



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CELULAR**

**ENVELHECIMENTO E PROTEÇÃO COGNITIVA: Influências da escolaridade e da
aptidão física**

Natáli Valim Oliver Bento Torres

BELÉM – PARÁ

2016

Natáli Valim Oliver Bento Torres

ENVELHECIMENTO E PROTEÇÃO COGNITIVA: Influências da escolaridade e da aptidão física

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz

BELÉM – PARÁ

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFPA

Bento-torres, Natáli Valim Oliver, 1981-
Envelhecimento e proteção cognitiva: influências da
escolaridade e da aptidão física / Natáli Valim Oliver
Bento-torres. - 2016.

Orientador: Cristovam Wanderley
Picanço-diniz.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do
Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa
de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia
Celular, Belém, 2016.

1. Envelhecimento - Testes
Neuropsicológicos. 2. Aptidão Física - Idosos.
3. Cognição - Idosos. I. Título.

CDD 22. ed. 612.67

Natáli Valim Oliver Bento Torres

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Tese apresentada e aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Presidente: Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz
Universidade Federal do Pará – UFPA

Avaliador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza
Universidade Federal do Pará - UFPA

Avaliador: Prof. Dr. Rommel Mário Rodriguez Burbano
Universidade Federal do Pará - UFPA

Avaliadora: Prof^ª. Dr^a. Roseane Borner de Oliveira
Universidade Federal do Pará - UFPA

AGRADECIMENTOS

O processo de minha formação doutoral foi longo, intenso e engrandecedor. Muitas vezes interrompindo ou lentificado. Aprendi e cresci muito, pessoal e profissionalmente. Sinto-me realmente abençoada por Deus e agradecida. Muitas pessoas merecem meu agradecimento, mas algumas merecem destaque aqui por terem me acompanhado durante todo o percurso. Agradeço de modo especial...

... ao Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz por todos os generosos ensinamentos, acadêmicos e humanos, doados na convivência diária. É motivo de orgulho lhe ter como Orientador, Professor, Chefe e uma das minhas grandes referências.

À minha família e por nossa vida “em comunidade”, que foi condição *sine qua non* para a finalização da tese. Registro especial agradecimento aos meus pais amados, meu alicerce, meu chão, meus exemplos! Papai, Mamãe, amo vocês!

Ao meu companheiro de todas as etapas há mais de 14 anos: meu Amor, meu colega de trabalho, meu grande incentivador, meu namorado, pai de meus filhos biológicos (Isabela e Hugo) e acadêmicos (os cursos de Fisioterapia e Terapia Ocupacional). João, te amo!

À Isabela e ao Hugo, por me ensinarem o conhecer o valor relativo das diferentes situações. Hoje sou diferente e meu tum-tum de dentro bate muito mais forte por vocês!

Aos colegas do LNI, mas em especial ao grupo do “Projeto Humano” por toda a convivência, nas coletas e nas construções do projeto, e também pela carinhosa convivência pessoal. Vocês foram essenciais.

Aos vários idosos com os quais convivi e cujas avaliações permitiram a construção dessa tese.

RESUMO

Estudou-se a influência da idade, educação formal e da aptidão física no desempenho cognitivo de idosos usando avaliação clínica e hematológica. Para isso, foram concebidos três ensaios independentes. No primeiro, investigou-se as influências da idade e baixa escolaridade no desempenho cognitivo de idosos saudáveis. No segundo investigou-se possíveis associações entre o declínio cognitivo associado à idade, nível de atividade física e volume de plaquetas, este último, um marcador indireto de inflamação. No terceiro, comparou-se idosos saudáveis com pacientes com doença de Alzheimer (DA), onde é prontamente reconhecido a contribuição da inflamação para a progressão mais rápida da doença. Para medir a influência da educação, utilizou-se testes selecionados da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados (CANTAB) minimizando a influência de variáveis sócio-culturais e educacionais, normalmente presentes nos procedimentos clássicos de avaliação neuropsicológica. Assim, a atenção visual sustentada, tempo de reação, memória espacial de trabalho e aprendizagem e memória episódica foram medidos em 182 idosos. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: mini-exame de estado mental (MEEM) dentro dos parâmetros de normalidade, acuidade visual de 20/30 ou superior, ausência de história prévia ou atual de traumatismo craniano, acidente vascular cerebral, alcoolismo crônico, doenças neurológicas, queixas de perda de memória e ausência de doenças psiquiátricas, incluindo depressão e presença de sinais clínicos e/ou hematológicos de infecção ativa. Os indivíduos foram agrupados de acordo com a escolaridade (1 a 7 e ≥ 8 anos de estudo) e idade (60-69 e ≥ 70 anos de idade). A análise de variância de dois critérios indicou que o nível de escolaridade influenciou a atenção visual sustentada, aprendizagem e memória, tempo de reação e memória de trabalho espacial, e a idade influenciou a latência do tempo de reação. Os resultados sugerem que a melhoria da educação deve ser um dos alvos de ações preventivas para reduzir o declínio cognitivo relacionado à idade e que a CANTAB pode ser usada para detectar o declínio cognitivo sutil no envelhecimento saudável. No estudo que mediu associações potenciais entre as alterações morfológicas de plaquetas, aptidão física e declínio cognitivo relacionado à idade, foram adotados os mesmos critérios utilizados no primeiro ensaio e avaliou-se 152 idosos saudáveis. O questionário internacional de atividade física (IPAQ - forma longa) e medidas de aptidão física (agilidade, força muscular dos membros inferiores e condicionamento cardiorrespiratório) foram adotados como indicadores do nível de atividade física. Com base no autorrelato da prática de exercício físico, os voluntários que exerciam atividades físicas supervisionadas pelo menos três vezes por semana compuseram o grupo Exercício, enquanto o grupo Sedentário foi composto por idosos que não realizaram exercícios durante os seis meses anteriores à avaliação. Os idosos ativos apresentaram desempenho significativamente maior em todos os testes físicos, atenção visual sustentada e tempo de reação, e estes resultados foram associados com volumes de plaquetas significativamente menores. Foram encontradas correlações significativas entre os volumes de plaquetas e as performances nos testes de aprendizagem e memória, processamento visual rápido e atenção sustentada. No terceiro estudo, comparando a morfologia de plaquetas de pacientes com doença de Alzheimer com idosos saudáveis, identificou-se que os voluntários com DA mostraram plaquetas com volumes significativamente maiores em associação a baixo desempenho no MEEM. Tomados em conjunto, os resultados mostram que a atividade física e a aptidão física dela decorrente estão associadas a um volume de plaquetas menor e menor declínio cognitivo durante o envelhecimento. O encontro de plaquetas com volumes médios maior e menor, encontrados respectivamente em pacientes com doença de Alzheimer e em idosos que se exercitam regularmente, sugere que este parâmetro, geralmente ignorado em análises de rotina hematológica, parece ter valor preditivo para encorajar medidas preventivas. **Palavras-chave:** envelhecimento, avaliação neuropsicológica sem viés, aptidão física, educação, declínio cognitivo associado à idade, plaquetas, exercício físico, atividade física.

ABSTRACT

Clinical and hematological evaluations were used to study the influence of age, formal education and physical fitness on cognitive performances of two aged groups. For this purpose, three independent experiments were designed. In the first we investigated the influences of age and low education on cognitive performance of healthy elderly. In the second we investigated possible associations between cognitive age-associated cognitive decline, level of physical activity and platelet volume, an indirect peripheral marker of inflammation. In the third we compared age matched healthy elderly with Alzheimer's disease patients, where it is promptly recognized the contribution of inflammation to accelerate disease progression. To measure the influence of education, we used selected tests of the Cambridge Automated Neuropsychological Battery (CANTAB), minimizing the influence of socio-cultural and educational variables, usually present in classical (paper and pencil) psychometric procedures. Thus, sustained visual attention, reaction time, spatial working memory and episodic learning and memory were measured in 182 elderly. Based on medical history, visual acuity examination and mini-mental state examination (MMSE) we established inclusion criteria as follow: visual acuity 20/30 or higher, no previous or current history of head trauma, stroke, chronic alcoholism, neurological diseases, subjective complains of memory and absence of psychiatric illness, including major depression. Also excluded the volunteers with clinical and / or hematological signs of active infection. Subjects were grouped according to the education level (1 to 7 and ≥ 8 years of schooling) and age (60-69 and ≥ 70 years of age). Two-way analysis of variance indicated that, on average, education influenced performances on visual attention, learning and memory, reaction time and spatial working memory and age influenced the latency on reaction time test. The results suggest that improvement of education should be one of the targets of preventative actions to minimize age-related cognitive decline and that CANTAB might be used to detect subtle cognitive decline in healthy aging. In the study that measured potential associations between platelet morphological changes, physical activity and age-related cognitive decline, we adopted the same exclusion criteria used in the first assay and evaluated 152 healthy elderly. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ - long form) and physical fitness was adopted as indicators of physical activity levels. Physical fitness was assessed by measurements of agility, muscle strength of lower limbs and aerobic capacity. The inclusion criteria based on physical activity self-report only included volunteers performing supervised physical activities at least three times a week, while the inclusion of sedentary elderly demanded that such activities have been not conducted for six consecutive months preceding assessment. All volunteers who participated in the study showed normal test scores of MMSE. Compared to the sedentary group, active elderly showed significant higher performance in all physical tests, sustained visual attention and reaction time, and these results were associated with lower platelet volumes. Significant correlations were found between platelet volumes and performances on learning and memory, rapid visual processing and sustained attention. In the study comparing the platelet morphology of patients with Alzheimer's disease with healthy elderly individuals we found that AD volunteers showed significantly higher platelet volumes associated with poor performance in MMSE. Taken together the results show that physical fitness and physical activity are associated with lower platelet volume and less cognitive decline during aging. The major and minor mean platelet volumes found respectively in patients with Alzheimer's disease and elderly who exercise regularly, suggests that this parameter, usually ignored in haematological routine analysis, appears to have potential value to encourage preventative actions.

Keywords: age, unbiased neuropsychological assessment, physical fitness, education, age related cognitive decline, platelet, physical exercise, physical activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variabilidade interindividual em teste de Aprendizagem pareada	19
Figura 2. Aparato da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados. Tela sensível ao toque (A), teclado para manuseio do avaliador (B) e <i>mouse</i> adaptado (C).	36
Figura 3. Teste triagem motora (MOT).....	36
Figura 4. Teste Memória espacial de trabalho (SWM).	37
Figura 5. Processamento rápido de informação visual (RVP). A primeira sequência numérica apresentada está ilustrada.	38
Figura 6. Teste Aprendizagem pareada (PAL). Em “A” a localização do estímulo sendo exibida. Em “B” a demonstração de uma caixa vazia. Em “C” o estímulo ao centro para que o voluntário identifique a localização demonstrada anteriormente.	39
Figura 7. Teste Tempo de reação (RTI). Em “A” Tempo de reação simples. Em “B” Tempo de reação de cinco possibilidades.	40
Figura 8. Distribuição etária e de escolaridade dos grupos submetidos à análise de variância dois critérios para investigar as possíveis influências da educação e da idade sobre o desempenho cognitivo.	50
Figura 9. Aprendizagem pareada.....	53
Figura 10. Tempo de reação	54
Figura 11. Atenção visual sustentada	55
Figura 12. Correlações e regressões entre as variáveis idade e escolaridade e o desempenho cognitivo.	56
Figura 13. Capacidade funcional ao exercício. Os valores são apresentados em valores médios (\pm erro padrão). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$, *** $p \leq 0,0001$	58
Figura 14. Desempenho na avaliação cognitiva de idosos exercitados e sedentários sem alteração patológica da função cognitiva. Resultados são apresentados em valores médios (\pm erro padrão). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$	59
Figura 15. Diferenças de volume plaquetário médio entre os grupos de idosos portadores da Doença de Alzheimer (círculos pretos), Controles sem alteração da função cognitiva (quadrados verdes/laranjas), sedentários (quadrados verdes) e idosos praticantes de exercício físico (quadrados laranja). * $p \leq 0,05$	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxa percentual de escolaridade do idoso brasileiro, por nível de instrução e região geográfica.	21
Tabela 2. Testes, funções e correlatos neuroanatômicos.	32
Tabela 3. Descrição dos testes realizados e parâmetros de análise utilizados (Baseado em Cognition, 2006).	41
Tabela 4. Desempenho cognitivo médio dos grupos. ANOVA dois critérios foi aplicada para investigar possíveis interações e influências da escolaridade e da idade no desempenho cognitivo de grupos de diferentes escolaridade e idade. Os valores são apresentados em valores de média (\pm erro padrão).	51
Tabela 5. Pontuação atividade-específica a partir do Questionário internacional de atividade física (IPAQ). Os valores são apresentados em média (\pm erro padrão).	57
Tabela 6. Desempenho cognitivo dos grupos Exercício e Sedentário. Valores são apresentados como média (\pm erro padrão).	60
Tabela 7. Correlações entre marcadores da função plaquetária e desempenho cognitivo. Somente correlações significativas ($p < 0,05$) são descritas	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CANTAB** - Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados
- MEEM** – Mini Exame do Estado Mental
- MOT** – Triagem motora
- PAL** – Aprendizagem Pareada
- PAL TEA** - Aprendizagem pareada (Total de erros ajustados)
- PAL MTS** - Aprendizagem pareada (média de tentativas para o sucesso)
- PAL FTMS** - Aprendizagem pareada (localização de padrões na primeira tentativa)
- RTI** - Tempo de reação
- RTI SAS** - Tempo de reação (precisão na escolha simples)
- RTI 5CAS** - Tempo de reação (precisão com cinco escolhas)
- RTI SMT** - Tempo de reação (tempo de movimento na escolha simples)
- RTI 5CMT** - Tempo de reação (tempo de movimento com cinco escolhas)
- RTI SRT** - Tempo de reação (tempo de resposta na escolha simples)
- RTI 5CRT** - Tempo de reação (tempo de resposta com cinco escolhas)
- RVP** - Processamento rápido da informação visual
- RVP A'** - Processamento rápido da informação visual (sensibilidade ao alvo)
- RVP PH** - Processamento rápido da informação visual (probabilidade de sucesso)
- SWM** - Memória espacial de trabalho
- SWM estratégia** - Memória espacial de trabalho (estratégia)
- SWM TE**- Memória espacial de trabalho (total de erros)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
1.1	O problema	13
1.2	Envelhecimento e função cognitiva	15
1.3	A escolaridade e o declínio cognitivo associado à idade.....	20
1.4	Envelhecimento, função cognitiva e aptidão física, exercício e atividade física.....	23
1.5	Atividade física, exercício físico, função cognitiva e marcadores plaquetários no envelhecimento.....	26
1.6	Avaliação cognitiva e correlações neuroanatômicas	28
2.	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo geral	33
2.2	Objetivos específicos	33
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1	Experimento 1. Influências da escolaridade e idade sobre o desempenho cognitivo ..	34
3.1.1	Participantes.....	34
3.1.2	Avaliação cognitiva	35
3.1.3	Análise estatística	43
3.2	Experimento 2. Marcadores plaquetários, cognição e exercício físico em idosos saudáveis.....	43
3.2.1	Participantes.....	44
3.2.2	Marcadores da função plaquetária	44
3.2.3	Avaliação física	44
3.2.4	Avaliação cognitiva	46
3.2.5	Análise estatística	47
3.3	Experimento 3. Marcadores plaquetários, cognição e nível de atividade física em idosos saudáveis e portadores da DA;	47
3.3.1	Participantes.....	47

3.3.2	Marcadores da função plaquetária, avaliações físicas e cognitivas de adultos saudáveis e pacientes com DA.....	48
3.3.3	Análise estatística	48
4.	RESULTADOS	49
4.1	Experimento 01: Escolaridade e idade influenciam o desempenho cognitivo de idosos saudáveis?.....	49
4.2	Experimento 02: Alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo em adultos idosos sem alteração da função cognitiva com diferentes níveis de aptidão física?.....	57
4.3	Experimento 03: Alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo no Mini Exame do Estado Mental em adultos idosos cognitivamente saudáveis e naqueles portadores da demência da Doença de Alzheimer (DA) com diferentes níveis de condicionamento cardiorrespiratório?	62
5.	DISCUSSÃO	64
5.1	A influência da escolaridade e da idade sobre o desempenho cognitivo em idosos.....	64
5.2	Declínio cognitivo senil, doença de Alzheimer, atividade física e função plaquetária	68
6.	Conclusões	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
	Anexo 1 - Artigos publicados durante a formação doutoral.....	93
	Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética em Pesquisas	96
	Anexo 3 – Mini Exame do Estado Mental	97
	Anexo 4 – Artigo elaborado com análise dos dados do experimento 1	98
	Anexo 5 – Artigo elaborado com análise dos dados dos experimento 2 e 3	99

1. INTRODUÇÃO

1.1 O problema

As alterações demográficas mundiais têm levado às mudanças da distribuição etária da população, que passa a contar com contingente cada vez maior de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos de idade. Entre 2013 e 2050 a população de idosos na América Latina aumentará 3,2 vezes, passando a contabilizar cerca de 240 milhões de idosos em números absolutos. Isso exige medidas preventivas para que os idosos se mantenham saudáveis e independentes, diminuindo custos nos sistemas de saúde (Marešová *et al.*, 2015).

Segundo os Indicadores de Dados Básicos para a Saúde (IDB), a população idosa brasileira quase dobrou entre os anos de 1991 e 2012, passando de um total de 10.722.705 idosos (7,3%) naquele ano para 20.889.849 idosos (10,8% da população total) no ano de 2012. No mesmo período, o aumento do contingente de idosos é ainda mais significativo na região metropolitana de Belém, a qual contabilizou aumento de 2,3 vezes, passando de 75.494 idosos (5,4% da população) em 1991 para 173.788 idosos (8,4%) em 2012 (Brasil, 2012).

Nesse cenário de envelhecimento em expansão, as questões associadas à prevenção da demência entre os idosos ganha destaque e interesse na agenda econômica. De fato, as alterações tipicamente mais incidentes entre idosos, os declínios cognitivos e demências, impõem aumento dos investimentos no sistema público de atenção à saúde para suprir os elevados custos do tratamento do doente e de seu cuidador. A necessidade de várias especialidades médicas, da equipe de reabilitação, alto índice de internação, número de institucionalizações, fornecimento de medicamento, além do tratamento das patologias associadas, eleva o custo dos sistemas de saúde. De modo indireto, observa-se que o tratamento desses pacientes exige o envolvimento de familiares e pode ter consequências diretas sobre a renda, a saúde e qualidade de vida de todos os membros da família (Association, 2015). A estimativa é de que o número de pessoas com demência nas Américas aumente 1,89 vezes entre os anos de 2010 e 2030, passando a somar o total de 14,78 milhões de idosos portadores de demência no continente Americano. A estimativa de custos, diretos e indiretos, por pacientes tem sido entre \$12 mil e \$47 mil dólares por paciente ao ano (Marešová *et al.*, 2015).

No presente estudo, o interesse foi direcionado para a investigação de potenciais estratégias de neuroproteção cognitiva, de modo particular a educação formal e o

condicionamento de variáveis da aptidão física, assim como à medidas de avaliação laboratorial e clínica das alterações cognitivas associadas ao envelhecimento.

Vários fatores podem influenciar funções cognitivas ao longo do envelhecimento, a idade, a condição de saúde clínica geral do indivíduo ao longo da vida, fatores genéticos e epigenéticos, fatores ambientais, nível educacional, nível de atividade física e prática regular de exercícios físicos (Deary *et al.*, 2009; Salthouse, 2009).

Realizar a prevenção das alterações cognitivas do idoso deve ser causa de permanente preocupação pela importante taxa de conversão deste quadro em quadros patológicos como o Declínio Cognitivo Leve e a Demência de Alzheimer (Reisberg *et al.*, 2010; Kaup *et al.*, 2015). Os números estimados que falam por si só, são de que até a metade deste século, nos Estados Unidos (Association, 2015), a cada 33 segundos, 1 pessoa irá desenvolver demência, e, em 2040, 71% dos 81 milhões de pessoas portadores de demências estarão concentradas em países em desenvolvimento (Ferri *et al.*, 2005).

Nitrini e colaboradores (2009) realizaram estudo de revisão acerca da incidência de demência na América Latina reunindo os dados de prevalência no Brasil provenientes de três estudos distintos. Dois desses estudos apontam índices de prevalência de 7,07% e 8,12%, que estariam acima da média calculada para a América Latina (5,97%).

O presente trabalho investiga a influência da educação formal e da aptidão física sobre o desempenho cognitivo de idosos empregando avaliação clínica e hematológica. Com essa finalidade, três ensaios independentes foram desenhados. No primeiro investigou-se as influências da idade e da baixa escolaridade no desempenho cognitivo de idosos saudáveis. No segundo investigou-se possíveis associações do declínio cognitivo associado à idade, ao grau de atividade física e ao volume plaquetário, um marcador periférico indireto de inflamação. No terceiro ensaio foram incluídos pacientes com a doença de Alzheimer, onde se reconhece prontamente a contribuição da inflamação para o agravamento da doença, comparando-os a grupos controle pareados por idade e escolaridade.

Os resultados analisados são frutos da instalação de linha de pesquisa no Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção (LNI/HUJBB/ICB/UFPA) e fazem parte de esforços sistemáticos em busca de instrumentos de avaliação sensíveis e precisos para a detecção de mudanças sutis no desempenho cognitivo em função da idade e da potencial ação neuroprotetora do exercício físico.

Em estudos anteriores utilizou-se testes tradicionais (caneta e papel) de avaliação neuropsicológica e testes da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos (CANTAB) em diferentes faixas etárias, buscando estabelecer relações entre o desempenho cognitivo, a

idade, a escolaridade, o ambiente (ao investigar idosos que vivem em comunidade e em instituições de longa permanência), o estilo de vida e a possibilidade de modulação dos declínios cognitivos associados à idade. Para isso implementou-se um programa de intervenção multissensorial e cognitiva, e mais recentemente, através de um programa de intervenção física, multissensorial e cognitiva sobre o declínio cognitivo de idosos. Nesses ensaios prévios a autora deste manuscrito contribuiu para a formação de novos pesquisadores que investigaram as questões mencionadas em suas dissertações e trabalhos de conclusão de curso. Parte desses trabalhos foram publicados ao longo do período de formação recente contribuindo para aperfeiçoar as análises empregadas neste trabalho (De Oliveira *et al.*, 2014; De Macedo *et al.*, 2015; Soares *et al.*, 2015) (Anexo 01).

1.2 Envelhecimento e função cognitiva

O envelhecimento é resultado de um processo contínuo que pode ser influenciado por diversos fatores ambientais, sociais, econômicos, comportamentais e por co-morbidades. Além disso, a própria variabilidade biológica decorrente de fatores genéticos e epigenéticos influencia o curso do envelhecimento e seus declínios, caracterizando o envelhecimento como um processo multifatorial (Yankner *et al.*, 2008). Dois exemplos paradigmáticos da contribuição epigenética para o envelhecimento são a perda da metilação do DNA durante o envelhecimento e o papel da sirtuina 1 (silent information regulator-1- SIRT1) na modulação da senescência celular e consequente envelhecimento (Yuan *et al.*, 2016). De fato, o nível de SIRT1 decresce tanto nos níveis transcricional e pós-transcricional durante o envelhecimento e isso é acompanhado pela diminuição da biogênese mitocondrial (Yuan *et al.*, 2016), reduzindo a duração da vida. Por outro lado, o exercício aeróbico parece aumentar a expressão de SIRT1 no hipocampo, reduzindo o estresse oxidativo e melhorando a biogênese mitocondrial em uma área cuja integridade homeostática é essencial para reduzir o declínio cognitivo durante o envelhecimento (Falone *et al.*, 2012).

Apesar de existirem questionamentos a respeito dos marcos que caracterizam o início do envelhecimento, uma das visões amplamente aceita considera o envelhecimento uma “extensão lógica dos processos fisiológicos de crescimento e desenvolvimento, começando com o nascimento e terminando com a morte” (Spirduso, 2005).

No contexto do envelhecimento global, é necessário conhecer as nuances que delimitam a fronteira que distingue o envelhecimento normal do patológico. Já existem evidências numerosas que apontam como parte do envelhecimento natural, não patológico, o

chamado “declínio da capacidade cognitiva no envelhecimento” também chamado “declínio associado à idade” caracterizado pela perda progressiva em função da idade da funcionalidade e autonomia (Salthouse, 2009; Lenehan, Summers, *et al.*, 2015b). As funções cognitivas são integradas e abrangem Atenção, Memória, Linguagem, Percepção Sensorial, Funcionamento Psicomotor e Funções Executivas.

Estudos de neuroimagem em humanos têm possibilitado grandes avanços no estabelecimento dos correlatos funcionais e neuroanatômicos das funções cognitivas ao longo do envelhecimento. Informações advindas desses estudos, associados a estudos populacionais, têm destacado o fato de que as alterações das funções cognitivas percebidas com mais ênfase no adulto idoso, são na verdade, iniciadas mais precocemente. De fato, em torno dos 30 anos de idade, já se detectam comprometimento de algumas das funções cognitivas, embora o patamar que gera prejuízos à capacidade funcional só seja alcançado após os 60 anos de idade (Deary *et al.*, 2009; Salthouse, 2009). Tais funções interagem e seu funcionamento é dependente da experiência pessoal e de um sistema de atividades mentais integradas, que incluem simultaneidade de áreas de ativação encefálicas, com interseção de muitos eventos em curso, e isso inclui os níveis celular e molecular (Hedden e Gabrieli, 2004; Yankner *et al.*, 2008; Morrison e Baxter, 2012).

No decorrer do envelhecimento, os idosos tendem a apresentar mudanças nas funções cognitivas, associadas às modificações cerebrais próprias do envelhecer, sem que o declínio da capacidade cognitiva em idosos comprometa a autonomia funcional, mantendo o envelhecimento longe das condições clínico-patológicas (Charchat-Fichman *et al.*, 2005).

Existem inúmeros fatores que interferem diretamente na função cognitiva durante o envelhecimento e.g. estilo de vida, isolamento social, funções bioquímicas, fluxo sanguíneo cerebral, integridade da bainha de mielina, degeneração das substâncias branca e cinzenta, utilização de alguns fármacos, fatores genéticos e epigenéticos (Wu *et al.*, 2011; Chamberlain *et al.*, 2012; Bennett e Madden, 2014; Cai *et al.*, 2014; De Oliveira *et al.*, 2014; Mather *et al.*, 2014; Azpurua e Eaton, 2015; Clouston *et al.*, 2015; Papenberg *et al.*, 2015; Ramos-Miguel *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2015). Processos cognitivos tais como atenção, percepção, aprendizado e memória, raciocínio lógico e abstrato, linguagem, tempo de reação e velocidade de processamento são comprometidos durante o envelhecimento (Deary *et al.*, 2009; Dickerson e Eichenbaum, 2010; Grady, 2012; Soares *et al.*, 2015). Dessas alterações, aquelas do lobo frontal (planejamento e funções executivas) e córtex temporal (memória e aprendizado) apresentam mudanças de modo mais acelerado (Rabbitt e Lowe, 2000).

O declínio da velocidade de processamento e, em menor extensão da inteligência fluida¹, foi associado ao risco aumentado de morte em estudo longitudinal. Essas funções são sensíveis ao envelhecimento. Tem sido sugerido em função dos achados mencionados, que muitos dos déficits cognitivos partilham alterações na substância branca e que estas alterações seriam indicadores sensíveis de risco de morte (Aichele *et al.*, 2015).

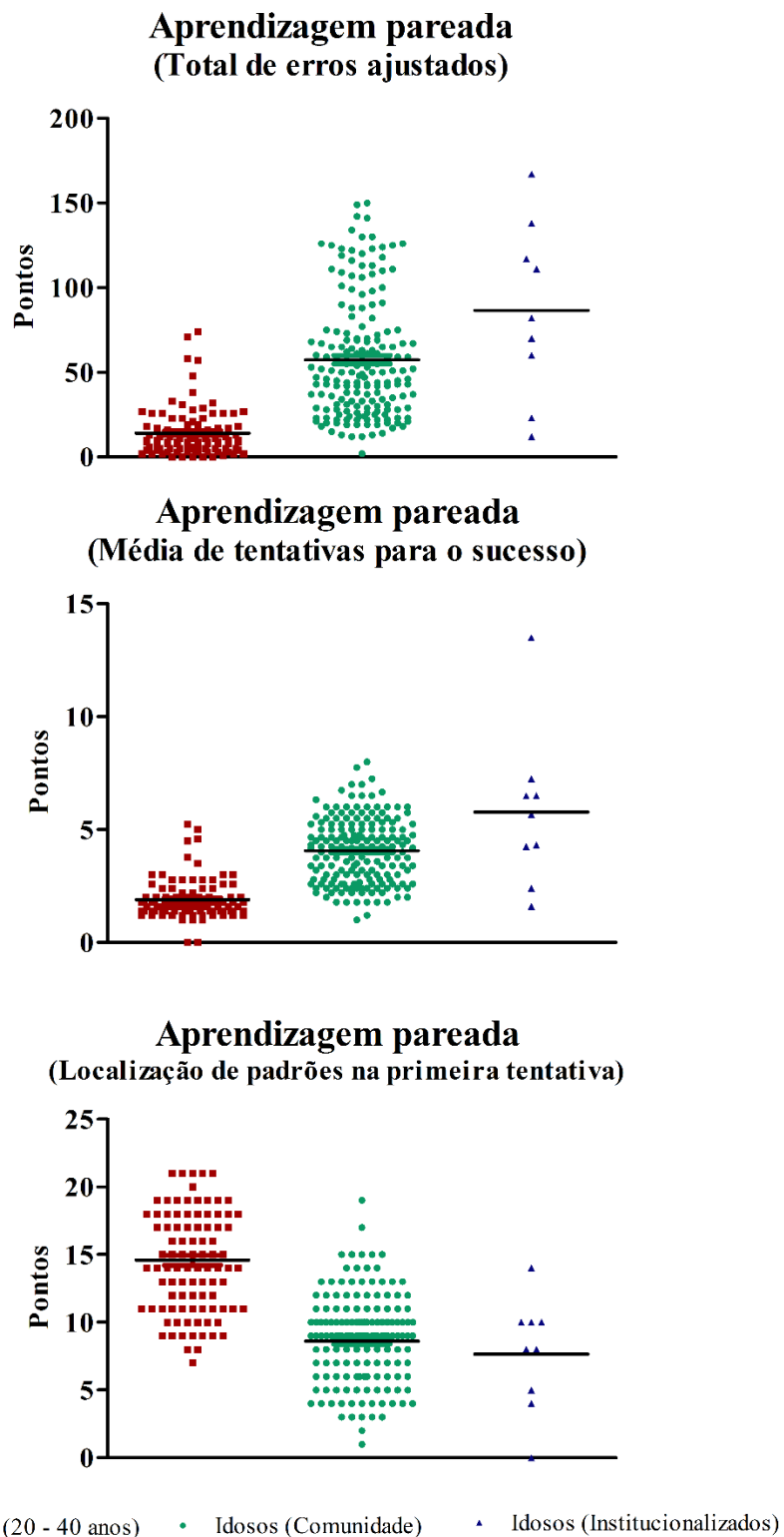
Nesse cenário, comumente registra-se comprometimento da autonomia e independência funcional do idoso decorrente das alterações do declínio cognitivo e do prejuízo das funções somato-motoras, que se refletem tanto nas atividades básicas e instrumentais da vida diária, quanto nas atividades profissionais. Além disso, também afetam a interação do indivíduo com o ambiente e o seu convívio social (Heyn, Johnson, Kramer, 2008). Para detectar essas diferenças sutis entre indivíduos do mesmo grupo é útil e importante aplicar metodologias sensíveis, precisas e eficientes (Sahakian e Owen, 1992; Soares *et al.*, 2015). Essas definições que incluem sensibilidade, precisão e eficiência são oriundas de conceitos estatísticos quantitativos aplicados à detecção de sinais eletrônicos e detectados pelos radares durante segunda guerra mundial. Aplicando esses conceitos pretendia-se quantificar a habilidade dos operadores dos radares (chamados originalmente de Receiver Operators) de distinguir um sinal de um ruído. Essa habilidade era chamada Receiver Operating Characteristic (ROC). Esses ensaios, reunidos em análise denominada análise ROC quando aplicados à neuropsicologia, podem estabelecer distinções entre o envelhecimento normal e patológico (Junkkila *et al.*, 2012) a partir de resultados de testes neuropsicológicos que alimentam a construção de uma curva denominada curva ROC, de onde é possível inferir valores que correspondem a sensibilidade, precisão e eficiência (Martinez *et al.*, 2003).

A variabilidade de desempenhos nas avaliações das funções cognitivas entre indivíduos ao longo da vida (estudos longitudinais) e entre aquelas pessoas expostas à realidades e ambientes de estimulação cognitiva diferenciados (estudos transversais e longitudinais) é a regra nos ensaios dedicados a medir o declínio cognitivo durante o

¹ Inteligência Fluida é definida por Schelini (2006) como “ (...) associada a componentes não-verbais, pouco dependentes de conhecimentos previamente adquiridos e da influência de aspectos culturais. As operações mentais que as pessoas utilizam frente a uma tarefa relativamente nova e que não podem ser executadas automaticamente representam inteligência fluida.” Seu contraponto seria a inteligência cristalizada definida pela mesma autora como “ (...) tipos de capacidades exigidas na solução da maioria dos complexos problemas cotidianos, sendo conhecida como "inteligência social" ou "senso comum" (...) desenvolvida a partir de experiências culturais e educacionais, estando presente na maioria das atividades escolares.”

envelhecimento. A Figura 1 é uma representação gráfica da variabilidade ao comparar os desempenhos no teste de Aprendizagem pareada (do inglês Paired Associates Learning Test – PAL) de adultos jovens (20-40 anos), adultos idosos (≥ 60 anos) que moram em comunidade com suas famílias e adultos idosos (≥ 60 anos) que residem nos ambientes empobrecidos de estímulos das Instituições de Longa Permanência. Note a distinção clara entre desempenhos dos adultos jovens em relação aos dos idosos: o desempenho médio do grupo idoso é equivalente aos piores desempenhos individuais ilustrados no grupo jovem nos três parâmetros ilustrados. O desempenho dos idosos piora ao comparar os idosos institucionalizados com aqueles vivendo em comunidade.

Figura 1. Variabilidade interindividual em teste de Aprendizagem pareada



Fonte: Dados oriundos de pesquisas do Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção. Jovens: (Tomás *et al.*); Idosos (comunidade) - dados do presente trabalho; Idosos (Institucionalizados) (Bento-Torres *et al.*, b)

O engajamento em atividades de estimulação cognitiva e a manutenção da aptidão física através de um estilo de vida fisicamente ativo parece ter efeito benéfico sobre o desempenho cognitivo, abrindo a possibilidade de prevenção dos declínios (Association, 2015). A presença do caráter multissensorial de estimulação cognitiva relaciona-se ao fato de que as funções cognitivas, em especial o aprendizado, a memória e o tempo de reação, são dependentes de múltiplos sistemas funcionais. Da mesma forma, a adoção de medidas que possam contribuir para o ótimo desenvolvimento das funções cognitivas e sua manutenção, deve ser valorizada ao longo da vida (*life spam*), sendo a formação educacional, condição essencial para nos beneficiarmos de uma variedade mais ampla de possibilidades de estimulação cognitiva permanente ao longo da vida. De fato, tem sido demonstrado que quanto maior o nível da escolaridade mais lento o declínio durante o envelhecimento (Zahodne *et al.*, 2015).

1.3 A escolaridade e o declínio cognitivo associado à idade

Poucos estudos têm investigado as influências da baixa escolaridade sobre a cognição no envelhecimento, especificamente em países com taxas elevadas de desigualdades sociais e econômicas como no caso do Brasil.

A população brasileira acima dos 60 anos é dominada pela baixa escolaridade: 48,21% dos idosos com idade entre 60 e 69 anos e 49,73% daqueles com idade igual ou superior a 70 anos de idade tem 1 a 7 anos de escolaridade, enquanto 31,85% idosos com idade entre 60 e 69 anos e 20,40% daqueles acima de 70 anos de idade tem mais do que 7 anos de escolaridade (Tabela 1). É necessário destacar a maioria absoluta de idosos analfabetos ou com até 7 anos de escolaridade na região Norte, contabilizando 75,13% dos idosos com até 69 anos de idade e 86,06% dos idosos mais velhos.

Estudos anteriores demonstram que a educação, medida em anos de escolaridade formal, pode afetar significativamente o desempenho em testes que avaliam funções cognitivas e que a menor educação está associada ao declínio cognitivo mais acelerado no idoso (Santos *et al.*, 2014; Lenehan, Summers, *et al.*, 2015b; Shatenstein *et al.*, 2015; Zahodne *et al.*, 2015; Whalley *et al.*, 2016). A educação pode ajudar a diminuir o declínio cognitivo associado à idade, desempenhando um papel neuroprotetor que pode estar associado à reserva cognitiva, sendo inclusive usada em estudos prévios como medida potencial de reserva cognitiva (Staff *et al.*, 2004; Rentz *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2011; Shatenstein *et al.*, 2015; Whalley *et al.*, 2016).

Tabela 1. Taxa percentual de escolaridade do idoso brasileiro, por nível de instrução e região geográfica.

Região geográfica	Analfabetos		1-7 anos de escolaridade		> 7 anos de escolaridade	
	60-69 anos	≥ 70 anos	60-69 anos	≥ 70 anos	60-69 anos	≥ 70 anos
População total	19,94 %	29,88 %	48,21 %	49,73 %	31,85 %	20,40 %
Norte	29,98 %	40,85 %	45,15 %	45,23 %	24,88 %	13,91 %
Nordeste	38,43 %	50,73 %	38,48 %	35,69 %	23,09 %	13,58 %
Sudeste	11,86 %	19,52 %	50,11 %	54,14 %	38,03 %	26,35 %
Sul	10,93 %	18,20 %	59,76 %	64,20 %	29,32 %	17,61 %
Centro-Oeste	20,35 %	32,54 %	45,18 %	48,54 %	34,46 %	18,92 %

Fonte: (Brasil, 2012). Indicadores e Dados Básicos para a Saúde - Brasil – 2012. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde. Disponível on line em <http://www.ripsa.org.br/vhl/indicadores-e-dados-basicos-para-a-saude-no-brasil-idb/>. Acesso em: 01/03/2016.

Stern (2002) propõe a definição de reserva cognitiva como sendo “a habilidade para otimizar ou maximizar o desempenho através do recrutamento diferencial das redes cerebrais, o que talvez reflita o uso de estratégias cognitivas alternativas” (pág. 451), estando relacionada ao modo como as tarefas cognitivas são iniciadas e coordenadas. Isso envolve acesso a uma rede cognitiva complexa, assumindo um caráter “dinâmico” em que a variabilidade interindividual nos desempenhos residiria na capacidade, eficiência e flexibilidade cerebrais de cada indivíduo (Staff *et al.*, 2004; Stern, 2009; Lenehan, Summers, *et al.*, 2015b).

Esse conceito está associado às observações de que pessoas com lesões de mesma magnitude apresentam perdas cognitivas distintas, assim como à observação de que indivíduos com lesões patológicas características da Doença de Alzheimer apresentam padrões clínicos distintos e, em alguns casos, normais. De fato, esse hiato entre a presença de sinais anatomopatológicos patognomônicos associados à demência de uma forma geral e a ausência de sinais clínicos em alguns casos, tem sido demonstrado em estudos *post mortem*. Nesses estudos a presença das alterações neuropatológicas características da Doença de Alzheimer coexistem com função cognitiva compatível com a normalidade (Katzman *et al.*, 1988; Study, 2001).

A formação educacional individual arrasta consigo efeito benéfico neuroprotetor e isso ocorre em função da reserva cognitiva que cresce em associação ao número de anos de escolaridade, sugerindo-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado ao desenvolvimento de habilidades que permitem novas estratégias cognitivas (Stern, 2009; Whalley *et al.*, 2016). Importante mencionar, entretanto, que permanecem na literatura resultados controversos provavelmente decorrentes do uso de diferentes metodologias e populações.

Lenehan e colaboradores (2015b) mencionam as dificuldades na comparação entre esses estudos por conta das diferentes idades das populações estudadas, assim como do fato de que a maioria dos estudos relacionados investiga grupos populacionais com alta escolaridade (> de 10 anos de estudo). Isso talvez contribua para as controvérsias acerca da influência da baixa escolaridade no declínio da função cognitiva durante o envelhecimento em estudos longitudinais.

Na mesma revisão, os autores também criticam o fato de que muitos dos estudos que envolvem a temática usam como principal ferramenta de avaliação da função cognitiva global, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), destacando o fato de que é um instrumento de rastreio cognitivo sem resolução adequada à detecção de mudanças sutis de desempenho em grupos controle ou idosos com alta escolaridade, tanto quanto não permite avaliação dos diferentes domínios cognitivos que precisam ser testados de forma sensível, precisa e eficiente.

Outro aspecto relevante é o de que muitas ferramentas de avaliação neuropsicológicas são fortemente influenciadas pelas referências socio-culturais e pela formação educacional (Fitzpatrick *et al.*, 2015). Por essa razão os indivíduos com menor nível de escolaridade podem ser erroneamente classificados como apresentando redução das funções cognitivas ao serem avaliados por tais testes (De Azeredo Passos *et al.*, 2015). Como é comum que os estudos que se dedicam a investigar as funções cognitivas em pessoas idosas, incorporem amostras populacionais de alta escolaridade, eles refletem a realidade educacional dos países com maior desenvolvimento sócio-econômico, deixando uma lacuna de avaliação em pessoas de menor escolaridade, cuja frequência é maior nos países em desenvolvimento (Lenehan, Summers, *et al.*, 2015a).

Essas evidências e os indicadores sócio-demográficos previamente apresentados, indicam a importância de investigar as possíveis influências da escolaridade, como elemento de potencial ação protetora, na função cognitiva da população idosa brasileira, assim como apontam para a necessidade de se avaliar a possibilidade de uso do CANTAB como ferramenta de avaliação clínica sensível, precisa e eficiente na detecção das alterações

discretas do desempenho cognitivo em idosos normais com diferentes escolaridades, minimizando a influência do experimentador na coleta de dados, tanto quanto das possíveis influências linguística e cultural.

1.4 Envelhecimento, função cognitiva e aptidão física, exercício e atividade física

A população idosa brasileira apresenta reduzida taxa de prevalência de atividade física suficiente no tempo livre², e a região Norte apresenta a menor taxa de adesão do país (Brasil: 12,2%; Região Norte: 10,2%) (IDB Brasil, 2010). Na direção oposta, uma das alternativas que tem sido proposta para minimizar o impacto das alterações funcionais decorrentes do envelhecimento é a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo para manutenção das variáveis que concorrem para a aptidão física³ como forma de beneficiar-se da função protetora do exercício físico e/ou atividade física sobre a cognição (Briones, 2006; Coelho *et al.*, 2009; Aoyagi e Shephard, 2010; Archer, 2011; Foster *et al.*, 2011).

A manutenção da aptidão física associada a um estilo de vida fisicamente ativo é condição necessária para a preservação da autonomia e independência funcional do idoso. Existem evidências indicando a diminuição das capacidades funcionais motora e cognitiva associadas ao envelhecimento e ao sedentarismo (Sattelmair *et al.*, 2009), ao passo que a melhora do condicionamento cardiovascular é associado à melhora do desempenho cognitivo (Erickson *et al.*, 2011; Hayes *et al.*, 2014; Iuliano *et al.*, 2015). O estilo de vida ativo, representado pela prática de exercícios físicos e os maiores níveis de atividade física, têm sido associados à redução da disfunção cognitiva e da incidência de Doença de Alzheimer durante o envelhecimento (Larson *et al.*, 2006; Association, 2015).

Muitos estudos sugerem que o processo neurodegenerativo do envelhecimento tem impacto inicial na substância branca, afetando as vias corticais em gradiente fronto-occipital,

² Considera-se como atividade física suficiente aquela praticada em tempo livre, de intensidade leve ou moderada (caminhada, caminhada em esteira, musculação, hidroginástica, ginástica em geral, natação, artes marciais ou luta, bicicleta, voleibol ou outra) numa frequência igual ou maior a cinco dias na semana e/ou duração igual ou maior do que 30 minutos por dia ou de intensidade vigorosa (corrida, corrida em esteira, ginástica aeróbica, futebol, basquetebol ou tênis) numa frequência igual ou maior do que três dias na semana e/ou duração igual ou maior do que 20 minutos por dia.

³ A aptidão física é entendida como a capacidade de realizar esforços físicos sem fadiga excessiva, para realizar as atividades da vida diária, de lazer e ocupacionais, garantindo a sobrevivência do indivíduo em boas condições orgânicas, possibilitando adequadas adaptações às situações imprevistas e adequação ao ambiente. A aptidão física pode ser modulada pela prática de exercícios físicos, assim como pelo padrão de atividade física na rotina de cada indivíduo, sendo consideradas como principais variáveis da aptidão física, o condicionamento cardiorrespiratório, a força muscular, a flexibilidade, e o equilíbrio e agilidade (Araújo e Araújo, 2000)

gerando prejuízos das funções executivas e velocidade de processamento da informação (Sullivan *et al.*, 2010; Berchicci *et al.*, 2013; Bennett e Madden, 2014). Em contrapartida, o exercício físico pode modular a função cognitiva em pessoas idosas através de mecanismos relacionados ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral, aumento do volume cerebral, preservação da microestrutura da substância branca e melhora das funções metabólicas e neuroquímicas que suportam funções executivas (Churchill *et al.*, 2002; Erickson *et al.*, 2011; Berchicci *et al.*, 2013; Hayes *et al.*, 2015). Tem sido igualmente descrito correlação positiva entre nível de atividade física e preservação da função cognitiva durante o envelhecimento tanto em idosos sem alterações da função cognitiva, quanto em pacientes com a doença de Parkinson ou a doença de Alzheimer (Woo, 2000).

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no Brasil e no mundo e além da suscetibilidade genética definida pela presença do alelo APOE-4, e de mutações conhecidas nos genes da proteína precursora amilóide (APP) e das pre-senilinas 1 e 2 (PS1 e PS2), pode ser que fatores ambientais, como a escolaridade e a vida sedentária tenham papel importante nos processos degenerativos associados à idade que culminam com a doença de Alzheimer, assim como em seu curso temporal (Dobson e Itzhaki, 1999; Oliveira *et al.*, 2009).

Os estudos em populações humanas têm apontado relação positiva entre a prática de atividade física e saúde cognitiva, observando diminuição da incidência da Doença de Alzheimer nas populações fisicamente ativas e destacando a atividade física como parte da estratégia terapêutica no tratamento de demências, contribuindo para a prevenção ou atenuação do declínio cognitivo nos indivíduos idosos (Hillman *et al.*, 2002; Sutoo e Akiyama, 2003; Lytle *et al.*, 2004; Ozkaya *et al.*, 2005; Larson *et al.*, 2006). Além disso, Özkaya e colaboradores (2005) obtiveram resultados que indicam que o treinamento de força em pessoas idosas pode exercer efeitos positivos sobre o processamento inicial da informação e cognição.

Tem sido frequentemente documentada a validade da prática de atividade física regular como parte do tratamento das demências (Volkers e Scherder, 2011), assim como de alterações endócrinas, cardiovasculares e metabólicas, que têm sido relacionadas ao desenvolvimento e/ou agravamento da Doença de Alzheimer por partilharem a inflamação crônica sub-clínica como elemento comum (Palleschi *et al.*, 1996; Lytle *et al.*, 2004; Vaynman e Gomez-Pinilla, 2005; Handschin e Spiegelman, 2008; Brinkley *et al.*, 2009; Nicklas e Brinkley, 2009).

Têm sido observados menores índices de marcadores inflamatórios em idosos saudáveis que apresentam maior nível de atividade física, caracterizando o efeito “anti-inflamatório” do exercício físico, o que pode sugerir sua contribuição protetora contra patologias associadas às inflamações sistêmicas crônicas sub-clínicas (Probst-Hensch, 2010; Pedersen, 2011). Estes dados dão base à hipótese de que a atividade física regular exerce efeito anti-inflamatório e protetor frente às alterações cognitivas associadas a idade ou mesmo patológicas. De fato, o maior nível de atividade física e a prática de exercício físico⁴ aumentam os níveis sistêmicos de citocinas anti-inflamatórias, desempenhando ação de proteção contra os efeitos da inflamação crônica sub-clínica guardando com àquela relação inversamente proporcional (Jankord e Jemiolo, 2004; Pedersen, 2011). Os níveis de inflamação crônica sub-clínica são relacionados ao envelhecimento normal e ao desenvolvimento e agravamento de diferentes patologias crônicas de alta incidência epidemiológica (e.g. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Melitus, Dislipidemias, Doenças cardiovasculares, câncer) assim como com doenças neurodegenerativas, como a própria Doença de Alzheimer (Mathur e Pedersen, 2008; Holmes *et al.*, 2011; Pedersen, 2011).

Esta ação anti-inflamatória parece estar relacionada às diferenças nas cascatas de interleucinas em resposta ao exercício físico, não sendo detectados aumentos dos níveis séricos das principais citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-1 β). Em contraposição, o aumento dos níveis séricos de IL-6 precede o aumento de citocinas anti-inflamatórias como o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e IL-10 (Steensberg *et al.*, 2003). Também parece ocorrer a inibição da liberação de TNF- α sucedendo o aumento de IL-6 (Pedersen e Febbraio, 2008).

⁴ A avaliação da prática de *exercícios físicos* como medida da estratégia de proteção à saúde leva em consideração as *atividades físicas sistematizadas* e, na maioria das vezes orientadas, tais como a participação do idoso em aulas de hidroginástica, ginástica, caminhadas em praças, atividades de musculação, etc. Entretanto, devemos considerar que atualmente o idoso tem assumido papel mais participativo na comunidade e na família, preservando sua autonomia e responsabilidades nas tarefas instrumentais de cuidado à casa e à família. Esse cenário introduz a necessidade de também serem avaliadas várias ocupações presentes na rotina do idoso que atrelam a si o maior consumo energético e atividade muscular, como *atividades físicas não sistematizadas*, mas que também contribuem para os benefícios da *atividade física* na saúde (Aoyagi e Shephard, 2010; Masterson Creber *et al.*, 2010).

1.5 Atividade física, exercício físico, função cognitiva e marcadores plaquetários no envelhecimento

Estudos epidemiológicos têm revelado associações entre a inatividade física e cognitiva que exercem influência no aumento do risco do declínio cognitivo relacionado com a idade (Erickson *et al.*, 2012; Tyndall *et al.*, 2013). Inversamente, um estilo de vida ativo e a manutenção da saúde cardiovascular podem ajudar a prevenir a diminuição do desempenho cognitivo durante o envelhecimento (Small *et al.*, 2012). Coerentemente a atividade física (praticada ao longo da vida, a atividade física recreativa vigorosa e o total de atividade física praticada no ano anterior) e indicadores bioquímicos periféricos normais foram correlacionados com o funcionamento cognitivo adequado em adultos de meia-idade e mais velhos residentes em comunidade (Williams *et al.*, 2013; Gill *et al.*, 2015).

Estudos anteriores dedicados às doenças cardiovasculares têm destacado que as células circulantes, incluindo plaquetas, podem ser indicadores do estado atual de saúde-doença, devido ao seu papel ativo na patogênese. Por serem também responsáveis pela maioria dos biomarcadores inflamatórios secretados, as plaquetas podem funcionar como preditores de manifestações secundárias (Hofer *et al.*, 2013).

As plaquetas são células anucleadas, oriundas dos megacariócitos da medula óssea, e que permanecem na circulação por apenas poucos dias, após o que são removidas pelo baço. As plaquetas têm sido consideradas elementos chave ligados à agregação beta-amilóide, inflamação periférica e à própria senescência endotelial, à resposta imune inata e adaptativa, aterosclerose e angiogênese (Kniewallner *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2016).

A ativação das plaquetas e alterações em seus índices funcionais podem ser encontrados em resposta ao estresse oxidativo, às alterações da função mitocondrial, apoptose celular, excitotoxicidade do glutamato, modulação de receptores e neurotransmissores em doenças associadas a idade, incluindo as doenças neurodegenerativas, como esclerose lateral amiotrófica, Doença Parkinson e Doença de Alzheimer (Behari e Shrivastava, 2013; Kniewallner *et al.*, 2015).

Alguns estudos têm utilizado uma série de índices plaquetários, usando alterações morfológicas e numéricas como indicadores da ativação plaquetária (Vázquez-Santiago *et al.*, 2016). Distribuição da largura (diâmetro) plaquetária (*platelet distribution width* - PDW) e volume plaquetário médio (*mean platelet volume* - VPM) são os índices mais usados como marcadores das características morfológicas de plaquetas no sangue periférico. Dentre eles, o

VPM é, de longe, o marcador de ativação plaquetária mais extensivamente estudado (Threatte, 1993; Wiwanitkit, 2004).

Tem sido demonstrado que o exercício aeróbico afeta a ativação e função plaquetárias em humanos e animais (Baptista *et al.*, 2008; Bakovic *et al.*, 2009; Yazici *et al.*, 2009; Bauer *et al.*, 2012) e existem significativas associações entre o volume plaquetário médio e riscos cardiovasculares. De fato, pacientes pré-hipertensos, após a modificação de estilo de vida, incluindo a atividade física e dieta, diminuíram os seus índices de VPM (Yazici *et al.*, 2009).

Por outro lado, alterações morfológicas das plaquetas têm sido correlacionadas com doenças neurodegenerativas crônicas em idosos, tais como a Doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (Koçer *et al.*, 2013; Koç *et al.*, 2014). Na verdade, estudos anteriores compararam os parâmetros plaquetários de idosos com diagnóstico provável da Doença de Alzheimer e idosos de mesma idade, mas sem alteração da função cognitiva e demonstraram diferenças significativas tanto em parâmetros morfológicos, quanto funcionais (Wang *et al.*, 2013; Koç *et al.*, 2014; Plagg *et al.*, 2015; Fišar *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2016).

No entanto, as comparações, em diferentes estudos, entre o volume plaquetário de idosos cognitivamente saudáveis e idosos dementes portadores de DA descreveram resultados opostos: foram encontradas tanto diminuição significativa, como aumento (Yesil *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2013; Koç *et al.*, 2014; Liang *et al.*, 2014) nos índices de VPM dos idosos dos grupos DA, encorajando novos estudos para esclarecer os resultados conflitantes.

Considerando que o hemograma completo é um dos testes laboratoriais mais frequentemente solicitados e realizados na prática clínica (Dixon, 1997), e também que importantes parâmetros plaquetários são rotineiramente aferidos por analisadores automatizados, investigou-se a ocorrência de possíveis associações entre as alterações morfológicas das plaquetas, nível de atividade física, capacidade funcional ao exercício e declínio cognitivo associado à idade avaliado pelo MEEM e CANTAB, utilizando amostras de sangue de idosos saudáveis com diferentes capacidades funcionais ao exercício.

A CANTAB foi escolhida para minimizar possíveis influências do examinador nos testes cognitivos clássicos, aumentando o poder resolutivo dos testes neuropsicológicos aplicados em voluntários saudáveis, onde as diferenças sutis entre desempenho cognitivo do indivíduo precisam ser detectadas. Por outro lado, porque o MEEM é a ferramenta de triagem cognitiva mais amplamente utilizado tanto em ambientes clínicos quanto em estudos epidemiológicos (Franco-Marina *et al.*, 2010), e prontamente distingue voluntários portadores

da demência da DA, dos cognitivamente saudáveis, empregou-se o MEEM para procurar possíveis associações entre as mudanças plaquetárias e Doença de Alzheimer.

Buscou-se analisar os parâmetros morfológicos das plaquetas, frequentemente ignorados na rotina da análise das amostras de sangue, para endereçar duas questões diferentes relacionadas ao envelhecimento, cognição e estilo de vida: 1) alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo em adultos idosos sem alteração da função cognitiva com diferentes níveis de aptidão física, comparando-se idosos sedentários com aqueles fisicamente ativos? 2) alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo no Mini Exame do Estado Mental em adultos idosos cognitivamente saudáveis e naqueles portadores da demência da Doença de Alzheimer (DA) com diferentes níveis de condicionamento cardiorrespiratório?

1.6 Avaliação cognitiva e correlações neuroanatômicas

Para minimizar os possíveis vieses associados aos testes neuropsicológicos clássicos (caneta e papel) utilizou-se no presente trabalho método de avaliação neuropsicológica automatizada na avaliação dos idosos sem alteração patológica da função cognitiva. O uso de testes automatizados em plataformas computacionais agrega confiabilidade e precisão na avaliação de diferenças discretas de desempenhos, principalmente quando comparados aos testes tradicionalmente empregados na rotina clínica. Podem ser listadas como vantagens advindas dessa metodologia de avaliação: a menor interferência do examinador e consequente diminuição das variações subjetivas entre examinadores diferentes e de interferência potencial nos resultados decorrentes da interação avaliador-avaliado; o emprego de escalas de maior precisão e menores intervalos métricos (e.g. milissegundos), evitando, na maioria dos testes, as limitações impostas pelo achatamento das medidas provocadas pelos efeitos solo (*floor effect*) ou teto (*ceiling effect*) na avaliação de indivíduos saudáveis (Sahakian e Owen, 1992; Wild *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2015).

A Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos (*Cambridge Automated Neuropsychological Tests Battery – CANTAB*) é uma bateria de estímulos visuoespaciais que emprega tecnologia de tela sensível ao toque para obter respostas não verbais na avaliação de cada participante. Tais testes tem sido considerados confiáveis para avaliar o tipo, o grau e a especificidade das alterações funcionais dos lobos temporal e frontal associadas ao envelhecimento (Robbins *et al.*, 1998; Rabbitt e Lowe, 2000; Chase *et al.*, 2008; De Rover *et*

al., 2011). Os testes dessa bateria podem ser usados para a avaliação cognitiva em voluntários de culturas diferentes e diferentes níveis educacionais, tanto em estudos longitudinais quanto transversais (Robbins, James, Owen, Lange, *et al.*, 1994; Robbins *et al.*, 1998; De Luca *et al.*, 2003; Simpson *et al.*, 2005; Roque *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2013; Mcphee *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2013). Nessa bateria também é possível adaptar o nível de dificuldade de uma determinada tarefa, de modo a poder testar uma grande variedade de desempenhos cognitivos, ao mesmo tempo em que mantém o interesse do avaliado durante os testes (Sahakian e Owen, 1992).

Os estudos que investigam as funções de memória, declínio cognitivo e envelhecimento têm encontrado na bateria CANTAB ferramenta sensível e precisa de avaliação (Facal *et al.*, 2009; Soares *et al.*, 2015), para a diferenciação entre o declínio cognitivo leve e a Doença de Alzheimer (Egerházi *et al.*, 2007; Junkkila *et al.*, 2012), para o estudo das relações entre as funções executivas e variáveis da aptidão física (Van Iersel *et al.*, 2008), distinguindo controles saudáveis de pacientes em estágio inicial de demência (Sahakian e Owen, 1992). Está desenhada para permitir ao avaliado adaptação preliminar a cada um dos testes, sem que durante essa fase, seus erros ou acertos sejam registrados para o cômputo do desempenho.

Em trabalho anterior (Soares *et al.*, 2015) foram empregados testes selecionados da bateria CANTAB, testes de linguagem e o Mini Exame do Estado Mental em adultos jovens (20 a 40 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade) saudáveis. Os resultados do referido estudo apontam significativa influência da idade em testes de linguagem e da bateria CANTAB, destacando-se o fato de que a CANTAB foi mais sensível do que os testes de linguagem na detecção das diferenças cognitivas sutis entre adultos jovens e idosos (Soares *et al.*, 2015).

Permanece por ser investigado empregando a mesma bateria a possível influência da baixa escolaridade no declínio cognitivo senil. Para tanto, no presente trabalho foram utilizados testes selecionados da CANTAB para investigar a existência de influências da escolaridade e da idade sobre a velocidade de processamento, memória visual episódica, aprendizagem e memória de trabalho em idosos. Dentre os testes utilizados, os testes Tempo de reação (*Reaction Time* – RTI), Processamento rápido da informação visual (*Rapid Visual Information Processing* – RVP) e Memória espacial de trabalho (*Spatial Working Memory* – SWM) apresentam característica multimodal, enquanto o teste Aprendizado pareado (*Paired Associated Learning* – PAL) distingue de modo isolado a função específica de memória

episódica visual em idosos saudáveis de alta escolaridade, comparando os testes automatizados com os não automatizados do tipo “caneta-papel” (Lenehan, Summers, *et al.*, 2015a).

Os testes da CANTAB são precedidos por uma fase inicial para adaptação e entendimento do usuário à tarefa pretendida. Essa fase inicial não é considerada para a determinação do desempenho final nos testes, os quais, exceto pelo Treinamento Motor (Motor Training - MOT), apresentam progressivo aumento de complexidade. Diferentes graus de complexidade podem ser automaticamente ajustados ao longo do teste em função do desempenho do indivíduo (Cognition, 2006).

A Triagem motora é usada para que o pesquisador possa avaliar a habilidade individual de entendimento de comandos verbais simples, avaliar a presença de dificuldades visuais e de movimento, além de treinamento para correto manuseio da tela, incluindo posicionamento, toque e pressão de contato para responder aos estímulos.

A memória de trabalho refere-se ao armazenamento temporário e manipulação das informações necessárias para tarefas cognitivas complexas como a compreensão da linguagem, aprendizagem, raciocínio e a realização de várias tarefas simultaneamente (Baddeley, 1992; Dickerson e Eichenbaum, 2010). Apresenta componente verbal ou visuo-espacial, sendo, esta última, foco de avaliação no presente estudo. O teste Memória espacial de trabalho é desenhado para avaliar a memória de trabalho e a elaboração e adoção de estratégias através da habilidade de retenção da informação espacial, manipulação e memorização em função do contexto respondendo a perguntas do tipo “o quê?” e “onde?”. Essa função está associada à ativação de uma rede neural que envolve os lobos frontal e parietal, com padrão de ativação bilateral com predominância do hemisfério direito, assim como existem evidências de participação dos lobos temporais e do cerebelo (Ranganath, 2006; Lycke *et al.*, 2008; Ikkai e Curtis, 2011; Diamond, 2013).

O Processamento rápido da informação visual é um índice do desempenho cognitivo geral e avalia a função de atenção sustentada definida como a habilidade em manter a atenção na realização de testes monótonos que envolvem tarefas de repetição (Cognition, 2006). Como mencionado anteriormente, o teste RVP realiza uma avaliação multimodal, compatível com as características da função de atenção, a qual é considerada função complexa e cujo funcionamento está diretamente relacionado à outras funções e processos cognitivos como habilidades perceptivas e de memória, além da consciência para a manutenção do indivíduo em uma condição de atenção seletiva a determinada tarefa. O RVP tem sido apontado como uma medida das funções fronto-estriatais, embora se reconheça que aprendizado, memória

espacial, e de trabalho que são funções fronto-temporais, também estejam envolvidas (Sahakian *et al.*, 1990; Chari *et al.*, 1996).

O teste Aprendizado pareado avalia as funções de aprendizado e memória visual episódica por demandar associação entre a localização e padrão gráfico e cromático do estímulo. Compreende-se por aprendizado o processo de aquisição de determinada informação ao qual o sujeito é exposto, trata-se de um processo resultante da memória (Cognition, 2006). A memória episódica é uma memória de longo prazo e explícita, definida por Dickerson e Eichenbaum (2010) como aquela que “envolve a capacidade de aprender, armazenar e recuperar informações sobre experiências pessoais de vida diária (...) e incluem tipicamente informações sobre o horário e local de um evento, bem como informações detalhadas sobre o evento em si” (pág 87). Resumidamente responde às perguntas, O quê? Onde? e Quando? acerca de um determinado evento. O teste PAL avalia funções dos lobos frontal e temporal (Persson *et al.*, 2011; Lenehan, Summers, *et al.*, 2015a).

O Tempo de reação mede a velocidade de processamento e a velocidade psicomotora através de seus componentes de Tempo de resposta e Tempo de movimento, respectivamente, tanto nas situações em que a apresentação do estímulo ocorre em uma única posição possível ao centro da tela (simples - *simple choice*) ou em posições diferentes no qual o estímulo pode aparecer em uma de cinco posições possíveis (Cinco escolhas - *five-choice*) (Cognition, 2006). Em outras palavras, a latência de resposta é o parâmetro de avaliação do teste Tempo de reação que avalia atenção e processamento da informação necessários à identificação do estímulo visual apresentado. Latência de movimento por sua vez é o parâmetro no qual está envolvido a execução do ato motor voluntário associado ao toque na tela para localização do estímulo. Esse teste exige uma cadeia complexa de processamentos e respostas cognitivas, envolvendo funções frontoparietais e subcorticais que regulam o planejamento, o início e execução do ato motor (Deiber *et al.*, 1996).

Rabbit e Lowe (2000) compararam o desempenho de idosos em testes da bateria CANTAB, incluindo os testes SWM e PAL, também utilizados na presente investigação. Dentre estes e outros testes avaliados, os autores consideraram que o mais sensível à idade foi o Aprendizado pareado, apesar de “muito modesta” correlação ($r^2 = 0,11$). A correlação encontrada entre desempenho no teste Memória Espacial de Trabalho (SWM) e a idade foi de baixa proporção ($r^2 = 0,032$).

Existe correlação linear negativa entre a mudança no volume da substância cinzenta e o envelhecimento (Sato *et al.*, 2003). Na mesma direção, Thambisetty e colaboradores (2010)

identificaram, em estudo longitudinal, diminuição difusa na espessura cortical durante o envelhecimento normal, em gradiente antero-posterior, com maiores taxas de declínio nas regiões frontal e parietal em comparação com as regiões temporal e occipital.

Reduções da integridade da substância branca também estão documentadas pela redução da anisotropia⁵, a qual está correlacionada com a redução da velocidade do processamento da informação em idosos. Correlações entre degeneração da substância branca e conectividade funcional podem explicar o retardo na velocidade de processamento, como aquele aferido pelo Tempo de reação e função executiva de modo amplo. A relação entre a integridade da substância branca e função cognitiva varia entre as áreas encefálicas, existindo evidências sugestivas de que esta relação, associada ao envelhecimento, exibe um gradiente antero-posterior (Madden *et al.*, 2009).

Estudos de imagem também discutem as modificações de padrão de ativação cerebral durante a realização de tarefas cognitivas, como o tempo de reação e memória de trabalho, em diferentes grupos etários. Esses estudos propõem que o aumento da ativação de determinadas áreas encefálicas em padrão superior a de indivíduos mais jovens, especialmente detectados na região frontal, seria compensatória à ineficiência na manutenção do desempenho na avaliação das funções cognitivas, apesar de nem sempre ser essa, uma estratégia bem-sucedida e estar associada eventualmente ao pior desempenho. Essa contradição de resultados talvez seja decorrente da tarefa e do parâmetro de medida avaliado em cada tarefa em diferentes trabalhos (Grady, 2012).

A tabela 2 sintetiza as informações referentes à descrição geral de cada teste empregado e correlato neuroanatômico.

Tabela 2. Testes, funções e correlatos neuroanatômicos.

Teste	Função avaliada	Área ativada
Processamento rápido da informação visual (RVP)	Atenção visual sustentada	Circuitos fronto-estriatais (Sahakian <i>et al.</i> , 1990; Chari <i>et al.</i> , 1996)
Tempo de reação (RTI)	Tempo de reação (Velocidade psicomotora e de processamento; precisão)	Circuitos fronto-parietais (Sahakian <i>et al.</i> , 1990; Chari <i>et al.</i> , 1996)
Aprendizagem pareada (PAL)	Aprendizado e memória	Redes temporal (hipocampo) e frontais (Persson <i>et al.</i> , 2011; Lenehan, Summers, <i>et al.</i> , 2015a)

⁵ Anisotropia tem sido usada como medida de integridade do tecido ao medir-se tanto a taxa como a direcionalidade da distribuição de deslocamento de moléculas de água através dos componentes do tecido, de tal forma que a redução anisotrópica poderia estar associada à diminuição da quantidade total de tecido na região ou sua organização, quer seja relacionado à mielinização, conectividade ou número de células (Madden *et al.*, 2009).

Memória espacial de trabalho (SWM)	Memória espacial de trabalho	Lobos frontal e parietal (Ranganath, 2006; Lycke <i>et al.</i> , 2008; Ikkai e Curtis, 2011; Diamond, 2013).
------------------------------------	------------------------------	--

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar o impacto da idade, escolaridade e aptidão física sobre o desempenho cognitivo de adultos idosos.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Investigar influências da idade e escolaridade e suas possíveis interações, assim como a existência de correlações ou interdependência entre as variáveis, sobre o desempenho de adultos idosos em testes automatizados na avaliação das funções de Memória espacial de trabalho, Atenção visual sustentada, Tempo de reação, Aprendizado e memória;
- 2.2.2 Analisar as influências do condicionamento das variáveis da aptidão física e nível de atividade física sobre o desempenho cognitivo de idosos saudáveis e a associação com mudanças em marcadores da função plaquetária;
- 2.2.3 Analisar as influências do condicionamento cardiorrespiratório e nível de atividade física sobre o desempenho cognitivo de idosos saudáveis e portadores da Doença de Alzheimer e a associação com mudanças em marcadores da função plaquetária;

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo conta com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto/Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (Protocolo nº 858134/14 – Anexo 02) e todos os procedimentos éticos para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos foram adotados. Os voluntários e familiares/cuidadores foram esclarecidos a respeito dos objetivos e procedimentos da pesquisa e coleta dos dados e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 01) foi solicitada e obtida previamente ao início da coleta dos dados.

Três conjuntos distintos de dados foram analisados para responder às perguntas experimentais: 1) quais as influências da escolaridade e idade sobre o desempenho cognitivo de idosos?; 2) a aptidão física influencia o desempenho cognitivo em testes da CANTAB e está associado a alterações morfológicas de marcadores plaquetários em adultos idosos sem alteração da função cognitiva? e 3) a aptidão física influencia o desempenho cognitivo no MEEM e está associado a alterações morfológicas de marcadores plaquetários em adultos idosos cognitivamente saudáveis e naqueles com a Doença de Alzheimer?

3.1 Experimento 1. Influências da escolaridade e idade sobre o desempenho cognitivo

Neste experimento foram investigadas as influências da escolaridade e idade sobre o desempenho cognitivo de idosos sem alteração patológica da função cognitiva, analisando-se possíveis interações entre as variáveis e investigando-se a existência de correlações e interdependência entre a idade, a escolaridade e o desempenho nos testes automatizados de Memória espacial de trabalho, Atenção visual sustentada, Tempo de reação, Aprendizado e memória.

3.1.1 Participantes

Cento e oitenta e dois idosos, de ambos os gêneros, residentes em comunidade com suas famílias, participaram voluntariamente do presente estudo. Cada participante realizou avaliação completa para levantamento do histórico médico e de saúde e avaliação neuropsicológica. Considerou-se critério de inclusão no estudo: acuidade visual 20/30 ou superior (Teste de Snellen) e ausência de história prévia ou atual de trauma crânio-encefálico,

acidente vascular encefálico, alcoolismo crônico, doenças neurológicas, queixas subjetivas de memória, além de ausência de doenças psiquiátricas, incluindo a depressão primária. A presença de sinais depressivos foi avaliada pela Escala de Depressão Geriátrica e Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª Edição. Adicionalmente foi realizado hemograma completo para excluir voluntários com sinais hematológicos de infecção ativa.

Todos os participantes apresentaram desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM – Anexo 03) compatíveis com a normalidade, de acordo com o nível de escolaridade. Os valores de referência do MEEM adotados foram aqueles de Bertolucci e colaboradores (1994), os quais consideram como desempenho compatível com a normalidade pontuação igual ou superior a 13 pontos em indivíduos analfabetos, pontuação mínima de 18 pontos para voluntários que apresentem 1 a 7 anos de estudo, e mínimo de 26 pontos para aqueles indivíduos com 8 anos ou mais de estudo formal.

3.1.2 Avaliação cognitiva

Memória espacial de trabalho, atenção visual sustentada, aprendizado, memória episódica e precisão e velocidade psicomotoras e de processamento foram avaliadas com testes selecionados da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados (CANTAB). Os testes realizados foram aplicados na seguinte ordem: Triagem motora (*Motor Screening Task - MOT*), Memória espacial de trabalho (*Spatial Working Memory - SWM*), Processamento rápido da informação visual (*Rapid Visual Information Processing - RVP*), Aprendizagem pareada (*Paired Associates Learning - PAL*) e Tempo de reação (*Reaction Time - RTI*).

Todos os testes foram realizados em tela sensível ao toque (Dell Flat Panel Modelo N° E2014Tt, área diagonal de tela 49,41 cm, resolução máxima de 1600 x 900 pixels em 60 Hz). Os testes Processamento rápido da informação visual e Tempo de reação também requereram o uso de um *mouse* adaptado (*press pad*). Os procedimentos de testes foram realizados de acordo com as instruções do manual do usuário (Cognition, 2006) e foram amplamente descritas na literatura (Robbins, James, Owen, Sahakian, *et al.*, 1994; Rabbitt e Lowe, 2000; Simpson *et al.*, 2005; Soares *et al.*, 2015). A figura 2 ilustra o aparato experimental.

Figura 2. Aparato da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados. Tela sensível ao toque (A), teclado para manuseio do avaliador (B) e *mouse* adaptado (C).

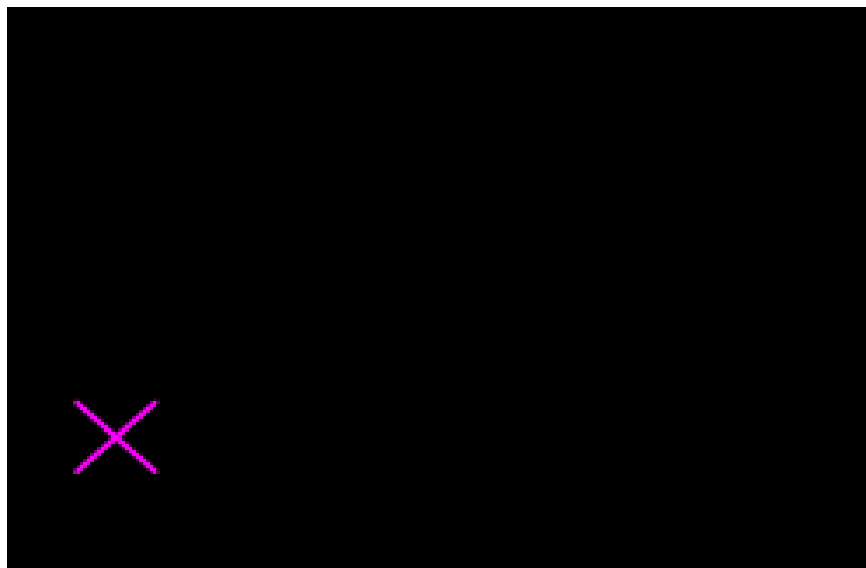


Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

Resumidamente, os procedimentos de testes podem ser descritos como segue:

Triagem motora (*Motor Screening – MOT*) é um procedimento de treinamento projetado para adaptar o voluntário ao manuseio do computador e da tela sensível ao toque. Em sua apresentação, o estímulo é um carácter “X”, associado às pistas sonoras e cromáticas dinâmicas. O estímulo é apresentado em diferentes locais na tela, sendo solicitado ao voluntário que toque no centro do X (Figura 3).

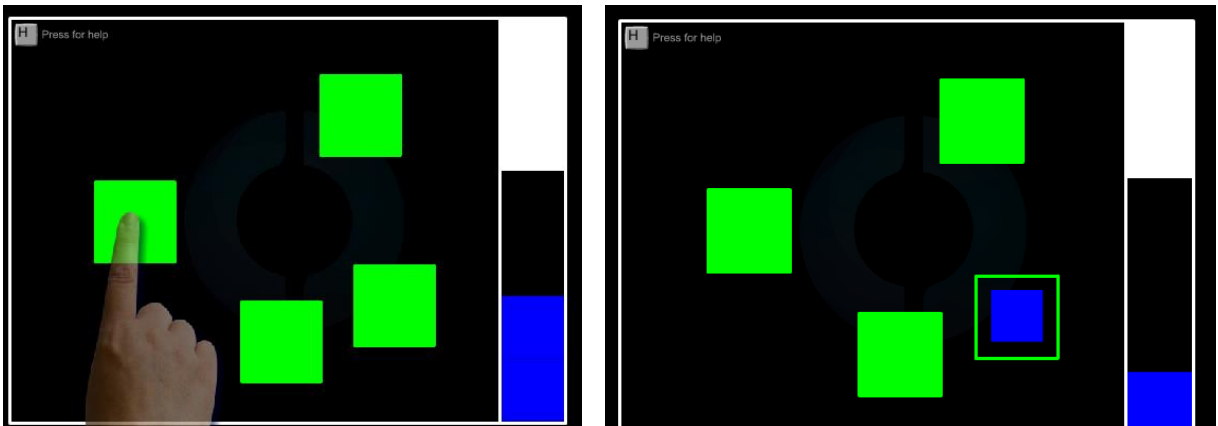
Figura 3. Teste triagem motora (MOT)



Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

O teste Memória espacial de trabalho (SWM) avalia a memória operacional do indivíduo para realização da tarefa. O teste começa com a apresentação de quadrados coloridos na tela, os quais podem encobrir quadrados menores em cor azul. O voluntário é orientado a localizar os quadrados azuis, sendo advertido que, em uma mesma tentativa, o quadrado azul não é apresentado duas vezes na mesma posição. O teste inicia com a apresentação de três caixas coloridas e existe progressão do nível de dificuldade em função do desempenho do voluntário, até um total máximo de oito caixas em exibição (Figura 4).

Figura 4. Teste Memória espacial de trabalho (SWM).



Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

O Processamento rápido de informação visual (RVP) avalia a habilidade do indivíduo na identificação de sequências numéricas associadas (estímulo), além do tempo de resposta à presença do estímulo. O primeiro estágio (Figura 5) exibe a sequência numérica 3-5-7 que deve ser identificada em apresentações sucessivas e aleatórias de números exibidos no centro da tela. Os indivíduos avaliados são orientados a pressionar o botão do *mouse* logo após a exibição do último número da sequência numérica (3-5-7), indicando assim a identificação do estímulo. Em fase subsequente são apresentadas três sequências numéricas diferentes (3-5-7, 2-4-6 ou 4-6-8) sendo solicitado ao sujeito que pressione o *mouse* após a apresentação do último número de qualquer uma das três sequências mencionadas.

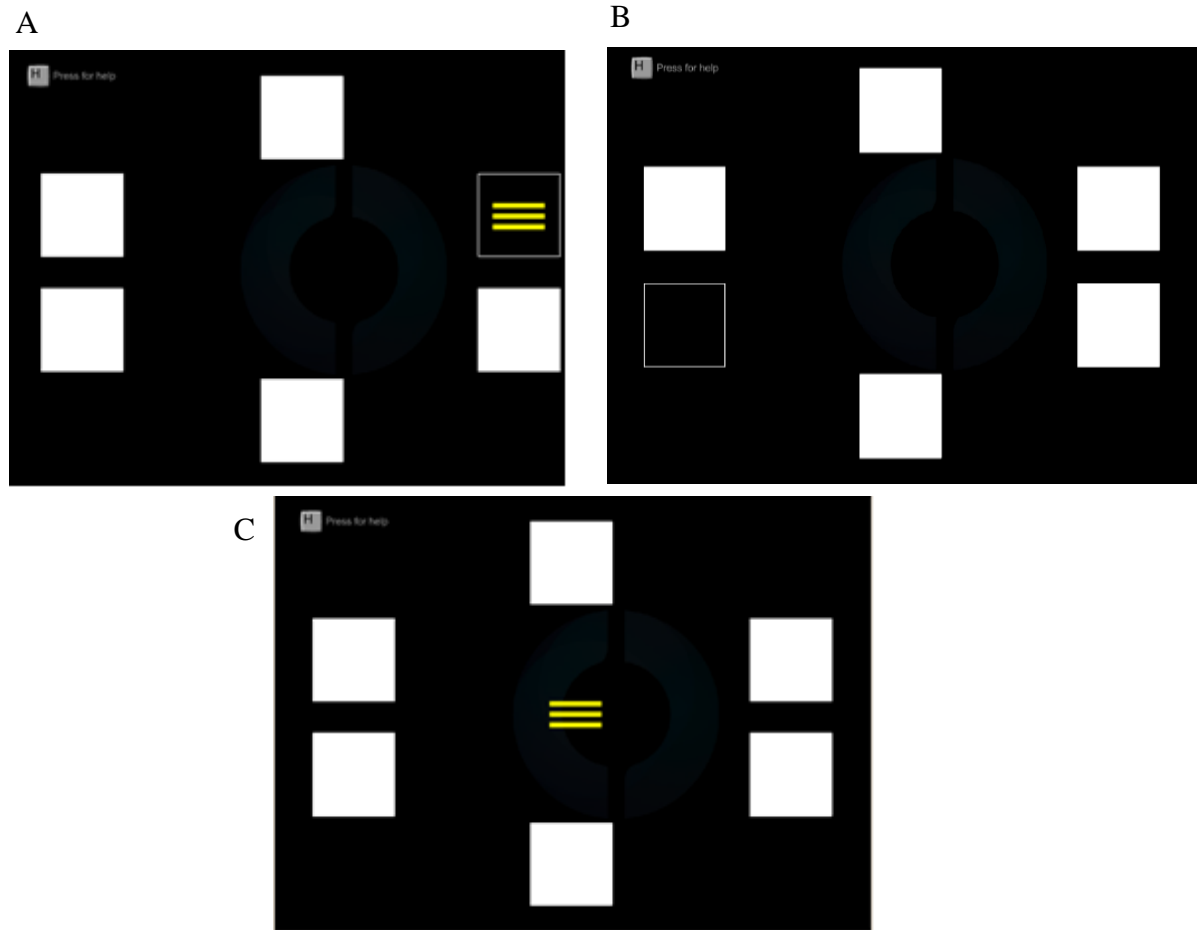
Figura 5. Processamento rápido de informação visual (RVP). A primeira sequência numérica apresentada está ilustrada.



Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

O teste Aprendizagem pareada (*Paired Associates Learning* - PAL) avalia a memória episódica e aprendizado. Em sua apresentação inicial são exibidas seis caixas brancas e, em ordem aleatória, é exibida a figura contida em cada caixa e que se diferenciam em forma e cor (Figura 6A e B). Após a exibição do conteúdo das caixas, as figuras são apresentadas ao centro da tela (Figura 6C) e o voluntário deve indicar, através do toque na tela, a posição da apresentação inicial do estímulo (localizações de objeto e lugar). O voluntário tem até dez tentativas para identificação da localização dos estímulos em cada fase. O grau de dificuldade é aumentado em associação à correta execução do teste, progredindo de dois estímulos para 3, 6 e por fim 8 estímulos.

Figura 6. Teste Aprendizagem pareada (PAL). Em “A” a localização do estímulo sendo exibida. Em “B” a demonstração de uma caixa vazia. Em “C” o estímulo ao centro para que o voluntário identifique a localização demonstrada anteriormente.



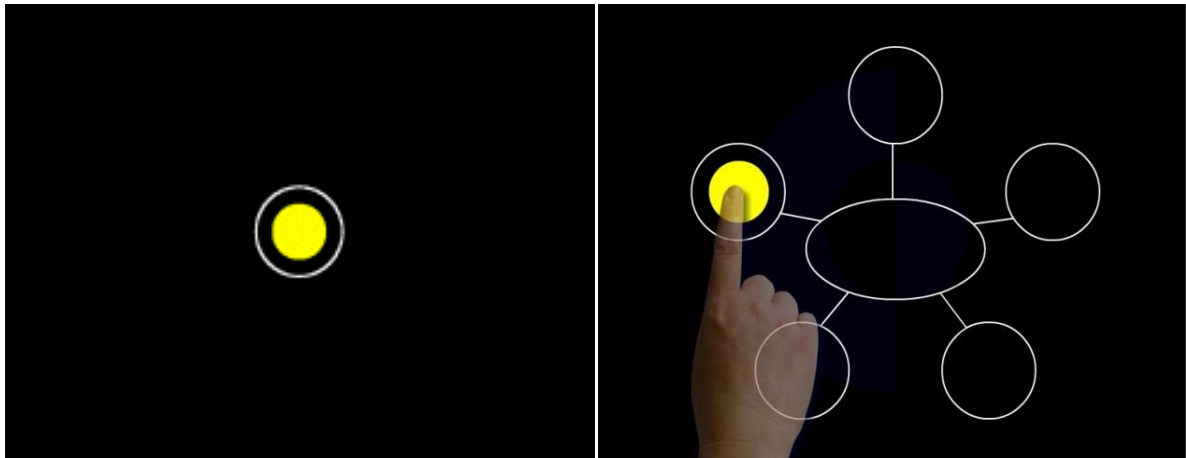
Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

O Tempo de reação avalia a velocidade de resposta do indivíduo a um estímulo visual quando a posição do estímulo é única e apresentada no centro da tela (simples - Figura 7A) ou quando ocorre em uma de cinco localizações possíveis (cinco escolhas - Figura 7B). O voluntário é orientado a permanecer pressionando o botão do *mouse* até o aparecimento do estímulo (círculo amarelo) assim como a liberar o botão imediatamente após a identificação da presença do estímulo (tempo de resposta) e, em ação subsequente, tocar a tela no local de apresentação do estímulo (tempo de movimento).

Figura 7. Teste Tempo de reação (RTI). Em “A” Tempo de reação simples. Em “B” Tempo de reação de cinco possibilidades.

A

B



Fonte: Adaptado de <http://www.cambridgecognition.com/>

Todos os testes foram realizados no mesmo dia de avaliação, por pesquisadores colaboradores treinados para o uso da plataforma e demais testes de avaliação de funções cognitivas empregados. A sala de avaliação foi mantida em condições de temperatura ambiental e de ruído confortáveis, a iluminação de fundo foi mantida na faixa mesópica. A luminância dos estímulos variou 0,161-3,211 cd/m². Em média, a avaliação completa durou cerca de 2 horas, tendo sido oferecidos aos voluntários períodos de breve descanso entre diferentes testes.

Os resultados de cada teste são gerados de forma automatizada e extraídos sob a forma de relatório. Para todos os testes existem diferentes formas de análise do desempenho e os parâmetros de análise adotados no presente trabalho estão descritas na tabela 3, assim como a síntese dos procedimentos de teste.

Tabela 3. Descrição dos testes realizados e parâmetros de análise utilizados (Baseado em Cognition, 2006).

Função avaliada	Descrição Geral do Teste	Parâmetros de análise	Descrição dos parâmetros de análise
Atenção visual sustentada	<p>Processamento rápido da informação visual (<i>Rapid Visual Information Processing - RVP</i>)</p> <p>Neste teste, um retângulo branco aparece no centro da tela, e nele são apresentados em ordem pseudoaleatória, algarismos de 2 a 9. Os números são apresentados em uma taxa de 100 dígitos/hora. Os indivíduos são solicitados a identificar sequências alvo de três dígitos e responder à tarefa usando o teclado do <i>mouse</i>.</p>	RVP latência (milissegundos)	Esta medida detalha o tempo médio necessário para responder ao estímulo. É um bom indicador da função de atenção sustentada. Somente são consideradas respostas corretas dentro do período máximo de 1800 milissegundos. Menor tempo é indicativo de melhor desempenho.
		RVP A' (Sensibilidade ao alvo - pontos)	Medida de sensibilidade ao alvo e eficácia na detecção das sequências-alvo. Maior pontuação é compatível com melhor desempenho.
		RVP PH (Probabilidade de sucesso - pontos)	Probabilidade do voluntário responder corretamente. Maior pontuação é compatível com melhor desempenho.
Tempo de reação (Velocidade psicomotora e de processamento; precisão)	<p>Tempo de reação (<i>Reaction time - RTI</i>)</p> <p>Uma circunferência aparece na tela, dentro da qual um círculo amarelo será apresentado, tanto no paradigma simples (simples – local previsível) ou de cinco locais possíveis (Cinco escolhas). O voluntário é orientado a manter pressionado o botão do <i>mouse</i> até que o círculo amarelo apareça na tela e a soltá-lo tão logo detectar a apresentação do estímulo (tempo de resposta) e, em sequência imediata, tocar na tela onde o círculo foi apresentado (tempo de movimento).</p>	RTI SAS (Precisão na escolha simples - pontos)	O número total de acertos no paradigma simples (os estímulos aparecem em apenas um local). Maior pontuação é compatível com melhor desempenho.
		RTI 5CAS (Precisão com cinco escolhas - pontos)	O número total de acertos no paradigma com cinco escolhas (os estímulos aparecem em um de cinco locais possíveis). Maior pontuação é compatível com melhor desempenho.
		RTI SRT (Tempo de resposta na escolha simples - milissegundos)	O tempo necessário para o voluntário liberar o botão do <i>mouse</i> em resposta ao aparecimento do estímulo nos ensaios em que estímulos aparecem em apenas um local. Menor tempo é indicativo de melhor desempenho.
		RTI 5CRT (Tempo de resposta com cinco escolhas - milissegundos)	O tempo necessário para o voluntário liberar o botão do <i>mouse</i> em resposta ao aparecimento do estímulo nos ensaios em que estímulos podem aparecer em apenas um de cinco locais possíveis. Menor tempo é indicativo de melhor desempenho.
		RTI SMT (Tempo de movimento)	O tempo necessário para tocar o estímulo após o botão de <i>mouse</i> ter sido liberado nos ensaios em que

		na escolha simples (milissegundos)	estímulos aparecem em apenas um local. Menor tempo é indicativo de melhor desempenho.
		RTI 5CMT (Tempo de movimento com cinco escolhas - milissegundos)	O tempo necessário para tocar o estímulo após o botão de <i>mouse</i> ter sido liberado nos ensaios em que os estímulos podem aparecer em apenas um de cinco locais possíveis. Menor tempo é indicativo de melhor desempenho.
Aprendizado e memória	<p>Aprendizagem pareada (<i>Paired Associates Learning - PAL</i>) Neste teste, 6 a 8 caixas são exibidas na tela e, uma de cada vez, em ordem aleatória, são abertas para revelar o conteúdo. Uma ou mais caixas irá conter uma figura com padrões diferenciados em forma e cor. Após a apresentação de todas as caixas, as figuras são exibidas no centro da tela, uma de cada vez, e os voluntários devem indicar o local original de exibição do padrão.</p>	PAL TEA (Total de erros ajustados - pontos)	Esta medida indica o número total de erros em todas as fases, com um ajustamento para cada fase não tentada devido à uma falha anterior. Menor pontuação é compatível com melhor desempenho.
		PAL MTS (Média de tentativas para o sucesso - pontos)	Esta medida é resultado do cálculo do número de tentativas necessárias para localizar todos os padrões corretamente em todos os estágios realizados, e a divisão do resultado pelo número de fases completadas com sucesso. Menor pontuação é compatível com melhor desempenho.
		PAL FTMS (Localização de padrões na primeira tentativa - pontos)	Número de padrões corretamente localizadas na primeira tentativa, considerando para tanto todos os estágios concluídos. Maior pontuação é compatível com melhor desempenho.
Memória espacial de trabalho	<p>Memória espacial de trabalho (<i>Spatial Working Memory - SWM</i>) O voluntário deve procurar, escondida sob quadrados coloridos na tela, um quadrado azul, e usá-lo para encher uma coluna vazia no lado direito da tela; o número de quadrados é aumentado gradualmente a partir de três unidades, até o máximo de oito estímulos. Cor e posição dos quadrados são alterados entre tentativas para desencorajar o uso de estratégias de busca estereotipadas.</p>	SWM Estratégia (pontos)	Medida da estratégia utilizada para completar a tarefa. Menor pontuação é compatível com melhor desempenho.
		SWM Total de erros (pontos)	Representa o número de vezes que um quadrado é selecionado erroneamente. Menor pontuação é compatível com melhor desempenho.

3.1.3 Análise estatística

A pesquisa por valores extremos foi realizada com base em desvios e a retirada destes foi realizada previamente à análise estatística. O nível de significância estatística foi estabelecido em valores de $p < 0,05$. Todos os resultados são apresentados como média e erro padrão (média \pm erro padrão).

Para medir as influências e possível interação entre escolaridade e idade sobre o desempenho cognitivo dos idosos foi realizada a Análise de Variância (ANOVA) de dois critérios, seguida da análise pelo teste Tukey. Para análise os resultados foram agrupados de acordo com o nível de escolaridade em Menor Escolaridade (1 a 7 anos de escolaridade) ou Maior escolaridade (≥ 8 anos de escolaridade) e em dois diferentes grupos etários (60-69 ou ≥ 70 anos de idade). Os grupos de escolaridade adotados no presente estudo foram organizados para seguir o mesmo agrupamento identificado para os valores de normalidade (pontos de corte) do Mini Exame do Estado Mental para a população brasileira.

A investigação por possíveis correlações e interdependência entre o desempenho nos parâmetros de análise, idade e escolaridade foram realizadas pela Correlação linear de Pearson e Regressão linear, esta última após análise de ajustamento de curvas. Para tanto, foram agrupados todos os indivíduos de diferentes escolaridades e mesma idade (Menor + Maior escolaridade, 60-69 anos de idade ou Menor + Maior escolaridade, ≥ 70 anos de idade) para analisar a correlação com a variável idade e agrupados todos os indivíduos de diferentes idades, mas mesma escolaridade (60-69 + ≥ 70 anos de idade, Menor escolaridade ou 60-69 + ≥ 70 anos de idade, Maior escolaridade), para analisar as possíveis correlações com a variável escolaridade.

Diferenças significativas no desempenho entre os grupos foram graficamente representadas em função do nível de escolaridade e idade. A análise estatística aqui apresentada foi realizada utilizando o software Statistica®.

3.2 Experimento 2. Marcadores plaquetários, cognição e exercício físico em idosos saudáveis

Neste segundo experimento foi analisado se alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo em adultos idosos sem alteração da função cognitiva com diferentes níveis de aptidão física, comparando-se idosos sedentários com aqueles fisicamente ativos. Neste experimento foram realizados testes automatizados

para a avaliação das funções de Memória espacial de trabalho, Atenção visual sustentada, Tempo de reação, Aprendizado e memória.

3.2.1 Participantes

Para a realização deste segundo experimento foram avaliados 152 idosos saudáveis, os quais atenderam aos critérios de inclusão e exclusão descritos no item 3.1.1 referente aos participantes do experimento 1. Os participantes que participaram da avaliação das relações entre atividade/exercício físico e função cognitiva foram agrupados em grupo Exercitado e Sedentário em função do autorrelato individual frente ao questionamento: *Você realiza exercício físico atualmente?* Para a composição dos grupos também foram considerados critérios de inclusão nos grupos Exercitado ou Sedentário, a realização de exercício físico regular e supervisionado, pelo menos 3 vezes por semana (Grupo Exercício), ou não realizar tais atividades (Grupo Sedentário), nos seis meses consecutivos anteriores à avaliação. Foi considerado fator de exclusão para a avaliação física pressão arterial $>140 \times 90$ mmHg ao repouso.

3.2.2 Marcadores da função plaquetária

Amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos a vácuo jateados em sua parede interna com solução de anticoagulante (EDTA) para a realização das dosagens e análises morfológicas dos marcadores das funções plaquetárias: Plaquetócrito (*plateletcrit* - PCT), Contagem Total de Plaquetas e volume plaquetário médio (*mean platelet volume* - VPM).

Todas as amostras foram coletadas em condição de repouso dos voluntários, sem a realização de exercícios físicos no dia da coleta e analisadas entre 90 e 120 minutos após a coleta, em equipamento de análise automatizado Sysmex XT-4000i. A análise dos marcadores da função plaquetária foi realizada no mesmo dia da avaliação cognitiva.

3.2.3 Avaliação física

A avaliação física realizada no experimento 2 foi composta pela avaliação do nível de atividade física semanal e pela avaliação da capacidade funcional ao exercício, como descritas a seguir:

Nível de atividade física

Para avaliação do padrão de atividade física dos voluntários, foi aplicado sob a forma de entrevista, o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) - *International Physical Active Questionnaire*; Versão 8, Forma longa, Semana Usual). Tal instrumento foi idealizado em 1998 pela Organização Mundial de Saúde como um instrumento de monitoramento dos padrões de atividade e inatividade física para uso em diferentes países (Craig *et al.*, 2003). Sua validade e confiança foram estudados em 12 países, inclusive no Brasil (Craig *et al.*, 2003; Rebacow *et al.*, 2006). A versão longa, semana usual, foi elaborada e proposta para uso em estudos científicos e apresenta reprodutibilidade e validade confirmadas para a população idosa brasileira (Matsudo, 2001; Craig *et al.*, 2003; Benedetti *et al.*, 2004; Benedetti *et al.*, 2007).

O referido instrumento quantifica o nível de atividade física realizada pelo participante ao longo de uma semana usual, considerando para tanto todas as atividades relacionadas ao trabalho, atividades físicas como meio de transporte, na realização de tarefas domésticas e atenção à família e em atividades de recreação, esporte, exercício e lazer.

Os resultados são expressos em Equivalentes Metabólicos-minutos/semana (MET - *Metabolic Equivalent Task*⁶), de tal forma que quanto maior o resultado em MET-min/sem de um indivíduo, maior será o nível de atividade física associada. Apenas as atividades com duração mínima de dez minutos consecutivos foram computadas, assim como são diferenciadas as atividades físicas realizadas em caminhada, atividades moderadas, atividades vigorosas e o total de atividade realizada na semana. Os dados foram processados e analisados de acordo com as orientações do IPAQ (Ipaq, 2005).

Avaliação da capacidade funcional

Todos os participantes do experimento 2 realizaram avaliação do condicionamento cardiorrespiratório, agilidade e força muscular de membros inferiores através dos testes de Caminhada de seis minutos (TC6 – *Six-minute Walk Test*), 8-foot up-and-go e Sentar e levantar (*Chair Stand Test*), respectivamente.

O teste de Caminhada de seis minutos é um teste submáximo de avaliação da capacidade aeróbia. É um indicador confiável da capacidade funcional para as atividades da vida diária, adequado para a rotina clínica e pesquisa em população idosa (Laboratories,

⁶ O Equivalente Metabólico (MET) é uma medida do gasto energético, usado para estimar o custo metabólico da atividade física em relação àquele que vigora durante o estado de repouso. O MET é definido como unidade múltipla da taxa metabólica de repouso em função da massa corporal e corresponde a aproximadamente 3,5ml/kg/min (Macardle e F.L.Katch, 2008).

2002). O TC6 foi escolhido baseado no fato de que grande parte das demandas rotineiras de um indivíduo idoso é realizada em níveis de esforço submáximos, e também fundamentado no fato de que muitos estudos tem correlacionado a avaliação pelo TC6 com medidas diretas do consumo de oxigênio e volumes respiratórios aferidos em testes de esforço máximo, sendo este último considerado o padrão ouro para estudo e avaliação da capacidade aeróbia (Rikli e Jones, 1998; Laboratories, 2002; Enright *et al.*, 2003; Camarri *et al.*, 2006).

O teste de Caminhada de seis minutos foi realizado de acordo com as orientações do *American Thoracic Association* (Laboratories, 2002). Os voluntários foram orientados a caminhar a maior distância possível, em seu ritmo próprio, durante seis minutos consecutivos. Mudanças de velocidade foram permitidas. Frases de incentivo padronizadas foram usadas ao longo do teste. A distância total caminhada (em metros) em seis minutos foi utilizada para comparação entre os grupos Exercício e Sedentário.

O teste 8-foot up-and-go (UG) avalia a mobilidade e agilidade durante a caminhada, que são capacidades importantes para executar tarefas de vida diária e instrumentais que exigem mudanças rápidas de direção e nas quais a locomoção deva ser realizada em curto espaço de tempo. O tempo (em segundos) necessário para se levantar de uma posição sentada, caminhar 8 pés (2,44 metros), realizar a mudança de direção e voltar à posição sentada é registrado. O melhor desempenho de duas tentativas foi utilizado para análise estatística.

O teste Sentar e levantar foi desenhado para avaliar a força muscular de membros inferiores. Esta variável da aptidão física é necessária para a possível mobilidade funcional e equilíbrio, além de diversas atividades da vida diária, tais como subir escadas, levantar de uma cadeira ou sair de modo autônomo do carro. No teste é registrado o número de vezes que o idoso levanta a partir da posição sentada em trinta segundos. Quando necessário, ajustes ergonômicos foram realizados para garantir o apropriado posicionamento nos testes.

Os testes 8-foot up-and-go e Sentar e levantar têm sido usados na avaliação da população idosa, e sua validade e confiabilidade foram descritos anteriormente, assim como sua padronização de execução adotada no presente trabalho (Rikli e Jones, 1999).

3.2.4 Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva realizada no experimento 2 para a comparação dos desempenhos entre idosos Exercitados e Sedentários abrangeu a avaliação das funções de Memória espacial de trabalho, Atenção visual sustentada, Tempo de reação, Aprendizado e

memória e foi realizada seguindo o mesmo padrão descrito anteriormente na seção 3.1.2 do presente manuscrito.

3.2.5 Análise estatística

Para avaliar potenciais influências de exercício físico regular sobre o desempenho neuropsicológico de adultos idosos sem alterações patológicas da função cognitiva, os participantes foram agrupados de acordo com o autorrelato de padrões de atividade física em dois grupos distintos: exercício e sedentários. As comparações estatísticas entre grupos foram realizadas com o teste t bicaudal. O teste estatístico Mann-Whitney foi usado em casos de variância desigual. Associações potenciais entre as variáveis foram investigadas pela análise de Pearson. Estes testes foram realizados com o software Statistica®. Valores extremos foram excluídos (com base nos desvios) antes da análise estatística. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$. Os resultados são apresentados como médias e erro-padrão (média \pm SE).

3.3 Experimento 3. Marcadores plaquetários, cognição e nível de atividade física em idosos saudáveis e portadores da DA;

Neste terceiro experimento foi analisado se alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo no Mini Exame do Estado Mental em adultos idosos cognitivamente saudáveis e naqueles portadores da demência da Doença de Alzheimer (DA) com diferentes níveis de condicionamento cardiorrespiratório.

3.3.1 Participantes

Para a terceira análise, foi realizada avaliação de 34 idosos portadores da DA e 36 voluntários idosos saudáveis, de ambos os sexos, pareados por idade e escolaridade.

Os critérios de inclusão e exclusão adotados foram os mesmos descritos no experimento 1. O grupo DA preencheu ainda os critérios para o diagnóstico provável da DA descritos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5a edição) and the *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Todos os pacientes com DA estavam na fase leve ou moderada do curso temporal da doença e

encontravam-se em tratamento clínico no Hospital Universitário João de Barros Barreto e em uso de medicação específica à época da avaliação.

3.3.2 Marcadores da função plaquetária, avaliações físicas e cognitivas de adultos saudáveis e pacientes com DA

Para as comparações entre idosos saudáveis e pacientes com DA quanto a morfologia de plaquetas e análises do nível de atividade física, os procedimentos adotados seguiram o descrito anteriormente no experimento 2, sendo a entrevista para a realização do IPAQ realizada com a ajuda de um cuidador familiar que estivesse responsável pelos cuidados diários do paciente. Dentre os testes de avaliação da capacidade funcional ao exercício, somente o TC6 foi realizado pelo grupo de pacientes DA. Ambos os grupos (idosos saudáveis e pacientes com DA) foram submetidos à avaliação cognitiva com o MEEM.

3.3.3 Análise estatística

Para analisar se as alterações morfológicas dos marcadores de função plaquetária são correlacionadas com o desempenho no MEEM, comparou-se as pontuações de adultos idosos cognitivamente saudáveis e pacientes com DA provável. As comparações estatísticas entre grupos foram realizadas com o teste t bicaudal. O teste estatístico Mann-Whitney foi usado em casos de variância desigual. Associações potenciais entre as variáveis foram investigadas pela análise de Pearson (software Statistica®). Valores extremos foram excluídos (com base em desvios) antes da análise estatística. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$. Os resultados são apresentados como médias e erros-padrão (média \pm SE).

4. RESULTADOS

4.1 Experimento 01: Escolaridade e idade influenciam o desempenho cognitivo de idosos saudáveis?

As idades dos voluntários variaram entre 61 e 86 anos, com média de idade de 71,52 anos ($\pm 0,40$ anos). Os voluntários apresentavam entre 1 e 20 anos de escolaridade, com média de 8,24 anos ($\pm 0,31$ anos).

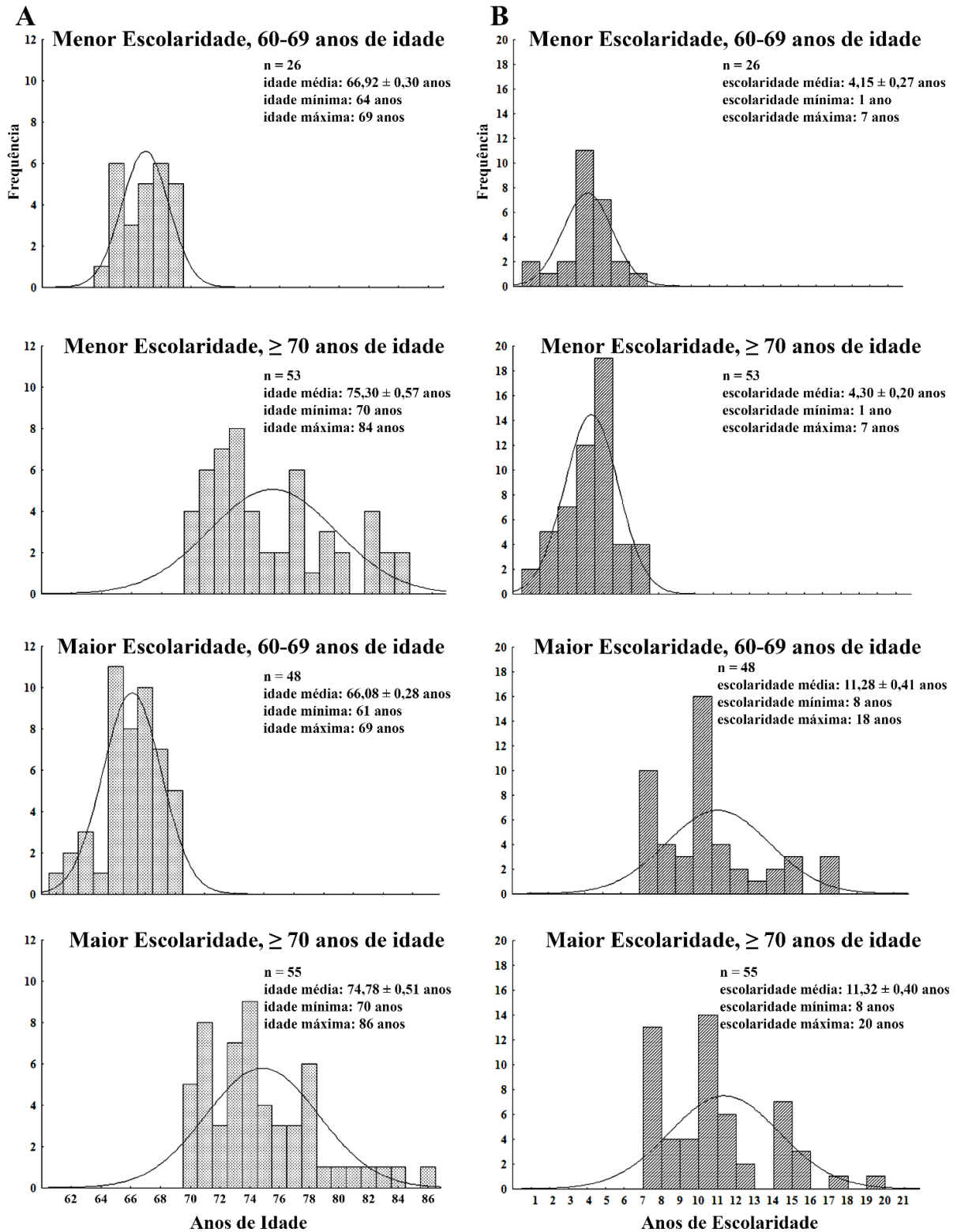
A pontuação total média no MEEM foi 27,36 pontos ($\pm 0,16$ pontos). Os voluntários apresentaram pontuações normais no MEEM, estando a pontuação individual de cada participante acima do ponto de corte ajustado para a escolaridade. Para a análise de desempenho no MEEM foram considerados os valores de Bertolucci e colaboradores (1994) que estabelece relação entre a pontuação total e o tempo de escolaridade formal (anos de estudo) e mencionado à seção 3.1 do presente manuscrito.

Todos os participantes completaram com precisão o teste de Triagem motora, demonstrando adequada capacidade sensorio-motora e compreensão dos comandos e procedimentos para executar os testes.

Para investigar possível interação entre as influências da escolaridade e idade sobre o desempenho nos testes para avaliação de funções cognitivas, os resultados individuais foram separados em quatro grupos com base na idade e anos de escolaridade dos voluntários: menor escolaridade, 60-69 anos ($n = 26$; $4,15 \pm 0,27$ anos de escolaridade; $66,92 \pm 0,30$ anos de idade); menor escolaridade, ≥ 70 anos ($n = 53$; $4,30 \pm 0,20$ anos de escolaridade $75,30 \pm 0,57$ anos de idade); maior escolaridade, 60-69 anos ($n = 48$; $11,28 \pm 0,41$ anos de escolaridade $66,08 \pm 0,28$ anos de idade); e maior escolaridade, ≥ 70 anos ($n = 55$; $11,32 \pm 0,40$ anos de escolaridade $74,78 \pm 0,51$ anos de idade).

A Figura 8 ilustra as distribuições da frequência por idade e escolaridade. Na figura 8A são evidenciadas as diferenças de idade entre os voluntários do grupo 60-69 anos e ≥ 70 anos e semelhança entre os grupos de menor e maior escolaridade da mesma idade. Na figura 8B estão ilustradas as diferenças de distribuição da escolaridade, mostrando a semelhança do padrão de escolaridade entre os grupos de mesma escolaridade (baixa ou alta escolaridade) e as diferenças entre os grupos de escolaridade diferentes.

Figura 8. Distribuição etária e de escolaridade dos grupos submetidos à análise de variância dois critérios para investigar as possíveis influências da educação e da idade sobre o desempenho cognitivo.



O desempenho médio dos grupos em cada teste da Bateria CANTAB está discriminado na tabela 4.

Tabela 4. Desempenho cognitivo médio dos grupos. ANOVA dois critérios foi aplicada para investigar possíveis interações e influências da escolaridade e da idade no desempenho cognitivo de grupos de diferentes escolaridade e idade. Os valores são apresentados em valores de média (\pm erro padrão).

Funções / Testes cognitivos	menor escolaridade, 60-69 anos (n=26)	menor escolaridade, ≥ 70 anos (n=53)	maior escolaridade, 60-69 anos (n=48)	maior escolaridade, ≥ 70 anos (n = 55)
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	707,45 ($\pm 40,97$)	740,79 ($\pm 25,42$)	627,68 ($\pm 28,20$)	647,65 ($\pm 26,03$)
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	0,80 ($\pm 0,01$)	0,80 ($\pm 0,01$) ^(a)	0,83 ($\pm 0,01$)	0,83 ($\pm 0,01$)
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	0,32 ($\pm 0,04$)	0,36 ($\pm 0,02$)	0,40 ($\pm 0,03$)	0,41 ($\pm 0,03$)
Tempo de reação (RTI SAS - pontos)	14,31 ($\pm 0,21$)	14,43 ($\pm 0,12$)	14,52 ($\pm 0,14$)	14,29 ($\pm 0,14$)
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	14,65 ($\pm 0,11$)	14,68 ($\pm 0,07$)	14,75 ($\pm 0,06$)	14,67 ($\pm 0,08$)
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	845,58 ($\pm 50,18$)	859,70 ($\pm 32,55$) ^(a)	742,24 ($\pm 39,58$)	731,16 ($\pm 29,80$)
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	802,27 ($\pm 45,01$)	809,86 ($\pm 23,42$)	667,70 ($\pm 29,63$)	683,62 ($\pm 23,54$)
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	383,48 ($\pm 13,86$)	398,46 ($\pm 11,75$)	369,09 ($\pm 11,98$)	397,27 ($\pm 10,46$)
Tempo de reação (RTI 5CRT - ms)	417,24 ($\pm 12,61$) ^(b)	446,94 ($\pm 10,05$) ^(c)	406,64 ($\pm 9,69$)	429,40 ($\pm 9,98$)
Aprendizado e memória (PAL TEA - pontos)	72,04 ($\pm 6,47$) ^(b)	67,75 ($\pm 4,93$) ^(c)	48,77 ($\pm 4,63$)	48,16 ($\pm 4,37$)
Aprendizado e memória (PAL MTS - pontos)	4,79 ($\pm 0,28$) ^(b)	4,42 ($\pm 0,20$) ^(c)	3,85 ($\pm 0,20$)	3,59 ($\pm 0,17$)
Aprendizado e memória (PAL FTMS - pontos)	7,31 ($\pm 0,57$) ^(d)	7,68 ($\pm 0,35$)	9,81 ($\pm 0,45$)	9,11 ($\pm 0,46$)
Memória espacial de trabalho (SWM Estratégia - pontos)	39,92 ($\pm 0,54$)	40,32 ($\pm 0,38$)	41,00 ($\pm 0,39$)	40,67 ($\pm 0,47$)
Memória espacial de trabalho (SWM Total de erros - pontos)	71,77 ($\pm 2,04$)	67,96 ($\pm 1,91$)	64,94 ($\pm 1,72$)	66,76 ($\pm 1,61$)

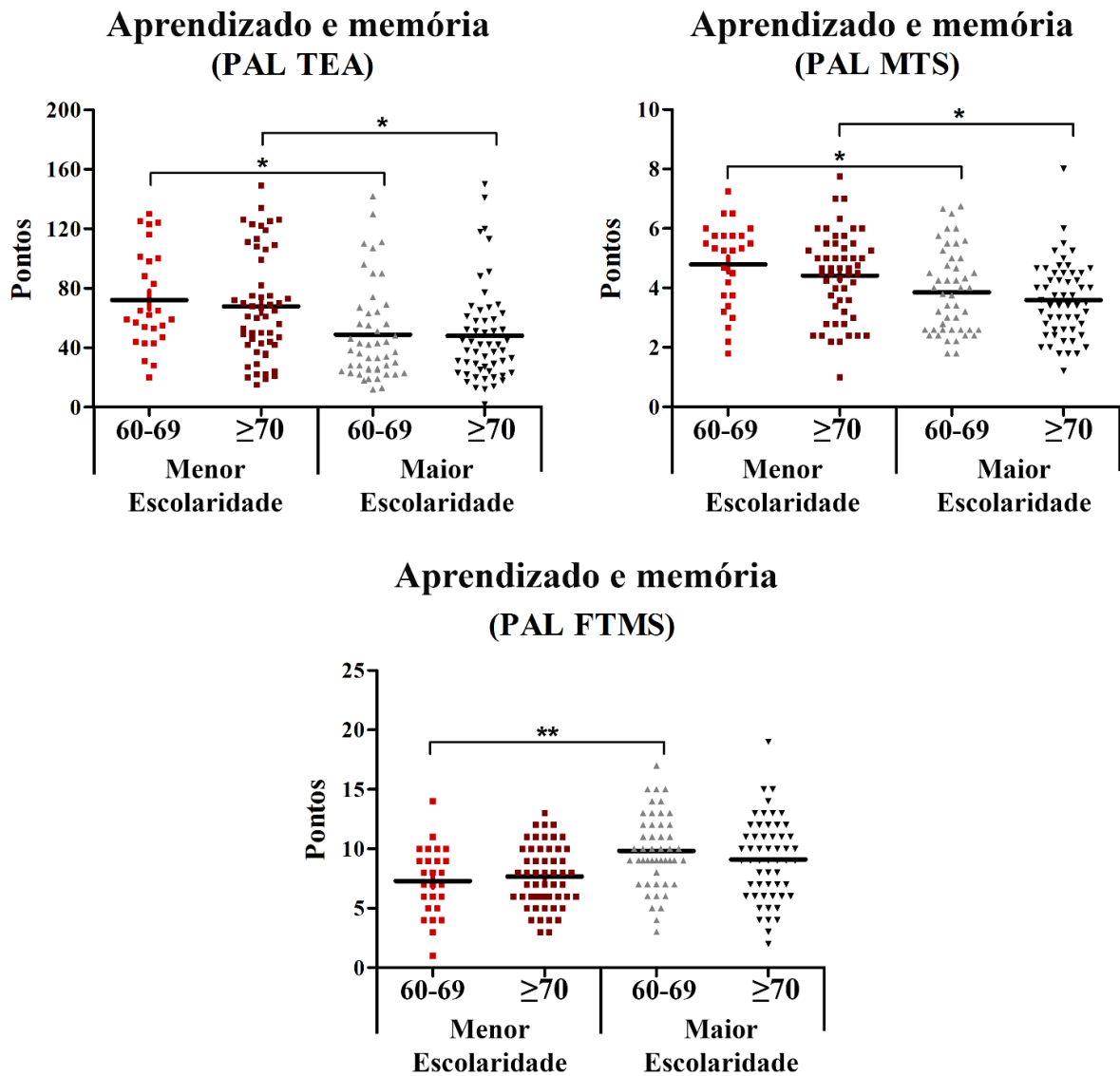
RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados). ^(a) $p < 0,01$ (Comparação entre Grupo menor escolaridade, ≥ 70 anos vs maior escolaridade, ≥ 70 anos); ^(b) $p < 0,05$ (Comparação entre Grupo menor escolaridade, 60-69 anos vs maior escolaridade, 60-69 anos); ^(c) $p < 0,05$ (Comparação entre Grupo menor escolaridade, ≥ 70 anos vs maior escolaridade, ≥ 70 anos); ^(d) $p < 0,01$ (Comparação entre Grupo menor escolaridade, 60-69 anos vs maior escolaridade, 60-69 anos)

A análise de variância de dois critérios foi aplicada para as pontuações de cada teste. Os resultados revelaram influência significativa do nível de escolaridade, mas não de idade, em todas as medidas analisadas relativas às funções de Atenção visual sustentada (RVP latência: $F = 8,27$, $p = 0,005$; RVP A': $F = 15,61$; $p = 0,0001$; RVP PH: $F = 5,17$; $p = 0,02$) e Aprendizado e memória (PAL TEA: $F = 17,02$, $p = 0,00006$; PAL MTS: $F = 17,38$, $p = 0,00005$; PAL FTMS: $F = 17,57$, $p = 0,00004$). A escolaridade também influenciou o desempenho no Tempo de reação para as medidas de tempo de movimento simples e de cinco escolhas (RTI SMT: $F = 9,26$, $p = 0,003$; RTI 5CMT: $F = 19,47$, $p = 0,00002$) e erro total na avaliação da Memória espacial de trabalho (SWM TE: $F = 4,39$, $p = 0,04$). Não foram detectadas interações entre os parâmetros.

As figuras 9, 10 e 11 ilustram a variabilidade do desempenho individual nos testes cognitivos realizados para os quais encontramos diferenças significativas nos testes post-hoc na ANOVA 2 critérios.

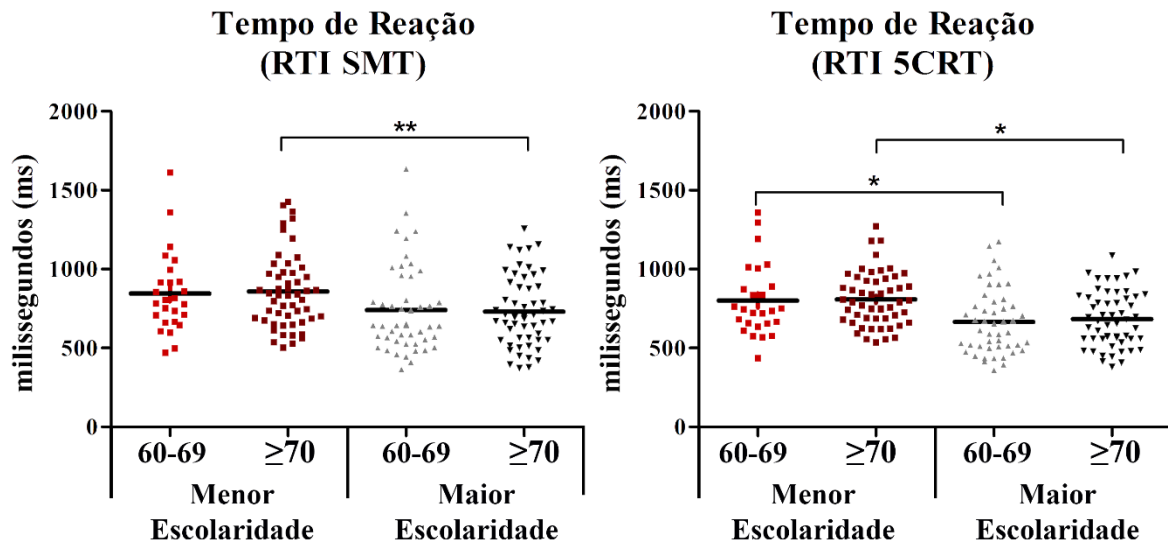
As análises post-hoc indicaram que a variável anos de escolaridade influenciou o desempenho cognitivo na capacidade de Aprendizagem medido pelo PAL FTMS ($p = 0,0037$) no grupo de voluntários com 60 a 69 anos de idade, mas não naquele grupo com idade igual ou superior a 70 anos (Figura 9). A escolaridade também influenciou a latência de movimento na avaliação do Tempo de Reação para o paradigma de cinco escolhas nos dois grupos etários analisados (RTI 5CMT - 60 – 69 anos de idade: $p = 0,02$; ≥ 70 anos de idade: $0,003$. Figura 10), assim como influenciou a função de Aprendizagem, aferida pelo total de erros ajustados (PAL TEA - 60 – 69 anos de idade: $p = 0,02$; ≥ 70 anos de idade: $p = 0,01$) e média de tentativas para o sucesso no teste de Aprendizagem pareada (PAL MTS - 60 – 69 anos de idade: $p = 0,03$; ≥ 70 anos de idade: $p = 0,008$).

Figura 9. Aprendizagem pareada



Nota: Os resultados mostram a dispersão dos desempenhos de testes nos grupos menor escolaridade, 60-69 anos (pontos vermelhos); menor escolaridade, ≥ 70 anos (pontos vermelhos mais escuros); maior escolaridade, 60-69 anos (triângulos cinza); maior escolaridade, ≥ 70 anos (triângulos cinza escuro). Barras pretas representam a pontuação média. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

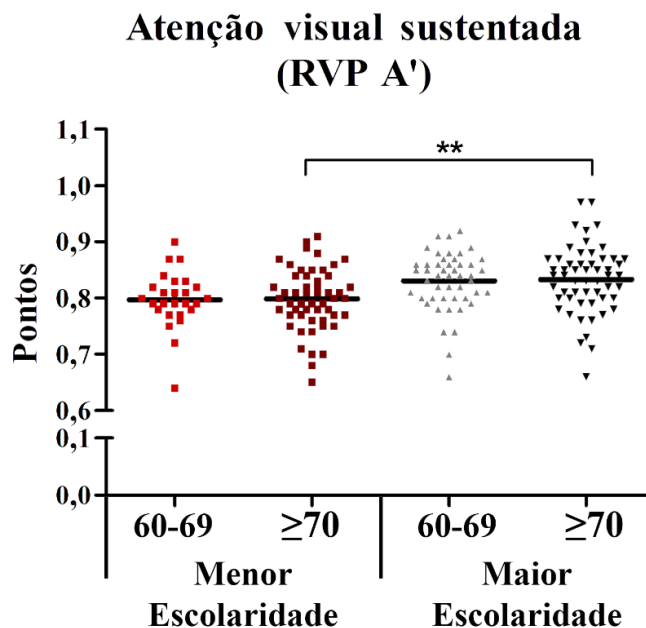
Figura 10. Tempo de reação



Nota: Os resultados mostram a dispersão dos desempenhos de testes nos grupos menor escolaridade, 60-69 anos (pontos vermelhos); menor escolaridade, ≥ 70 anos (pontos vermelhos mais escuros); maior escolaridade, 60-69 anos (triângulos cinza); maior escolaridade, ≥ 70 anos (triângulos cinza escuro). Barras pretas representam a pontuação média. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

No grupo mais velho (≥ 70 anos), o nível educacional também afetou o desempenho da função de Atenção visual sustentada avaliado pela sensibilidade ao alvo no teste RVP (RVP A': $p = 0,006$. Figura 11) e a latência de movimento avaliada pelo paradigma simples do teste de Tempo de reação ($p = 0,03$). As demais medidas de análise da Atenção visual sustentada (RVP latência e RVP PH) e Memória espacial de trabalho (SWM Total de erros) foram significativamente influenciados pela escolaridade nas análises iniciais da ANOVA, mas a análise post-hoc não revelou diferenças significativas. O ensaio estatístico realizado também detectou influência isolada da idade sobre a latência de resposta no teste de Tempo de reação, paradigma de cinco escolhas (RTI 5CRT: $F = 5,72$; $p = 0,02$), mas sem resultados significativos na análise post-hoc.

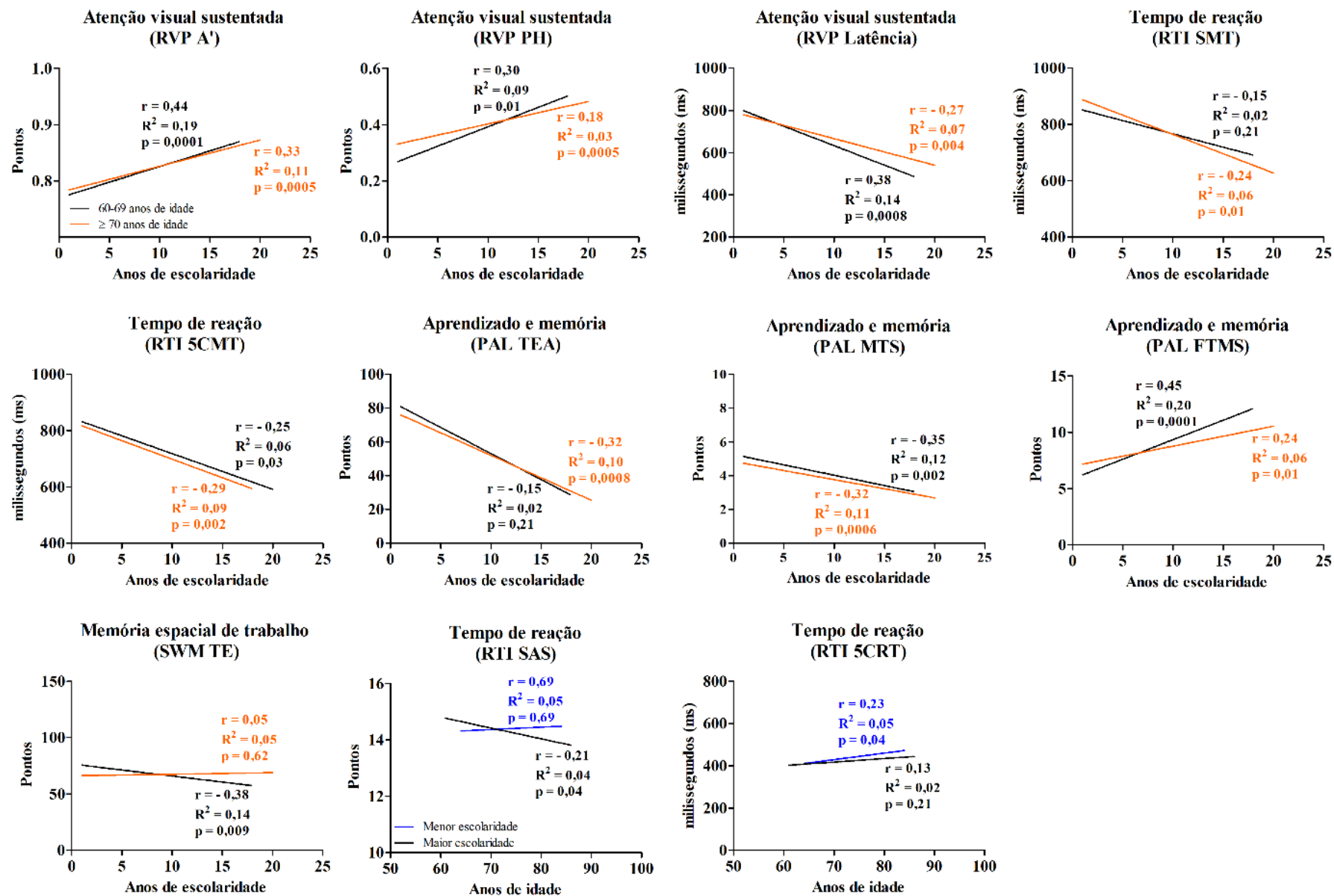
Figura 11. Atenção visual sustentada



Nota: Os resultados mostram a dispersão dos desempenhos de testes nos grupos menor escolaridade, 60-69 anos (pontos vermelhos); menor escolaridade, ≥ 70 anos (pontos vermelhos mais escuros); maior escolaridade, 60-69 anos (triângulos cinza); maior escolaridade, ≥ 70 anos (triângulos cinza escuro). Barras pretas representam a pontuação média. ** $p < 0,01$.

Correlações e regressões lineares significativas foram detectadas entre escolaridade e desempenho cognitivo (Figura 12). Análises indicaram correlações significativas entre a escolaridade e o desempenho nos idosos do grupo 60-69 anos de idade nos testes RVP latência, RVP A', RVP PH, RTI 5CMT, PAL TEA, PAL MTS, PAL FTMS e SWM TE, enquanto para aqueles idosos do grupo etário ≥ 70 anos de idade nos testes de RVP latência, RVP A', RTI SMT, RTI 5CMT, PAL TEA, PAL MTS, PAL FTMS e SWM TE. A análise intergrupos aponta correlações significativas entre a idade e o desempenho dos grupos Menos escolarizado no teste RVP latência, RTI 5CRT e para o grupo Maior escolaridade somente no teste RTI SAS. A análise de regressão linear indica interdependência significativa entre o nível educacional e desempenho nos testes cognitivos para o grupo 60-69 anos de idade no teste RVP latência, RVP A', RVP PH, RTI 5CMT, PAL TEA, PAL MTS, PAL FTMS e SWM TE e para o grupo ≥ 70 anos de idade nos medidas de análise de RVP latência, RVP A', RTI SMT, RTI 5CMT, PAL TEA, PAL MTS, PAL FTMS. Índices de regressão significativos foram detectados entre a idade e desempenho para o grupo Menor escolaridade para a medida de RVP latência, RTI 5CRT, enquanto para o grupo Maior escolaridade somente para RTI SAS. Os valores completos dos índices de correlação e regressão analisados são apresentados nas tabelas dos Apêndices 2 a 5.

Figura 12. Correlações e regressões entre as variáveis idade e escolaridade e o desempenho cognitivo.



Os resultados do experimento 01 compuseram uma proposta de artigo (Anexo 4).

4.2 Experimento 02: Alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo em adultos idosos sem alteração da função cognitiva com diferentes níveis de aptidão física?

Os voluntários foram reunidos nos grupos Exercitados ($n = 86$, $72,13 \pm 0,6$ anos de idade, $9,25 \pm 0,5$ anos de escolaridade, $28,06 \pm 0,2$ pontos no MEEM) ou Sedentários ($n = 66$, $70,59 \pm 0,7$ anos de idade, $8,2 \pm 0,4$ anos de escolaridade, $27,71 \pm 0,2$ pontos no MEEM). Nenhum dos voluntários apresentava histórico de esplenectomia ou hiperesplenismo.

A tabela 1 apresenta as pontuações atividade-específicas no Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), incluindo as atividades de caminhada, de intensidades moderada e vigorosa em todos os domínios da vida diária, além do total de atividade física semanal. Os grupos Exercício e Sedentário apresentam diferenças estatísticas para todas as variáveis do IPAQ, o que valida a organização dos grupos baseada no autorrelato.

Tabela 5. Pontuação atividade-específica a partir do Questionário internacional de atividade física (IPAQ). Os valores são apresentados em média (\pm erro padrão).

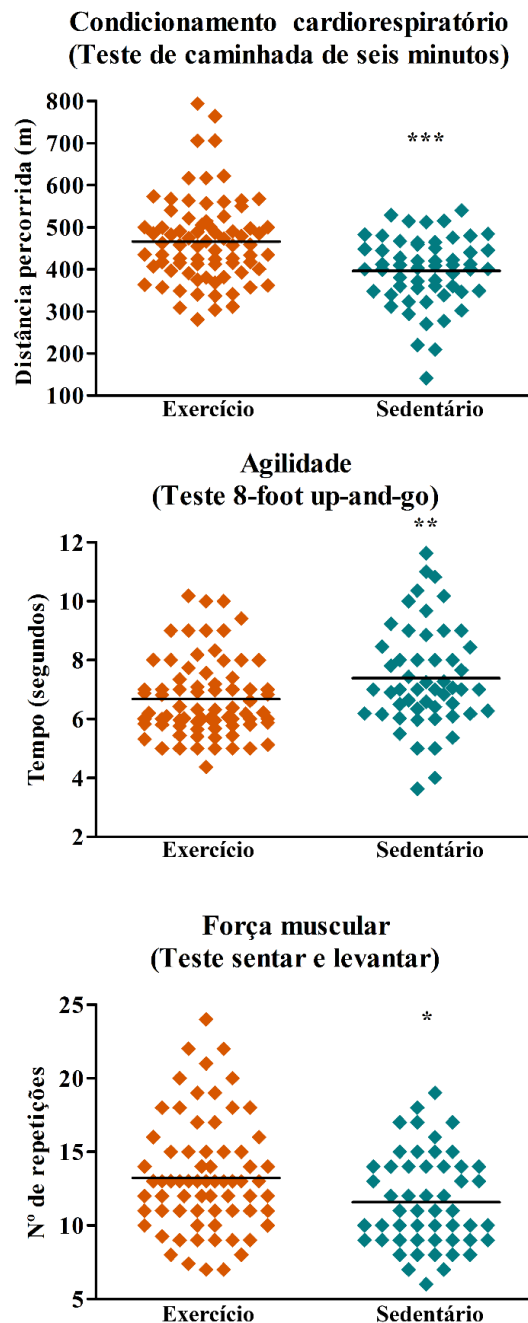
Pontuação atividade-específica (MET-minutos/semana)	Exercício	Sedentário	<i>p</i>
Caminhada	472,60 ($\pm 50,74$)	218,60 ($\pm 33,35$)	0,0002
Atividade física moderada	1962,00 ($\pm 199,80$)	1293,00 ($\pm 221,40$)	0,0001
Atividade física vigorosa	227,60 ($\pm 50,60$)	0,00 ($\pm 0,00$)	< 0,0001
Atividade física total	3098,00 ($\pm 239,40$)	1630,00 ($\pm 242,00$)	< 0,0001

MET: Equivalentes metabólicos

Como uma adaptação à prática regular de exercícios físicos e de acordo com as diferenças no nível semanal de atividade física, o grupo Exercício apresentou melhor desempenho em todas as variáveis da aptidão física mensuradas (Figura 13). De fato, comparado ao grupo Sedentário, o grupo fisicamente ativo apresentou maior condicionamento cardiorrespiratório avaliado através do Teste de caminhada de 6 minutos ($466,3 \pm 11,55$ vs. $396,1 \pm 10,94$ metros, $p = 0,0001$), maior Agilidade no Teste 8-foot up-and-go ($6,68 \pm 1,15$

vs. $7,39 \pm 0,24$ segundos, $p = 0,005$) e maior força muscular de membros inferiores medida pelo teste Sentar e levantar ($13,23 \pm 0,44$ vs. $11,58 \pm 0,43$ repetições, $p = 0,018$).

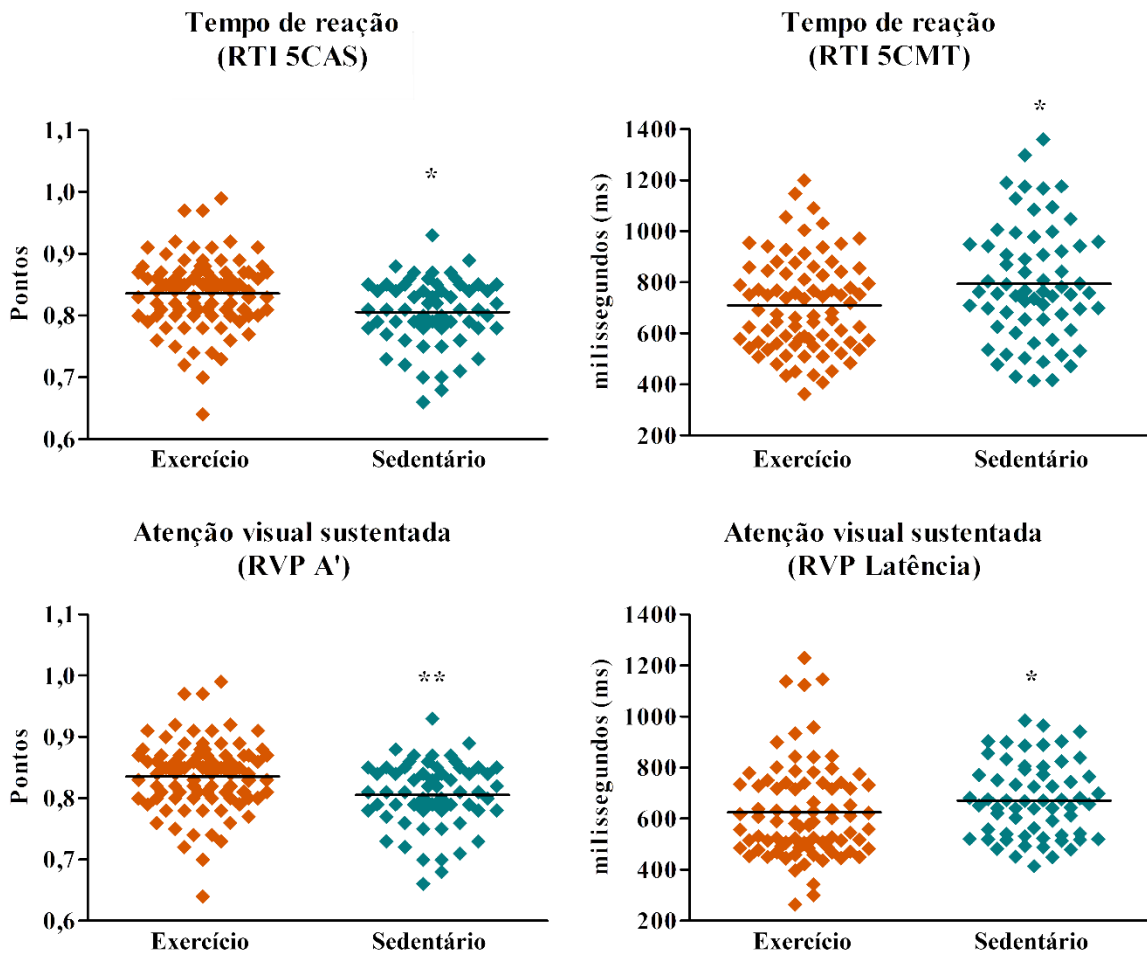
Figura 13. Capacidade funcional ao exercício. Os valores são apresentados em valores médios (\pm erro padrão). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$, *** $p \leq 0,0001$.



Todos os participantes realizaram de modo apropriado o teste de triagem motora, demonstrando habilidades sensório-motoras e de compreensão de comandos necessárias à realização dos demais testes de avaliação cognitiva. Os idosos engajados em programas de

exercícios físicos apresentaram melhor desempenho nas funções de Atenção visual sustentada e Tempo de reação (Figura 2).

Figura 14. Desempenho na avaliação cognitiva de idosos exercitados e sedentários sem alteração patológica da função cognitiva. Resultados são apresentados em valores médios (\pm erro padrão). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,005$.



A Atenção visual sustentada foi avaliada usando o teste RVP. O grupo Exercício mostrou maior sensibilidade em perceber a presença do estímulo (RVP A': $0,84 \pm 0,006$ vs. $0,81 \pm 0,007$ pontos, $p = 0,002$) e respondeu mais rapidamente à presença do estímulo (RVP latência: $625,50 \pm 20,65$ vs. $671,90 \pm 18,59$ ms, $p = 0,02$). Comparado ao grupo Sedentário, o grupo fisicamente ativo também apresentou maior precisão e velocidade psicomotora quando avaliados pelo teste RTI (paradigma de cinco escolhas), tanto na avaliação da precisão de resposta (RTI 5CAS: $14,73 \pm 0,05$ vs. $14,52 \pm 0,08$, $p = 0,036$), quanto do tempo de movimento (RTI 5CMT: $709,80 \pm 20,28$ vs. $794,40 \pm 27,93$ ms, $p = 0,013$). Não foram encontradas diferenças significativas no desempenho dos voluntários aderentes a programas

de exercício físico daqueles não praticantes de exercícios físicos nas funções de Aprendizado e memória e Memória espacial de trabalho (Tabela 6).

Tabela 6. Desempenho cognitivo dos grupos Exercício e Sedentário. Valores são apresentados como média (\pm erro padrão).

Funções / Testes cognitivos	Exercício (n=86)	Sedentário (n=66)	p
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	625,50 (\pm 20,65)	671,90 (\pm 18,59)	0,02
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	0,84 (\pm 0,006)	0,81 (\pm 0,007)	0,002
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	0,42 (\pm 0,20)	0,40 (\pm 0,03)	0,47
Tempo de reação (RTI SAS - pontos)	14,63 (\pm 0,07)	14,52 (\pm 0,10)	0,43
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	14,73 (\pm 0,05)	14,52 (\pm 0,08)	0,036
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	782,40 (\pm 26,38)	866,60 (\pm 34,75)	0,07
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	709,80 (\pm 20,28)	794,40 (\pm 27,93)	0,013
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	386,70 (\pm 7,65)	414,70 (\pm 11,62)	0,12
Tempo de reação (RTI 5CRT - ms)	436,10 (\pm 8,21)	441,10 (\pm 10,15)	0,69
Aprendizado e memória (PAL TEA - pontos)	51,10 (\pm 3,26)	62,89 (\pm 4,87)	0,08
Aprendizado e memória (PAL MTS - pontos)	3,86 (\pm 0,15)	4,19 (\pm 0,19)	0,17
Aprendizado e memória (PAL FTMS - pontos)	9,20 (\pm 0,34)	8,45 (\pm 0,43)	0,16
Memória espacial de trabalho (SWM Estratégia - pontos)	41,06 (\pm 0,35)	40,61 (\pm 0,35)	0,37
Memória espacial de trabalho (SWM Total de erros - pontos)	67,23 (\pm 1,00)	68,89 (\pm 1,37)	0,34

RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros).

O volume plaquetário médio (VPM) foi significativamente maior no grupo Sedentário ($8,05 \pm 0,28$ fentolitros [fL]) se comparado ao grupo Exercício ($7,30 \pm 0,18$ fL) ($p = 0,027$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Exercício e Sedentário nos outros parâmetros de função plaquetária, quer seja a contagem total de plaquetas ($223,2 \pm 5,40$ vs. $222,3 \pm 8,082$ plaquetas/mm³; $p = 0,93$) ou o plaquetócrito ($0,160 \pm 0,00$ vs. $0,180 \pm 0,01\%$; $p = 0,077$).

Na tabela 7 estão indicados os coeficientes de correlação significativos observados entre os marcadores de função plaquetária e desempenho cognitivo nas funções de Aprendizado e memória (PAL TEA) e Atenção visual sustentada (RVP latência e RVP PH). Não foram detectadas outras correlações significativas entre os marcadores de função plaquetárias e as demais medidas de função cognitiva, escolaridade ou capacidade funcional ao exercício.

Tabela 7. Correlações entre marcadores da função plaquetária e desempenho cognitivo. Somente correlações significativas ($p < 0,05$) são descritas

Marcadores de função plaquetária	PAL TEA	RVP latência	RVP PH
Contagem total de plaquetas	$r = 0,2216$ $p = 0,032$	n.s	n.s
Volume plaquetário médio (VPM)	$r = 0,2265$ $p = 0,028$	n.s	$r = 0,2139$ $p = 0,041$
Plaquetócrito (PCT)	$r = 0,3291$ $p = 0,001$	$r = 0,2240$ $p = 0,037$	n.s

PAL: Aprendizagem pareada; TEA: Número total de erros ajustados; RVP: Processamento rápido da informação visual; PH: Probabilidade de sucesso; *n.s*: não significativo.

4.3 Experimento 03: Alterações morfológicas de marcadores plaquetários estão associadas ao desempenho cognitivo no Mini Exame do Estado Mental em adultos idosos cognitivamente saudáveis e naqueles portadores da demência da Doença de Alzheimer (DA) com diferentes níveis de condicionamento cardiorrespiratório?

Pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer Provável ($n = 34$) e idosos saudáveis cognitivamente ($n = 36$) foram reunidos em dois grupos de análise, pareados por idade ($78,26 \pm 0,81$ vs. $76,97 \pm 0,63$ anos de idade, respectivamente; $p = 0,21$) e por escolaridade ($5,15 \pm 0,77$ vs. $6,89 \pm 0,61$ anos de escolaridade, respectivamente; $p = 0,08$). Como esperado, o desempenho na avaliação pelo MEEM dos pacientes portadores da DA foi significativamente menor (Grupo DA: $15,47 \pm 0,91$, Controle: $27,33 \pm 0,40$; $p < 0,0001$).

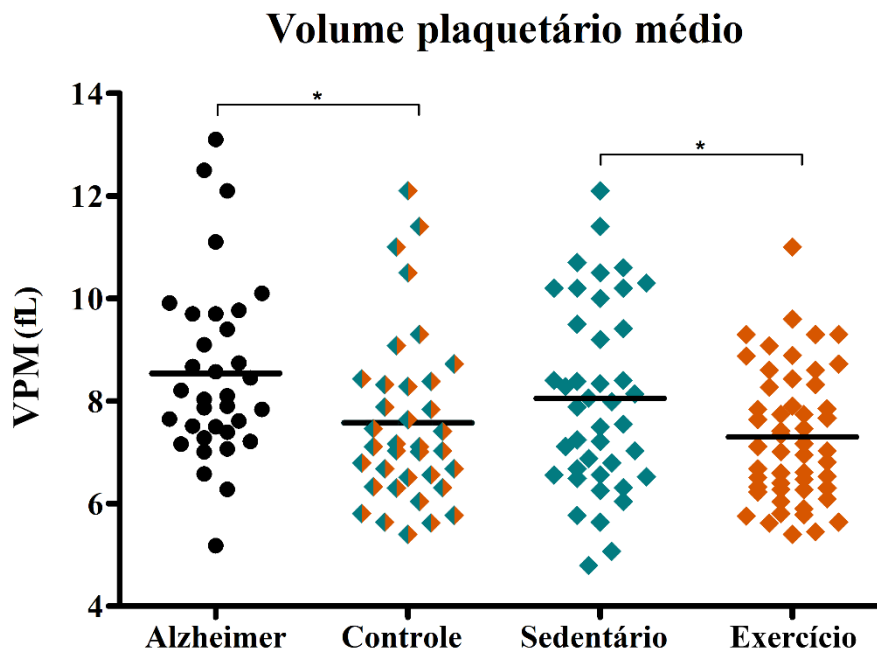
A análise dos parâmetros de função plaquetária apontou aumento significativo do VPM nos pacientes com DA provável, em comparação ao grupo controle (Grupo DA: $8,54 \pm 0,30$ fL; Grupo Controle: $7,57 \pm 0,28$ fL; $p = 0,006$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos DA e controle na avaliação da contagem total de plaquetas ($222,1 \pm 7,59$ vs. $230,0 \pm 8,54$ mm³, respectivamente; $p = 0,49$) e PCT ($0,183 \pm 0,008$ vs. $0,173 \pm 0,007\%$, respectivamente; $p = 0,34$).

A avaliação do condicionamento cardiorrespiratório realizada pela aplicação do teste de Caminhada de 6 minutos apontou o grupo DA como o de menor desempenho (Grupo DA: $285,8 \pm 20,48$, Grupo Controle: $390,9 \pm 15,25$ metros; $p < 0,0001$). Coerentemente, o grupo DA também apresentou menor padrão semanal de atividade física medida pelo IPAQ, tanto em volume de atividade física de intensidade moderada (Grupo DA: $458,1 \pm 123,4$, Grupo Controle: $1760,0 \pm 331,4$ MET minutos/semana; $p = 0,001$), quanto em volume total de atividade física (Grupo DA: $885,7 \pm 181,7$, Grupo Controle: $2200 \pm 381,7$ MET minutos/semana; $p = 0,004$).

A busca por correlações entre o desempenho cognitivo avaliado pelo MEEM e as demais variáveis em análise aponta correlação linear entre aquele e o condicionamento cardiovascular avaliado pelo teste de Caminhada de seis minutos ($r = 0,56$, $p = 0,000006$). Não foram encontradas correlações significativas entre os marcadores de função plaquetária e MEEM, escolaridade, idade ou condicionamento cardiorrespiratório.

A figura 15 ilustra em representação gráfica as diferenças nos valores de VPM dos experimentos 2 e 3.

Figura 15. Diferenças de volume plaquetário médio entre os grupos de idosos portadores da Doença de Alzheimer (círculos pretos), Controles sem alteração da função cognitiva (quadrados verdes/laranjas), sedentários (quadrados verdes) e idosos praticantes de exercício físico (quadrados laranja). * $p \leq 0,05$



Note as diferenças entre voluntários fisicamente ativos (Grupo Exercício), Sedentários, voluntários cognitivamente saudáveis (Grupo Controle – experimento 3) e portadores da demência da Doença de Alzheimer (Grupo DA). A existência de um gradiente nos volumes plaquetários médios mostra de um lado o grupo fisicamente ativo (menores volumes plaquetários) e do outro lado grupo DA (maiores volumes plaquetários). O comportamento de distribuição e média do grupo Controle (Experimento 3), disposto de modo intermediário entre os grupos Sedentário e Exercício parece refletir o fato de que este grupo foi composto tanto por voluntários ativos, quanto sedentários.

A comparação dos volumes plaquetários médios entre os subgrupos DA exercício, DA sedentário, Controle exercício e Controle sedentário não aponta diferenças estatísticas em nenhuma das combinações realizadas e não foi explorada no presente trabalho por considerarmos o número amostral do subgrupo DA exercício ($n = 10$) insuficiente para tal análise estatística.

Os resultados dos experimentos 02 e 03 compuseram a proposta de um segundo artigo (Anexo 5).

5. DISCUSSÃO

O aumento gradativo da expectativa de vida, do número de casos de pessoas com demências, e seus impactos associados refletidos na economia, no mercado de trabalho, nas relações familiares e no sistema de saúde, é motivo de preocupação crescente nas agendas dos formuladores de políticas públicas para o idoso (Association, 2015). Nesse contexto, destacam-se as ações voltadas para manutenção da integridade cognitiva durante o envelhecimento, essencial à participação autônoma do idoso em sociedade.

5.1 A influência da escolaridade e da idade sobre o desempenho cognitivo em idosos

O presente estudo apresenta como um de seus objetivos medir as influências da escolaridade e idade no desempenho cognitivo de idosos brasileiros utilizando testes neuropsicológicos automatizados. Utilizou-se ainda a análise de variância dois critérios para testar a hipótese de que as influências da idade e da escolaridade poderiam interagir e agravar o declínio cognitivo relacionado com a idade. Os resultados aqui apresentados mostraram que a escolaridade e envelhecimento não interagem, mas que menor escolaridade impacta negativamente as funções de Atenção visual sustentada, Tempo de reação e Aprendizado e memória, reduzindo o desempenho nos testes RVP, RTI e PAL, respectivamente. Também foi identificado o efeito isolado da idade sobre o tempo de resposta com cinco escolhas, parâmetro de análise que está associado à capacidade de tomada de decisão dos indivíduos avaliados (Lenehan, Summers, *et al.*, 2015a) e no qual os dois grupos mais idosos (≥ 70 anos de idade) apresentaram piores desempenhos do que os dois grupos de 60-69 anos de idade, sem, entretanto, existirem diferenças significativas na análise post-hoc.

Os resultados sugerem que a menor escolaridade é um fator de risco para o declínio cognitivo relacionado com a idade, com influência muito mais forte do que a idade em si própria. Estes resultados estão de acordo com achados anteriores na população idosa brasileira usando outros testes para avaliação de funções cognitivas, tais como os testes Memória de palavras, Fluência verbal, e Teste de trilhas (De Azeredo Passos *et al.*, 2015). A evidência geral sugere que a menor escolaridade pode contribuir para a deterioração cognitiva durante o envelhecimento fisiológico, apoiando a inclusão da educação nos programas preventivos e nas políticas públicas de saúde. Além disso, os resultados do presente trabalho confirmaram observações anteriores de que a avaliação pela CANTAB melhora a relação sinal-ruído da

avaliação cognitiva em adultos jovens (Soares *et al.*, 2015), expandindo esses resultados para a população idosa.

Investigações na população brasileira utilizando testes da bateria CANTAB foram realizados anteriormente em crianças, pacientes com Esclerose múltipla ou Distrofia muscular de Duchenne (Roque *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2011), mas não foi localizado nenhum trabalho que incluía a população idosa brasileira em seu grupo experimental. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em voluntários adultos idosos brasileiros para demonstrar a influência da escolaridade sobre o desempenho em testes neuropsicológicos da CANTAB. Os testes utilizados incluíram o teste de Memória espacial de trabalho, que avalia função homônima através da ativação do córtex frontal (Petrides e Milner, 1982; Goldman-Rakic, 1987; Owen, 1997); Teste Processamento rápido da informação visual e teste de Tempo de reação, os quais avaliam atenção sustentada e processamento e velocidade psicomotora, respectivamente, e requisitam a ativação dos circuitos fronto-estriatais (Sahakian *et al.*, 1990; Chari *et al.*, 1996); e teste Aprendizagem pareada, que avalia a capacidade de aprendizagem e memória episódica, sendo depende da integridade das redes temporal (hipocampo) e frontais (Persson *et al.*, 2011; Lenihan, Summers, *et al.*, 2015a).

Estudos anteriores descreveram correlações próximas entre maior escolaridade, reserva cognitiva (Staff *et al.*, 2004) e redução do declínio cognitivo associado a idade (Clouston *et al.*, 2015; Lenihan, Summers, Saunders, Summers, Ward, *et al.*, 2015; Shatenstein *et al.*, 2015). A quantificação da reserva cognitiva se baseia em medições válidas e específicas de desempenho cognitivo, tanto em estudos longitudinais e transversais, assim como correlatos cerebrais de reserva cognitiva têm sido relatados (Whalley *et al.*, 2016). Por outro lado, estudo recente de Lenihan e colaboradores (2015a) enfatiza em suas conclusões que os testes da bateria CANTAB não seriam sensíveis o suficiente para distinguir diferentes desempenhos na função cognitiva em idosos saudáveis, contudo faz a ressalva que sua amostra foi composta por idosos com escolaridade média de 14 anos de estudo, sugerindo a necessidade de estudos futuros com a população menos escolarizada.

As análises do experimento 01 demonstraram que a menor escolaridade está associada a menor velocidade de processamento de informações, inferida pelos testes RVP e RTI, o que tem impacto importante sobre o envelhecimento cognitivo (Whalley *et al.*, 2016) e pode estar relacionada à diminuição da integridade da substância branca, com comprometimento da conectividade funcional entre as áreas cerebrais (Madden *et al.*, 2009). A diminuição da velocidade de processamento da informação é associada à perdas funcionais importantes,

como aquelas relacionadas ao comprometimento do equilíbrio, menor qualidade de vida e consequente comprometimento da autonomia funcional na pessoa idosa. Estudo longitudinal recentemente publicado encontrou evidências de que a avaliação do tempo de reação provê informação sobre o risco eminente de demência e declínio funcional em idosos (Kochan *et al.*, 2016).

Os resultados do presente trabalho também acusaram pior desempenho dos idosos menos escolarizados para todos os parâmetros de avaliação do teste PAL, reforçando evidência anterior da sensibilidade do teste de Aprendizagem Pareada às alterações do idoso saudável (Rabbitt e Lowe, 2000). Existe evidência na literatura de que a redução da memória episódica está associada à diminuição do volume do hipocampo, com influências recíprocas entre as variáveis neuroanatômicas e cognitivas (Persson *et al.*, 2016). A memória episódica é dependente da integridade hipocampal, e maior volume do hipocampo está associado a maior reserva cognitiva (Whalley *et al.*, 2016), de tal forma que é razoável sugerir que idosos com baixa escolaridade podem ter menor reserva cognitiva do que aqueles idosos de mesma idade, porém com maior escolaridade. Continua por ser esclarecido se o declínio da memória episódica relacionado com a idade pode ser explicado pela redução do volume do hipocampo em associação com a menor escolaridade.

Organizando em um mesmo grupo todos os indivíduos de mesma escolaridade independente da idade, as diferenças entre as médias de idade entre os grupos de maior e menor escolaridade é de $1,81 \pm 0,55$ anos enquanto que as diferenças em anos de escolaridade é de $7,05 \pm 0,22$ anos de escolaridade. Embora o declínio cognitivo em função da idade não seja um fenômeno linear, em termos percentuais as diferenças em escolaridade entre os grupos mais que dobram enquanto que as diferenças em idade não ultrapassam 2,5% é razoável sugerir que a escolaridade contribua de forma mais expressiva para o declínio nos testes neurpsicológicos do que a idade.

As figuras 9, 10 e 11 ilustram a dispersão de dados indicando a variabilidade do desempenho individual, que pode ser explicada por uma combinação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Esses resultados estão de acordo com os índices de correlação e regressão lineares entre escolaridade e desempenho na avaliação cognitiva que não chegaram a mais de 43% e 18%, respectivamente. Resultados provenientes de estudos em populações humanas e animais experimentais, tanto sob o ponto de vista de estudos celulares, quanto moleculares, dão suporte à afirmação de que o declínio cognitivo associado a idade está associado a alterações da estrutura e função cerebrais induzidas por fatores genéticos (Papenberg *et al.*, 2015). A disfunção da epigenesis também tem sido sinalizada como um

mecanismo que subsidia o declínio cognitivo associado à idade (Mather *et al.*, 2014). De fato, as funções sinápticas centrais e periféricas que são influenciadas por mecanismos epigenéticos estão associadas às mudanças sinápticas relacionadas com a idade, tanto nos domínios neuroquímicos (Ramos-Miguel *et al.*, 2015) quanto estruturais (Azpurua e Eaton, 2015; Weber *et al.*, 2015). Além disso, essas alterações estão associadas a desempenhos reduzidos em testes de memória episódica.

Os dados aqui analisados revelaram forte influência do nível de escolaridade no desempenho nos testes cognitivos empregados, de tal forma que é sugerido que a maior diversidade de estimulação cognitiva (enriquecimento ambiental) fornecida por anos adicionais de escolaridade pode retardar e reduzir a velocidade de declínio cognitivo relacionado com a idade.

As análises post-hoc não encontraram diferenças de desempenhos entre os grupos estudados no experimento 01 na avaliação da Memória espacial de trabalho (SWM), tal como Yetkin e colaboradores (2006) descrevem, em estudo que investigou voluntários com declínio cognitivo e controles pareados por idade e escolaridade submetidos à ressonância magnética funcional. No referido estudo, os autores relatam que apesar de os dois grupos apresentarem desempenhos semelhantes na tarefa do SWM, quando analisadas as imagens da ressonância, os pacientes com declínio cognitivo mostraram maior ativação cortical e maior recrutamento de áreas adicionais, o que justificaria a similaridade de desempenho entre os grupos por tal atividade compensatória (Yetkin *et al.*, 2006).

Também é necessário considerar que os declínios na aprendizagem e memória entre idosos são reduzidos após a exposição ao estímulo multisensorial e cognitivo (ambiente enriquecido) tanto em humanos (De Oliveira *et al.*, 2014; De Macedo *et al.*, 2015; Lenihan, Summers, Saunders, Summers, Ward, *et al.*, 2015; Then *et al.*, 2015) quanto em modelos experimentais (Baraldi *et al.*, 2013; Mendes *et al.*, 2013; Doulames *et al.*, 2014; Fuchs *et al.*, 2016). De modo particular, De Oliveira e colaboradores (2014) realizaram um programa de estimulação multissensorial e cognitiva direcionados a idosos que viviam no ambiente empobrecido de estímulos das Instituições de Longa Permanência na região Norte brasileira. Os voluntários do referido estudo foram idosos com baixa escolaridade, os quais apresentaram melhoras significativas em seus desempenhos em testes cognitivos após participarem do Programa de estimulação multisensorial e cognitiva por 48 sessões. Assim – independente das alterações cerebrais induzidas por fatores genéticos e epigenéticos em idosos saudáveis –foi sugerido anteriormente, e há suporte na literatura para tanto (Volkers e Scherder, 2011), que a

plasticidade cerebral dependente de experiência é preservada em idosos sem demência, independente do seu nível educacional, encorajando a adoção de programas de intervenção multisensoriais e cognitivas como parte estratégica das políticas públicas com vistas à promoção do envelhecimento saudável.

Em síntese, os resultados aqui apresentados fornecem evidências de que a CANTAB é ferramenta de avaliação neuropsicológica eficiente para medir influências educacionais sobre a cognição, inclusive em idosos de baixa escolaridade. Além disso, a associação observada entre baixa escolaridade e declínio cognitivo relacionado com a idade sugere que as políticas de saúde pública devem incluir em suas agendas de alta prioridade a educação formal precoce, de qualidade, como iniciativa preventiva de cuidado à saúde cognitiva da população brasileira a longo prazo, concorrendo para melhorar a qualidade de vida à medida que as pessoas envelhecem.

5.2 Declínio cognitivo senil, doença de Alzheimer, atividade física e função plaquetária

Também foi objetivo do presente trabalho explorar as possíveis associações entre mudanças em marcadores de função plaquetária, desempenho cognitivo e capacidade funcional ao exercício/nível de atividade física. Para tanto foram analisadas amostras sanguíneas de voluntários com diferentes capacidades funcionais ao exercício, níveis semanais de atividade física e desempenho cognitivo e os resultados dessa análise descritos nos experimentos 2 e 3.

No experimento 2 foram comparados os dados de idosos praticantes de exercício físico e sedentários, ambos sem alteração patológica da função cognitiva. Foram encontradas diferenças que apontam maior capacidade funcional aferida pelo melhor desempenho em todas as variáveis da aptidão física analisadas, assim como melhor desempenho cognitivo nas funções de Atenção visual sustentada e Tempo de reação, além de menores volumes plaquetários médios.

No experimento 3, foi utilizado o MEEM como ferramenta de avaliação cognitiva em idosos com diagnóstico provável da Doença de Alzheimer e idosos cognitivamente saudáveis em busca de possíveis associações com marcadores de função plaquetária. Nesse ensaio, constatou-se associações entre as menores pontuações no MEEM, maiores volumes plaquetários e menor nível de atividade física e condicionamento cardiovascular.

Sugere-se que o exercício físico pode reduzir o declínio cognitivo associado a idade e que essa redução está associada à redução do volume plaquetário, um marcador de inflamação periférica. Por conta disso, sugere-se que o VPM usualmente ignorado nas análises hematológicas de rotina, pode ser usado em associação à medidas de função cognitiva para melhorar a distinção dos limites entre envelhecimento normal e patológico.

Estudos anteriores têm descrito significativas associações entre VPM e uma variedade de desordens degenerativas e pró-inflamatórias, incluindo diferentes tipos de cancer (Aksoy *et al.*, 2008; Mutlu *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2013; Kemal *et al.*, 2014; Tüzün *et al.*, 2014; Baldane *et al.*, 2015), diabetes (Tschoepe *et al.*, 1991; Sharpe e Trinick, 1993; Zaccardi *et al.*, 2015), asma (Tuncel *et al.*, 2012), hiperparatireoidismo (Yilmaz, 2014) e infecções agudas e crônicas (Narci *et al.*, 2013; Okuturlar *et al.*, 2015). A inflamação parece ser o elemento comum entre as condições reportadas sendo igualmente partilhado pelo envelhecimento normal e patológico (Pedersen, 2011; Daulatzai, 2016; Taga *et al.*, 2016). De fato, em níveis sistêmico, celular e molecular, idosos cognitivamente saudáveis e pacientes com DA dividem níveis de prejuízo cognitivo que são associados a importantes diferenças na severidade da disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, resposta inflamatória e proteotoxicidade da cascata amilóide (Chakrabarti e Mohanakumar, 2016). Assim, sugere-se que a inflamação crônica sub-clínica presente no idoso (Wu *et al.*, 2016) e agravada em pacientes com DA (Daulatzai, 2016) está associada com o aumento do volume plaquetário (Yesil *et al.*, 2012; Koç *et al.*, 2014). Considerando que um dos benefícios de manter-se fisicamente ativo durante o envelhecimento é a redução da inflamação crônica sub-clínica (Mathur e Pedersen, 2008; Astrom *et al.*, 2010; Allen *et al.*, 2015) e que o VPM é preditor da performance de corredores de meia-distância (Lippi *et al.*, 2014), levanta-se a hipótese de que a redução no VPM no grupo Exercício detectado no presente estudo pode ser explicada pela ação anti-inflamatória proporcionada pelo exercício físico.

Significativa associação entre cognição e perfil funcional plaquetário foi descrita anteriormente (Liu *et al.*, 2007; Baliotti *et al.*, 2016; Kuriyama *et al.*, 2016). Marcadores de função plaquetária podem distinguir pacientes DA daqueles cognitivamente saudáveis (Veitinger *et al.*, 2014) e o VPM parece ser um marcador precoce da ativação plaquetária (Liang *et al.*, 2014). Entretanto têm sido descritos resultados contraditórios quanto ao volume das plaquetas em pacientes DA: comparados com controles de mesma idade, existem registros na literatura de volumes plaquetários maiores (Yesil *et al.*, 2012; Koç *et al.*, 2014), mas também menores (Wang *et al.*, 2013; Liang *et al.*, 2014) nos pacientes DA. Os resultados do

presente trabalho apontam que os pacientes DA tem volumes plaquetários significativamente maiores do que idosos cognitivamente saudáveis de mesma idade.

O volume plaquetário médio é regulado pela trombopoietina e também por fatores de crescimento e citocinas, de tal forma que pode ser alterado na presença de condições clínicas nas quais estas substâncias são alteradas (Vizioli *et al.*, 2009). No presente estudo o VPM foi significativamente diferente entre os grupos DA e controle e entre os grupos Exercício e Sedentário. O grupo DA apresentou os maiores volumes plaquetários médios, enquanto o grupo praticante de exercício físico teve o menor volume plaquetário (Figura 15). Estes resultados estão em concordância com descrições anteriores e sugerem que o VPM pode ser usado em associação com a avaliação cognitiva para melhorar a detecção precoce do envelhecimento patológico da função cognitiva.

6. CONCLUSÕES

Os resultados aqui apresentados indicam que:

- o tempo de escolaridade formal pode influenciar o desempenho cognitivo de idosos sem alterações patológicas da função cognitiva, em maior proporção do que a idade. De fato a maior escolaridade está associada ao melhor desempenho nas funções de atenção visual sustentada, aprendizado e memória, tempo de reação e memória de trabalho espacial;
- a bateria CANTAB pode ser usada para detectar declínios cognitivos sutis no envelhecimento saudável;
- o melhor condicionamento das variáveis da aptidão física induzidos pela prática de exercícios físicos e o maior nível de atividade física influencia o desempenho cognitivo de idosos e isso está associado a diminuição do volume plaquetário médio tanto na comparação de idosos saudáveis exercitados com sedentários, quanto na comparação entre idosos saudáveis e portadores da Doença de Alzheimer;
- o volume plaquetário médio (VPM) pode ser usado em associação à avaliação cognitiva para melhorar a detecção precoce do envelhecimento das funções cognitivas associada a idade e à doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AICHELE, S.; RABBITT, P.; GHISLETTA, P. Life span decrements in fluid intelligence and processing speed predict mortality risk. **Psychol Aging**, v. 30, n. 3, p. 598-612, Sep 2015. ISSN 1939-1498. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098167> >.

AKSOY, S. et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. **Int J Lab Hematol**, v. 30, n. 3, p. 214-9, Jun 2008. ISSN 1751-5521. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18479300> >.

ALLEN, J.; SUN, Y.; WOODS, J. A. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. **Prog Mol Biol Transl Sci**, v. 135, p. 337-54, 2015. ISSN 1878-0814. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477921> >.

AOYAGI, Y.; SHEPHARD, R. J. Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanajo Study. **Geriatr Gerontol Int**, v. 10 Suppl 1, p. S236-43, Jul 2010. ISSN 1447-0594. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20590838> >.

ARAÚJO, D. S. M. S. D.; ARAÚJO, C. G. S. D. Aptidão física, saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 6, p. 194-203, 2000. ISSN 1517-8692. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922000000500005&nrm=iso >.

ARCHER, T. Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimer's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 123, n. 4, p. 221-38, Apr 2011. ISSN 1600-0404. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880302> >.

ASSOCIATION, A. S. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, v. 11, n. 3, p. 332-84, Mar 2015. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984581> >.

ASTROM, M. B.; FEIGH, M.; PEDERSEN, B. K. Persistent low-grade inflammation and regular exercise. **Front Biosci (Schol Ed)**, v. 2, p. 96-105, 2010. ISSN 1945-0524. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036931> >.

AZPURUA, J.; EATON, B. A. Neuronal epigenetics and the aging synapse. **Front Cell Neurosci**, v. 9, p. 208, 2015. ISSN 1662-5102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074775> >.

BADDELEY, A. Working memory. **Science**, v. 255, n. 5044, p. 556-9, Jan 1992. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1736359> >.

BAKOVIC, D. et al. Changes in platelet size and spleen volume in response to selective and non-selective beta-adrenoceptor blockade in hypertensive patients. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 36, n. 4, p. 441-6, Apr 2009. ISSN 1440-1681. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702597> >.

BALDANE, S. et al. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 7, p. 2671-4, 2015. ISSN 1513-7368. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854344> >.

BALIETTI, M. et al. Cognitive Stimulation Modulates Platelet Total Phospholipases A2 Activity in Subjects with Mild Cognitive Impairment. **J Alzheimers Dis**, v. 50, n. 4, p. 957-62, Jan 2016. ISSN 1875-8908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836161> >.

BAPTISTA, S. et al. Treadmill running and swimming imposes distinct cardiovascular physiological adaptations in the rat: focus on serotonergic and sympathetic nervous systems modulation. **Acta Physiol Hung**, v. 95, n. 4, p. 365-81, Dec 2008. ISSN 0231-424X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009912> >.

BARALDI, T. et al. Cognitive stimulation during lifetime and in the aged phase improved spatial memory, and altered neuroplasticity and cholinergic markers of mice. **Exp Gerontol**, v. 48, n. 8, p. 831-8, Aug 2013. ISSN 1873-6815. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707230> >.

BAUER, N. B.; ER, E.; MORITZ, A. Effect of submaximal aerobic exercise on platelet function, platelet activation, and secondary and tertiary hemostasis in dogs. **Am J Vet Res**, v. 73, n. 1, p. 125-33, Jan 2012. ISSN 1943-5681. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204298> >.

BEHARI, M.; SHRIVASTAVA, M. Role of platelets in neurodegenerative diseases: a universal pathophysiology. **Int J Neurosci**, v. 123, n. 5, p. 287-99, May 2013. ISSN 1563-5279. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23301959> >.

BENEDETTI, T. B.; MAZO, G. Z.; BARROS, M. V. G. D. Aplicação do Questionário Internacional de Atividades Físicas para avaliação do nível de atividades físicas de mulheres idosas: validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. . **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 12, n. 1, p. 10, 2004.

BENEDETTI, T. R. B. et al. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 01, p. 6, 2007.

BENNETT, I. J.; MADDEN, D. J. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. **Neuroscience**, v. 276, p. 187-205, Sep 2014. ISSN 1873-7544. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280637> >.

BENTO-TORRES, N. V. O. et al. **Estimulação multissensorial e cognitiva em idosos institucionalizados e não institucionalizados: estudo exploratório.** Em fase de apreciação b.

BERCHICCI, M.; LUCCI, G.; DI RUSSO, F. Benefits of physical exercise on the aging brain: the role of the prefrontal cortex. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 68, n. 11, p. 1337-41, Nov 2013. ISSN 1758-535X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833198> >.

BERTOLUCCI, P. H. et al. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1-7, Mar 1994. ISSN 0004-282X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002795> >.

BRASIL. **Indicadores de Dados Básicos - Brasil - 2012.** SAÚDE, M. D. Brasília 2012.

BRINKLEY, T. E. et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 4, p. 455-61, Apr 2009. ISSN 1758-535X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196644> >.

BRIONES, T. L. Environment, physical activity, and neurogenesis: implications for prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, v. 3, n. 1, p. 49-54, Feb 2006. ISSN 1567-2050. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16472203> >.

CAI, L. et al. Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. **Front Aging Neurosci**, v. 6, p. 31, 2014. ISSN 1663-4365. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24653695> >.

CAMARRI, B. et al. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. **Respir Med**, v. 100, n. 4, p. 658-65, Apr 2006. ISSN 0954-6111. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229997> >.

CHAKRABARTI, S.; MOHANAKUMAR, K. P. Aging and Neurodegeneration: A Tangle of Models and Mechanisms. **Aging Dis**, v. 7, n. 2, p. 111-3, Mar 2016. ISSN 2152-5250. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114843> >.

CHAMBERLAIN, S. R. et al. Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. **Am J Addict**, v. 21 Suppl 1, p. S14-9, Nov 2012. ISSN 1521-0391. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786505> >.

CHARCHAT-FICHMAN, H. et al. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, p. 79-82, 2005. ISSN 1516-4446. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000100017&nrm=iso >.

CHARI, G.; SHAW, P. J.; SAHGAL, A. Nonverbal visual attention, but not recognition memory of learning, processes are impaired in motor neurone disease. **Neuropsychologia**, v. 34, n. 5, p. 377-85, May 1996. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9148194> >.

CHASE, H. W. et al. Dissociable roles of prefrontal subregions in self-ordered working memory performance. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 11, p. 2650-61, Sep 2008. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556028> >.

CHO, S. Y. et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. **Platelets**, v. 24, n. 5, p. 375-7, 2013. ISSN 1369-1635. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835043> >.

CHURCHILL, J. D. et al. Exercise, experience and the aging brain. **Neurobiol Aging**, v. 23, n. 5, p. 941-55, 2002 Sep-Oct 2002. ISSN 0197-4580. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392797> >.

CLOUSTON, S. A.; GLYMOUR, M.; TERRERA, G. M. Educational inequalities in aging-related declines in fluid cognition and the onset of cognitive pathology. **Alzheimers Dement (Amst)**, v. 1, n. 3, p. 303-310, Sep 2015. ISSN 2352-8729. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309906> >.

COELHO, F. G. D. M. et al. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, p. 163-170, 2009. ISSN 1516-4446. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000200014&nrm=iso >.

COGNITION, C. **CANTAB Eclipse version 3 - Test Administration Guide**: 1-265 p. 2006.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 8, p. 1381-95, Aug 2003. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900694> >.

DAULATZAI, M. A. Fundamental role of pan-inflammation and oxidative-nitrosative pathways in neuropathogenesis of Alzheimer's disease. **Am J Neurodegener Dis**, v. 5, n. 1, p. 1-28, 2016. ISSN 2165-591X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073740> >.

DE AZEREDO PASSOS, V. M. et al. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **BMC Neurol**, v. 15, p. 191, 2015. ISSN 1471-2377. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452731> >.

DE LUCA, C. R. et al. Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 25, n. 2, p. 242-54, Apr 2003. ISSN 1380-3395. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12754681> >.

DE MACEDO, L. D. et al. Beneficial effects of multisensory and cognitive stimulation in institutionalized elderly: 12-months follow-up. **Clin Interv Aging**, v. 10, p. 1351-9, 2015. ISSN 1178-1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316730> >.

DE OLIVEIRA, T. C. et al. Beneficial effects of multisensory and cognitive stimulation on age-related cognitive decline in long-term-care institutions. **Clin Interv Aging**, v. 9, p. 309-20, 2014. ISSN 1178-1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600211> >.

DE ROVER, M. et al. Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: a functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 7, p. 2060-70, Jun 2011. ISSN 1873-3514. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477602> >.

DEARY, I. J. et al. Age-associated cognitive decline. **Br Med Bull**, v. 92, p. 135-52, 2009. ISSN 1471-8391. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776035> >.

DEIBER, M. P. et al. Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. **J Neurophysiol**, v. 75, n. 1, p. 233-47, Jan 1996. ISSN 0022-3077. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822554> >.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annu Rev Psychol**, v. 64, p. 135-68, 2013. ISSN 1545-2085. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020641> >.

DICKERSON, B. C.; EICHENBAUM, H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 86-104, Jan 2010. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776728> >.

DIXON, L. R. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. **J Perinat Neonatal Nurs**, v. 11, n. 3, p. 1-18, Dec 1997. ISSN 0893-2190. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451188> >.

DOBSON, C. B.; ITZHAKI, R. F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v. 20, n. 4, p. 457-65, Jul-Aug 1999. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10604441 >.

DOULAMES, V.; LEE, S.; SHEA, T. B. Environmental enrichment and social interaction improve cognitive function and decrease reactive oxidative species in normal adult mice. **Int J Neurosci**, v. 124, n. 5, p. 369-76, May 2014. ISSN 1563-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102158> >.

EGERHÁZI, A. et al. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 31, n. 3, p. 746-51, Apr 2007. ISSN 0278-5846. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289240> >.

ENRIGHT, P. L. et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, n. 2, p. 387-98, Feb 2003. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576356> >.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 108, n. 7, p. 3017-22, Feb 2011. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282661> >.

ERICKSON, K. I.; WEINSTEIN, A. M.; LOPEZ, O. L. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. **Arch Med Res**, v. 43, n. 8, p. 615-21, Nov 2012. ISSN 1873-5487. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085449> >.

FACAL, D. et al. [Use of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery for the diagnosis of mild cognitive impairment. A pilot study in a Spanish sample]. **Rev Esp Geriatr Gerontol**, v. 44, n. 2, p. 79-84, 2009 Mar-Apr 2009. ISSN 0211-139X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285365> >.

FALONE, S. et al. Late-onset running biphasically improves redox balance, energy- and methylglyoxal-related status, as well as SIRT1 expression in mouse hippocampus. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e48334, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23110231> >.

FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-7, Dec 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360788> >.

FITZPATRICK, A. L. et al. Sociodemographic Correlates of Cognition in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 23, n. 7, p. 684-97, Jul 2015. ISSN 1545-7214. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704999> >.

FIŠAR, Z. et al. Mitochondrial respiration in the platelets of patients with Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, Mar 2016. ISSN 1875-5828. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971932> >.

FOSTER, P. P.; ROSENBLATT, K. P.; KULJIŠ, R. O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Front Neurol**, v. 2, p. 28, 2011. ISSN 1664-2295. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602910> >.

FRANCO-MARINA, F. et al. The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. **Int Psychogeriatr**, v. 22, n. 1, p. 72-81, Feb 2010. ISSN 1741-203X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19735592> >.

FUCHS, F. et al. Exposure to an enriched environment up to middle age allows preservation of spatial memory capabilities in old age. **Behav Brain Res**, v. 299, p. 1-5, Feb 2016. ISSN 1872-7549. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611562> >.

GILL, S. J. et al. Association between Lifetime Physical Activity and Cognitive Functioning in Middle-Aged and Older Community Dwelling Adults: Results from the Brain in Motion Study. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 21, n. 10, p. 816-30, Nov 2015. ISSN 1469-7661. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581793> >.

GOLDMAN-RAKIC, P. S. Circuitry of the frontal association cortex and its relevance to dementia. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 6, n. 3, p. 299-309, Sep 1987. ISSN 0167-4943. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3318747> >.

GRADY, C. The cognitive neuroscience of ageing. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 7, p. 491-505, Jul 2012. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22714020> >.

HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 463-9, Jul 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650917> >.

HAYES, S. M.; ALOSCO, M. L.; FORMAN, D. E. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive and Neural Decline in Aging and Cardiovascular Disease. **Curr Geriatr Rep**, v. 3, n. 4, p. 282-290, Dec 2014. ISSN 2196-7865. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750853> >.

HAYES, S. M. et al. Cardiorespiratory fitness is associated with white matter integrity in aging. **Ann Clin Transl Neurol**, v. 2, n. 6, p. 688-98, Jun 2015. ISSN 2328-9503. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26125043> >.

HEDDEN, T.; GABRIELI, J. D. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. **Nat Rev Neurosci**, v. 5, n. 2, p. 87-96, Feb 2004. ISSN 1471-003X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735112> >.

HILLMAN, C. H. et al. The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. **Psychophysiology**, v. 39, n. 3, p. 303-12, May 2002. ISSN 0048-5772. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12212649> >.

HOEFER, I. E. et al. Circulating cells as predictors of secondary manifestations of cardiovascular disease: design of the CIRCULATING CELLS study. **Clin Res Cardiol**, v. 102, n. 11, p. 847-56, Nov 2013. ISSN 1861-0692. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975238> >.

HOLMES, C. et al. Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. **Neurology**, v. 77, n. 3, p. 212-8, Jul 2011. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753171> >.

IKKAI, A.; CURTIS, C. E. Common neural mechanisms supporting spatial working memory, attention and motor intention. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 6, p. 1428-34, May 2011. ISSN 1873-3514. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21182852> >.

IPAQ. Guidelines for data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and Long Forms. <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>, 2005.

IULIANO, E. et al. Effects of different types of physical activity on the cognitive functions and attention in older people: A randomized controlled study. **Exp Gerontol**, v. 70, p. 105-110, Jul 2015. ISSN 1873-6815. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26183691> >.

JANKORD, R.; JEMIOLO, B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 6, p. 960-4, Jun 2004. ISSN 0195-9131. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179165> >.

JONES, R. N. et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 17, n. 4, p. 593-601, Jul 2011. ISSN 1469-7661. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411036> >.

JUNKKILA, J. et al. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 34, n. 2, p. 83-9, 2012. ISSN 1421-9824. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922741> >.

KATZMAN, R. et al. **Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques, Annals of Neurology Volume 23, Issue 2.** Annals of Neurology. 23: 138-144 p. 1988.

KAUP, A. R. et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. **Neurology**, v. 85, n. 21, p. 1852-8, Nov 2015. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511452> >.

KEMAL, Y. et al. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. **J Obstet Gynaecol**, v. 34, n. 6, p. 515-8, Aug 2014. ISSN 1364-6893. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832894> >.

KNIEWALLNER, K. M. et al. Platelets in the Alzheimer's disease brain: do they play a role in cerebral amyloid angiopathy? **Curr Neurovasc Res**, v. 12, n. 1, p. 4-14, 2015. ISSN 1875-5739. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557380> >.

KOCHAN, N. A. et al. Reaction Time Measures Predict Incident Dementia in Community-Living Older Adults: The Sydney Memory and Ageing Study. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 221-31, Mar 2016. ISSN 1545-7214. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905045> >.

KOÇ, E. R. et al. The increase of mean platelet volume in patients with Alzheimer disease. **Turk J Med Sci**, v. 44, n. 6, p. 1060-6, 2014. ISSN 1300-0144. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25552162> >.

KOÇER, A. et al. Assessment of platelet indices in patients with neurodegenerative diseases: mean platelet volume was increased in patients with Parkinson's disease. **Curr Gerontol Geriatr Res**, v. 2013, p. 986254, 2013. ISSN 1687-7063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382959> >.

KURIYAMA, N. et al. CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 62, p. 118-24, 2016 Jan-Feb 2016. ISSN 1872-6976. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26388436> >.

LABORATORIES, A. C. O. P. S. F. C. P. F. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-7, Jul 2002. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180> >.

LARSON, E. B. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 2, p. 73-81, Jan 2006. ISSN 1539-3704. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418406> >.

LEE, A. et al. Age-related decline in associative learning in healthy Chinese adults. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e80648, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265834> >.

LENEHAN, M. E. et al. Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) Distinguish Between Cognitive Domains in Healthy Older Adults? **Assessment**, Apr 2015a. ISSN 1552-3489. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882162> >.

_____. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. **Psychogeriatrics**, Dec 2015b. ISSN 1479-8301. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25516261> >.

_____. Sending Your Grandparents to University Increases Cognitive Reserve: The Tasmanian Healthy Brain Project. **Neuropsychology**, Nov 2015. ISSN 1931-1559. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26569028> >.

LIANG, Q. C. et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. **Platelets**, v. 25, n. 6, p. 433-8, 2014. ISSN 1369-1635. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24175580> >.

LIPPI, G. et al. Mean platelet volume (MPV) predicts middle distance running performance. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p. e112892, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386658> >.

LIU, W. W. et al. Elevated platelet beta-secretase activity in mild cognitive impairment. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 24, n. 6, p. 464-8, 2007. ISSN 1421-9824. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986817> >.

LYCKE, C. et al. An fMRI study of phonological and spatial working memory using identical stimuli. **Scand J Psychol**, v. 49, n. 5, p. 393-01, Oct 2008. ISSN 0036-5564. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18705673> >.

LYTLE, M. E. et al. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 18, n. 2, p. 57-64, 2004 Apr-Jun 2004. ISSN 0893-0341. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249848> >.

MACARDLE, W. D. K.; F.L.KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício energia, nutrição e desempenho humano**. 6ª. Guanabara Koogan, 2008.

MADDEN, D. J.; BENNETT, I. J.; SONG, A. W. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. **Neuropsychol Rev**, v. 19, n. 4, p. 415-35, Dec 2009. ISSN 1573-6660. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705281> >.

MAREŠOVÁ, P. et al. Socio-economic Aspects of Alzheimer's Disease. **Curr Alzheimer Res**, v. 12, n. 9, p. 903-11, 2015. ISSN 1875-5828. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510983> >.

MARTINEZ, E. Z.; LOUZADA-NETO, F.; PEREIRA, D. B. B. A curva ROC para testes diagnósticos. **Cad Saúde Coletiva**, v. 11, n. 1, p. 7-31, 2003.

MASTERSON CREBER, R. M. et al. Physical activity and cardiovascular risk factors among rural and urban groups and rural-to-urban migrants in Peru: a cross-sectional study. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 1, p. 1-8, Jul 2010. ISSN 1680-5348. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857014> >.

MATHER, K. A. et al. The role of epigenetics in cognitive ageing. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 29, n. 11, p. 1162-71, Nov 2014. ISSN 1099-1166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25098266> >.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2008, p. 109502, 2008. ISSN 1466-1861. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148295> >.

MATSUDO, S. A., TIMÓTEO MATSUDO, VICTORANDRADE, DOUGLASANDRADE, ERINALDO OLIVEIRA, LUIS CARLOS BRAGGION, GLAUCIA. **Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil**. *Brazilian Journal of Physical Activity & Exercise*. 6: 5 - 19 p. 2001.

MCPHEE, J. S. et al. Physiological and functional evaluation of healthy young and older men and women: design of the European MyoAge study. **Biogerontology**, v. 14, n. 3, p. 325-37, Jun 2013. ISSN 1573-6768. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722256> >.

MENDES, F. E. C. et al. Enriched environment and masticatory activity rehabilitation recover spatial memory decline in aged mice. **BMC Neurosci**, v. 14, p. 63, 2013. ISSN 1471-2202. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805920> >.

MORRISON, J. H.; BAXTER, M. G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 4, p. 240-50, Apr 2012. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395804> >.

MUTLU, H. et al. Treatment regimen with bevacizumab decreases mean platelet volume in patients with metastatic colon cancer. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 18, n. 5, p. 546-8, Sep 2012. ISSN 1938-2723. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203035> >.

NARCI, H. et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. **Iran Red Crescent Med J**, v. 15, n. 12, p. e11934, Dec 2013. ISSN 2074-1804. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693387> >.

NICKLAS, B. J.; BRINKLEY, T. E. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 37, n. 4, p. 165-70, Oct 2009. ISSN 1538-3008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955865> >.

NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. **Int Psychogeriatr**, v. 21, n. 4, p. 622-30, Aug 2009. ISSN 1041-6102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505354> >.

OKUTURLAR, Y. et al. Mean platelet volume in patients with biliary and non-biliary acute pancreatitis. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 2, p. 2051-6, 2015. ISSN 1936-2625. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973103> >.

OLIVEIRA, J. R. et al. The genetics of Alzheimer's disease in Brazil: 10 years of analysis in a unique population. **J Mol Neurosci**, v. 37, n. 1, p. 74-9, Jan 2009. ISSN 0895-8696 (Print) 0895-8696 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607773> >.

OWEN, A. M. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. **Eur J Neurosci**, v. 9, n. 7, p. 1329-39, Jul 1997. ISSN 0953-816X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240390> >.

OZKAYA, G. Y. et al. Effect of strength and endurance training on cognition in older people. **J Sports Sci Med**, v. 4, n. 3, p. 300-13, Sep 2005. ISSN 1303-2968. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453535> >.

PALLESCHI, L. et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer type. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 22 Suppl 1, p. 47-50, 1996. ISSN 0167-4943. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653007> >.

PAPENBERG, G.; LINDENBERGER, U.; BÄCKMAN, L. Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. **Trends Cogn Sci**, v. 19, n. 9, p. 506-14, Sep 2015. ISSN 1879-307X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187033> >.

PEDERSEN, B. K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. **Brain Behav Immun**, v. 25, n. 5, p. 811-6, Jul 2011. ISSN 1090-2139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354469> >.

PERSSON, J. et al. Preserved hippocampus activation in normal aging as revealed by fMRI. **Hippocampus**, v. 21, n. 7, p. 753-66, Jul 2011. ISSN 1098-1063. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20865729> >.

PERSSON, N. et al. Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. **Neuroimage**, v. 126, p. 15-26, Feb 2016. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584866> >.

PETRIDES, M.; MILNER, B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. **Neuropsychologia**, v. 20, n. 3, p. 249-62, 1982. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7121793> >.

PLAGG, B. et al. Platelet dysfunction in hypercholesterolemia mice, two Alzheimer's disease mouse models and in human patients with Alzheimer's disease. **Biogerontology**, v. 16, n. 4, p.

543-58, Aug 2015. ISSN 1573-6768. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947203> >.

PROBST-HENSCH, N. M. Chronic age-related diseases share risk factors: do they share pathophysiological mechanisms and why does that matter? **Swiss Med Wkly**, v. 140, p. w13072, 2010. ISSN 1424-3997. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809438> >.

RABBITT, P.; LOWE, C. Patterns of cognitive ageing. **Psychol Res**, v. 63, n. 3-4, p. 308-16, 2000. ISSN 0340-0727. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11004884> >.

RAMOS-MIGUEL, A. et al. Loss of Munc18-1 long splice variant in GABAergic terminals is associated with cognitive decline and increased risk of dementia in a community sample. **Mol Neurodegener**, v. 10, p. 65, 2015. ISSN 1750-1326. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628003> >.

RANGANATH, C. Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 277-89, Apr 2006. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343785> >.

REISBERG, B. et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. **Alzheimers Dement**, v. 6, n. 1, p. 11-24, Jan 2010. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129317> >.

RENTZ, D. M. et al. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. **Ann Neurol**, v. 67, n. 3, p. 353-64, Mar 2010. ISSN 1531-8249. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373347> >.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. **The Reliability and Validity of a 6-Minute Walk Test as a Measure of Physical Endurance in Older Adults.** Journal of Aging and Physical Activity. 6: 363-375 p. 1998.

_____. Development and validation of a functional fitness test for community-resident older adults. **Jornal of Aging and Physical Activity**, v. 7, p. 129-161 1999.

ROBBINS, T. W. et al. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 57, n. 1, p. 79-88, Jan 1994. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8301310 >.

_____. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 4, n. 5, p. 474-90, Sep 1998. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9745237 >.

_____. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. **Dementia**, v. 5, n. 5, p. 266-81, 1994 Sep-Oct 1994. ISSN 1013-7424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7951684> >.

ROQUE, D. T. et al. The use of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) in neuropsychological assessment: application in Brazilian research with control children and adults with neurological disorders. **Psychology & Neuroscience**, v. 4, p. 255-265, 2011. ISSN 1983-3288. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-32882011000200011&nrm=iso >.

SAHAKIAN, B. J. et al. Sparing of attentional relative to mnemonic function in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer type. **Neuropsychologia**, v. 28, n. 11, p. 1197-213, 1990. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2290494> >.

SAHAKIAN, B. J.; OWEN, A. M. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. **J R Soc Med**, v. 85, n. 7, p. 399-402, Jul 1992. ISSN 0141-0768. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1629849> >.

SALTHOUSE, T. A. When does age-related cognitive decline begin? **Neurobiol Aging**, v. 30, n. 4, p. 507-14, Apr 2009. ISSN 1558-1497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231028> >.

SANTOS, N. C. et al. Clinical, physical and lifestyle variables and relationship with cognition and mood in aging: a cross-sectional analysis of distinct educational groups. **Front Aging Neurosci**, v. 6, p. 21, 2014. ISSN 1663-4365. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24605100> >.

SATO, K. et al. Neuroanatomical database of normal Japanese brains. **Neural Netw**, v. 16, n. 9, p. 1301-10, Nov 2003. ISSN 0893-6080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622886> >.

SATTELMAIR, J. R.; PERTMAN, J. H.; FORMAN, D. E. Effects of physical activity on cardiovascular and noncardiovascular outcomes in older adults. **Clin Geriatr Med**, v. 25, n.

4, p. 677-702, viii-ix, Nov 2009. ISSN 1879-8853. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944267> >.

SCHELINI, P. W. Teoria das inteligências fluida e cristalizada: início e evolução. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 11, p. 323-332, 2006. ISSN 1413-294X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-294X2006000300010&nrm=iso >.

SHARPE, P. C.; TRINICK, T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. **Q J Med**, v. 86, n. 11, p. 739-42, Nov 1993. ISSN 0033-5622. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8265775> >.

SHATENSTEIN, B.; BARBERGER-GATEAU, P.; MECOCCHI, P. Prevention of Age-Related Cognitive Decline: Which Strategies, When, and for Whom? **J Alzheimers Dis**, v. 48, n. 1, p. 35-53, 2015. ISSN 1875-8908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401926> >.

SIMPSON, E. E. et al. Cognitive function in healthy older European adults: the ZENITH study. **Eur J Clin Nutr**, v. 59 Suppl 2, p. S26-30, Nov 2005. ISSN 0954-3007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254577> >.

SMALL, B. J. et al. Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. **Neuropsychology**, v. 26, n. 2, p. 144-55, Mar 2012. ISSN 1931-1559 (Electronic) 0894-4105 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149165> >.

SMITH, P. J. et al. A comparison of the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) with "traditional" neuropsychological testing instruments. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 35, n. 3, p. 319-28, Mar 2013. ISSN 1744-411X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444947> >.

SOARES, F. C. et al. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study. **Clin Interv Aging**, v. 10, p. 37-48, 2015. ISSN 1178-1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565785> >.

SPIRDUSO, W. W. **Dimensões físicas do envelhecimento**. Manole, 2005. ISBN 9788520413418. Disponível em: < https://books.google.com.br/books?id=H7CAVIQ7x_8C >.

STAFF, R. T. et al. What provides cerebral reserve? **Brain**, v. 127, n. Pt 5, p. 1191-9, May 2004. ISSN 0006-8950. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047587> >.

STEENBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 285, n. 2, p. E433-7, Aug 2003. ISSN 0193-1849. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12857678> >.

STERN, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 8, n. 3, p. 448-60, Mar 2002. ISSN 1355-6177. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939702> >.

_____. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, p. 2015-28, Aug 2009. ISSN 1873-3514. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467352> >.

STUDY, N. G. M. R. C. C. F. A. A. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). **Lancet**, v. 357, n. 9251, p. 169-75, Jan 2001. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213093> >.

SULLIVAN, E. V.; ROHLFING, T.; PFEFFERBAUM, A. Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: relations to timed performance. **Neurobiol Aging**, v. 31, n. 3, p. 464-81, Mar 2010. ISSN 1558-1497. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495300> >.

SUTOO, D.; AKIYAMA, K. Regulation of brain function by exercise. **Neurobiol Dis**, v. 13, n. 1, p. 1-14, Jun 2003. ISSN 0969-9961. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12758062> >.

TAGA, M. et al. Metaflammasome components in the human brain: a role in dementia with alzheimer's pathology? **Brain Pathol**, Apr 2016. ISSN 1750-3639. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106634> >.

TEIXEIRA, R. et al. Memory span measured by the spatial span tests of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in a group of Brazilian children and adolescents. **Dement. Neuropsychol.** 5: 129-135 p. 2011.

THAMBISETTY, M. et al. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. **Neuroimage**, v. 52, n. 4, p. 1215-23, Oct 2010. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441796> >.

THEN, F. S. et al. Differential effects of enriched environment at work on cognitive decline in old age. **Neurology**, v. 84, n. 21, p. 2169-76, May 2015. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925981> >.

THREATTE, G. A. Usefulness of the mean platelet volume. **Clin Lab Med**, v. 13, n. 4, p. 937-50, Dec 1993. ISSN 0272-2712. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8313690> >.

TOMÁS, A. M. et al. **Physical Fitness and Cognitive Performance in Young adults. Em redação para submissão.**

TSCHOEPE, D. et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. **Semin Thromb Hemost**, v. 17, n. 4, p. 433-8, Oct 1991. ISSN 0094-6176. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1803514> >.

TUNCEL, T. et al. Change of mean platelet volume values in asthmatic children as an inflammatory marker. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 40, n. 2, p. 104-7, 2012 Mar-Apr 2012. ISSN 1578-1267. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621316> >.

TYNDALL, A. V. et al. The brain-in-motion study: effect of a 6-month aerobic exercise intervention on cerebrovascular regulation and cognitive function in older adults. **BMC Geriatr**, v. 13, p. 21, 2013. ISSN 1471-2318. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448504> >.

TÜZÜN, A. et al. The predictive value of mean platelet volume, plateletcrit and red cell distribution width in the differentiation of autoimmune gastritis patients with and without type I gastric carcinoid tumors. **Platelets**, v. 25, n. 5, p. 363-6, 2014. ISSN 1369-1635. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24175991> >.

VAN IERSEL, M. B. et al. Executive functions are associated with gait and balance in community-living elderly people. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 63, n. 12, p. 1344-9, Dec 2008. ISSN 1079-5006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19126847> >.

VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 19, n. 4, p. 283-95, Dec 2005. ISSN 1545-9683. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263961> >.

VEITINGER, M. et al. A platelet protein biochip rapidly detects an Alzheimer's disease-specific phenotype. **Acta Neuropathol**, v. 128, n. 5, p. 665-77, Nov 2014. ISSN 1432-0533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248508> >.

VIZIOLI, L.; MUSCARI, S.; MUSCARI, A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. **Int J Clin Pract**, v. 63, n. 10, p. 1509-15,

Oct 2009. ISSN 1742-1241. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769707> >.

VOLKERS, K. M.; SCHERDER, E. J. Impoverished environment, cognition, aging and dementia. **Rev Neurosci**, v. 22, n. 3, p. 259-66, 2011. ISSN 0334-1763 (Print) 0334-1763 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21591910> >.

VÁZQUEZ-SANTIAGO, M. et al. Age and gender effects on 15 platelet phenotypes in a Spanish population. **Comput Biol Med**, v. 69, p. 226-33, Feb 2016. ISSN 1879-0534. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773944> >.

WANG, R. T. et al. Decreased mean platelet volume and platelet distribution width are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 5, p. 644-9, May 2013. ISSN 1879-1379. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395109> >.

WEBER, M. et al. Cognitive Deficits, Changes in Synaptic Function, and Brain Pathology in a Mouse Model of Normal Aging(1,2,3). **eNeuro**, v. 2, n. 5, Sep 2015. ISSN 2373-2822. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473169> >.

WHALLEY, L. J. et al. Cerebral correlates of cognitive reserve. **Psychiatry Res**, v. 247, p. 65-70, Jan 2016. ISSN 1872-7123. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774854> >.

WILD, K. et al. Status of computerized cognitive testing in aging: a systematic review. **Alzheimers Dement**, v. 4, n. 6, p. 428-37, Nov 2008. ISSN 1552-5279. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012868> >.

WILLIAMS, V. J. et al. Interindividual variation in serum cholesterol is associated with regional white matter tissue integrity in older adults. **Hum Brain Mapp**, v. 34, n. 8, p. 1826-41, Aug 2013. ISSN 1097-0193. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22438182> >.

WIWANITKIT, V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 10, n. 2, p. 175-8, Apr 2004. ISSN 1076-0296. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094938> >.

WOO, K. Is vitamin E the magic bullet for the treatment of Alzheimer's disease (AD)? **Perspectives**, v. 24, n. 1, p. 7-10, Spring 2000. Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12026332 >.

WU, M. S. et al. Socio-demographic and health-related factors associated with cognitive impairment in the elderly in Taiwan. **BMC Public Health**, v. 11, p. 22, 2011. ISSN 1471-2458. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21223555> >.

WU, Z. et al. Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2016, p. 7498528, 2016. ISSN 1942-0994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941889> >.

XU, X. R. et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. **Crit Rev Clin Lab Sci**, p. 1-22, Jul 2016. ISSN 1549-781X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282765> >.

YANKNER, B. A.; LU, T.; LOERCH, P. The aging brain. **Annu Rev Pathol**, v. 3, p. 41-66, 2008. ISSN 1553-4006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039130> >.

YAZICI, M. et al. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. **Platelets**, v. 20, n. 1, p. 58-63, Feb 2009. ISSN 1369-1635. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172523> >.

YESIL, Y. et al. Increased mean platelet volume (MPV) indicating the vascular risk in Alzheimer's disease (AD). **Arch Gerontol Geriatr**, v. 55, n. 2, p. 257-60, 2012 Sep-Oct 2012. ISSN 1872-6976. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019010> >.

YETKIN, F. Z. et al. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. **European radiology**, v. 16, n. 1, p. 193-206, 2006. ISSN 0938-7994.

YILMAZ, H. Assessment of mean platelet volume (MPV) in primary hyperparathyroidism: effects of successful parathyroidectomy on MPV levels. **Endocr Regul**, v. 48, n. 4, p. 182-8, Oct 2014. ISSN 1210-0668. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512191> >.

YUAN, Y. et al. Regulation of SIRT1 in aging: Roles in mitochondrial function and biogenesis. **Mech Ageing Dev**, v. 155, p. 10-21, Apr 2016. ISSN 1872-6216. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26923269> >.

ZACCARDI, F. et al. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 31, n. 4, p. 402-10, May 2015. ISSN 1520-7560. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421610> >.

ZAHODNE, L. B.; STERN, Y.; MANLY, J. J. Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. **Neuropsychology**, v. 29, n. 4, p. 649-57, Jul 2015. ISSN 1931-1559. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25222199> >.

ZHAO, S. et al. Increased apoptosis in the platelets of patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 143, p. 46-50, Apr 2016. ISSN 1872-6968. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895209> >.

Anexo 1 - Artigos publicados durante a formação doutoral

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Beneficial effects of multisensory and cognitive stimulation on age-related cognitive decline in long-term-care institutions

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
14 February 2014
Number of times this article has been viewed

Thaís Cristina Galdino De Oliveira¹
Fernanda Cabral Soares¹
Liliane Dias E Dias De Macedo¹
Domingos Luiz Wanderley Picanço Diniz¹
Natáli Valim Oliver Bento-Torres^{1,2}
Cristovam Wanderley Picanço-Diniz¹

¹Laboratory of Investigations in Neurodegeneration and Infection, Biological Sciences Institute, University Hospital João de Barros Barreto, ²College of Physical Therapy and Occupational Therapy, Federal University of Pará, Belém, Brazil

Abstract: The aim of the present report was to evaluate the effectiveness and impact of multisensory and cognitive stimulation on improving cognition in elderly persons living in long-term-care institutions (institutionalized [I]) or in communities with their families (noninstitutionalized [NI]). We compared neuropsychological performance using language and Mini-Mental State Examination (MMSE) test scores before and after 24 and 48 stimulation sessions. The two groups were matched by age and years of schooling. Small groups of ten or fewer volunteers underwent the stimulation program, twice a week, over 6 months (48 sessions in total). Sessions were based on language and memory exercises, as well as visual, olfactory, auditory, and ludic stimulation, including music, singing, and dance. Both groups were assessed at the beginning (before stimulation), in the middle (after 24 sessions), and at the end (after 48 sessions) of the stimulation program. Although the NI group showed higher performance in all tasks in all time windows compared with I subjects, both groups improved their performance after stimulation. In addition, the improvement was significantly higher in the I group than the NI group. Language tests seem to be more efficient than the MMSE to detect early changes in cognitive status. The results suggest the impoverished environment of long-term-care institutions may contribute to lower cognitive scores before stimulation and the higher improvement rate of this group after stimulation. In conclusion, language tests should be routinely adopted in the neuropsychological assessment of elderly subjects, and long-term-care institutions need to include regular sensorimotor, social, and cognitive stimulation as a public health policy for elderly persons.

Keywords: aging, multisensory stimulation, cognition, language, impoverished environment, long-term-care institutions

Introduction

Aging is associated with cognitive decline, which affects memory, language, executive functions, and the speed of information processing. This may worsen or improve depending on genetics,¹ epigenetics,¹⁻⁴ and lifestyle.^{5,6} These influences should be investigated further to guide public policies.^{7,8} Epidemiological studies have correlated physical and cognitive inactivity with a higher risk of age-related cognitive decline,^{9,10} while an active lifestyle may help prevent cognitive impairment in old age,¹¹ a topic that was recently reviewed.⁵ Consistent with this view, the decline in memory and language that is associated with normal or pathological aging seems to be aggravated after institutionalization.^{12,13} Institutionalization is associated with an impoverished environment, as well as reduced sensorimotor and cognitive stimulation, social interactions, and physical activity, which contribute to a sedentary lifestyle.¹²

Correspondence: Cristovam Wanderley Picanço-Diniz
Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 4487 Rua Dos Mundurucus, Belém, Pará 66073005, Brazil
Tel/fax +55 91 3201 6756
Email cwpdiniz@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S54383>

Clinical Interventions in Aging 2014:9 309-321

309



© 2014 De Oliveira et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) license. The full terms of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the license are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
19 December 2014
[Number of times this article has been viewed](#)

Fernanda Cabral Soares¹
Thaís Cristina Galdino de Oliveira¹
Liliane Dias e Dias de Macedo¹
Alessandra Mendonça Tomás¹
Domingos Luiz Wanderley Picanço-Diniz²
João Bento-Torres^{1,3}
Natáli Valim Oliver Bento-Torres^{1,3}
Cristovam Wanderley Picanço-Diniz¹

¹Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Hospital Universitário João de Barros Barreto, Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção Belém, Pará, Brazil; ²Universidade Federal do Oeste do Pará, Núcleo Universitário de Oriximiná, Oriximiná, Pará, Brazil; ³Faculdade de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brazil

Correspondence: Cristovam Wanderley Picanço-Diniz
Hospital Universitário João de Barros Barreto, Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção, Rua Dos Mundurucus 4487, 66073005, Belém, Pará, Brazil
Tel +55 91 3201 6756
Fax +55 91 3201 6756
Email cwpdiniz@gmail.com

Objective: The recognition of the limits between normal and pathological aging is essential to start preventive actions. The aim of this paper is to compare the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and language tests to distinguish subtle differences in cognitive performances in two different age groups, namely young adults and elderly cognitively normal subjects.

Method: We selected 29 young adults (29.9±1.06 years) and 31 older adults (74.1±1.15 years) matched by educational level (years of schooling). All subjects underwent a general assessment and a battery of neuropsychological tests, including the Mini Mental State Examination, visuospatial learning, and memory tasks from CANTAB and language tests. Cluster and discriminant analysis were applied to all neuropsychological test results to distinguish possible subgroups inside each age group.

Results: Significant differences in the performance of aged and young adults were detected in both language and visuospatial memory tests. Intragroup cluster and discriminant analysis revealed that CANTAB, as compared to language tests, was able to detect subtle but significant differences between the subjects.

Conclusion: Based on these findings, we concluded that, as compared to language tests, large-scale application of automated visuospatial tests to assess learning and memory might increase our ability to discern the limits between normal and pathological aging.

Keywords: aging, neuropsychological tests, cluster analysis, discriminant analysis

Introduction

The increasing rate of chronic neurodegenerative diseases in the elderly, such as Alzheimer's disease (AD), is a global phenomenon. Because AD occurs in both developed and developing countries and contributes to 70% of all reported dementias,¹ it has become a driving force in aging research. To reduce its impact on the public health budget,^{2,3} early diagnosis and prevention of cognitive decline may be essential.⁴ In this context, the distinction between individuals who will maintain adequate cognitive function into their later years and those on a trajectory to dementia is a fundamental question being pursued.⁵ It is essential to establish accurate and sensitive tools for assessing the cognitive function and the neuropsychological screening of the aging population.

The Mini Mental State Examination (MMSE)⁶ is the most widely used cognitive screening tool in both clinical settings and epidemiological studies.⁷ However, the MMSE is unable to detect subtle declines in cognitive aging.⁸ It exhibits a ceiling effect in healthy young or older adults and a floor effect in the oldest older adults.^{9,10} Additionally, correcting the MMSE score for educational level influences these

Beneficial effects of multisensory and cognitive stimulation in institutionalized elderly: 12-months follow-up

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Interventions in Aging
19 August 2015
Number of times this article has been viewed

Liliane Dias E Dias de Macedo¹
Thaís Cristina Galdino De Oliveira¹
Fernanda Cabral Soares¹
João Bento-Torres^{1,2}
Natáli Valim Oliver Bento-Torres^{1,2}
Daniel Clive Anthony³
Cristovam Wanderley Picanço-Diniz¹

¹Laboratory of Investigations in Neurodegeneration and Infection, Institute of Biological Sciences, University Hospital João de Barros Barreto, Federal University of Pará, ²College of Physical Therapy and Occupational Therapy, Federal University of Para, Belem, Para, Brazil; ³Laboratory of Experimental Neuropathology, Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, England, UK

Abstract: We previously demonstrated the beneficial effects of a multisensory and cognitive stimulation program, consisting of 48 sessions, twice a week, to improve the cognition of elderly subjects living either in long-term care institutions (institutionalized – I) or in communities with their families (noninstitutionalized – NI). In the present study, we evaluated these subjects after the end of the intervention and compared the rate of age-related cognitive decline of those living in an enriched community environment (NI group, n=15, 74.1±3.9 years old) with those living in the impoverished environment of long-term care institutions (I group, n=20, 75.1±6.8 years old). Both groups participated fully in our stimulation program. Over 1 year, we conducted reevaluations at five time points (2 months, 4 months, 6 months, 8 months, and 12 months) after the completion of the intervention. Both elderly groups were evaluated with the mini-mental state examination and selected language tests. Progressive cognitive decline was observed in both groups over the period. Indeed, it took only 4–6 months after the end of the stimulation program for significant reductions in language test scores to become apparent. However, earlier reductions in test scores were mainly associated with I group, and linguistic prosody test scores were significantly affected by institutionalization and time, two variables that interacted and reduced these scores. Moreover, I group reduced the Montréal cognitive assessment battery language tests scores 4 months before NI group. It remains to be investigated what mechanisms may explain the earlier and more intense language losses in institutionalized elderly.

Keywords: age-related cognitive impairment, multisensory and cognitive stimulation, long-term care institutions, community living, language assessment

Introduction

Even in the presence of age-related cognitive decline, there is increasing evidence demonstrating that the aging brain still exhibits plasticity and that it may be possible to slow the rate of deterioration through stimulation programs.^{1,2} Whereas epidemiological studies have correlated physical and cognitive inactivity with a higher risk of age-related cognitive decline,^{3,4} an active lifestyle and intellectual enrichment may help prevent these losses in old age.^{5–8} The Alzheimer's Association estimates that if the onset of Alzheimer's disease could be delayed by 5 years due to successful interventions, there would be a 50% decrease in Alzheimer's diagnoses.²


Consistent with the view that the decline in memory and language may be related to environmental impoverishment is the suggestion that decline may be aggravated after institutionalization.^{9,10} Institutionalization is associated with an impoverished-like environment with reduced sensory-motor and cognitive stimulation, social interactions, and physical activity, all of which contribute to a sedentary lifestyle.⁹ Promoting the cognitive and multisensory stimulation, which is a nonpharmacological

Correspondence: Cristovam Wanderley Picanço-Diniz
Hospital Universitário João de Barros Barreto, Laboratório de Investigações em Neurodegeneração e Infecção, Rua Dos Mundurucus 4487, Belém 66073005, Pará, Brazil
Tel/fax +55 91 3201 6756
Email cwpdiniz@gmail.com

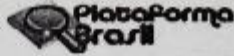
submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S80997>

Clinical Interventions in Aging 2015;10:1351–1360

1351

 © 2015 Dias de Macedo et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

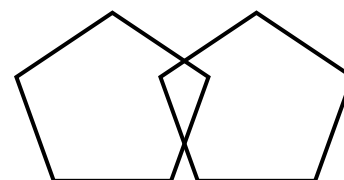
Anexo 2 – Parecer Comitê de Ética em Pesquisas

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO - UFPA	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: ENVELHECIMENTO, DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS CRÔNICAS, E INFECÇÃO NA AMAZÔNIA BRASILEIRA: Implantação de novas metodologias de avaliação cognitiva e de intervenção terapêutica em pacientes com declínio cognitivo leve e moderado na doença de Alzheimer	
Pesquisador: Cristovam Wanderley Picanço Diniz	
Área Temática:	
Versão: 2	
CAAE: 25946814.4.0000.0017	
Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto	
Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO AMAZÔNIA PARAENSE DE AMPARO A PESQUISA - FAPESPA Instituto de Ciências Biológicas	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 856.134	
Data da Relatoria: 23/09/2014	
Apresentação do Projeto:	
<p>Emenda ao protocolo: Em estudos anteriores os pesquisadores realizaram estudos de acompanhamento longitudinal de idosos praticantes e não praticantes de exercício físico e também empregaram um programa preliminar de estimulação multisensorial e cognitiva em idosos institucionalizados em comparação a idosos vivendo em comunidade, avaliando com testes de linguagem e de rastreio clássicos os impactos isolados da prática de exercícios físicos e do programa de estimulação multisensorial sobre o declínio cognitivo senil. Também investigaram a possibilidade de medir com melhor resolução o declínio cognitivo senil aplicando a população jovem, e aos idosos institucionalizada e não institucionalizados (vivendo em comunidade com suas famílias), a bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos - CANTAB. Compararam os resultados com os testes previamente mencionados encontrando maior especificidade, seletividade e eficiência nos testes dessa bateria. No presente projeto pretendem ampliar o escopo de interesse envolvendo no programa de estimulação as práticas de exercício físico e estimulação multissensorial e cognitivas, como instrumentos de estimulação a uma amostra ampliada de idosos de centros comunitários, Instituições de Longa Permanência e da comunidade em geral, de</p>	

Anexo 3 – Mini Exame do Estado Mental

		MEEM				Pontuação
Qual o dia de hoje?	<input type="checkbox"/> Ano	<input type="checkbox"/> Mês	<input type="checkbox"/> Dia	<input type="checkbox"/> Semana	<input type="checkbox"/> Hora	
Onde nós estamos?	<input type="checkbox"/> Geral	<input type="checkbox"/> Específico	<input type="checkbox"/> Bairro	<input type="checkbox"/> Cidade	<input type="checkbox"/> Estado	
Repita e memorize	<input type="checkbox"/> Vaso	<input type="checkbox"/> Carro	<input type="checkbox"/> Tijolo			
Faz cálculos?	<input type="checkbox"/> 100-7	<input type="checkbox"/> 93-7	<input type="checkbox"/> 86-7	<input type="checkbox"/> 79-7	<input type="checkbox"/> 72-7	
Lembrar palavras	<input type="checkbox"/> Vaso	<input type="checkbox"/> Carro	<input type="checkbox"/> Tijolo			
O que é isto?	<input type="checkbox"/> Caneta	<input type="checkbox"/> Relógio				
Repetir	“Nem aqui, nem ali, nem lá”					
Ler e executar	“Feche os olhos”					
Executar ordem	<input type="checkbox"/> Mão direita	<input type="checkbox"/> Dobrar	<input type="checkbox"/> Pôr no chão			
Escrever uma frase	“algo que tenha sentido. Que tenha início, meio e fim. Não pode ser seu nome próprio”					
Copiar o desenho	“duas figuras de cinco lados intercaladas por um vértice”					


FECHER OS OLHOS



Anexo 4 – Artigo elaborado com análise dos dados do experimento 1

29/06/2016

ScholarOne Manuscripts

 European Journal of Social Psychology

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to	European Journal of Social Psychology
Manuscript ID	EJSP-16-0241
Title	Schooling, more than Age, Affects Cognitive Performances of Older Adults
Authors	Bento Torres, Natáli Bento Torres, João Tomás, Alessandra da Costa, Victor Corrêa, Paola da Costa, Carmelina Jardim, Naina Yuki DINIZ, CRISTOVAM
Date Submitted	29-Jun-2016

Anexo 5 – Artigo elaborado com análise dos dados dos experimento 2 e 3

 Aging and Disease

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to
Aging and Disease

Manuscript ID
AD-2016-0066

Title
Physical activity, cognitive decline, platelet changes in Alzheimer's disease and healthy adults

Authors
Bento-Torres, Natáli
Bento-Torres, João
Tomás, Alessandra
Costa, Victor
Corrêa, Paola
Costa, Carmelina de Nazaré
Jardim, Naina
Picanço-Diniz, Cristovam

Date Submitted
02-Jun-2016

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Doenças neurodegenerativas crônicas na Amazônia brasileira: o impacto da infecção e da inatividade sobre o curso temporal das demências.

Prezado Sr(a):

A pesquisa “Doenças neurodegenerativas crônicas na Amazônia brasileira: o impacto da infecção e da inatividade sobre o curso temporal das demências” é realizada por docentes e discentes da Universidade Federal do Pará, em associação ao Hospital Universitário João de Barros Barreto como trabalho científico, e tem como objetivo a implantação de novas metodologias de avaliação cognitiva e investigar a hipótese de que uma infecção sistêmica pode promover a aceleração do curso temporal de doenças neurodegenerativas crônicas e estabelecer o papel do exercício físico e intervenção fonoaudiológica como fator neuroprotetor em pacientes com declínio cognitivo leve e moderado na doença de alzheimer. Com esse estudo, pretende-se investigar, através de testes neuropsiquiátricos e de exames laboratoriais, a presença concomitante de infecção e perda de memória em pacientes que procuram o hospital para atendimento e idosos da comunidade em geral; investigar através de acompanhamento dos pacientes com sinais de demência em estágios iniciais se associado à um episódio de infecção ocorre agravamento da perda de memória e se há correlação do agravamento com níveis aumentados de interleucina 1 β encontrada no exame de sangue e com o desempenho nos testes de memória e de linguagem; estabelecer o protocolo de administração, adaptar e validar testes neuropsiquiátricos sensíveis e criar um banco de dados para estabelecer parâmetros de normalidade para a população idosa na região metropolitana de Belém; comparar a piora cognitiva em pacientes que desenvolvem atividades neuroprotetoras (nível de atividade física e intervenção fonoaudiológica), com aqueles que não aderem às atividades e avaliar o efeito dessas atividades sobre os marcadores periféricos. Sua participação é de suma importância e consistirá em permitir que se faça os exames necessários ao acompanhamento da doença (exames clínicos, neuropsiquiátricos, entrevistas, exame de sangue através da coleta de 8ml de sangue, neuroimagem) e a aderir voluntariamente ao programa preventivo que constará de 1 sessão semanal de 60 minutos

cada de atividades diversificadas programadas de acordo com a sua saúde física e mental. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam identificação do participante. Os dados serão analisados em conjunto, guardando, assim, o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Informamos haver quase nenhum risco aos participantes. **Sua participação é voluntária**, tendo o Sr(a) liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem penalização, e que **não haverá pagamento** pela mesma no caso de sua participação. Comunicamos ainda que as necessidades de internação hospitalar obedecerão às mesmas regras das pessoas que não estão participando da pesquisa, portanto, não há compromisso por parte do Hospital Universitário João de Barros Barreto, em garantir internação hospitalar fora das regras estabelecidas pela Central de Leitos da Secretaria de Saúde do Município de Belém (SESMA). Após a conclusão da pesquisa, os dados serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores, ao qual será feita a divulgação para meio acadêmico e científico de modo que muitos outros pacientes possam se beneficiar das medidas terapêuticas bem sucedidas.

Eu, _____, responsável pelo paciente _____, declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como de seus riscos e benefícios, dando meu consentimento por expresso em participar da pesquisa.

_____ Belém, ____/____/____
Assinatura do voluntário/representante responsável

_____ Belém, ____/____/____
Assinatura da testemunha

_____ Belém, ____/____/____
Assinatura do sujeito que colheu o TCLE

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz
Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487. Laboratório de Neurodegeneração e Infecção Fone:
3201-6757, Belém Pará
CRM: 3129

APÊNDICE 2. Correlação entre escolaridade e desempenho cognitivo

Funções / Testes Cognitivos	Menor + Maior escolaridade, 60-69 anos de idade		Menor + Maior escolaridade, ≥ 70 anos	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	-0,38	0,0008	-0,27	0,004
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	0,44	0,0001	0,33	0,0005
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	0,30	0,01	0,18	0,07
Tempo de reação (RTI SAS – pontos)	0,15	0,21	-0,01	0,92
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	0,16	0,16	-0,10	0,31
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	-0,15	0,21	-0,24	0,01
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	-0,25	0,03	-0,29	0,002
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	-0,07	0,55	0,04	0,72
Tempo de reação	-0,08	0,49	-0,03	0,79

Envelhecimento, Neuroproteção, Escolaridade e Aptidão Física

(RTI 5CRT - ms)				
Aprendizado e memória				
(PAL TEA - pontos)	-0,38	0,0009	-0,32	0,0008
Aprendizado e memória				
(PAL MTS - pontos)	-0,35	0,002	-0,32	0,0006
Aprendizado e memória				
(PAL FTMS - pontos)	0,45	< 0,0001	0,24	0,01
Memória espacial de trabalho				
(SWM estratégia - pontos)	0,11	0,35	0,11	0,25
Memória espacial de trabalho				
(SWM total de erros - pontos)	-0,38	0,0009	0,05	0,62

RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados).

APÊNDICE 3. Correlação entre idade e desempenho cognitivo

Funções / Testes Cognitivos	Menor + Maior escolaridade, 60-69 anos de idade		Menor + Maior escolaridade, ≥ 70 anos	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	0,22	0,046	0,00	0,99
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	-0,10	0,36	0,08	0,40
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	0,12	0,29	0,01	0,94
Tempo de reação (RTI SAS – pontos)	0,05	0,69	-0,21	0,04
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	-0,05	0,66	0,03	0,78
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	-0,03	0,81	-0,01	0,94
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	0,02	0,85	0,05	0,59
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	0,10	0,38	0,15	0,13
Tempo de reação (RTI 5CRT - ms)	0,23	0,04	0,13	0,21

Envelhecimento, Neuroproteção, Escolaridade e Aptidão Física

Aprendizado e memória (PAL TEA - pontos)	0,14	0,22	-0,08	0,44
Aprendizado e memória (PAL MTS - pontos)	0,02	0,88	-0,16	0,11
Aprendizado e memória (PAL FTMS - pontos)	0,01	0,93	-0,05	0,60
Memória espacial de trabalho (SWM estratégia - pontos)	0,01	0,90	-0,03	0,79
Memória espacial de trabalho (SWM total de erros - pontos)	0,03	0,79	-0,06	0,56

RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados).

APÊNDICE 4. Regressão entre escolaridade e desempenho cognitivo

Funções / Testes cognitivos	Menor + Maior escolaridade, 60-69 anos de idade			Menor + Maior escolaridade, ≥ 70 anos		
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	12,19	0,0008	0,14	8,57	0,004	0,07
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	16,82	0,0001	0,19	12,74	0,0005	0,11
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	7,32	0,01	0,09	3,44	0,07	0,03
Tempo de reação (RTI SAS – pontos)	1,60	0,21	0,02	0,01	0,92	0,00
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	2,00	0,16	0,03	1,06	0,31	0,01
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	1,57	0,21	0,02	6,72	0,01	0,06
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	4,75	0,03	0,06	9,86	0,002	0,09
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	0,37	0,55	0,01	0,13	0,72	0,00
Tempo de reação (RTI 5CRT - ms)	0,47	0,49	0,01	0,07	0,79	0,00

Envelhecimento, Neuroproteção, Escolaridade e Aptidão Física

Aprendizado e memória (PAL TEA - pontos)	12,11	0,0009	0,14	11,86	0,0008	0,10
Aprendizado e memória (PAL MTS - pontos)	10,09	0,002	0,12	12,47	0,0006	0,11
Aprendizado e memória (PAL FTMS - pontos)	18,06	<0,0001	0,20	6,55	0,01	0,06
Memória espacial de trabalho (SWM estratégia - pontos)	0,88	0,35	0,01	1,34	0,25	0,01
Memória espacial de trabalho (SWM total de erros - pontos)	12,05	0,0009	0,14	0,24	0,62	0,00

RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados).

APÊNDICE 5. Regressão entre idade e desempenho cognitivo.

Funções / Testes cognitivos	Menor + Maior escolaridade, 60-69 anos de idade			Menor + Maior escolaridade, ≥ 70 anos		
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Atenção visual sustentada (RVP latência - ms)	4,10	0,046	0,05	0,00	0,99	0,00
Atenção visual sustentada (RVP A' - pontos)	0,84	0,36	0,01	0,72	0,40	0,01
Atenção visual sustentada (RVP PH - pontos)	1,15	0,29	0,01	0,01	0,94	0,00
Tempo de reação (RTI SAS – pontos)	0,16	0,69	0,00	4,44	0,04	0,04
Tempo de reação (RTI 5CAS - pontos)	0,19	0,66	0,00	0,08	0,78	0,00
Tempo de reação (RTI SMT - ms)	0,06	0,81	0,00	0,01	0,94	0,00
Tempo de reação (RTI 5CMT - ms)	0,04	0,85	0,00	0,29	0,59	0,00
Tempo de reação (RTI SRT - ms)	0,79	0,38	0,01	2,36	0,13	0,02
Tempo de reação (RTI 5CRT - ms)	4,36	0,04	0,05	1,60	0,21	0,02

Envelhecimento, Neuroproteção, Escolaridade e Aptidão Física

Aprendizado e memória (PAL TEA - pontos)	1,52	0,22	0,02	0,60	0,44	0,01
Aprendizado e memória (PAL MTS - pontos)	0,02	0,88	0,00	2,54	0,11	0,02
Aprendizado e memória (PAL FTMS - pontos)	0,01	0,93	0,00	0,28	0,60	0,00
Memória espacial de trabalho (SWM estratégia - pontos)	0,02	0,90	0,00	0,07	0,79	0,00
Memória espacial de trabalho (SWM total de erros - pontos)	0,07	0,79	0,00	0,35	0,56	0,00

RVP A' - Processamento rápido da informação visual (Sensibilidade ao alvo); RVP PH - Processamento rápido da informação visual (Probabilidade de sucesso); RTI SAS - Tempo de reação (Precisão na escolha simples); RTI 5CAS - Tempo de reação (Precisão com cinco escolhas); RTI SMT - Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI 5CMT - Tempo de reação (Tempo de movimento com cinco escolhas); RTI SRT - Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CRT - Tempo de reação (Tempo de reação com cinco escolhas); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados); PAL MTS - Aprendizagem pareada (Média de tentativas para o sucesso); PAL FTMS - Aprendizagem pareada (Localização de padrões na primeira tentativa); SWM: Memória espacial de trabalho; SWM TE- Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA - Aprendizagem pareada (Número total de erros ajustados).

