi incubada a 37° C durante 30 minutos. A placa foi lavada cinco vezes; desta vez, o tampão de lavagem permaneceu nos poços por 1-2 minutos. O substrato TMB foi adicionado e a placa foi incubada no escuro a 37° C em 15-30 minutos. Por último, a solução de parada foi adicionada e a placa foi lida. A concentração detectável pelo kit variava de 62.5 pg/ml a 4000 pg/ml, para ADAM10. A variação de concentração para o kit de BACE1 variava entre 0.156 ng/ml a 10ng/ml.

### **3.7.3 Protocolo ELISA – BDNF**

A quantificação do BDNF foi medida por um kit ELISA (*Sigma-Aldrich*, EUA) que recomendava que todas as amostras e reagentes estivessem em temperatura ambiente antes do

início do ensaio. Os 96 poços foram cheios com solução padrão e amostras e depois incubados durante a noite a 4° C com agitação suave. Depois disso, a solução foi descartada e lavada 4 vezes, o anticorpo de detecção biotilado foi adicionado e a placa foi incubada por uma hora em temperatura ambiente com agitação suave. A placa foi lavada novamente 4 vezes, foi adicionada solução de HRP-estreptavidina e a placa foi incubada durante 45 minutos em temperatura ambiente com agitação suave. Em seguida, a placa foi lavada 4 vezes, o reagente TMB foi adicionado e a placa foi incubada por 30 minutos em temperatura ambiente no escuro com agitação suave. Posteriormente, a solução de parada foi adicionada e a placa foi lida.

### **3.7.4 Extração de DNA e genotipagem**

O DNA genômico foi extraído de amostras de sangue total pelo método de *salting-out*. O sangue coletado foi transferido para um tubo de 50 mL estéril, que foi completo com tampão de lise I gelado. Logo após, o sangue foi misturado e centrifugado por cinco minutos a 3300 rpm a uma temperatura de 4°C. O sobrenadante foi desprezado, e o precipitado suspenso em 4,5mL de tampão de lise II, 125µL de SDS 20% e 1,1mL de perclorato de sódio, agitando vigorosamente. Foram adicionados 2mL de NaCl 6M para a extração de proteínas e centrifugados por 8 minutos a 3000 rpm em temperatura ambiente, em seguida. O sobrenadante foi transferido para um tubo de 50mL estéril e em seguida 7mL de isopropanol absoluto foi adicionado e misturado. O DNA precipitado foi transferido para um tubo estéril, que foi lavado duas vezes com etanol 70% e invertido em papel filtro até secar completamente. Com o tubo já seco, adicionou-se 200µL de H<sub>2</sub>O estéril e após o DNA dissolver-se foi congelado a -20°C.

Os polimorfismos da APOE (rs7412 e rs429358) e do BDNF (rs6265) foram genotipados pelo método de PCR em tempo real (*real-time polymerase chain reaction* - RT-PCR) (TaqMan® Assays – Applied Biosystems, CA, USA). Seus códigos de ensaio foram: C\_\_\_904973\_10, C\_\_\_3084793\_20 e C\_\_11592758\_10, respectivamente.

### **3.8 PROTOCOLOS DE TREINAMENTO**

O treinamento cognitivo foi realizado durante 12 semanas, em sala de aula ampla para acomodar os participantes, com sessão semanal de 90 minutos, e com atribuição de exercícios para casa. Cada turma não excedeu o total de dez participantes. As sessões foram baseadas em treinamento de atenção, funções executivas e memória de trabalho - começavam com apresentações educativas com explicações dinâmicas sobre o processo de memorização, tipos de atenção e funções executivas, que duravam cerca de 15 minutos. Fontes de mídia como

apresentação de slides e vídeos foram utilizadas para tornar as sessões mais interativas, para que os participantes pudessem visualizar e compreender os processos cognitivos. Após as apresentações e debates sobre o tema de cada sessão, os participantes eram orientados com relação ao material pré-estabelecido, geralmente tarefas de papel e lápis, referentes à função cognitiva da semana (IRIGARAY; GOMES FILHO; SCHNEIDER, 2012) (ANEXO I). O treinamento foi ministrado por uma gerontóloga.

O treinamento físico multicomponente foi realizado por profissional de educação física e teve duração de 12 semanas. O treinamento consistiu em duas aulas semanais de 90 minutos cada (das 7h30 às 9h), iniciando com 15 minutos de aquecimento, incluindo exercícios rítmicos, coordenativos e/ou de equilíbrio, jogos cooperativos e jogos recreativos. A parte principal do treinamento foi realizada como treinamento em circuito, dividido em exercícios de força (com foco na característica de resistência de força, usando faixas elásticas, halteres, *medicine ball*, *ketball* e tornoeleiras) e exercícios de resistência aeróbia (atividades cíclicas – corrida em movimento e estacionária, exercícios com escada de agilidade e atividades esportivas, como arremessar, chutar, lançar e passar). Ambas as tarefas foram realizadas de forma simultânea e isolada por 35 minutos cada. Na parte final do treinamento (volta à calma), foram realizados exercícios ativos de alongamento, massagem, métodos de relaxamento e meditações por 5 minutos (ALMEIDA et al., 2019b; SOBRINHO et al., 2021).

A intensidade do treinamento foi controlada pela Escala de Borg, uma escala subjetiva de esforço. O objetivo com a Escala de Borg era atingir entre 6 e 7 (em uma escala de zero a 10) em cada sessão, representando exercício físico de intensidade moderada. A escala foi explicada a todos os participantes antes da primeira sessão de treinamento, para que os participantes conseguissem chegar no grau de esforço esperado.

Os participantes do grupo treino cognitivo e exercício físico participaram das atividades duas vezes na semana, sendo que em um dia da semana era realizado o treino multicomponente e, em seguida, o treino cognitivo. Os participantes do grupo treino cognitivo realizavam suas atividades uma vez na semana, sendo que o mesmo treino cognitivo aplicado no grupo treino cognitivo e exercício físico era aplicado no grupo treino cognitivo. O grupo exercício físico realizava o treino multicomponente nos mesmos dias que o grupo treino cognitivo e exercício físico, duas vezes na semana. O grupo controle (lista de espera) foi orientado a continuar sua rotina de atividades até a reavaliação, e tinham como motivação a participação no projeto de extensão, que ocorreria após o período de reavaliação.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram codificados e organizados em banco de dados com dupla entrada e comparação dos valores, utilizando-se o programa Microsoft Excel<sup>®</sup> versão 2013.

Na análise de poder, seriam necessários 119 participantes para detectar um tamanho de efeito como significativo para o resultado primário em um modelo de regressão múltipla linear com quatro grupos, com a probabilidade de erro alfa definida em 0,05 e o poder ajustado para 0,95. Utilizamos o G Power 3.1.9.7 para o cálculo. O tratamento dos dados foi realizado pelo programa estatístico R versão 3.5.3.

Para o primeiro e segundo objetivos específicos da tese, avaliar o efeito dos treinamentos na cognição e nos aspectos biopsicossociais, utilizamos o mesmo tipo de análise. Comparamos o desempenho dos grupos usando os Modelos Aditivos Generalizados para Posição, Escala e Forma (*Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape* – GAMLSS), uma grande família de distribuições e modelos de regressão. Eles são considerados um método adequado, sobretudo, para modelar a variável resposta quando esta não segue uma distribuição familiar exponencial e nos casos em que a variável resposta apresenta heterogeneidade, ou seja, quando a escala ou forma de distribuição da variável resposta muda com as variáveis explicativas (STASINOPOULOS; RIGBY, 2007). A análise foi feita pelo princípio da intenção de tratar (ITT), que considera os efeitos de ser atribuído ao treinamento, e exige que todos os participantes sejam incluídos na análise, nos grupos para os quais foram randomizados, independentemente de qualquer desvio do tratamento randomizado, a fim de evitar viés de seleção (TRIPEPI et al., 2020). A seleção das variáveis independentes do modelo e a comparação entre os modelos ajustados foram realizadas por meio do Teste da Razão de Verossimilhança. A adequação do modelo pôde ser verificada por meio do teste de Normalidade Shapiro-Wilk sobre os resíduos do modelo para verificar a adequação destes com a distribuição Normal Padrão. A análise foi ajustada para idade, anos de escolaridade, sexo e status da APOE. Para o cálculo do efeito da intervenção, quando estatisticamente significante, foi calculado o Aumento Relativo (AR) ou *Odds Ratio* (OR), dependendo da distribuição da variável dependente. Os dados foram apresentados em tabelas como médias estimadas, erro padrão, estimativas de coeficientes e intervalos de confiança de 95%, extraídos dos modelos de regressão. Utilizamos a biblioteca de pacotes GAMLSS do R.

Para avaliar o efeito das intervenções nos biomarcadores sanguíneos e os efeitos dos polimorfismos do BDNF no resultado principal, utilizamos Modelos Lineares Generalizados (*Generalized Linear Models* – GLM), que são considerados uma extensão dos modelos de

regressão simples e regressão múltipla. (NELDER; WEDDERBURN, 1972). A adequação do modelo pôde ser verificada por meio do teste de Normalidade Shapiro-Wilk sobre os resíduos do modelo para verificar a adequação destes com a distribuição Normal Padrão. A análise foi ajustada para idade, anos de estudo, sexo e APOE4. Foi verificada também a associação entre as proteínas analisadas, por meio da inserção nos modelos de regressão. Para essas análises, não foi considerado o método ITT, analisando apenas o efeito da intervenção nos biomarcadores dos participantes que foram avaliados nos momentos pré e pós e tinham 75% ou mais de presença. Utilizamos o pacote lme4 do R.

A comparação entre as características dos grupos do momento pré foram analisadas por análises de variância unilateral e as variáveis categóricas pelo teste do qui-quadrado. Grupo (TCEF, TC, EF e GC) e tempo (antes e após 12 semanas) foram usados como efeitos fixos, e os sujeitos foram a interceptação aleatória dos modelos em ambas as análises. Em todos os modelos, o nível de significância adotado foi de 5%.

# *Resultados*

---



## 4. RESULTADOS

### 4.1 EFEITOS NA COGNIÇÃO, CAPACIDADES FÍSICAS E VARIÁVEIS PSICOSSOCIAIS

O processo de recrutamento e seleção começou com 139 pessoas avaliadas para elegibilidade, e 113 participantes foram inscritas e alocadas aleatoriamente entre os três braços de intervenção e o grupo de controle. A amostra final que completou as avaliações pré e pós foi composta por 90 participantes (79.65%) e as taxas de conclusão foram semelhantes entre os grupos. As principais razões para a descontinuação precoce foram: decisão dos participantes; começar um novo emprego durante o período de intervenção; problemas de saúde, como cirurgias; problemas familiares; e viagens previamente planejadas próximas às datas de reavaliação (Figura 3).

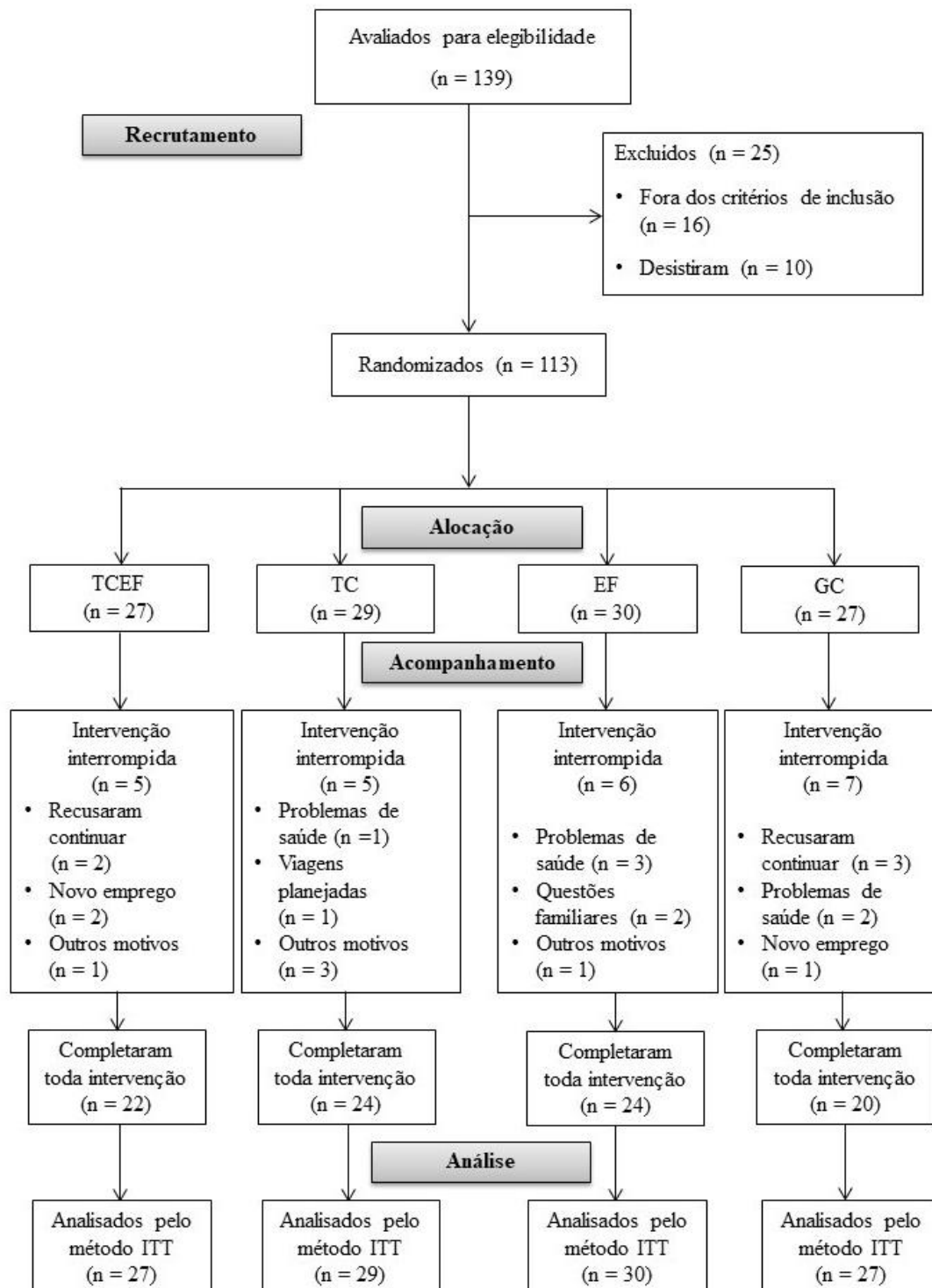
Os participantes que descontinuaram o estudo tinham 64.22 anos (DP = 7.17) vs 64.27 anos (DP = 7.21) e tinham pontuação média do MoCA semelhante (22.13 pontos, DP = 4.11 vs 22.10 pontos, DP = 4.14).

De acordo com as características basais, os quatro grupos não diferiram significativamente (Tabela 1).

Em relação à classe econômica, no grupo treino cognitivo e exercício físico, 26,1% dos indivíduos pertenciam à classe A, 21,7% à classe B1, 34,8% à classe B2, 13% à classe C1 e 43% à classe C2. No grupo treino cognitivo, 8,7% dos participantes pertenciam à classe A, 21,7% à classe B1, 39,1% à classe B2, 17,4% à classe C1, 8,7% à classe C2 e 4,3% à classe D. No grupo treino cognitivo, 11,1% dos indivíduos pertenciam à classe A, 25,9% à classe B1, 29,6% à classe B2, 29,6% à classe C1 e 3,7% à classe C2. No grupo controle, 4,8% pertenciam à classe A, 28,6% à classe B1, 23,8% à classe B2, 33,3 à classe C1 e 9,5% à classe C2.

Encontramos interação grupo-tempo para o desempenho cognitivo no MoCA (Tabela 2). Os participantes do grupo de treinamento cognitivo mostraram um aumento na cognição global após 12 semanas de treinamento quando comparados ao grupo controle (AR: 7.49, IC95%: 1.03, 54.07,  $p=0.047$ ). Para o teste do desenho do relógio, a interação idade-tempo foi significativa, mostrando que ser mais velho foi um preditor de resultados normais nesse instrumento após 12 semanas em todos os grupos (OR: 1.13, IC95%: 1.01, 1.26,  $p=0,029$ ). A EQM, que avalia o declínio cognitivo subjetivo, apresentou mudanças em todos os grupos após 12 semanas. Observamos um aumento de pessoas que relataram queixa de memória nos grupos de intervenção, e diminuição no número de pessoas que relataram queixa de memória no grupo controle (Tabela 2).

Figura 4 – Fluxograma do estudo (primeira análise), baseado no modelo proposto pelo CONSORT.



Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.

Tabela 1 – Características demográficas e de saúde de cada grupo antes das 12 semanas de intervenção, por média e desvio padrão, analisadas pelo método ITT.

	<b>TCEF</b>	<b>TC</b>	<b>EF</b>	<b>GC</b>	<i>p-valor<sup>a</sup></i>
n	27	29	30	27	
Idade (anos)	65.9±7.7	63.9±7.5	62.9±6.7	65.1±6.1	0.804
Sexo feminino (%)	65.2%	73.9%	88.9%	66.7%	0.715
Escolaridade (anos)	12.0±3.5	13.47±4.2	12.1±3.5	10.8±3.6	0.607
Estado civil (% casados)	66.6%	51.7%	50%	77.7%	0.118
APOE4 (%)	30	27.5	33.3	26	0.481
Síndrome metabólica	15 (55%)	14 (48%)	11 (36%)	12 (44%)	0.549
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.4±5.2	29.5±5.7	31.2±8.7	28.8±5.1	0.510
Glicose em jejum (mg/dL)	83.01±7.87	83.99±8.04	84.25±8.34	79.86±9.14	0.467
Colesterol total (mg/dL)	183.18±6.15	180.12±6.36	177.75±5.93	185.12±6.30	0.781
LDL (mg/dL)	109.11±5.36	109.88±5.34	109.10±5.31	113.62±5.65	0.969
Triglicérides (mg/dL)	137.59±9.86	119.08±8.34	109.95±7.31	129.20±9.31	0.173
PAS (mmHg)	131.2±15.4	129.0±13.1	124.3±19.5	128.9±15.4	0.471
PAD (mmHg)	77.2±8.1	77.6±9.3	75.0±10.6	74.6±12.5	0.228

APOE4: porcentagem de pessoas homocigotas ou heterocigotas para o alelo E4; IMC: Índice de massa corporal; LDL: *low density lipoprotein*/ lipoproteína de baixa densidade; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

TCEF: treino cognitivo e exercício físico; TC: treino cognitivo; EF: treino de exercício físico; GC: grupo controle.

<sup>a</sup>: Análise de variância unilateral para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

Tabela 2 – Avaliações cognitivas antes e depois das 12 semanas de intervenção por medias ajustadas e erro padrão para variáveis contínuas, e total de participantes divididos por categoria nas variáveis categóricas.

(continua)

	<b>TCEF (n = 27)</b>		<b>TC (n = 29)</b>		<b>EF (n = 30)</b>		<b>GC (n = 27)</b>	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
MoCA	22.4(0.53)	25.9(0.52)	23.4(0.58)	26(0.42) <sup>A</sup>	24.5(0.52)	26.7(0.43)	25.6(0.49)	26.1(0.52)
<b>TDR<sup>B</sup></b>								
Normal	14	13	14	17	14	19	10	4
Ruim	9	14	14	9	15	9	12	19
Muito ruim	4	-	1	3	1	2	5	4
<b>EQM<sup>B, E</sup></b>								
Com queixa de memória	15	19	23	25	24	25	22	17
Sem queixa de memória	12	8	6	4	6	5	5	10
TMT-A <sup>C, D</sup>	46.1(14.5)	43(13.5)	46.4(24.1)	45.3(18.4)	48.8(17.4)	44.5(18.8)	48(18.8)	49(18.5)
TMT-B <sup>C, D</sup>	135.7(76.3)	113.1(46.6)	137(98.7)	121.4(60.6)	150.8(77.2)	137(78.4)	124.5(49.9)	114.5(45.8)
RAVLT_R <sup>B, C, D</sup>	10.5(3.9)	12.6(2.2)	10.2(7.4)	11.9(4.2)	9(4.4)	11.2(3.1)	11.1(4.1)	12.5(2.8)
RAVLT_A7 <sup>B, C, D</sup>	8.5(3.5)	10.3(2.9)	9(3.5)	10.4(3.4)	8.7(2.6)	9.9(2.4)	8.7(2.6)	9.8(2.9)
FCR_C <sup>C, D, F</sup>	31.2(4.5)	32.4(3.8)	31.9(3.9)	32.5(2.3)	30.8(4.7)	32(4.9)	30.6(3.6)	30.8(3.6)
FCR_M <sup>B, C, D</sup>	16.5(6.6)	16.6(6)	16(6.2)	17.6(6.5)	13.3(5.2)	18.3(5.4)	13.3(6.6)	13.2(5.1)
FVF <sup>B, D</sup>	28(13.3)	31.1(14.7)	32.1(10.1)	29.7(16.8)	27.7(16.3)	30.1(17.1)	12.7(3.6)	24.7(16.5)

FVS <sup>D</sup>	16.2(4.1)	16.6(3)	15.8(3.8)	16.7(3.5)	15.3(3.1)	16.2(3.5)	15.8(3.4)	15.8(3.8)
BNT	14.2(1.1)	14.6(0.7)	14.3(0.8)	14.4(0.7)	14(1.4)	14.2(1.2)	14.5(0.6)	14.5(0.9)
FDT_l <sup>C,D</sup>	27.5(8.6)	27.5(8.3)	25.9(6.5)	27.8(6.6)	25.5(5.3)	25.6(4.4)	26.4(9.1)	26.6(8.6)
FDT_c <sup>D</sup>	28.8(7.2)	28.4(6.5)	28.9(8.4)	29.4(6)	29.1(3.8)	27.8(5.3)	29.6(8.1)	27.5(6.1)
FDT_e <sup>C,D</sup>	44.8(10.8)	43.7(11.3)	43.3(10)	43.2(8.6)	45.4(6.2)	44.3(13.3)	44.6(10.5)	45(9.4)
FDT_a <sup>C,D,E</sup>	65(16)	58.7(15.4)	62.2(17.4)	62.3(22.1)	65.6(20.8)	58.4(14.1)	58.6(9.5)	59.4(10.9)

(conclusão)

BNT: Teste de Nomeação de Boston; FCR\_C: Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey cópia; FCR\_M: Figuras Complexas de Rey dimensão memória; FDT\_l: Teste dos cinco dígitos leitura; FDT\_c: Teste dos cinco dígitos contagem; FDT\_e: Teste dos cinco dígitos escolha; FDT\_a: Teste dos cinco dígitos alternância; FVF: Teste de fluência verbal fonêmico; FVS: Teste de fluência verbal semântico; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; RAVLT\_R: Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey \_Reconhecimento; RAVLT\_A7: Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, segunda evocação; TMT-A: *Trail Making Test* parte A; TMT-B: *Trail Making Test* parte B.

A: interação grupo-tempo; B: efeito do tempo; C: efeito da idade; D: efeito dos anos de estudo; E: efeito do sexo; F: efeito do alelo E4.

TCEF: treino cognitivo e exercício físico; TC: treino cognitivo; EF: treino de exercício físico; GC: grupo controle.

Tabela 3 – Avaliação biopsicossocial antes e depois das 12 semanas de intervenção por médias ajustadas e erro padrão.

	TCEF (n = 27)		TC (n =29)		EF (n = 30)		GC (n = 27)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
GDS (pts)	0.80(0.43)	0.85(0.46)	0.88(0.53)	0.91(0.51)	0.79(0.42)	0.91(0.51)	0.95(0.74)	0.84(0.41)
BAI (pts)	0.12(0.55)	0.06(0.60)	0.14(0.52)	0.07(0.52)	0.29(0.39)	0.16(0.40)	0.16(0.46)	0.09(0.53)
SSQ-S (pts)	0.89(0.19)	0.90(0.21)	0.93(0.25)	0.86(0.15)	0.85(0.16)	0.89(0.16)	0.86(0.15)	0.76(0.20)
SSQ-N (pts) <sup>A</sup>	5.64(0.10)	5.18(0.10)	5.09(0.10)	4.67(0.09)	5.12(0.10)	4.71(0.09)	4.21(0.10)	3.87(0.11)
SF36-DF (pts)	0.86(0.22)	0.89(0.23) <sup>B</sup>	0.86(0.23)	0.88(0.21) <sup>B,C</sup>	0.85(0.22)	0.91(0.22)	0.84(0.22)	0.81(0.22)
SF36-MD (pts)	0.79(0.14)	0.87(0.17) <sup>B</sup>	0.80(0.16)	0.83(0.14) <sup>B</sup>	0.80(0.14)	0.85(0.13) <sup>B</sup>	0.82(0.15)	0.74(0.17)
QBMI (pts)	6.62(0.13)	8.42(0.14)	4.69(0.15)	6.49(0.11)	8.92(0.14)	8.45(0.11)	7.54(0.13)	3.43(0.14)
CAM (pts) <sup>D</sup>	575.67(11.39)	535.18(11.49)	585.62(11.62)	545.13(10.29)	558.46(10.94)	517.97(10.10)	588.66(11.10)	548.17(11.38)
FEC (rept) <sup>A,D</sup>	19.10(0.04)	16.24(0.04)	19.32(0.4)	16.42(0.04)	18.66(0.04)	15.86(0.04)	20.14(0.04)	17.12(0.04)
SEL (rept) <sup>D</sup>	16.44(0.05)	13.24(0.05)	17.24(0.05)	13.88(0.04)	16.18(0.05)	13.03(0.04)	16.82(0.05)	13.55(0.05)

BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; CAM: Teste de caminhada de 6 minutos; FEC: Teste de flexão e extensão de cotovelo; GDS: Escala de Depressão Geriátrica; QBMI: Questionário de Baecke Modificado para Idosos, nível de atividade física; SF36-DF: Domínio Físico do SF36; SF36-MD: Domínio Mental do SF36; SSQ-N: Questionário de suporte social - número de pessoas; SSQ-S: Questionário de suporte social - nível de satisfação. Pts: pontos; rept: repetições.

A: efeito do sexo; B: interação grupo-tempo; C: efeito dos anos de estudo; D: efeito do tempo.

TCEF: treino cognitivo e exercício físico; TC: treino cognitivo; EF: treino de exercício físico; GC: grupo controle.

Não houve evidência de melhorias na atenção e funções executivas após 12 semanas. Encontramos efeito da escolaridade (AR: 0.97, IC95%: 0.95, 0.98,  $p < 0.01$ ) e efeito da idade (AR: 1.01, IC95%: 1.01, 1.02,  $p < 0.01$ ) no modelo final do TMT-A, sugerindo que quanto mais anos de estudo e maior a idade, melhores as pontuações neste teste. No modelo do TMT-B, o grupo que fez apenas exercício físico foi diferente do grupo controle (E: 0.16, IC95%: 0.01, 0.32,  $p = 0.036$ ). Também encontramos efeito da escolaridade (E: -0.05, IC 95%: -0.07, -0.04,  $p < 0.01$ ) e efeito de idade (E: 0.01, IC95%: 0.00, 0.02,  $p < 0.01$ ) no modelo final.

Resultados interessantes foram encontrados em relação à memória episódica, aprendizagem verbal e construção visuomotora. Esperava-se um aumento médio de 0.72 pontos no RAVLT\_R após 12 semanas de intervenção em todos os grupos (E: 0.72, IC95%: 0.16, 1.27,  $p = 0.01$ ), mostrando influência da escolaridade (E: 0.11, IC95%: 0.03, 0.19,  $p < 0.01$ ). Todos os grupos melhoraram no RAVLT\_A7 após 12 semanas (E: 1.29, IC 95%: 0.57, 2.02,  $p < 0.01$ ), influenciados pela idade (E: -0.13, IC95%: -0.18, -0.07,  $p < 0.01$ ) e escolaridade (E: 0.12, IC95%: 0.02, 0.22,  $p = 0.001$ ) (Tabela 2).

O grupo treino cognitivo e exercício físico apresentou diferença no FCR-M após 12 semanas (AR: 1.17, IC95%: 1.02, 1.34,  $p = 0.02$ ). Vimos o mesmo progresso nas habilidades visuoestrutivas para o grupo treino cognitivo (AR: 1.18, IC95%: 1.03, 1.34,  $p = 0.01$ ). Para a versão de cópia do FCR, encontramos mudanças nos grupos treino cognitivo e exercício físico (E: 1.37, IC95%: 0.46, 2.27,  $p < 0.01$ ) e no grupo exercício físico (E: 1.02, IC95%: 0.07, 1.97,  $p < 0.05$ ). Ser positivo para o alelo de risco da APOE (E: 1.15, IC95%: 0.42, 1.88,  $p < 0.05$ ), escolaridade (E: 0.21, IC95%: 0.10, 0.31,  $p < 0.01$ ) e idade (E: -0.06, IC95%: -0.11, -0.01,  $p < 0.05$ ) tiveram um efeito significativo no modelo final do FCR-C.

Na tabela 2, podemos observar que após 12 semanas, encontramos efeito do tempo no teste de fluência verbal fonêmica (E: 2.91, IC95%: 0.65, 5.16,  $p = 0.01$ ) e efeito da escolaridade no modelo final (E: 0.52, IC95%: 0.20, 0.83,  $p = 0.01$ ). No teste de fluência verbal semântico o efeito do tempo não foi significativo (E: 0.65, IC95%: -0.27, 1.58,  $p < 0.01$ ), mas a idade mostrou um efeito significativo no modelo final (E: 0.26, IC95%: 0.13, 0.38,  $p < 0.01$ ), demonstrando que quanto maior a idade, melhor o desempenho no teste.

Nenhuma evidência de melhora na linguagem, avaliada pelo BNT, foi encontrada após 12 semanas (AR: 1.14, IC95%: 0.83, 1.55,  $p = 0.410$ ) (Tabela 2).

Os resultados das quatro medidas do FDT não apresentaram mudança após 12 semanas. Para a leitura de FDT, o grupo treino cognitivo foi diferente do grupo controle

(E: 1.87, IC95%: 0.24, 3.51,  $p < 0.05$ ). A escolaridade teve um efeito estatisticamente significativo nos modelos finais do FDT leitura (E: -0.63, IC95%: -0.80, -0.46,  $p < 0.01$ ), FDT contagem (E: -0.46, IC95%: -0.61, -0.32,  $p < 0.01$ ), FDT escolha (AR: 0.98, IC95%: 0.97, 0.98,  $p < 0.01$ ) e FDT alternância (AR: 0.97, IC95%: 0.96, 0.97,  $p < 0.01$ ), sendo que para leitura e contagem, pessoas com escolaridade maior tiveram um desempenho inferior; para FDT escola e alternância o efeito da escolaridade foi inverso. A idade teve um efeito estatisticamente significativo nos modelos finais do FDT leitura (E: 0.11, IC95%: 0.02, 0.20,  $p < 0.05$ ), FDT escolha (AR: 1.00, IC95%: 1.00, 1.01,  $p < 0.01$ ) e FDT alternância (AR: 1.00, IC95%: 1.00, 1.01,  $p < 0.01$ ), sendo que quanto maior a idade, melhor a pontuação. O sexo masculino apresentou efeito no modelo final do FDT alternância (AR: 0,90 pontos, IC 95%: 0,84, 0,96,  $p < 0,01$ ), apresentando aumento médio de 0.9 pontos em comparação às pessoas do sexo feminino.

De acordo com a tabela 3, é possível observar que não foram encontrados resultados estatisticamente significativos para sintomas depressivos e de ansiedade. No modelo de regressão para o Questionário de suporte social - número de fontes, encontramos que os participantes do sexo masculino apresentaram tendência a relatar piores resultados quando comparados aos participantes do mesmo sexo no grupo de controle, independentemente do tempo de avaliação ou do grupo em que foram randomizados ( $\beta = -0.38$ , IC95%: -0.69, -0.07,  $p < 0.01$ ).

Encontramos uma interação grupo-tempo mostrando um aumento no domínio físico da qualidade de vida após 12 semanas no grupo treino cognitivo e exercício físico (AR: 1.70, IC95%: 1.03, 2.80,  $p = 0.036$ ) e no grupo exercício físico (AR: 2.19, IC95%: 1.35, 3.57,  $p < 0.01$ ) (Figura 5). No grupo treino cognitivo e exercício físico também encontramos interação negativa com anos de escolaridade, mostrando que pessoas com menos anos de estudo relatariam maior qualidade de vida (AR: 0.78, IC95%: 0.61, 0.99,  $p < 0.01$ ).

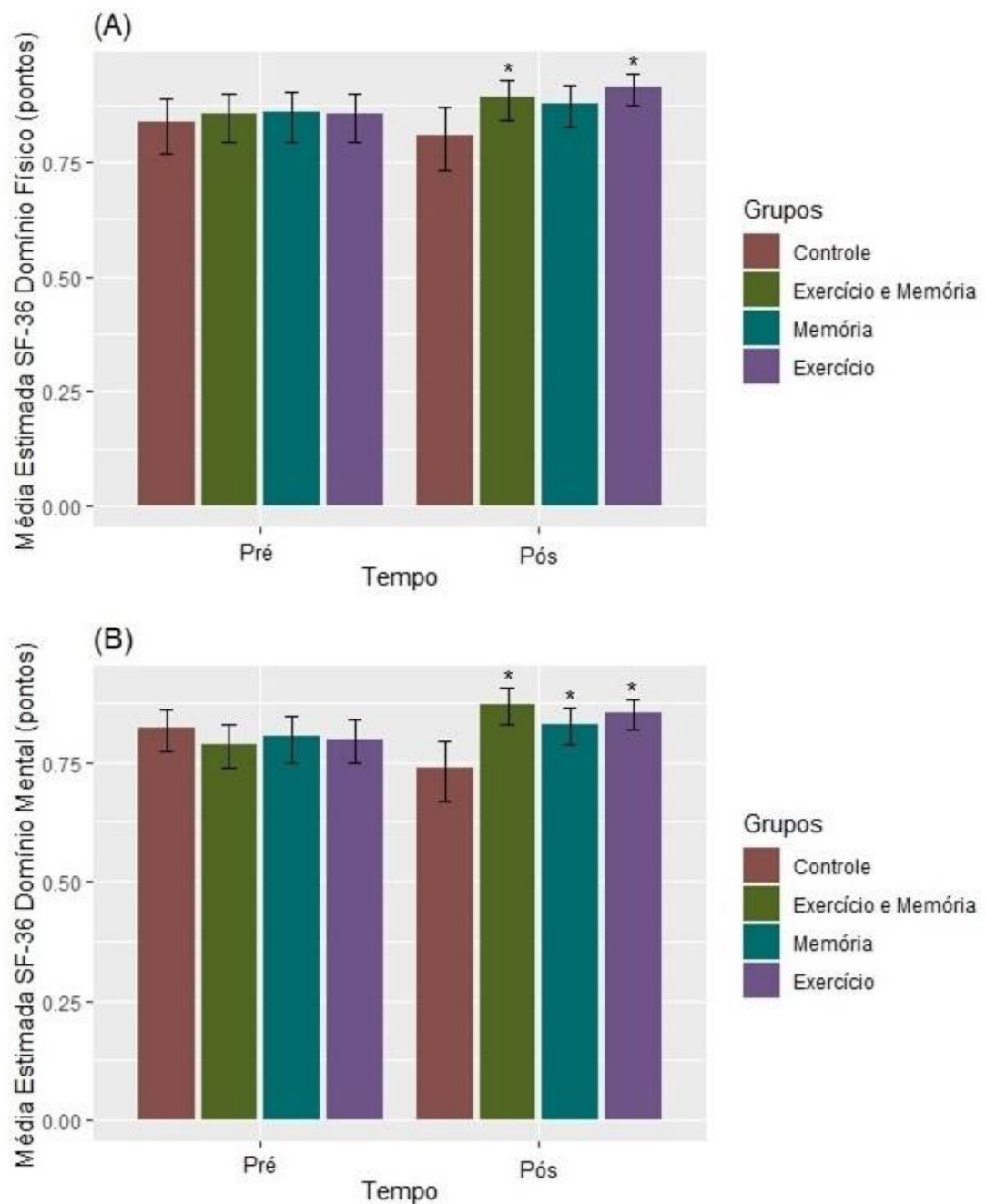
Os participantes nos três braços de intervenção mostraram um aumento na qualidade de vida no domínio mental quando comparados com o grupo controle (Figura 5). No grupo treino cognitivo e exercício físico espera-se um aumento de 3.03 pontos na média do SF-36, em comparação ao grupo controle após 12 semanas (AR: 3.03; 95%CI: 1.59, 5.75;  $p < 0,01$ ). Espera-se um aumento de 2 pontos na média do SF-36 no grupo de treinamento cognitivo, após 12 semanas (AR: 1.97; IC95%: 1.07, 3.61;  $p = 0,028$ ). No grupo exercício físico, após o período de treinamento, espera-se aumento de 2.4 pontos na média do domínio mental do SF-36 (AR: 2.43; IC95%: 1.32, 4.45;  $p < 0,01$ ). A idade



mostrou um efeito negativa com os três grupos, com uma diminuição semelhante de 0.9 pontos na média do SF-36 para cada ano a mais de vida [(TCEF: OR: 0.95; IC95%: 0.91, 0.99; p= 0,037) (TC: OR: 0.92; IC95%: 0.87, 0.96; p <0,001) (EF: OR: 0.90; IC95%: 0.86, 0.95; p< 0,001)].

Não foram encontradas diferenças entre os grupos para as capacidades físicas e nível de atividade física. A capacidade cardiorrespiratória, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos, variou igualmente nos quatro grupos após 12 semanas; mesmo resultado para a força de membros inferiores, avaliada pelo teste de sentar e levantar (Tabela 3). O teste de flexão e extensão do cotovelo, além apresentar efeito do tempo nos quatro grupos, mostrou efeito negativo do sexo masculino no modelo (E = -0.08; IC95%: -0.16, -0.00; p= 0.04).

Figura 5 – Resultados dos modelos de regressão para o SF36-Domínio Físico (A) e SF36-Domínio Mental (B).



\*Diferença pré versus pós.

Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.

## 4.2 EFEITOS BIOMARCADORES PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Foram analisados 90 participantes que completaram as 12 semanas de intervenção e tiveram as avaliações antes e depois desse período concluídas (Figura 6). A idade média entre os grupos variou entre 63.12 (DP= 6.03) e 65.4 (DP= 7.52) anos, a maioria dos participantes era do sexo feminino em todos os grupos e tinha faixa média de escolaridade de 11.33 (DP= 2.36) a 13.54 (DP= 4.13) anos de estudo. Os grupos não foram semelhantes quanto ao sexo, escolaridade e distribuição do diabetes (Tabela 4).

Tabela 4 – Características demográficas e de saúde de cada grupo antes das 12 semanas de intervenção, por média e desvio padrão, porcentagem ou números inteiros.

	<b>TCEF (n= 22)</b>	<b>TC (n= 24)</b>	<b>EF (n= 24)</b>	<b>GC (n= 20)</b>	<b><i>p-valor</i></b>
Idade (anos)	65.4 (7.52)	63.71 (7.42)	63.12 (6.03)	65.22 (6.22)	0.28
Sexo feminino (%)	63.63	75	87.5	60	<b>0.04</b>
Escolaridade (anos)	11.95 (3.55)	13.54 (4.13)	12.38 (3.64)	11.33 (2.36)	<b>0.05</b>
Hipertensão (n)	10	11	11	8	0.10
Diabetes (n)	6	5	4	0	<b>0.01</b>
APOE4 (n)	7	9	7	4	0.50
BDNF Val/Val (n)	11	17	15	10	0.56
BDNF Val/Met (n)*	11	7	9	10	

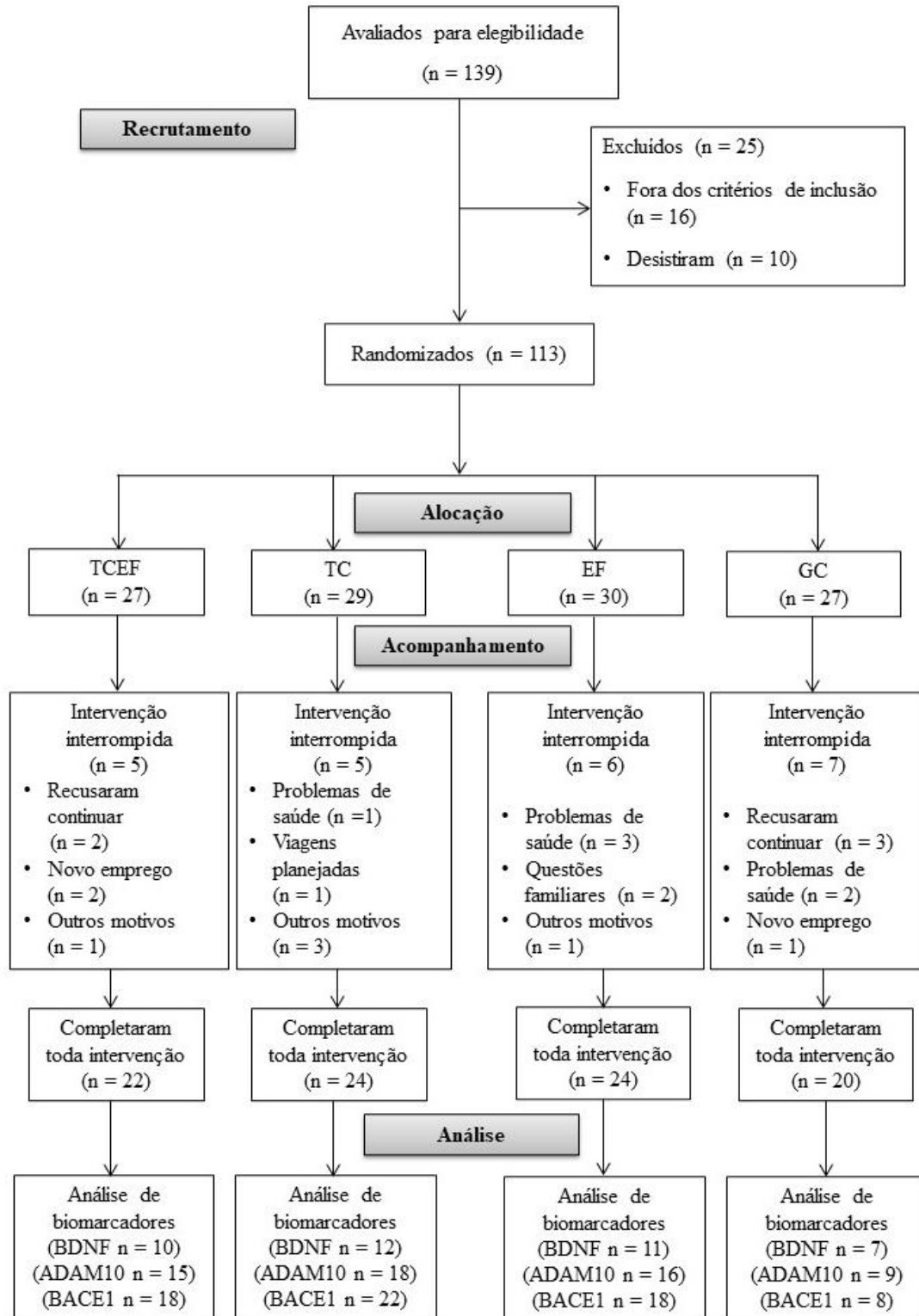
Valores de p em negrito indicam resultados significativos.

\*todos os grupos apresentaram uma pessoa com a variante Met/Met, que foi adicionada ao grupo Val/Met.

\*\*A distribuição dos genótipos encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ).

TCEF: treino cognitivo e exercício físico; TC: treino cognitivo; EF: exercício físico; GC: grupo controle.

Figura 6 – Fluxograma do estudo (segunda análise), baseado no modelo proposto pelo CONSORT.



Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.

Em relação aos efeitos do treinamento nos quatro grupos, não foi evidenciada diferença em relação à cognição, nível de atividade física e perfil lipídico, quando comparados ao grupo controle (Tabela 5).

Os participantes do sexo masculino apresentaram melhores resultados para o colesterol total independente do momento da coleta de sangue ( $\beta = 5,33$ , IC 95%: 0,65, 6,76,  $p = 0,025$ ). Foi encontrada interação grupo-tempo no grupo treino cognitivo e exercício físico ( $\beta = 2,3$ , IC95%: 2.13, 5.18,  $p < 0.01$ ) e no grupo treino cognitivo ( $\beta = 2.05$ , IC95%: 2.03, 5.08,  $p = 0.025$ ), mostrando melhores resultados quando comparados ao grupo controle para o colesterol total (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação cognitiva, nível de atividade física e análises bioquímicas antes e após 12 semanas, por médias ajustadas e erro padrão.

	TCEF (n = 22)		TC (n =24)		EF (n = 24)		GC (n = 20)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
MoCA (pts)	22.95(0.01)	23.67(0.01)	23.67(0.01)	24.72(0.01)	22.8 (0.01)	24.68(0.01)	24.45(0.01)	25.17(0.01)
RAVLT (pts)	9.10(0.01)	10.42(0.00)	9.59(0.00)	10.02(0.00)	7.34(0.01)	8.86(0.01)	9.06(0.01)	9.22(0.01)
QBMI (pts)	6.9(0.01)	8.17(0.01)	5.84(0.02)	6.65(0.02)	6.25(0.02)	8.10(0.01)	7.37(0.02)	8.51(0.01)
COL-T(tg/l) <sup>A</sup>	184.65(0.00)	198.38(0.00)	204.08(0.00)	201.37(0.00)	183.25(0.00)	184.60(0.00)	177.14(0.00)	179.13(0.00)
TRIG (tg/l)	116.2(0.00)	104.95(0.00) <sup>B</sup>	130.96(0.00)	120.36(0.00) <sup>B</sup>	113.59(0.00)	117.7(0.00)	102.61(0.00)	119.59(0.00)
ADAM10 (pg/mL)	210.55(0.00)	223.22(0.00)	186.31(0.00)	183.03(0.00) <sup>B</sup>	143.78(0.0)	142.66(0.00)	149.45(0.00)	151.62(0.00)
BACE1 (ng/mL) <sup>C</sup>	6.15(0.01)	4.40(0.01)	5.25(0.01)	4.15(0.01)	7.57(0.01)	5.36(0.01)	5.60(0.01)	4.49(0.01)
BDNF (ng/mL)	18.81(0.01)	38.43(0.00)	48.76(0.00)	40.33(0.00)	67.11(0.00)	47.79(0.00)	23.57(0.00)	36.95(0.00)

COL-T: colesterol total; QBMI: Questionário Baeck Modificado para Idosos, nível de atividade física; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RAVLT: Teste da Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; TRIG: triglicérides.

A: efeito do sexo masculino; B: interação grupo-tempo; C: efeito do tempo.

TCEF: treino cognitivo e exercício físico; TC: treino cognitivo; EF: exercício físico; GC: grupo controle.

Após o modelo de regressão, encontramos interação grupo-tempo nos níveis plasmáticos de ADAM10, mostrando uma diminuição no grupo treino cognitivo ( $\beta = -2.99$ , IC95%: -5.43, -3.48,  $p= 0.016$ ) após 12 semanas; sem resultados significativos no grupo exercício físico ( $\beta = 2.16$ , IC95%: 2.16, 5.03,  $p= 0.054$ ) e no grupo treino cognitivo e exercício físico ( $\beta = -1.62$ , IC95%: -3.61, -2.12,  $p= 0.109$ ) (Figura 7).

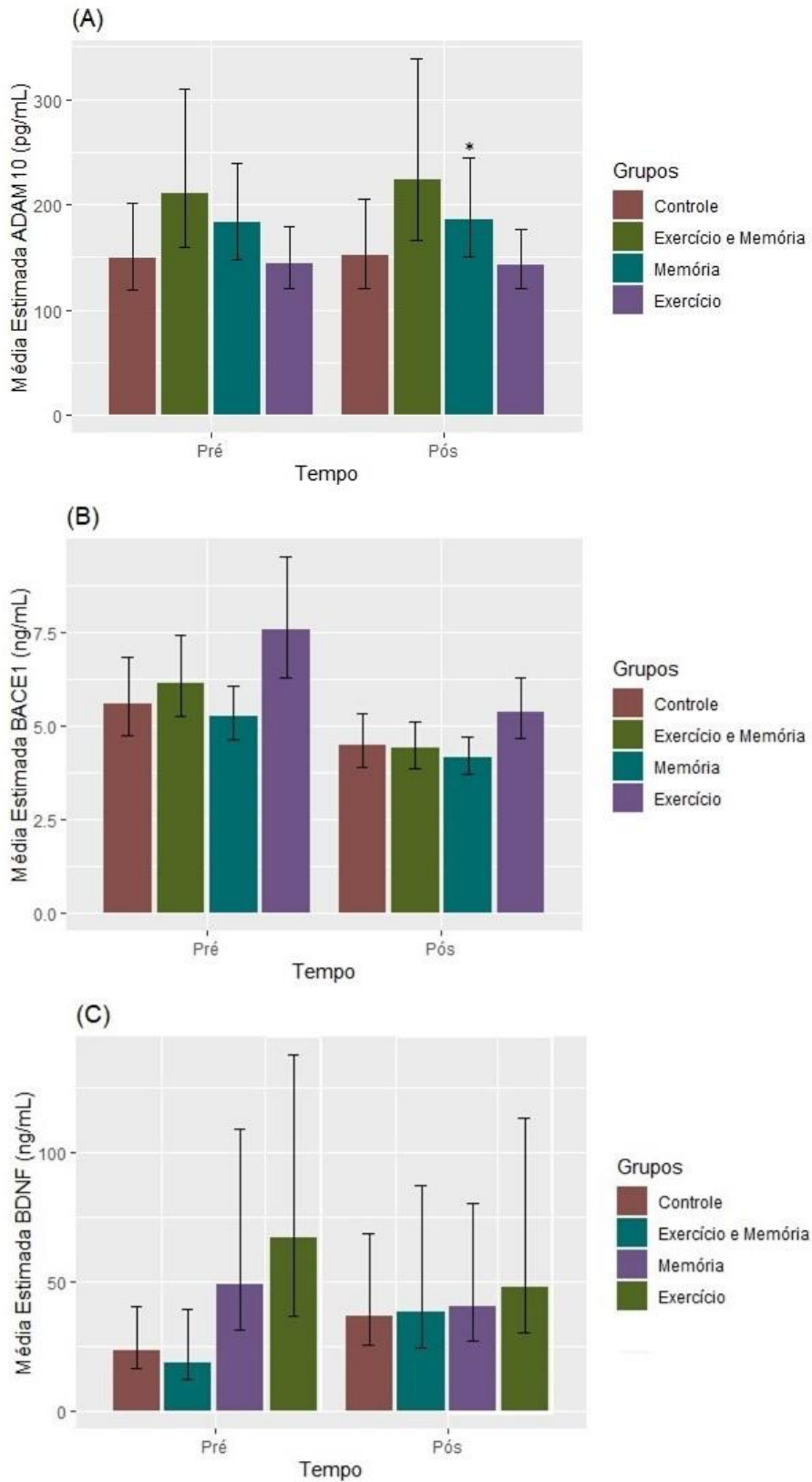
Foi encontrada uma associação negativa entre os níveis de ADAM10 e MoCA ( $\beta = -8.13$ , IC95%: -14.19, -2.06,  $p= 0.008$ ), sugerindo que pontuações mais altas de MoCA foram associadas a níveis plasmáticos mais baixos de ADAM10. Por outro lado, pontuações mais altas de RAVLTa foram associadas positivamente a níveis plasmáticos mais elevados de ADAM10 ( $\beta = 4.04$ , IC95%: 1.17, 6.88,  $p= 0.005$ ). Além disso, uma associação positiva com BACE1 foi encontrada no modelo ( $\beta = 5.34$ , IC95%: 1.69, 7.49,  $p= 0.004$ ).

Nenhuma interação grupo-tempo foi encontrada para os níveis plasmáticos de BACE1. Houve efeito de tempo ( $\beta = 4.37$ , IC95%: 1.31, 7.05,  $p= 0.005$ ), o que significa que todos os grupos tiveram uma mudança nos níveis plasmáticos de BACE1 após as 12 semanas de intervenção (Figura 4). Os níveis de BACE1 não mostraram associações com MoCA ( $\beta = -2,39$ , IC 95%: -4,98, -2,22,  $p = 0,070$ ) nem RAVLTa ( $\beta = -2,25$ , IC 95%: -4,59, -0,82,  $p = 0,850$ ).

No modelo de regressão do BDNF, encontramos interação grupo-tempo no grupo exercício físico, evidenciando maiores níveis de BDNF quando comparado ao grupo controle no momento pré ( $\beta = 2.41$ , IC95%: 0.91, 3.71,  $p= 0,04$ ), já que no modelo geral não foi evidenciado efeito do tempo ( $\beta = -1.45$ , IC95%: -3.46, -1.75,  $p= 0.15$ ). Nenhuma interação foi encontrada no grupo treino cognitivo e exercício físico ( $\beta = 1.62$ , IC95%: 1.73, 3.39,  $p= 0.20$ ) e no grupo treino cognitivo ( $\beta = 1.96$ , IC95%: 1.73, 3.39,  $p= 0.094$ ).

Para analisar o efeito do polimorfismo BDNF no resultado da intervenção, testamos um modelo de regressão com MoCA. Nenhum efeito, tempo por grupo ou grupo por interação de variante de polimorfismo foi encontrado.

Figura 7 – Resultados dos modelos de regressão para os níveis plasmáticos de ADAM10 (A), BACE1 (B) e BDNF (C).



\*Diferença pré versus pós.

Fonte: ALMEIDA, ML. Efeito do treino cognitivo aliado ao treinamento físico no desempenho cognitivo, aspectos biopsicossociais e nos biomarcadores sanguíneos ADAM10, BACE1 e BDNF de adultos e idosos: associação com polimorfismos genéticos[tese]. Ribeirão Preto: EERPUSP; 2021.



# *Discussão*

---

## 5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos de uma intervenção combinada de treino cognitivo e exercício físico nas funções cognitivas, aspectos biopsicossociais, biomarcadores sanguíneos relacionados à doença de Alzheimer e a associação com polimorfismos genéticos. Encontramos aumento no desempenho cognitivo global no grupo treino cognitivo, melhora no domínio mental da qualidade de vida para todos os grupos de intervenção e melhora do domínio físico da qualidade de vida para o grupo treino cognitivo e exercício físico e grupo exercício físico. Além disso, foi evidenciado que o treino cognitivo promove aumento do nível plasmático de ADAM10 após 12 semanas de treinamento, enquanto os níveis de BACE1 e BDNF não apresentaram mudanças com nenhuma intervenção. O polimorfismo do BDNF não demonstrou influenciar nos resultados de desempenho cognitivo.

Após 12 semanas de intervenção, encontramos um aumento no desempenho cognitivo no grupo de treinamento cognitivo. Curiosamente, o grupo que treinou as intervenções combinadas não apresentou aumento quando comparado ao grupo controle. Resultados opostos foram encontrados em Raichlen et al. (2020), que tinham três braços de intervenção e um grupo controle. Em seus resultados, todos os grupos de intervenção melhoraram a cognição global; no entanto, o grupo de treinamento combinado mostrou melhores resultados. O treinamento cognitivo e o treinamento aeróbico eram realizados três vezes por semana, 90 minutos por semana, mas a metodologia era diferente. Evidências anteriores têm apoiado consistentemente que o treinamento aeróbico melhora a cognição por meio do aumento da aptidão aeróbia, que está associada a uma conectividade funcional mais forte e menos atrofia cerebral em adultos mais velhos com ou sem deficiências cognitivas (SPARTANO et al., 2016; VOSS et al., 2010). Não há dados sobre as melhorias fisiológicas e neurológicas causadas pelo treinamento multicomponente, algo que poderia ajudar a ajustar a intensidade e o volume adequados para idosos, uma vez que o objetivo desse treinamento é manter e melhorar a funcionalidade, algo que se sabe diminuir com idade e evolução da demência.

A maioria dos participantes relatou queixa de memória, o que pode indicar maior risco de declínio cognitivo em 10 anos (JESSEN et al., 2020). Intervenções educativas, cognitivas e de exercício físico têm sido apontadas como mais eficientes na melhora da memória e desempenho cognitivo global para indivíduos em alto risco para desenvolver demência, o que seria o caso dos participantes do presente estudo (ROHEGER et al.,

2021). Embora a cognição global dos participantes do grupo treino cognitivo tenha aumentado, a percepção subjetiva com relação ao seu estado cognitivo não apresentou mudanças estatisticamente significativas. É importante citar que os estudos utilizam as ferramentas de rastreamento de declínio cognitivo subjetivo para categorizar os participantes, não como variável dependente, não sendo possível entender se a percepção subjetiva poderia mudar após os treinamentos. Uma hipótese para essa mudança de percepção é com relação à consciência metacognitiva, que nem sempre a percepção do indivíduo sobre sua cognição é precisa (BERRY et al., 2013; THADEUS MEEKS; HICKS; MARSH, 2007); com maior conhecimento sobre a memória e por estarem envolvidos em uma pesquisa com foco nas funções cognitivas, os participantes podem ter passado a observar com mais atenção seus déficits e podem ter mudado suas estratégias cognitivas, o que impactou em como avaliavam sua cognição.

Os grupos que realizaram algum tipo de treinamento foram capazes de manter ou aumentar minimamente a média estimada nos valores de memória episódica, aprendizagem verbal, fluência verbal e função visual-espacial, mas não se diferenciaram estatisticamente do grupo controle, após 12 semanas de treinamento. No estudo de Irigaray et al. (2012), no qual o protocolo de treino cognitivo utilizado no presente estudo foi testado pela primeira vez, também foi evidenciada melhora nas mesmas funções cognitivas, mas com diferença estatística em relação ao grupo controle. Porém, o grupo controle de Irigaray et al. (2012) era composto por idosos que já faziam treino cognitivo e o grupo experimental já fazia exercício físico e participava de atividades sociais, além de possuírem uma média de idade de 68 anos, variáveis importantes que diferem dos participantes do presente estudo.

No estudo de Linde e Alfermann (2014), que promoveu treino cognitivo aliado ao treinamento físico por 16 semanas em idosos com idade média entre 65 e 68 anos, os participantes dos grupos que fizeram treino cognitivo e físico e apenas treino cognitivo ou apenas exercício físico apresentaram melhora na concentração, mas não das demais funções cognitivas. O protocolo de treino cognitivo seguiu padrões semelhantes aos utilizados no presente estudo, mas teve duração de 60 minutos. E o treinamento físico consistiu em um treinamento físico combinado (aeróbio e resistido), com a mesma duração do treino cognitivo. Apesar do treinamento ter acontecido por mais tempo do que o presente estudo, o fator motivação ou natureza das atividades pode ter sido diferencial para um resultado positivo nas demais funções cognitivas (SIMON et al., 2018).

Evidências de uma metanálise demonstram que o treinamento aeróbio, o treinamento resistido ou a combinação de ambas as modalidades são capazes de promover melhora cognitiva em idosos cognitivamente saudáveis (FALCK et al., 2019; ZHU et al., 2016)), mas intervenções que promovem melhores resultados nas capacidades físicas são as que impactam mais nas funções cognitivas. No presente estudo, não encontramos mudanças estatisticamente significativas nas capacidades físicas dos grupos que realizaram o treino multicomponente.

Um fato que chama a atenção é que o treino não tinha como foco específico a aprendizagem verbal, fluência verbal e função visual-espacial, mas atenção, memória e funções executivas, mostrando que os benefícios foram generalizados para outras funções. Possivelmente, o engajamento em novas tarefas e aquisição de uma nova rotina durante 12 semanas, envolvendo uma a prática de atividade física em um ambiente novo, atividades cognitivas desafiadoras e o deslocamento semanal ao local dos treinamentos, promoveu estímulo nas demais funções cognitivas. Tal suposição vai ao encontro da hipótese de enriquecimento cognitivo (HERTZOG et al., 2008), que sugere que a participação em uma nova atividade ou tarefa desafiadora terá um impacto positivo nas funções cognitivas.

De acordo com uma recente metanálise, a maioria dos estudos que testam a combinação do treino cognitivo e do exercício físico costumam apresentar resultados diferentes de seus grupos controle com relação às variáveis cognitivas, sendo um grupo controle ativo ou não (GAVELIN et al., 2021). Contudo, Barnes et al. (2013), por exemplo, também encontraram resultados nulos com relação ao efeito de sua intervenção combinada quando comparado ao grupo controle ativo. Para os autores, é possível que o aprendizado dos instrumentos tenha interferido nos resultados. É importante destacar que clinicamente a mudança nas médias foi positiva em todos os grupos de intervenção, principalmente no grupo de intervenções combinadas. No entanto, devemos ser cautelosos com esse aumento, pois pode ser atribuído ao efeito de aprendizagem de testes cognitivos, uma vez que, estatisticamente, não foi superior ao grupo controle (KARLSEN et al., 2020). Também, precisamos considerar que o baseline dos participantes não foi abaixo do esperado para pessoas sem transtornos neurocognitivos, e foi evidenciado que apresentar um baseline menor pode ser preditor de melhora cognitiva (RAHE et al., 2015b).

Pessoas que se envolveram em qualquer um dos três braços de intervenção mostraram melhorias na qualidade de vida, o grupo de exercícios físicos melhorou em

ambos os domínios de qualidade de vida. O treinamento cognitivo mais o treinamento físico proporcionou um ambiente favorável para os participantes se socializarem (EGGENBERGER et al., 2015), com conseqüentes mudanças positivas no suporte social e na qualidade de vida. Variáveis que permeiam os fatores de risco para demência, como suporte social, sintomas depressivos, ansiedade e qualidade de vida, não têm sido alvo frequente de estudos que analisam a combinação de treinamento cognitivo e exercício físico (NGANDU et al., 2015; RAICHLEN et al., 2020), o que é um diferencial da inovação no presente estudo mesmo sem resultados significativos para todas elas. Middleton et al. demonstraram que após 12 semanas de treinamento cognitivo e exercício físico, todos os grupos do estudo, incluindo o grupo controle, apresentaram melhora no domínio físico da qualidade de vida, mas não no domínio mental (MIDDLETON et al., 2018).

Pesquisas anteriores revelaram que há uma dose-resposta entre o exercício físico e a qualidade de vida (KAUSHAL et al., 2019). Foi demonstrado que uma carga de 120 min de treinamento multicomponente por semana não foi suficiente para melhorar a qualidade de vida após 12 semanas, mas 180 min/semana apresentou uma melhora moderada do tamanho do efeito, que é o mesmo volume de treinamento realizado em nosso estudo. Em outro estudo, foi demonstrado que a mudança no funcionamento cognitivo após uma intervenção de treinamento multicomponente prediz melhora na qualidade de vida, especificamente na função executiva (KAUSHAL et al., 2018). Esses achados podem ajudar a explicar porque os participantes do treinamento cognitivo também tiveram uma melhora no domínio mental do SF-36, uma vez que a qualidade de vida é um construto subjetivo, uma melhora na cognição percebida pelos participantes pode ser interpretada como uma experiência positiva de envelhecimento bem-sucedido, que representa uma perspectiva subjetiva e positiva, frente à individualidade e às diferenças socioculturais, com funcionamento satisfatório e sem deficiências (MARTINEAU; PLARD, 2018).

O apoio social não mostrou melhorias em nenhum dos grupos de intervenção após 12 semanas, mas as influências do sexo masculino foram observadas nos modelos. Em uma coorte japonesa, o apoio social fornecido pela família foi associado ao início da demência, mas apenas para os homens (MURATA et al., 2019). É comum que os homens recebam apoio emocional principalmente de suas parceiras na velhice, enquanto as mulheres geralmente têm um envolvimento mais forte na comunidade e recebem mais apoio de amigos e outros parentes (KUIPER et al., 2015; MURATA et al., 2019). No

ensaio FINGER, atividades de socialização foram incentivadas durante o treinamento em grupo, pois os autores destacaram a importância da sociabilidade para melhorar a qualidade de vida dos participantes, mas nenhuma medida foi tomada em relação a essa variável (NGANDU et al., 2015). Está estabelecido que um bom suporte social desempenha um papel importante na prevenção da demência (PENNINKILAMPI et al., 2018), mas é possível que as intervenções devam durar mais para dar tempo suficiente para que as pessoas se conectem e considerem seus pares como parte de seu convívio social, uma vez que a frequência dos contatos sociais é um fator de proteção para demência (KIM; CHOE; LEE, 2020).

No presente estudo, todos os participantes foram classificados como inativos fisicamente após 12 semanas de acordo com o QBMI, mesmo os participantes dos grupos de treinamento físico, o que pode ser uma limitação na pontuação do instrumento, pois as médias apresentaram tendência de aumento. Todos os grupos avaliados demonstraram melhora da capacidade cardiorrespiratória e da força muscular em membros superiores e inferiores. É possível que o treinamento multicomponente não tenha atingido a intensidade necessária para promover mudanças, ou que o tempo de treinamento para mudanças não tenha sido suficiente para a amostra estudada.

Vale ressaltar também que o aumento da força muscular obedece a uma ordem de adaptação fisiológica ao treinamento, iniciando-se com a melhora fisiológica neural e metabólica. Sabemos que o tipo de treinamento pode influenciar na magnitude de resposta de diferentes capacidades e habilidades dos indivíduos (MCPHEE et al., 2016), e que o treinamento multicomponente envolve diferentes capacidades físicas em uma sessão de treinamento, o que tem mostrado resultados satisfatórios, embora não no que diz respeito ao desempenho cognitivo (TRAPÉ et al., 2017). Um estudo de revisão mostrou que mudanças comportamentais no grupo controle são comuns em pesquisas realizadas com exercícios físicos (WATERS et al., 2012), sugerindo que mesmo o contato mínimo pode promover mudanças. Além disso, pessoas fisicamente inativas, quando estimuladas, apresentam resultados positivos nos aspectos de saúde (MCPHEE et al., 2016).

Com relação ao efeito das intervenções nos níveis de ADAM10, BACE1 e BDNF, não foi possível encontrar resultados estatisticamente significativos para BACE1 e BDNF. Nos grupos que realizaram apenas treino cognitivo houve diminuição dos níveis plasmáticos de ADAM10 e uma tendência a aumento dos níveis no grupo que praticou exercício físico. Também, foi evidenciado que quanto maior os níveis de ADAM10, menor a pontuação no MoCA.

Há uma discussão recente na literatura quanto a interpretação dos níveis de ADAM10 quando analisada em níveis plasmáticos, pois a proteína estaria inativada e sem atividade enzimática, portanto, níveis maiores de ADAM10 no plasma indicariam uma quantidade menor de ADAM10 ativa (DE OLIVEIRA et al., 2020; PEREIRA VATANABE et al., 2021; TOUSSEYN et al., 2009). Nesse sentido, é possível que o treino cognitivo tenha promovido aumento nos níveis de ADAM10 após 12 semanas, e que o exercício físico, de alguma maneira, tenha promovido uma diminuição. Até o momento presente, não há evidências quanto ao efeito que intervenções como o treino cognitivo ou exercício físico podem promover em idosos saudáveis, apenas em animais. Nos achados de Zhang et al. (2019), após 12 semanas de treinamento na esteira, os níveis de  $\beta$ -amiloide foram reduzidos em ratos com a doença de Alzheimer regulado pelos níveis de ADAM10 e BACE1 e pela diminuição dos níveis de colesterol, induzido pelo exercício físico. No presente estudo, não foram evidenciadas mudanças estatisticamente significativas nos níveis de colesterol dos grupos que praticaram exercício físico durante 12 semanas. A atividade da ADAM10 e da BACE1 dependem do colesterol, especialmente a BACE1, que é enriquecida por agregados lipídicos (BHATTACHARYYA; BARREN; KOVACS, 2013; DÍAZ et al., 2015), e os participantes do presente trabalho não apresentaram níveis inadequados de colesterol ou mudança desses níveis, além de não ter doença de Alzheimer diagnosticada, fatores que podem ter papel crucial no efeito das intervenções nas proteínas.

Os níveis de BDNF não melhoraram nos grupos que realizaram algum treinamento. Estudos com exercício físico em modelo animal com doença de Alzheimer afirmam que o BDNF é um aliado na redução dos níveis de  $\beta$ -amiloide por contribuir no aumento da sAPP $\alpha$ , uma forma neuroprotetora da APP que modula a excitabilidade neuronal (CHOW et al., 2010), e pela habilidade de induzir o crescimento neurítico independente dos efeitos na via não amiloidogênica (NIGAM et al., 2017). No estudo com humanos cognitivamente saudáveis, os resultados não são tão promissores, demonstrando inconsistências.

O estudo de Tarassova et al. (2020) testou os efeitos da combinação dos treinamentos cognitivo e físico em idosos (65-75 anos), promovendo 12 semanas de treinamento entre quatro braços de intervenção, sendo 35 minutos de exercício aeróbico e/ou 35 minutos de treino de memória operacional. Foram analisados o efeito agudo e crônico do BDNF no soro e no plasma, evidenciando melhora apenas no efeito agudo no soro nos grupos que praticaram exercício físico, e nenhuma melhora no efeito crônico.

Em contrapartida, no estudo de Ledreux et al. (2019), em uma comparação entre grupos de idosos cognitivamente saudáveis que praticaram exercício físico, treino cognitivo ou meditação *mindfulness* durante 35 minutos, 5 vezes por semana, durante 5 semanas, observou-se aumento no nível de BDNF no plasma dos que realizaram treino cognitivo computadorizado. Também foi apontada uma diminuição nos níveis de BDNF no grupo que fez exercício físico, semelhante aos resultados do presente estudo. De acordo com o protocolo de treinamento de Ledreux et al. (2019), o efeito do BDNF tende a permanecer com um treino cognitivo intenso, realizado todos os dias, o que nos induz a pensar em promover treinos cognitivos mais frequentes para uma melhora nesse fator neurotrófico.

Os dados referentes à associação com o polimorfismo do BDNF apontaram que ter o polimorfismo Val66Met não promove alteração nos resultados no desfecho principal, que é a cognição, independentemente do tipo de treinamento, embora no estudo de Lemos et al. (2016) tenha sido evidenciado que o polimorfismo comprometeu a resposta vascular e os níveis de BDNF em 304 participantes do sexo masculino, que realizaram treinamento aeróbico intenso por quatro meses. Xia et al. (2019) analisaram a influência do polimorfismo do BDNF e da APOE em uma coorte da *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (n= 1018) de adultos sem demência acompanhada por oito anos, e encontraram que pessoas com o polimorfismo Val66Met maiores níveis de beta amiloide no cérebro têm maior risco de disfunção cognitiva e atrofia cerebral, demonstrando papel importante desse polimorfismo na cognição a longo prazo.

É importante ressaltar que o presente estudo apresenta algumas limitações, como o fato de não termos utilizado medidas padrão-ouro para avaliar a intensidade do treinamento multicomponente, e ter diferença no volume de treinamento entre o treinamento cognitivo e o exercício físico. Não foi possível cegar completamente os participantes e avaliadores, devido ao pequeno número de pesquisadores e ao fato de as atividades terem ocorrido no mesmo ambiente. Os grupos que tiveram análise de biomarcadores não foram homogêneos, fator que pode ter influenciado no resultado. No entanto, devemos enfatizar que este estudo tentou emular um ensaio clínico com foco na prevenção da demência por meio da avaliação global dos fatores de risco e utilizando intervenções de baixo custo e de fácil aplicação clínica. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a testar os biomarcadores ADAM10, BACE1, BDNF e variantes genéticas em uma pesquisa com tratamentos não farmacológicos para prevenir demências em idosos cognitivamente saudáveis; e o primeiro a testar a combinação do treinamento cognitivo proposto por Irigaray et al. (2012) aliado ao treino



multicomponente Estudos futuros devem considerar intervenções com maior período de treinamento ou intervenções com maior intensidade/volume, preferencialmente um estudo multicêntrico para possibilitar a inclusão de um maior número de idosos que representem a população brasileira e componham uma amostra diversa e ampla.

Estudos futuros talvez prefiram considerar grupos menos heterogêneos com relação à idade nas análises de intervenções não farmacológicas. Sabemos que o processo de envelhecimento é mais acentuado após os 70 anos e as diferenças metabólicas, hormonais e imunológicas entre as faixas etárias podem influenciar. Ademais, considerando a população brasileira, precisamos pensar em estratégias que contemplem pessoas com baixa escolaridade. Tarefas cognitivas que exigem mais do que a escolaridade permite compreender tornam-se desmotivadoras, impedindo que a pessoa alcance resultados benéficos à cognição, e promovem a saída precoce de intervenções de saúde como o treino cognitivo (CARRETTI et al., 2011; LAUTENSCHLAGER; COX; CYARTO, 2012).

# *Conclusão*

---

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que adultos e idosos fisicamente inativos, sem demência ou comprometimento cognitivo leve, que se envolvem em uma intervenção combinada de treinamento cognitivo e exercício físico durante 12 semanas, podem melhorar a qualidade de vida nos domínios físico e mental. O treinamento cognitivo isolado mostrou resultados positivos na cognição global e no domínio mental da qualidade de vida. O exercício físico isolado apresentou aumento na qualidade de vida no domínio físico. Todos os grupos avaliados apresentaram mudança nos padrões de queixa de memória, melhora na memória episódica, função visuoespacial e funções executivas. Também melhoraram a força de membros inferiores e superiores e a função cardiorrespiratória. O treino cognitivo apresentou efeito nos níveis plasmáticos de ADAM10, porém os demais treinamentos não foram capazes de promover mudança nos níveis da BACE1 e BDNF. O alelo de risco da APOE apresentou influência em algumas variáveis cognitivas, e o alelo de risco do BDNF não apresentou resultados estatisticamente significativos.

As intervenções não farmacológicas estudadas no presente trabalho podem impactar em grande parte dos fatores de risco evidenciados previamente na literatura científica. A principal contribuição dos resultados do presente trabalho foi mostrar que a participação em intervenções de treino cognitivo e exercício físico são potencializadoras da qualidade de vida de adultos e idosos cognitivamente saudáveis.

# *Referências*

---

## 7. REFERÊNCIAS

AGGIO, D. et al. Trajectories of physical activity from midlife to old age and associations with subsequent cardiovascular disease and all-cause mortality. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 74, n. 2, p. 130–136, 1 fev. 2020.

ALKADHI, K. A.; DAO, A. T. Exercise decreases BACE and APP levels in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease. **Molecular and Cellular Neurosciences**, v. 86, p. 25–29, jan. 2018.

ALMEIDA, M. L. et al. Subjective cognitive impairment, cognitive disorders and self-perceived health: The importance of the informant. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, n. 3, p. 335–342, 2019a.

ALMEIDA, M. L. et al. Caracterização de um programa de atividade física multicomponente para adultos e idosos em uma universidade pública brasileira. **Interfaces - Revista de Extensão da UFMG**, v. 1, n. 7, p. 9, 2019b.

ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n. 2B, p. 421–426, jun. 1999.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 16, n. 3, 2020.

ARBOLEDA-VELASQUEZ, J. F. et al. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. **Nature Medicine**, v. 25, n. 11, p. 1680–1683, nov. 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, A. **Critério de Classificação Econômica Brasil**. Disponível em: <[www.abep.org](http://www.abep.org)>.

ÁVILA-VILLANUEVA, M.; FERNÁNDEZ-BLÁZQUEZ, M. A. Subjective Cognitive Decline as a Preclinical Marker for Alzheimer's Disease: The Challenge of Stability Over Time. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 377, 2017.

BACKES, D. S. et al. Trabalho em equipe multiprofissional na saúde: da concepção ao desafio do fazer na prática. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 15, n. 2, p. 277–289, 2014.

BALASUBRAMANIAN, S. P. et al. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. **European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 30, n. 6, p. 593–601, ago. 2004.

BALL, K. et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 18, p. 2271–2281, 13 nov. 2002.

BALSAMO, M. et al. Assessment of anxiety in older adults: a review of self-report measures. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 573–593, 6 abr. 2018.

BALTES, P. B.; LINDENBERGER, U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? **Psychology and Aging**, v. 12, n. 1, p. 12–21, mar. 1997.

BARANOWSKI, B. J. et al. Examination of BDNF Treatment on BACE1 Activity and Acute Exercise on Brain BDNF Signaling. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 153, 2021.

BARNES, D. E. et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. **JAMA internal medicine**, v. 173, n. 9, p. 797–804, 13 maio 2013.

BEAUCHAMP, M. R. et al. Group-based physical activity for older adults (GOAL) randomized controlled trial: Exercise adherence outcomes. **Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 37, n. 5, p. 451–461, maio 2018.

BERRY, J. M. et al. Metacognitive awareness of the associative deficit for words and names. **Aging, Neuropsychology, and Cognition**, v. 20, n. 5, p. 592–619, 1 set. 2013.

BHATTACHARYYA, R.; BARREN, C.; KOVACS, D. M. Palmitoylation of amyloid precursor protein regulates amyloidogenic processing in lipid rafts. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 27, p. 11169–11183, 3 jul. 2013.

BIGELOW, R. T.; AGRAWAL, Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. **Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation**, v. 25, n. 2, p. 73–89, 2015.

BITTAR, C.; LIMA, L. C. V. DE. O impacto das atividades em grupo como estratégia de promoção da saúde na senescência. **Revista Kairós-Gerontologia**, v. 14, n. 3, p. 101–118, 2011.

BLAZER, D. G.; YAFFE, K.; LIVERMAN, C. **Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2015.

BLONDELL, S. J.; HAMMERSLEY-MATHER, R.; VEERMAN, J. L. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **BMC Public Health**, v. 14, p. 510, 27 maio 2014.

BOA SORTE SILVA, N. C.; GILL, D. P.; PETRELLA, R. J. A Scoping Review of Multiple-modality Exercise and Cognition in Older Adults: Limitations and Future Directions. **Current Sports Medicine Reports**, v. 19, n. 8, p. 298–325, ago. 2020.

BOUAZIZ, W. et al. Health benefits of multicomponent training programmes in seniors: a systematic review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 70, n. 7, p. 520–536, jul. 2016.

BRASIL. **Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2000.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Portaria nº 2.528, de 19 de outubro de 2006. Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa.**Diário Oficial da União, , 2006.

BRASIL. **Síntese de indicadores sociais. 2018.** Rio de Janeiro: [s.n.].

CAMARANO, A. A. O novo paradigma demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 3446–3446, dez. 2013.

CAMPANHOLO, K. R. et al. Impact of sociodemographic variables on executive functions. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 11, n. 1, p. 62–68, mar. 2017.

CANIVET, A. et al. Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. **European Review of Aging and Physical Activity: Official Journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity**, v. 12, p. 15, 2015.

CARRETTI, B. et al. Impact of metacognition and motivation on the efficacy of strategic memory training in older adults: analysis of specific, transfer and maintenance effects. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 52, n. 3, p. e192-197, jun. 2011.

CARVALHO, F. C. R.; NERI, A. L.; YASSUDA, M. S. Treino de memória episódica com ênfase em categorização para idosos sem demência e depressão. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 23, p. 317–323, 2010.

CASEMIRO, F. G. et al. Impacto da estimulação cognitiva sobre depressão, ansiedade, cognição e capacidade funcional em adultos e idosos de uma universidade aberta da terceira idade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 683–694, ago. 2016.

CHAMI, L.; CHECLER, F. BACE1 is at the crossroad of a toxic vicious cycle involving cellular stress and  $\beta$ -amyloid production in Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 7, p. 52, 5 out. 2012.

CHAPMAN, S. B. et al. Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. **Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)**, v. 25, n. 2, p. 396–405, fev. 2015.

CHODZKO-ZAJKO, W. J. et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 7, p. 1510–1530, jul. 2009.

CHOW, V. W. et al. An overview of APP processing enzymes and products. **Neuromolecular Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–12, mar. 2010.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev. bras. reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143–50, jun. 1999.

COLCIAGHI, F. et al. [alpha]-Secretase ADAM10 as well as [alpha]APPs is reduced in platelets and CSF of Alzheimer disease patients. **Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 8, n. 2, p. 67–74, fev. 2002.

CROUS-BOU, M. et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 9, n. 1, p. 71, 12 set. 2017.

CUNHA, J. **Manual da versão em português das Escalas Beck** São Paulo: Casa do Psicólogo, , 2001.

DAMIRCHI, A.; HOSSEINI, F.; BABAEI, P. Mental Training Enhances Cognitive Function and BDNF More Than Either Physical or Combined Training in Elderly Women With MCI: A Small-Scale Study. **American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias**, v. 33, n. 1, p. 20–29, fev. 2018.

DE BRUIN, N. et al. Assessing Visuospatial Abilities in Healthy Aging: A Novel Visuomotor Task. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 8, p. 7, 2016.

DE LA ROSA, A. et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, n. 5, p. 394–404, set. 2020.

DE OLIVEIRA, T. R. et al. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease in Blood Using a Disposable Electrochemical Microfluidic Platform. **ACS Sensors**, v. 5, n. 4, p. 1010–1019, 24 abr. 2020.

DÍAZ, M. et al. Biophysical alterations in lipid rafts from human cerebral cortex associate with increased BACE1/A $\beta$ PP interaction in early stages of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 43, n. 4, p. 1185–1198, 2015.

DINIZ, L. F. M. et al. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. [The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Norms for a Brazilian sample.]. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 36, n. 3, p. 79–83, 2000.

DZIECHCIAŻ, M.; FILIP, R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. **Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM**, v. 21, n. 4, p. 835–838, 2014.

EGGENBERGER, P. et al. Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 1335–1349, 2015.

EL-LEBEDY, D.; RASLAN, H. M.; MOHAMMED, A. M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, n. 1, p. 12, 22 jan. 2016.

FALCK, R. S. et al. Impact of exercise training on physical and cognitive function among older adults: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Aging**, v. 79, p. 119–130, jul. 2019.

FERREIRA, M. G. et al. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 307–314, fev. 2006.



FERRETTI, C. et al. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193209, 1 mar. 2018.

FIRTH, J. et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. **NeuroImage**, v. 166, p. 230–238, 1 fev. 2018.

GAUTHIER, S. et al. **World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia**. Alzheimer's Disease International, , 2021. Disponível em: <<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>>. Acesso em: 2 mar. 2021

GAVELIN, H. M. et al. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Ageing Research Reviews**, v. 66, p. 101232, 1 mar. 2021.

GLISKY, E. L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: RIDDLE, D. R. (Ed.). . **Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms**. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007.

GONZALEZ-BURGOS, L.; BARROSO, J.; FERREIRA, D. Cognitive reserve and network efficiency as compensatory mechanisms of the effect of aging on phonemic fluency. **Ageing (Albany NY)**, v. 12, n. 22, p. 23351–23378, 17 nov. 2020.

GUEDES, M. B. O. G. et al. Apoio social e o cuidado integral à saúde do idoso. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1185–1204, dez. 2017.

HAMPEL, H. et al. The  $\beta$ -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. **Biological Psychiatry, Late-Life Depression and Dementia**. v. 89, n. 8, p. 745–756, 15 abr. 2021.

HARRISBERGER, F. et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 55, p. 107–118, 1 ago. 2015.

HERTZOG, C. et al. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? **Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society**, v. 9, n. 1, p. 1–65, out. 2008.

HUANG, Y.; MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. **Neurobiology of Disease**, v. 72 Pt A, p. 3–12, dez. 2014.

HUGENSCHMIDT, C. E. et al. Preservation of crossmodal selective attention in healthy aging. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, v. 198, n. 2–3, p. 273–285, set. 2009.

IRIGARAY, T. Q.; GOMES FILHO, I.; SCHNEIDER, R. H. Efeitos de um treino de atenção, memória e funções executivas na cognição de idosos saudáveis. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 25, n. 1, p. 182–187, 2012.

IRWIN, K. et al. Healthy Aging and Dementia: Two Roads Diverging in Midlife? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 275, 19 set. 2018.

JESSEN, F. et al. The characterisation of subjective cognitive decline. **The Lancet. Neurology**, v. 19, n. 3, p. 271–278, mar. 2020.

JOUBERT, C.; CHAINAY, H. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone - a systematic review. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1267–1301, 2018.

KANDALEPAS, P. C.; VASSAR, R. The normal and pathologic roles of the Alzheimer's  $\beta$ -secretase, BACE1. **Current Alzheimer Research**, v. 11, n. 5, p. 441–449, 2014.

KAPLAN, E.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB, S. **The Boston Naming Test**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

KARLAMANGLA, A. S. et al. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. e0169008, 3 jan. 2017.

KARLSEN, R. H. et al. Examining 3-month test-retest reliability and reliable change using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. **Applied Neuropsychology. Adult**, p. 1–9, 21 fev. 2020.

KAUSHAL, N. et al. The Effects of Multi-Component Exercise Training on Cognitive Functioning and Health-Related Quality of Life in Older Adults. **International Journal of Behavioral Medicine**, v. 25, n. 6, p. 617–625, 1 dez. 2018.

KAUSHAL, N. et al. Investigating dose–response effects of multimodal exercise programs on health-related quality of life in older adults. **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 209–217, 24 jan. 2019.

KENNEDY, K. M. et al. BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. **Brain Research**, v. 1612, p. 104–117, 1 jul. 2015.

KIM, S.; CHOE, K.; LEE, K. Depression, Loneliness, Social Support, Activities of Daily Living, and Life Satisfaction in Older Adults at High-Risk of Dementia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 24, p. 9448, dez. 2020.

KIVIPELTO, M. et al. Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 12, n. 6B, p. 2762–2771, dez. 2008.

KIVIPELTO, M.; MANGIALASCHE, F.; NGANDU, T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. **Nature Reviews. Neurology**, v. 14, n. 11, p. 653–666, 2018.

KOO, J.-H. et al. Treadmill exercise decreases amyloid- $\beta$  burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. **Experimental Neurology**, v. 288, p. 142–152, 1 fev. 2017.

KUIPER, J. S. et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. **Ageing Research Reviews**, v. 22, p. 39–57, jul. 2015.

- LA RUE, A. Healthy brain aging: role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercises. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 26, n. 1, p. 99–111, fev. 2010.
- LAUTENSCHLAGER, N. T.; COX, K.; CYARTO, E. V. The influence of exercise on brain aging and dementia. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1822, n. 3, p. 474–481, mar. 2012.
- LEDREUX, A. et al. Differential Effects of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness Practice on Serum BDNF Levels in Healthy Older Adults: A Randomized Controlled Intervention Study. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 71, n. 4, p. 1245–1261, 2019.
- LEMOS, J. R. et al. Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. **Physiological Genomics**, v. 48, n. 2, p. 116–123, 1 fev. 2016.
- LIM, Y. Y. et al. BDNF VAL66MET polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease. **Genes, Brain and Behavior**, v. 20, n. 5, p. e12724, 2021.
- LINDE, K.; ALFERMANN, D. Single Versus Combined Cognitive and Physical Activity Effects on Fluid Cognitive Abilities of Healthy Older Adults: A 4-Month Randomized Controlled Trial With Follow-Up. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 22, n. 3, p. 302–313, 1 jul. 2014.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020.
- LOPRINZI, P. D.; FRITH, E. A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 39, n. 1, p. 9–14, 2019.
- LOW, L.-F.; YAP, M. H. W.; BRODATY, H. Will testing for apolipoprotein E assist in tailoring dementia risk reduction? A review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 3, p. 408–437, mar. 2010.
- LUCIANO DE ALMEIDA, M. et al. Chapter 23 - ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease. In: MARTIN, C. R.; PREEDY, V. R.; RAJENDRAM, R. (Eds.). . **Assessments, Treatments and Modeling in Aging and Neurological Disease**. [s.l.] Academic Press, 2021. p. 249–258.
- LUCIANO, R. et al. Biomarkers of Alzheimer disease, insulin resistance, and obesity in childhood. **Pediatrics**, v. 135, n. 6, p. 1074–1081, jun. 2015.
- MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 55–60, 2009.
- MAESAKO, M. et al. Continuation of exercise is necessary to inhibit high fat diet-induced  $\beta$ -amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e72796, 2013.

- MALACHIAS, M. V. B. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. XV–XIX, set. 2016.
- MANSUR, L. L. et al. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 18, n. 1, p. 13–20, jan. 2006.
- MANZINE, P. R. et al. ADAM10 as a biomarker for Alzheimer's disease: a study with Brazilian elderly. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 35, n. 1–2, p. 58–66, 2013.
- MANZINE, P. R. et al. Blood-based Biomarkers of Alzheimer's Disease: The Long and Winding Road. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 12, p. 1300–1315, 2020.
- MANZINE, P. R.; SOUZA, M. DA S.; COMINETTI, M. R. BACE1 levels are increased in plasma of Alzheimer's disease patients compared with matched cognitively healthy controls. **Personalized Medicine**, v. 13, n. 6, p. 531–540, 1 nov. 2016.
- MARTINEAU, A.; PLARD, M. Successful aging: analysis of the components of a gerontological paradigm. **Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement**, v. 16, n. 1, p. 67–77, 1 mar. 2018.
- MATSUDA, K. PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation: Real-Time PCR and Its Substantial Contribution Toward Technological Refinement. **Advances in Clinical Chemistry**, v. 80, p. 45–72, 2017.
- MATSUKURA, T. S.; MARTURANO, E. M.; OISHI, J. O Questionário de Suporte Social (SSQ): estudos da adaptação para o português. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 675–681, out. 2002.
- MCDOWD, J. M.; SHAW, R. J. Attention and aging: A functional perspective. In: **The handbook of aging and cognition**, 2nd ed. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2000. p. 221–292.
- MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 263–269, maio 2011.
- MCPHEE, J. S. et al. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. **Biogerontology**, v. 17, p. 567–580, 2016.
- MEMÓRIA, C. M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 34–40, jan. 2013.
- MICHAELSON, D. M. APOE ε4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 10, n. 6, p. 861–868, nov. 2014.
- MIDDLETON, L. E. et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: Effects on physical function and quality of life among older adults with cognitive complaints. **Contemporary Clinical Trials**, v. 64, p. 161–166, 2018.

- MOLINUEVO, J. L. et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. **Acta Neuropathologica**, v. 136, n. 6, p. 821–853, dez. 2018.
- MORAES, E. N. DE; MORAES, F. L. DE; LIMA, S. DE P. P. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Rev. méd. Minas Gerais**, 2010.
- MORISHIMA-KAWASHIMA, M.; IHARA, Y. Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. **Journal of Neuroscience Research**, v. 70, n. 3, p. 392–401, 1 nov. 2002.
- MUKADAM, N. et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 5, p. e596–e603, 1 maio 2019.
- MURATA, C. et al. The Association between Social Support and Incident Dementia: A 10-Year Follow-Up Study in Japan. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 2, p. 239, jan. 2019.
- NAGAMATSU, L. S. et al. Exercise is medicine, for the body and the brain. **British Journal of Sports Medicine**, v. 48, n. 12, p. 943–944, 1 jun. 2014.
- NASCIMENTO, C. M. C. et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 43, n. 1, p. 81–91, 2015.
- NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, abr. 2005.
- NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)**, v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972.
- NGANDU, T. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 385, n. 9984, p. 2255–2263, 6 jun. 2015.
- NIGAM, S. M. et al. Exercise and BDNF reduce A $\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP. **Journal of Neurochemistry**, v. 142, n. 2, p. 286–296, 2017.
- NOGUEIRA, A. L. G. et al. Therapeutic factors in a group of health promotion for the elderly. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, p. 1352–1358, 1 dez. 2013.
- NYBERG, L. et al. Forecasting memory function in aging: pattern-completion ability and hippocampal activity relate to visuospatial functioning over 25 years. **Neurobiology of Aging**, v. 94, p. 217–226, out. 2020.
- OLIVEIRA, M.; RIGONI, M. **Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2010.

OLIVEIRA MONTEIRO, M. P. A. et al. ADAM10 plasma levels predict worsening in cognition of older adults: a 3-year follow-up study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 18, dez. 2021.

OSWALD, W. D. et al. Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. **European Journal of Ageing**, v. 3, n. 4, p. 179, 10 nov. 2006.

PARTRIDGE, L.; DEELEN, J.; SLAGBOOM, P. E. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 561, n. 7721, p. 45–56, set. 2018.

PENNINKILAMPI, R. et al. The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 66, n. 4, p. 1619–1633, 2018.

PEREIRA VATANABE, I. et al. ADAM10 Plasma and CSF Levels Are Increased in Mild Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2416, jan. 2021.

PHILLIPS, C. et al. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, p. 170, 20 jun. 2014.

PIEPMEIER, A. T.; ETNIER, J. L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. **Journal of Sport and Health Science**, v. 4, n. 1, p. 14–23, 1 mar. 2015.

PINTO, J. M.; NERI, A. L. Trajetórias da participação social na velhice: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, p. 259–272, abr. 2017.

RAHE, J. et al. Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 297–310, 2015a.

RAHE, J. et al. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, p. 187, 13 out. 2015b.

RAICHLEN, D. A. et al. Effects of simultaneous cognitive and aerobic exercise training on dual-task walking performance in healthy older adults: results from a pilot randomized controlled trial. **BMC Geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 83, 2 mar. 2020.

REBOK, G. W. et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 1, p. 16–24, jan. 2014.

REIMAN, E. M. et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 667, 3 fev. 2020.

REY, A. **L'examen clinique en psychologie. [The clinical examination in psychology.]**. Oxford, England: Presses Universitaires De France, 1958. p. 222

RIBEIRO, E. B. et al. [p1–305]: Depressive and Anxious Symptoms in Elders with Memory Complaint: A Clinical Study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 7S\_Part\_7, p. P370–P370, 2017.

RIKLI, R.; JONES, J. **Teste de aptidão física para idosos** Manole, , 2008.

RODRIGUES, S. L.; BALDO, M. P.; MILL, J. G. Association of waist-stature ratio with hypertension and metabolic syndrome: population-based study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. 186–191, ago. 2010.

ROHEGER, M. et al. A systematic review and network meta-analysis of interventions for subjective cognitive decline. **Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)**, v. 7, n. 1, p. e12180, 2021.

ROSENBERG, A. et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 3, p. 263–270, 2018.

SAPKOTA, S.; BÄCKMAN, L.; DIXON, R. A. Executive function performance and change in aging is predicted by apolipoprotein E, intensified by catechol-O-methyltransferase and brain-derived neurotrophic factor, and moderated by age and lifestyle. **Neurobiology of Aging**, v. 52, p. 81–89, abr. 2017.

SCHIPPER, H. M. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. **Neurobiology of Aging**, v. 32, n. 5, p. 778–790, maio 2011.

SEDÓ, M. **Test de Los Cinco Dígitos**. Madrid: TEA Ediciones, 2007.

SEDÓ, M.; DE PAULA, J.; MALLOY-DINIZ, L. **O Teste de Cinco Dígitos**. Sao Paulo: Hogrefe, 2015.

SERRANO-POZO, A.; DAS, S.; HYMAN, B. T. APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 1, p. 68–80, jan. 2021.

SHAFTO, M. A.; TYLER, L. K. Language in the aging brain: the network dynamics of cognitive decline and preservation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 346, n. 6209, p. 583–587, 31 out. 2014.

SIMON, S. S. et al. Is Computerized Working Memory Training Effective in Healthy Older Adults? Evidence from a Multi-Site, Randomized Controlled Trial. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 65, n. 3, p. 931–949, 2018.

SIMON, S. S. et al. The design, evaluation, and reporting on non-pharmacological, cognition-oriented treatments for older adults: Results of a survey of experts. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 6, n. 1, p. e12024, 2020.

SISCO, S. M. et al. The Influence of Cognitive Training on Older Adults' Recall for Short Stories. **Journal of aging and health**, v. 25, n. 8 0, p. 10.1177/0898264313501386, dez. 2013.

SOBRINHO, A. C. DA S. et al. Effect of Flexibility Training Associated with Multicomponent Training on Posture and Quality of Movement in Physically Inactive Older Women: A Randomized Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 20, p. 10709, jan. 2021.

SOLOMON, A. et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 4, p. 462–470, 1 abr. 2018.

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 2019.

SPARTANO, N. L. et al. Midlife exercise blood pressure, heart rate, and fitness relate to brain volume 2 decades later. **Neurology**, v. 86, n. 14, p. 1313–1319, 5 abr. 2016.

STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY, R. A. Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS) in R. **Journal of Statistical Software**, v. 23, n. 1, p. 1–46, 31 dez. 2007.

STAUB, B. et al. Sustained attention in the elderly: what do we know and what does it tell us about cognitive aging? **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 2, p. 459–468, mar. 2013.

STOCKLEY, J. H.; O'NEILL, C. The proteins BACE1 and BACE2 and beta-secretase activity in normal and Alzheimer's disease brain. **Biochemical Society Transactions**, v. 35, n. Pt 3, p. 574–576, jun. 2007.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E.; SPREEN, O. **A Compendium of Neuropsychological Tests 3rd ed.** 3. ed. New York: Oxford, 2006.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 37, n. 8, p. 725–729, ago. 1989.

SUZUKI, T. et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. **PloS One**, v. 8, n. 4, p. e61483, 2013.

SYVÄNEN, A.-C. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. **Nature Reviews Genetics**, v. 2, n. 12, p. 930–942, dez. 2001.

TARASSOVA, O. et al. Peripheral BDNF Response to Physical and Cognitive Exercise and Its Association With Cardiorespiratory Fitness in Healthy Older Adults. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1080, 2020.

TARAZONA-SANTABALBINA, F. J. et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 5, p. 426–433, 01 2016.



THADEUS MEEKS, J.; HICKS, J. L.; MARSH, R. L. Metacognitive awareness of event-based prospective memory. **Consciousness and Cognition**, v. 16, n. 4, p. 997–1004, 1 dez. 2007.

TOUSSEYN, T. et al. ADAM10, the rate-limiting protease of regulated intramembrane proteolysis of Notch and other proteins, is processed by ADAMS-9, ADAMS-15, and the gamma-secretase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 17, p. 11738–11747, 24 abr. 2009.

TRAPÉ, A. A. et al. Effect of Multicomponent Training on Blood Pressure, Nitric Oxide, Redox Status, and Physical Fitness in Older Adult Women: Influence of Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Haplotypes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

TRIPLEPI, G. et al. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 25, n. 7, p. 513–517, jul. 2020.

TSANG, P. S.; SHANER, T. L. Age, attention, expertise, and time-sharing performance. **Psychology and Aging**, v. 13, n. 2, p. 323–347, jun. 1998.

UENO, D. T. **Validação do questionário Baecke modificado para idosos e proposta de valores normativos** Dissertação (mestrado). Universidade Estadual Paulista, , 2013.

VALE, F. A. C.; BALIEIRO-JR, A. P.; SILVA-FILHO, J. H. Memory complaint scale (MCS). Proposed tool for active systematic search. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 6, n. 4, p. 212–218, 2012.

VALTORTA, N.; HANRATTY, B. Loneliness, isolation and the health of older adults: do we need a new research agenda? **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 105, n. 12, p. 518–522, dez. 2012.

VAN BALKOM, T. D. et al. The Effects of Cognitive Training on Brain Network Activity and Connectivity in Aging and Neurodegenerative Diseases: a Systematic Review. **Neuropsychology Review**, v. 30, n. 2, p. 267–286, jun. 2020.

VAUGHAN, S. et al. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. **Age and Ageing**, v. 43, n. 5, p. 623–629, set. 2014.

VERAS, R. P.; OLIVEIRA, M. Envelhecer no Brasil: a construção de um modelo de cuidado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1929–1936, jun. 2018.

VERHAEGHEN, P.; MARCOEN, A.; GOOSSENS, L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. **Psychology and Aging**, v. 7, n. 2, p. 242–251, jun. 1992.

VOSS, M. W. et al. Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? **Neuropsychologia**, v. 48, n. 5, p. 1394–1406, abr. 2010.

WARNICK, G. R. et al. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. **Clinical Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 15–19, jan. 1990.

WATERS, L. et al. Control group improvements in physical activity intervention trials and possible explanatory factors: a systematic review. **Journal of Physical Activity & Health**, v. 9, n. 6, p. 884–895, ago. 2012.

WHO. **Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation**. [s.l.] World Health Organization, 2000. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>>. Acesso em: 17 out. 2021.

WINBLAD, B. et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 5, p. 455–532, 1 abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Decade of healthy ageing: baseline report. Summary.**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240023307>>. Acesso em: 16 out. 2021

WYSS-CORAY, T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. **Nature**, v. 539, n. 7628, p. 180–186, 10 nov. 2016.

XIA, H. et al. The Influence of BDNF Val66Met Polymorphism on Cognition, Cerebrospinal Fluid, and Neuroimaging Markers in Non-Demented Elderly. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 68, n. 1, p. 405–414, 1 jan. 2019.

YANG, A. J.; HAYWARD, G. C.; MACPHERSON, R. E. K. Acute exercise and brain BACE1 protein content: a time course study. **Physiological Reports**, v. 7, n. 8, p. e14084, abr. 2019.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, n. 1, p. 37–49, 1983 1982.

YESAVAGE, J. A.; SHEIKH, J. I. 9/Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version. **Clinical Gerontologist**, v. 5, n. 1–2, p. 165–173, 18 nov. 1986.

ZHANG, X.-L. et al. Treadmill exercise inhibits amyloid- $\beta$  generation in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice by reducing cholesterol-mediated lipid raft formation. **NeuroReport**, v. 30, n. 7, p. 498–503, 1 maio 2019.

ZHU, X. et al. The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. **Ageing Research Reviews**, v. 31, p. 67–79, 1 nov. 2016.

## ANEXO I

### **Sessão 1 (Treino de Atenção)**

Aula expositiva com abertura para discussão: conceito de atenção.

Exercício de orientação: os participantes devem procurar lembrar fatos ou detalhes importantes de pelo menos cada década de sua vida, e anotar os fatos lembrados. Discussão em grupo sobre o exercício realizado, e momento de reflexão sobre ações positivas durante a vida.

Aula expositiva com abertura para discussão: Bases psicológicas e biológicas da atenção.

Exercício de orientação: Anote o nome dos diferentes lugares onde já morou (cidades, estados, bairros, endereços, etc.). Discussão em grupo sobre o exercício realizado e resgate de uma lembrança daquele lugar.

Exercício de atenção: Os participantes receberão uma folha com seis fotografias de rostos de pessoas diferentes.

1. Observe as características específicas de cada pessoa (penteados, rugas, cabelos, maquiagem) e tente estimar a idade de cada uma delas.
2. Anote embaixo de cada fotografia a idade de cada pessoa e traga a folha com as anotações na próxima sessão de treino.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

### **Sessão 2 (Treino de Atenção)**

Tarefa de casa: Dê uma olhada nos seus álbuns de fotografias e procure se localizar em diferentes momentos de sua vida.

1. Observe cinco fotografias diferentes, de épocas diferentes e tente lembrar a situação daquele momento.
2. Anote o que se lembrou de cada fotografia. Traga as fotos e as anotações na próxima sessão de treino.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: conceito de atenção em condições normais e patológicas. Conceito de emoção para execução da próxima tarefa.

Exercício de atenção focada: observe dez fotografias de rostos e defina apenas visualmente que tipo de emoção as pessoas estão experimentando (alegria, tristeza, raiva, aborrecimento, etc.). Discuta com algum colega. Após, discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício de atenção focada: os participantes ouvirão uma gravação com diferentes sons (fragmentos de conversas, ruídos de automóveis, risadas, etc.) e deverão identificar mentalmente os diferentes sons. Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício de atenção seletiva: os participantes receberão uma lista de supermercado com o nome de seis produtos e o preço. Deverão calcular mentalmente o preço total dos produtos que estão levando. Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 3 (Treino de Atenção)**

Tarefa de casa: Observe com atenção todos os objetos de sua casa que tenham a cor amarela, conte os objetos e tente lembrar-se de cada um deles na mesma sequência que os viu. Anote o nome dos objetos e traga-os para a próxima sessão.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: aspectos específicos da atenção (diferentes níveis de atenção).

Exercício de atenção sustentada: os participantes assistirão ao Filme “Dona Cristina Perdeu a Memória” (filme de curta metragem com 13 minutos de duração).

1. Qual era o nome dos personagens?
2. Qual era o tema central?
3. Tente lembrar verbalmente algum diálogo que tenha achado interessante.
4. Como estavam vestidos os dois personagens principais?
5. Como era o penteado da personagem principal?
6. Em que lugar transcorreu o filme?
7. Escreva seus comentários.
8. Discussão em grupo sobre os aspectos verificados.
9. Assista novamente ao filme para verificar se as apreciações foram adequadas.
10. Os participantes serão encorajados a repetir o exercício cada vez que assistirem a um programa de televisão longo.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado e reflexão sobre o filme.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 4 (Treino de Atenção)**

Tarefa de casa: assista a cinco comerciais em sequência na televisão. Após, tente lembrar a ordem em que apareceram os comerciais, quais assuntos que foram tratados em cada um deles. Anote e traga-os para a próxima sessão.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: níveis diferentes de atenção (alerta, atenção e concentração).

Exercício de atenção alternada: jogo do “mundo ao contrário”, em duplas, cada participante deverá dizer todas as coisas contrárias ao que são: “acima é embaixo, grande é pequeno, direita é esquerda, dentro é fora, bonito é feio, odiar é amar”. Deverá comunicar-se com o colega, dizendo, por exemplo, “te odeio porque você é grande é feio, e isso é o que eu sinto fora do meu coração”, ao invés de dizer: “te amo porque você é pequeno e bonito, e isso é o que eu sinto dentro do coração”.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício de atenção alternada: preste atenção aos sons de uma estação de rádio e, além disso, tente manter a conversa com a colega.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício de atenção dividida: os participantes assistirão a cinco comerciais televisivos seguidos, ao mesmo tempo em que folheiam uma revista (*Revista Isto é* ou *Veja*). Quando terminarem os comerciais, deverão procurar lembrar-se dos assuntos que foram tratados em cada um deles e descrever a imagem que viram durante esse intervalo de tempo. Após o término da tarefa, devem anotar as informações percebidas e verificar se essas informações estavam corretas.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 5 (Treino de Memória)**

Tarefa de casa: leia da página 17 a 31 do livro *Deu Branco* e responda em folha separada:

1. Cite diferentes tipos de memória. Você pode dar exemplos de alguns?
2. Quais são as fases da memória?

Aula expositiva com abertura para discussão: as fases da memorização (atenção, gravação e recordação).

Exercício de atenção: os participantes observam fotos individualmente por três minutos, depois em pares contam para o seu par tudo que foi visto na foto, agora não mais visível.

Aula expositiva com abertura para discussão: os subsistemas da memória (memória imediata, operacional, longa duração).

Exercício de memória operacional: coloque três palavras pronunciadas em ordem alfabética sem anotar.

Tarefa alvo: explicações sobre os benefícios do grifo para memorização de textos e posterior exercício de memorização de texto com encorajamento para a utilização de grifos.

### **Sessão 6 (Treino de Memória)**

Tarefa de casa: leia da página 33 a 39 e 51 a 61 do livro *Deu Branco* e responda em folha separada:

1. Quais são as principais alterações na memória com a idade?
2. Dê exemplos de coisas que você pode fazer para melhorar sua memória.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: aspectos da memória que se alteram e aspectos que não se alteram ao longo do envelhecimento.

Exercício de atenção: sequências de batidas na mesa que são transformadas em dígitos. Por exemplo: \*\*\* \* \*\* se transforma em 3, 1, 2.

Exercício de memória operacional: os participantes observam fragmentos de palavras na lousa (dit, m, o, su, osca) e mentalmente formam palavras sem usar o mesmo fragmento mais de uma vez (súdito, mosca), sem anotar.

Tarefa alvo: explicações sobre os benefícios da organização para a memória, explicações sobre como organizar uma lista de supermercado em categorias (oferecendo um exemplo) e posterior exercício de memorização de lista com encorajamento para utilização de categorização.

Discussão sobre dificuldades da memória no dia a dia e estratégias que cada um costuma utilizar.

### **Sessão 7 (Treino de Memória)**

Tarefa de casa: leia da página 63 a 74 do livro *Deu Branco* e responda em folha separada:

1. Que estratégias internas você poderia usar para gravar o caminho para o seu novo médico?
2. Para guardar informações pessoais sobre um(a) novo(a) amigo(a)?
3. Para lembrar o nome de um restaurante?

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: apresentação das técnicas mnemônicas externas (calendários, listas, alarmes, mudanças ambientais) e maneiras de usá-las de modo eficaz.

Exercício de atenção dividida: os participantes observam padrão desenhado na lousa contendo diversos quadrados, círculos, triângulos e corações e, enquanto repetem uma sequência silábica em voz alta (pa-pa-ra-pa-pa) devem contar quantas figuras de cada tipo estão desenhadas na lousa.

Exercício de memória operacional: os participantes realizam operações matemáticas simples mentalmente colocadas na lousa ( $8 \times 2$ ,  $3 \times 4$ ,  $7 \times 5$ ) e depois somam os resultados parciais.

Tarefa alvo: explicações sobre os benefícios do grifo para memorização de textos e posterior exercício de memorização de texto com encorajamento para a utilização de grifos.

### **Sessão 8 (Treino de Memória)**

Tarefa de casa: leia da página 74 a 84 do livro *Deu Branco* e responda em folha separada:

1. Para que serve a técnica da prática distribuída?
2. O que podemos fazer para recordar informações que estão na ponta-da-língua?

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: apresentação das técnicas mnemônicas internas (associações verbais, imagens mentais, histórias) e maneiras de usá-las de modo eficaz.

Exercício de atenção: dominó fonológico, um participante fala uma palavra (boneca) e o seguinte deve iniciar sua palavra com a sílaba final da palavra do participante anterior (caneta).

Exercício de memória operacional: colocar palavras (adulto, bebê, adolescente) na sequência temporal correta (bebê, adolescente, adulto). Veja *Deu Branco* para outros exercícios possíveis.

Tarefa alvo: explicações sobre os benefícios da organização para a memória, explicações sobre como organizar uma lista de supermercado em categorias (oferecendo um exemplo) e posterior exercício de memorização de lista com encorajamento para utilização de categorização.

### **Sessão 9 (Treino de Funções Executivas)**

Tarefa de casa: os participantes receberão um conjunto com cinco cartões ilustrados, que, quando organizados corretamente, retratam uma estória. As figuras deverão ser organizadas para criar uma estória que tenha lógica. A história deverá ser escrita e apresentada na próxima sessão.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: função executiva (planejamento e organização).

Exercício: responda a dez questões que exigem soluções para problemas cotidianos.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício: Cada participante deverá olhar para um modelo e identificar por meio do número correspondente a parte que completa o modelo entre cinco opções de respostas.

Os participantes deverão tentar completar dez modelos.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 10 (Treino de Funções Executivas)**

Tarefa de casa: os participantes receberão um conjunto com dez figuras incompletas. Deverão nomear a parte que está faltando em cada figura.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: função executiva e envelhecimento

Exercício: deverão responder a 10 questões que retratam o entendimento de regras e conceitos sociais.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Exercício: Leitura e discussão de um texto curto.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 11 (Treino de Funções Executivas)**

Tarefa de casa: responda a dez questões sobre o que dizem os ditados populares.

Por exemplo, o que este ditado quer dizer: “água mole em pedra dura tanto bate até que fura”.

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: funções executivas (flexibilidade mental)



Exercício: Cada participante receberá um conjunto diferente com cinco cartões ilustrados, que, quando organizados corretamente, retratam uma estória. As figuras deverão ser organizadas para criar uma estória que tenha lógica. A história deverá ser escrita e apresentada ao grande grupo.

Exercício: Os participantes receberão peças de quebra-cabeça que, quando organizados adequadamente, retratarão objetos comuns. Deverão armá-los e criar uma pequena história sobre cada um deles.

Discussão em grupo sobre o exercício realizado.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

### **Sessão 12 (Treino de Funções Executivas)**

Tarefa de casa: Os participantes receberão uma reportagem de uma revista.

Deverão ler e fazer uma síntese sobre a reportagem. Qual era o tema principal da reportagem?

Breve revisão da aula passada.

Aula expositiva com abertura para discussão: função executiva (inibição de ações impróprias e de informação sensorial irrelevante).

Exercício: Leitura e discussão em grupo de um pequeno texto.

Apresentação e discussão da tarefa realizada em casa.

Revisão do curso.