



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

ANNA QUIALHEIRO ABREU DA SILVA

Efeito da Vitamina D e da Estimulação Cognitiva em idosos: propostas de redução dos fatores de risco para demência

Florianópolis/SC

2020

Anna Quialheiro Abreu da Silva

Efeito da Vitamina D e da Estimulação Cognitiva em idosos: propostas de redução dos fatores de risco para demência

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do grau de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Marco Aurélio de Anselmo Peres, Dr.
Coorientador: Prof. André Junqueira Xavier, Dr.

Florianópolis/SC

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Anna Quialheiro Abreu da
Efeito da Vitamina D e da Estimulação Cognitiva em
idosos : propostas de redução dos fatores de risco para
demência / Anna Quialheiro Abreu da Silva ; orientador,
Marco Aurélio de Anselmo Peres, coorientador, André
Junqueira Xavier, 2020.
161 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Demências. 3. Vitamina D. 4.
Biomarcadores. 5. Prevenção. I. Peres, Marco Aurélio de
Anselmo. II. Xavier, André Junqueira. III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva. IV. Título.

Anna Quialheiro Abreu da Silva

Efeito da Vitamina D e da Estimulação Cognitiva em idosos: propostas de redução dos fatores de risco para demência

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Daniel Fernandes Martins, Dr.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Prof^a. Alexandra Crispim Boing, Dr^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a Ione Jayce Ceola Schneider, Dr^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva.

Prof^a. Marta Inez Machado Verdi, Dr^a.
Coordenadora do Programa de Pós Graduação

Prof. Marco Aurélio de Anselmo Peres, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2020.

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo incentivo constante à busca da realização de um sonho, ao meu marido Wilmar que, com sua sabedoria e firmeza, me sustentou emocionalmente em todo tempo, ao meu filho Leonardo que tornou-se um adolescente neste percurso, me ajudou nas tarefas de casa entendendo a ausência da mãe, ao meu filho Rafael por todas as vezes em que eu estava no computador aparecer espontaneamente para um abraço e beijo carinhoso e a todos os idosos que encontrei nesta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Confesso que desde o momento em que eu entrei no doutorado penso nesta página e, em todas as vezes, meus olhos enchem-se de lágrimas, e boa parte das vezes precisei escondê-las pois pareciam não fazer sentido naquele momento. Lembro-me da foto que tirei em frente ao Centro de Cultura e Eventos da UFSC no dia da minha matrícula quando vi um cartaz enorme com a frase “Agora você é UFSC” e neste exato momento eu fiz uma oração com este contexto: *Deus sei que o Senhor me trouxe até aqui, fique comigo em todo o tempo e permita que eu chegue até o fim e seja uma pessoa melhor do que quanto eu entrei.* E hoje, agradeço a Deus que esteve comigo em todo tempo desenhando esta trajetória e possibilitando que eu realizasse um sonho.

Agradeço aos meus pais por me seguirem até Florianópolis e, de perto, ter desfrutado da fé e das palavras de incentivo durante toda esta jornada. E agradeço aos meus irmãos João e Karla por, neste período, propositalmente ou não, ficarmos mais próximos, mais amigos e muitas vezes confidentes fazendo com que essa união me fortalecesse como família.

Agradeço ao meu marido que não me permitiu desistir em nenhum momento mesmo sabendo que seu incentivo me tiraria da dedicação à nossa família mas acreditava na minha capacidade em conduzir uma tese de doutorado independente da complexidade que esta poderia apresentar-se ao longo do caminho.

Agradeço aos meus filhos Leonardo e Rafael pelos incontáveis abraços fortes e beijos seguidos de algumas frases como “Eu te amo”, “Calma, tudo vai dar certo”, “Nós estamos aqui com você” que vinham como bálsamo à minha alma.

Agradeço àquelas que cuidaram dos meus filhos em vários momentos em que eu não pude fazer as tarefas, cozinhar e até assistir filmes divertidos. Em especial, a Carla Elaine de Souza por se tornar uma irmã de coração e amiga para toda a vida.

Agradeço ao Professor André Junqueira Xavier por me trazer de volta ao estudo do envelhecimento e aos projetos com idosos, e por me dar exemplos de uma incrível paixão pelo que faz ao ponto de um dia acabar a luz do Ambulatório da Memória e, como se fosse normal, acender a luz do celular projetando nos prontuários dos pacientes e continuar inserindo os dados no SPSS para analisar estatisticamente se a sua prática está sendo efetiva.

Agradeço aos amigos do doutorado, Paulo Medeiros e Michelli Silvestre, que tive o privilégio de me aproximar. Ao Paulo, por se dispor a construir uma amizade mesmo depois de eu ter confessado não gostar de você por 15 dias durante a seleção do doutorado. Você é um profissional extremamente sensível às necessidades políticas dos idosos e eu oro para que sua trajetória seja de grande impacto onde quer que esteja inserido. Muito obrigada pela ajuda incondicional no fechamento deste projeto. À Michelli por me ajudar com toda a paciência a construir um do.file e usar o Stata, pela parceria e compartilhamento das alegrias e dificuldades enfrentadas ao longo da realização dos estudos. Você é uma profissional de influência na atenção primária e de uma competência inigualável em inserir o fisioterapeuta neste contexto, te admiro!

Agradeço as pessoas que se dispuseram a me ajudar em todo o ensaio clínico de forma voluntária: ao Professor Daniel Fernandes Martins por abrir as portas do LANEX na UNISUL e me incentivar à realização da pesquisa aplicada, à Jéssica Haefliger que me acompanhou nas coletas compreendendo minhas necessidades apenas com um olhar, à Renata Del Antonio pela disponibilidade incrível de percorrer quilômetros para realizar a coleta de sangue com tanto cuidado com os idosos, à Professora Francine Bobinski pelas horas dedicadas à análise de cada biomarcador, se dispondo inclusive a me ensinar como realizar uma análise por ELISA mas efetivamente esta competência é sua, à Rozelaine Ziemann pela dedicação na organização de todas as fichas de coletas de dados, à Elisa Flores Lins pela disponibilidade em ajudar e aprender em qualquer tempo, ao Renan, Letícia, Niva e Débora que conduziram boa parte da Oficina da Lembrança neste período de estudo e se tornaram apaixonados por ela assim como todos os estudantes envolvidos no projeto e à Suzane Stefani e equipe do Ambulatório de Memória que me ajudaram com muita paciência durante todos os dias de coleta seja pelas pilhas de prontuários até organização da sala da coleta sem nem ao menos eu pedir.

Agradeço à equipe do EpiFloripa na Onda 3, a qual tive o privilégio de participar e conhecer do estudo que me apaixonei desde 2009 quando tive uma breve experiência como supervisora e me motivou a ingressar no doutorado em Saúde Coletiva da UFSC. Agradeço à Bianca Bittencourt, parte da equipe EpiFloripa, pela parceria na leitura dos títulos e resumos dos artigos da revisão sistematizada e por compartilhar sua experiência de construção da tese. E de forma muito especial, à Professora Eleonora d'Orsi pela competência em enxergar possibilidades de pesquisa com idosos ousando conduzir um estudo longitudinal por mais de 10 anos sem nenhum dia mostrar que vai parar por aí, mas principalmente pela oportunidade

em me permitir conhecer além da profissional extraordinária que és, uma pessoa amiga e parceira de verdade. Muito, muito obrigada!

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e respectivos professores pelos ensinamentos, direções, apoio, alertas e incentivo para meu crescimento profissional. Em especial, gostaria de agradecer ao Professor Marco Peres, pela disponibilidade em me orientar mesmo com a dificuldade de fuso horário e num estudo de certa forma ousado. Obrigada por exigir de mim mais do que eu achava que era capaz de fazer!

Agradecimento aos professores membros da banca de qualificação e da defesa pela disponibilidade e detalhamento em que me conduziram na qualificação e certamente me ajudarão no aprimoramento desta tese. Em especial, agradeço ao professor Cassiano Rech pelos questionamentos simples e ao mesmo tempo profundos que me possibilitaram enxergar um fio condutor para descrever esta tese.

E, um agradecimento especial a todos os idosos que vivenciaram comigo esta incrível experiência que é a trajetória de um doutorado, muitas vezes sustentada pelos abraços fortes e mensagens carinhosas de incentivo e simples demonstração de lembrança.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização deste sonho, obrigada de coração!

RESUMO

O diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), que é considerado o intervalo entre a função cognitiva saudável e a demência, ainda é um desafio. Estudos encontraram declínio cognitivo em indivíduos com a partir dos 45 anos com risco para diminuição da autonomia e da independência funcional quando idosos. O presente estudo teve o objetivo de avaliar o efeito da vitamina D nas concentrações séricas do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) em idosos e analisar o efeito da estimulação cognitiva, por meio da Oficina da Lembrança (OL), na variabilidade das concentrações séricas de BDNF, S100 β , Enolase Neurônio Específica (NSE) e do estado cognitivo, em indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos. O primeiro estudo foi um ensaio clínico randomizado (ECR) com 59 indivíduos, com idade entre 45 e 80 anos, subdivididos em Grupo de Intervenção (GI) e Controle (GC), do Ambulatório da Memória. O desfecho primário deste estudo foi a diferença entre as concentrações séricas dos biomarcadores após a participação na OL, considerada a exposição. Foi analisado também, como desfecho secundário, o estado cognitivo analisado com a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). Para analisar o efeito da variabilidade dos biomarcadores e do estado cognitivo após OL foram calculados os coeficientes brutos e ajustados por meio das equações de estimativas generalizadas considerado um estimador de variância robusto em estudos longitudinais. O segundo estudo trata-se de um estudo observacional aninhado em uma coorte de base populacional, Estudo EpiFloripa Idoso, com 604 idosos. Foi analisado o BDNF como desfecho, a Vitamina D como exposição e o estado cognitivo, avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental, como mediador do efeito da Vitamina D no BDNF. Um diagrama acíclico direcionado foi utilizado como auxílio de inferência causal e a análise foi realizada utilizando a modelagem de equações estruturais. Os resultados do ECR mostraram que a OL diminuiu o BDNF no GI de forma significativa e resultou numa melhora do estado cognitivo. Houve variabilidade dos marcadores S100 β e NSE no GI mas não foram significativas. Não houve alterações significativas no GC em nenhum dos biomarcadores e estado cognitivo, porém identificou-se um aumento de BDNF pós período de intervenção. A OL teve um efeito positivo de melhora da cognição. Os resultados do estudo observacional mostrou que existe um efeito direto da Vitamina D sobre a concentração sérica de BDNF e do estado cognitivo, e que o efeito da Vitamina D no BDNF não é mediado pelo estado cognitivo. Os resultados apresentados indicam que níveis mais altos de Vitamina D e a estimulação cognitiva podem contribuir para a prevenção do CCL, diminuindo os fatores de risco para demência.

Palavras-chave: Vitamina D, Estimulação cognitiva, Idosos, Prevenção, Demência.

ABSTRACT

The diagnosis of mild cognitive impairment (MCI), which is considered the gap between healthy cognitive function and dementia, is a challenge. Studies have found cognitive decline in individuals over 45 years of age at risk for decreased autonomy and functional independence when elderly. The present study aimed to assess the effect of vitamin D on serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the elderly and to analyze the effect of cognitive stimulation, intitule Oficina da Lembrança (OL), on the variability of serum concentrations BDNF, S100 β , Neuron Specific Enolase (NSE) and cognitive status, in individuals aged 45 years and over. The first study was a randomized clinical trial (RCT) with 59 subjects, aged between 45 to 79 years, subdivided in Intervention (IG) and Control (CG) Group, of the Memory Clinic. The primary outcome of this RCT was the difference between serum concentrations of biomarkers after participation in OL, considered exposure. The cognitive status analyzed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was also analyzed as a secondary outcome. To analyze the effect of the variability of biomarkers and cognitive status after OL, the standard coefficients were calculated and adjusted using generalized estimation equations (GEE) considered a robust variance estimator in longitudinal studies. The second study is an observational study in a population-based cohort, EpiFloripa Idoso Study, with 604 older people. BDNF was analyzed as an outcome, Vitamin D as exposure and cognitive status, assessed by the Mini Mental State Examination (MMSE), as a mediator of the effect of Vitamin D on BDNF. A directed acyclic graphic (DAG) was used as an aid to causal inference and the analysis was performed using structural equation modeling (SEM). The results of the RCT showed that OL decreased BDNF in GI significantly and resulted in an improvement in cognitive status. There was variability in the S100 β and NSE markers in the IG but they were not significant. There were no significant changes in the CG in any of the biomarkers and cognitive status, but an increase in BDNF was identified after the intervention period. OL had a positive effect on improving cognition. The results of the observational study showed that there is a direct effect of Vitamin D on serum BDNF concentration and cognitive status, and that the effect of Vitamin D on BDNF is not mediated by cognitive status. The results presented indicate that higher levels of Vitamin D and cognitive stimulation can contribute to the prevention of CCL, reducing the risk factors for dementia.

Keywords: Vitamin D, Cognitive stimulation, Elderly, Prevention, Dementia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Composição das atividades da Oficina da Lembrança	36
Figura 2 – Atividades por níveis de complexidade (seta vertical) e dificuldade (seta horizontal) da Oficina da Lembrança	37
Figura 3 – Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistematizada	45
Figura 4 – Ondas finalizadas do estudo EpiFloripa Idoso	77
Figura 5 – Gráfico acíclico direcionado proposto para análise das variáveis do presente estudo. As variáveis de ajuste utilizadas nesta análise foram idade, sexo, IMC, atividade física de lazer e escolaridade	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Variáveis do estudo de intervenção com a Oficina da Lembrança	59
Quadro 2 – Variáveis do estudo transversal aninhado na coorte de base populacional, Estudo EpiFloripa, onda 2	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação da variável e chave de busca para realizar o artigo de revisão sistemática proposto neste projeto de tese para a base de dados PubMed, 2018	43
Tabela 2 – Características dos estudos selecionados, em par, para leitura integral da revisão sistematizada sobre a relação dos biomarcadores BDNF, S100 β e NSE, analisados pela concentração sérica, na função cognitiva.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Descrição
AVD	Atividades de Vida Diária
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BOMFAQ	<i>Brazilian Multidimensional Functional Assessment Questionnaire</i>
CCF	Comprometimento Cognitivo Funcional
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SOB	<i>Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes</i>
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
EBAPI	Estratégia Brasil Amigo da Pessoa Idosa
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GC	Grupo Controle
GDS	<i>Geriatric Depressive Scale</i>
GEE	<i>General Equation Estimate</i>
GI	Grupo de intervenção
ID	Identificação
ILPI	Instituição de Longa Permanência para Idosos
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LANEX	Laboratório de Neurociências da Unisul
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MEMO	Ambulatório de Memória da UNISUL
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MoCA	Montreal Cognitive Assessment

NSE	<i>Neuron Specific Enolase</i>
ODS	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OL	Oficina da Lembrança
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
S100 β	S100 beta
SEM	<i>Structural Equation Modeling</i>
SNC	<i>Central Nervous System</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNESCO	Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura
UNIFESP	Universidade Federal do Estado de São Paulo
UNISUL	Universidade do Sul de Santa Catarina
UTN	<i>Universal Trail Number</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	19
1.2	Objetivos	23
1.2.1	Objetivo Geral.....	23
1.2.2	Objetivos específicos.....	23
1.3	Hipóteses	24
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
2.1	Envelhecimento populacional	25
2.1.1	Envelhecimento cerebral e os marcadores biológicos.....	26
2.2	Demências	32
2.2.1	Estimulação cognitiva	34
2.3	Fatores de risco para o comprometimento cognitivo	39
2.3.1	Revisão sistematizada sobre a influência do BDNF, S100 β e NSE na cognição..	41
3	MÉTODOS.....	50
3.1	Métodos do Artigo 1 SOBRE O Efeito da estimulação cognitiva nos biomarcadores BDNF, S100 β e NSE	50
3.1.1	Caracterização do estudo.....	50
3.1.2	Seleção da amostra	50
3.1.3	Randomização	52
3.1.4	Variáveis do estudo	53
3.1.5	Procedimentos de avaliação	60
3.1.6	Intervenção	62
3.1.7	Análise dos biomarcadores.....	63
3.1.8	Análise dos dados.....	64
3.1.9	Financiamento	64
3.1.10	Aspectos éticos e de registro	65
3.2	Métodos do Artigo 2 SOBRE O Efeito da vitamina D na concentração sérica de BDNF em idosos do estudo EpiFloripa.....	66
3.2.1	Caracterização do estudo.....	66
3.2.2	Equipe, instrumento de coleta e logística de trabalho em campo	68
3.2.3	Seleção e amostra	73
3.2.4	Variáveis do estudo	77
3.2.5	Análise dos dados do Estudo EpiFloripa.....	82

3.2.6	Financiamento	84
3.2.7	Aspectos éticos do estudo EpiFloripa Idoso	85
4	RESULTADOS	86
4.1	Primeiro artigo.....	87
4.2	Segundo artigo.....	116
5	CONCLUSÃO.....	140
	REFERÊNCIAS	141

APRESENTAÇÃO

Esta Tese de Doutorado intitulada “Efeito da vitamina D e da estimulação cognitiva em idosos: propostas de redução de fatores de risco para demência” insere-se na área de concentração em Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), foi elaborada conforme as normas regimentais vigentes como um dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Saúde Coletiva.

A proposta desta tese teve seu início a partir do conhecimento da publicação da Estratégia e Plano de ação para demência em idosos em 29 de setembro de 2015, pela Organização Pan-Americana da Saúde, a partir da declaração da Diretoria-Geral da Organização Mundial da Saúde sobre “a necessidade de atenção a longo prazo para pessoas com demência pressiona tanto os sistemas sociais e de saúde como os orçamentos ... faz com que a demência seja uma prioridade de saúde pública.”

A fim de propor ações para prevenção à demência, esta tese baseia-se num ensaio clínico randomizado utilizando a metodologia da Oficina da Lembrança como intervenção com idosos do Sistema Único de Saúde (SUS) atendidos em um Ambulatório da Memória e numa análise transversal da coorte, um estudo de base populacional, EpiFloripa Idoso.

A presente tese está estruturada da seguinte forma:

- Introdução, Objetivos e Hipóteses.
- Fundamentação teórica está organizada em três tópicos, sendo eles envelhecimento populacional, demência e relação entre o comprometimento cognitivo e os biomarcadores.
- Métodos.
- Resultados em forma de dois artigos:
 - Programa de estimulação complexa com inclusão digital melhora a cognição: achados de um ensaio clínico piloto; e
 - Efeito direto da Vitamina D na neuroplasticidade mediado pelo comprometimento cognitivo: Estudo EpiFloripa Idoso.
- Conclusão.
- Referências.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Os estudos sobre idosos ou sobre o processo de envelhecimento trazem em sua introdução dados demográficos e suas projeções para as próximas décadas, enfatizando que, em todos os países, a expectativa de vida tem aumentado (FAGUNDES et al., 2011; MORAES et al., 2005; ROBINE; CUBAYNES, 2017). Não é mais escasso o número de artigos sobre octogenários, nonagenários e centenários. Uma busca na base PubMed de janeiro a julho de 2019, resultou em mais de 900 artigos publicados com os descritores octogenários ou nonagenários ou centenários (na língua portuguesa e em inglês) no título. Porém, o que se pode observar é que a expectativa de vida aumentada, que pode ser benéfica pela satisfação do anseio de viver por mais tempo, traz consigo um contexto ainda desconhecido em termos dos aspectos fisiológicos, comportamentais e sociais em relação ao aumento dos casos de demência (ENGEDAL; LAKS, 2016; FAGUNDES et al., 2011; OPAS, 2015; SOBRAL; PESTANA; PAÚL, 2014; ZORLUOGLU et al., 2015).

A demência pode ser definida como uma síndrome de natureza crônica e progressiva, causada por uma variedade de danos cerebrais que afetam a memória, pensamento, comportamento e capacidade de realizar as atividades de vida diária, como por exemplo, trocar de roupa (WORLD HEALTH ORGANIZATION; OMS, 2012).

Embora as doenças cardiovasculares sejam a principal causa de morte e de incapacidades em países de alta e média renda (LIMA-COSTA; PEIXOTO; GIATTI, 2004); a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a demência como uma prioridade da saúde pública. Estima-se que, em 2010, já havia 35,6 milhões de pessoas com diagnóstico de demência no mundo e que existam mais de 7 milhões de novos casos a cada ano. Até 2012, o custo estimado da demência por ano foi de US\$ 604 milhões e devem aumentar mais rapidamente que a prevalência. No Brasil, uma revisão sistemática apontou a variação de 5,1 a 19,0% na prevalência de demência entre os estudos. Dois estudos realizados em Florianópolis/SC apontaram a prevalência de demência em estudos de base populacional. O primeiro publicado em 2008 revelou prevalência de 13,8% e o segundo publicado em 2019 15,1% (BENEDETTI et al., 2008; CONFORTIN et al., 2019b).

A partir deste quadro emergente, a OMS recomenda aos países que tenham planos de ação para prevenir e tratar esta doença, por ser a maior causadora de incapacidade e dependência dos idosos em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION; OMS, 2012). Porém, o envelhecimento natural do cérebro pode ser um fator confundidor de uma demência incipiente pois pode apresentar alterações mentais superponíveis levando a problemas de diagnóstico diferencial, especialmente a Doença de Alzheimer (DA). Embora já tenha sido estabelecido consenso que a diferenciação entre o normal e patológico envolva critérios neuropsicológicos, neurológicos e de neuroimagem, o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) tem sido um desafio (FJELL et al., 2014; HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013).

Os estudos que envolvem o envelhecimento do cérebro têm relacionado o processo de neurodegeneração e de neuroinflamação ao declínio da plasticidade e da cognição (FERREIRA et al., 2014; TAY et al., 2017).

O CCL, traduzido do inglês *Mild Cognitive Impairment (MCI)* e pode ser definido como um sintoma pré-demência,(ALBERT et al., 2011) quando associado ao envelhecimento caracteriza os indivíduos com declínio cognitivo abaixo do nível de demência. Este declínio, que pode já iniciar aos 45 anos de idade (SINGH-MANOUX et al., 2012), gera comprometimento na memória, aprendizagem, linguagem, orientação e funções executivas mais visíveis a partir da sexta década de vida, com risco para a diminuição da autonomia e da independência (RAMOS; SIMOES; ALBERT, 2001) e é visto pelos pesquisadores como o primeiro estágio de um processo de perda. Esta perda é progressiva, com duração de vários anos que resulta no CCL, caracterizado por perda cognitiva objetiva que ainda não compromete a autonomia, mas que possui uma taxa de conversão para demência de 10% ao ano (MORRIS et al., 2001; YESAVAGE et al., 2002).

Um dos testes mais utilizados para avaliação cognitiva é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (AREVALO-RODRIGUEZ et al., 2015; LIN et al., 2013; VISSER, 2015), desenvolvido para avaliar os sintomas da demência de forma padronizada, simplificada, reduzida e rápida (MELO; BARBOSA, 2015). Outros testes também são utilizados para avaliação da cognição(BARNETT et al., 2011), como o MoCA (Montreal Cognitive Assessment), ou elementos cognitivos avaliados separadamente, como memória (DAMIRCHI; HOSSEINI; BABAEI, 2017; WILD et al., 2013), fluência verbal (CAIXETA; DONÁ; GAZZOLA, 2012; HARRIS et al., 2006), dentre outros. Alguns testes são mais específicos para avaliação e classificação da demência como o teste de Classificação Clínica da Demência

(*Clinical Dementia Rating* - CDR), e sua derivação de classificação por Soma das Caixas (*Clinical Dementia Rating: Some of boxes* – CDR:SOB), que avalia, além do paciente, também seu acompanhante como validador das informações. Todos estes testes há versões validadas em português brasileiro. (JUNG et al., 2009).

Embora a utilização dos testes neuropsicológicos auxilie na identificação do declínio cognitivo e até da demência, o estudo dos biomarcadores tem evidenciado uma correlação entre a alteração de certas proteínas e enzimas cerebrais, tanto em nível sérico (BABAEI et al., 2014; VEDOVELLI et al., 2017) como no fluido cérebro-espinhal (CSF) (ABASSI et al., 2017; PESKIND et al., 2001) e à alteração cognitiva pela avaliação clínica (BROCKMANN et al., 2012; TAPIOLA et al., 2009). Um dos exemplos de um biomarcador é o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) cujo aumento da liberação apresenta forte associação com a realização de exercício físico (COELHO et al., 2013; MATURA et al., 2017). Sua importância se dá pela sua função de mediador molecular na neuroplasticidade, particularmente na sobrevivência, diferenciação e crescimento neuronal ao longo da vida, podendo influenciar nas funções do cérebro quanto à memória e aprendizagem (COELHO et al., 2012; NAVARRO-MARTÍNEZ et al., 2015). Outros biomarcadores tem sido estudados para avaliar o estado cognitivo como a proteína S100 β (ABDUL-RAHMAN et al., 2013; BENTHAM SCIENCE PUBLISHER et al., 2006; CHAVES et al., 2010) e a enzima Enolase Específica de Neurônio (NSE) (CHAVES et al., 2010; HAMED et al., 2012; SCHAEFER et al., 2019), porém estes relacionam-se com o processo de neurodegeneração.

Além de biomarcadores específicos do cérebro, estudos tem apresentado associação do declínio cognitivo com a neuroinflamação (BREDESEN, 2014; CHAVES et al., 2010; SUTPHEN et al., 2015). Um termo utilizado que relaciona a neuroinflamação com o processo de envelhecimento é, em inglês, *inflammaging* (FRANCESCHI et al., 2018; OSTAN; BORELLI; CASTELLANI, 2017; WANROOY et al., 2018), definido como o resultado, a longo prazo, da estimulação fisiológica crônica do sistema imune inato, que pode tornar-se prejudicial durante o processo de envelhecimento, cujo período de vida é amplamente imprevisível (FRANCESCHI et al., 2018).

De acordo com a ciência do envelhecimento, gerociência, a inflamação é um dos sete pilares do envelhecimento evolutivamente conservados que são compartilhados por doenças relacionadas à idade, incluindo doenças metabólicas (FRANCESCHI et al., 2018). Assim, marcadores de idade biológica, modificadores das doenças metabólicas, também podem ser

biomarcadores de alteração cognitiva, como os glicômicos (glicose, insulinoresistência) (FELICE; LOURENCO; FERREIRA, 2014; FERREIRA et al., 2014; HORIE et al., 2016), metabolômicos (vitamina D e vitamina B12) (LIN et al., 2013; NURK et al., 2013; TÖRMÄ et al., 2015) e lipidômicos (triglicerídeos e colesterol) (GOLDEN et al., 2010; LIU et al., 2018; VAN DEN KOMMER et al., 2012).

Em especial, a Vitamina D tem sido identificada como um fator neuroprotetor e os estudos tem encontrado níveis de insuficiência desta vitamina em indivíduos com DA quando comparados a indivíduos saudáveis ou com CCL (SHEN; JI, 2015; YALBUZDAG et al., 2015).

Em estudos clínicos, têm sido encontrados níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, fatores neurotróficos e de metaloproteinasas em demências. Assim, a dosagem destes biomarcadores torna-se uma ferramenta fundamental no diagnóstico precoce e acompanhamento de intervenções (FRANKE; RISTOW; GASER, 2014; NOLTING et al., 2009; WURTMAN, 2015).

Os indivíduos que apresentam CCL podem progredir para a DA mais rapidamente do que aqueles que não apresentam comprometimento cognitivo (REYS et al., 2006; WU; HO, 2009). Os indivíduos de maior risco de progredir para a demência são aqueles que apresentam idade avançada, baixa escolaridade e baixa renda (CÉSAR; NITRINI; CESAR, 2014; SOBRAL; PESTANA; PAÚL, 2014; TAKADA et al., 2003). Estes fatores também influenciam a potencial possibilidade de prevenção (TAKADA et al., 2003).

A identificação deste grupo de maior risco para a DA permite o diagnóstico precoce podendo atrasar o aparecimento da DA (WU; HO, 2009). Medidas preventivas tem sido utilizadas em diversos países a fim de diminuir a incidência da demência, como é o caso dos Estados Unidos e do Japão que incentivaram o aumento da escolaridade da população e hoje tem apresentado diminuição da incidência de DA (LANGA et al., 2017; OHARA et al., 2017). Outras medidas preventivas, como citadas em uma revisão sistemática, tem-se baseado no estímulo cognitivo por meio de atividades individuais e em grupo utilizando jogos de tabuleiro, atividade física e programas de treino de memória. Embora estes programas de estimulação cognitiva tenham resultados positivos, os autores indicam que são necessários estudos usando um desenho experimental mais robusto, como um ensaio clínico randomizado controlado por placebo envolvendo uma intervenção cognitiva padronizada, com medidas diretas e indiretas bem padronizadas e validadas (JEAN et al., 2010). A Oficina da Lembrança (OL) é um

programa de estimulação cognitiva que envolve a inclusão digital, inclusão social e exercícios (KRUG et al., 2015, 2017, 2019). Em cumprimento ao Plano de Ação para Demência, da Organização Panamericana de Saúde (OPAS, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013), considera-se a OL uma proposta de estimulação cognitiva de fácil reprodutibilidade nas instituições de ensino, sejam de ensino superior ou escolas, desde que tenha um laboratório de informática com conexão de internet ativa. Assim, as Instituições de Ensino, de cada bairro ou região, podem oferecer à comunidade do seu entorno, esta metodologia de estimulação cognitiva que melhora o estado cognitivo dos participantes cumprindo com o compromisso firmado do Brasil com a OPAS, além de fortalecer as políticas públicas para a pessoa idosa, de acordo com o Estatuto do Idoso (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A identificação dos pontos de transição entre uma fase assintomática para o comprometimento cognitivo até o início da demência precisam ser esclarecidos pois ainda há incertezas referente ao diagnóstico de demência na fase inicial. Ações preventivas com vistas aos fatores de risco para demência, podem ser chaves para a diminuição da prevalência desta doença.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar o efeito da vitamina D e da estimulação cognitiva em indivíduos com idade acima de 45 anos.

1.2.2 Objetivos específicos

Analisar a influência da estimulação cognitiva, por meio da OL, na variação de BDNF, S100 β e NSE, em nível sérico, em indivíduos com idade entre 45 e 80 anos.

Analisar o efeito da vitamina D nas concentrações séricas do BDNF, mediada pela cognição, em idosos.

1.3 HIPÓTESES

As hipóteses deste estudo foram baseadas em evidências científicas prévias que relacionam avaliação cognitiva por meio de instrumentos validados, análise de biomarcadores, programas de estimulação cognitiva, e pela percepção da autora, de que uma metodologia de estimulação cognitiva aplicável na comunidade possa estimular a avaliação do estado cognitivo na atenção básica favorecendo o diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo.

Assim, questiona-se:

Um programa de estimulação cognitiva pode influenciar os níveis séricos dos biomarcadores BDNF, S100 β e Enolase específica de neurônio (NSE) em indivíduos entre 45 e 80 anos? Por fim, para responder a esta pergunta, a hipótese a ser testada é se a Oficina da Lembrança, aumenta os valores de BDNF e de S100 β e diminui os valores de NSE, conseqüentemente melhora o estado cognitivo.

E qual o efeito da vitamina D nas concentrações séricas do biomarcador BDNF? Para responder esta pergunta, pretende-se testar a hipótese de que há um efeito direto da vitamina D nos níveis séricos de BDNF em idosos do estudo EpiFloripa.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a população ao redor do mundo está envelhecendo rapidamente com uma mudança mais acentuada em países de média e baixa renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION; COURSE, 2014). Estudos da década de oitenta do século XX já indicavam que os países de média e baixa renda apresentavam um declínio da taxa de mortalidade e de fecundidade alterando a base demográfica. Mesmo que estes países não tenham tido expressiva melhoria das condições de vida da população pode-se perceber que o contingente de pessoas prestes a envelhecer é expressivo quando comparado com o contingente disponível no início do século nos países desenvolvidos. Com a diminuição da fecundidade, a estrutura etária tem-se modificado em um tempo relativamente curto, sem que as conquistas sociais tenham processado devidamente para a maioria da população (MASTROENI et al., 2007; RAMOS et al., 1987). Até o ano de 2050, o número de pessoas idosas pode chegar a 2 bilhões em todo mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION; COURSE, 2015). O desafio maior do século XXI será tornar esta população funcional pois a maioria tem níveis socioeconômicos baixos e alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (MASTROENI et al., 2007; SCHWEKENDIEK, 2017). Enquanto a França teve quase 150 anos para se adaptar a uma mudança de 10% a 20% na proporção da população com mais de 60 anos, países como Brasil, China e Índia, terão pouco mais de 20 anos para fazer a mesma adaptação. Além disso, sabe-se que o aumento da expectativa de vida não é homogêneo no mundo e pode-se até observar desigualdades internas em um mesmo país. Um estudo sobre a longevidade nas Coreias, por exemplo, baseada na quantidade de centenários, analisou o censo do país de 1925 a 2010, na Coreia do Norte e Coreia do Sul. Este estudo evidenciou que a quantidade de centenários na Coreia do Norte saltou de 0,7 por 1 milhão de pessoas para 2,7 por 1 milhão de pessoas em 2010. Porém na Coreia do Sul, em 1925, a proporção já estava em 2,7 centenários por 1 milhão de pessoas e saltou para 38,2, em 2010 (SCHWEKENDIEK, 2017).

Acredita-se que medidas preventivas foram iniciadas para que a taxa de sobrevivência pudesse apresentar esta evolução. No Brasil tem-se diferenças na expectativa de vida entre estados, sendo estimado em 2013, em Santa Catarina a expectativa de 78,4 anos e no Maranhão

é de 70 anos. Segundo o IBGE, o Índice de Envelhecimento no Brasil é de 40,3 e em Santa Catarina este mesmo índice é de 46,5. Este índice analisa a proporção de indivíduos com mais de 60 anos em relação aos indivíduos com menos de 15 anos (IBGE, 2015).

No último Censo realizado em 2010, a população de indivíduos com 60 anos ou mais, no Brasil, correspondeu a 8,6% da população total. Segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2016, de 2012 a 2016, a população idosa cresceu 16% chegando a 29,6 milhões de pessoas com 60 anos ou mais. Projeções indicam que este número dobrará até 2025, ultrapassando a marca de 30 milhões, sendo considerado o sexto país do mundo em número de idosos (IBGE, 2015).

No ano de 2000, a expectativa de vida aos 60 anos de idade era de mais 18,9 anos, porém estima-se um aumento de 6,7 anos passando para um acréscimo de 25,6 anos, a partir de 60, em 2030. Entre 2000 e 2030, a mortalidade na faixa etária de 60 a 90 anos declina em todos os estados nacionais. Em Santa Catarina, a taxa de mortalidade diminuirá a ponto de 239 pessoas a cada 1000, que até então não conseguiriam chegar aos 90 anos, passarão a alcançar essa idade (IBGE, 2015).

Mesmo que os países de alta renda já estejam providenciando ações frente ao processo de envelhecimento, os estudos indicam que é necessário um olhar mais específico da saúde pública para esta população, pelo simples fato do aumento da expectativa de vida (RASMUSSEN et al., 2017; RODRIGUEZ, 2013; TÖRMÄ et al., 2015).

2.1.1 Envelhecimento cerebral e os marcadores biológicos

O cérebro é altamente enriquecido em lipídios, e um exame destes lipídios pode ser informativo quanto a mudanças causadas pelo processo de envelhecimento, ou seja, aumento da idade, como também na presença de uma doença. Esta abordagem lipidômica promete ser uma ferramenta particularmente útil para a identificação de biomarcadores de diagnóstico para a detecção precoce de doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade, como a doença de Alzheimer (DA), que até recentemente se limitava a abordagens centradas em proteínas e genes (WONG et al., 2017).

Estudos mostram que o envelhecimento promove diminuição do peso e do volume cerebral, havendo redução da massa encefálica e, em contrapartida, aumento do volume dos ventrículos encefálicos. Esta perda não é uniforme, mas aos 90 anos já pode-se observar um cérebro com 10% de peso a menos do que um cérebro aos 30 anos (REBELATTO; MORELLI, 2007). A perda neuronal parece se concentrar nos lobos frontais e temporais, especialmente no complexo hipocampal do lobo temporal pelo seu papel no aprendizado e na memória (LIANG et al., 2017).

Especificamente sobre o envelhecimento do sistema nervoso central, os estudos evidenciam que o processo de envelhecimento promove uma diminuição do peso e do volume cerebral e, conseqüentemente, um aumento do volume dos ventrículos encefálicos. Assim, o processo de envelhecimento não altera a estrutura da rede neuronal, mas a capacidade do neurônio de funcionar normalmente. Entretanto, pesquisas com neuroimagens relatam que a redução do volume pode estar relacionada a redução da substância branca, mais do que a cinzenta, pela morte axônica ou da degeneração da mielina. A degeneração da mielina leva à diminuição na velocidade de condução neuronal e à dificuldade de processamento em regiões do córtex cerebral onde a velocidade é um fator crucial (ENGELHARDT; MOREIRA; LAKS, 2009; REBELATTO; MORELLI, 2007). A substância cinzenta são as células neuronais contendo os corpos de neurônios e está relacionada com processamento e cognição, enquanto a substância branca, que corresponde aos prolongamentos da célula neuronal, as fibras nervosas, composta de axônios mielínicos, modula a distribuição de ações potenciais, coordenando a comunicação entre diferentes regiões cerebrais (VALENTIM NETO; FALAVIGNA, 2003).

Estudos relacionados ao hipocampo evidenciam uma perda gradual de neurônios piramidais associada à idade. As alterações nesses neurônios terão como consequência o comprometimento das funções de aprendizado e memória (AHDIDAN et al., 2016; FRANKE; RISTOW; GASER, 2014; KRAVTSOV; OREN-SUISSA; PODBILEWICZ, 2017; MAK et al., 2016; REBELATTO; MORELLI, 2007).

Além das alterações biológicas do cérebro, há também alterações estruturais nos neurônios como a formação de placas senis, estrutura formada na parte externa do neurônio, e emaranhados neurofibrilares, que se localizam no interior dos neurônios. As placas senis são estruturas esféricas que apresentam um núcleo central formado por beta-amiloide. Já os emaranhados neurofibrilares são formados por feixes de filamentos dos corpos celulares, do

axônio e dos dendritos. Essas alterações estruturais do neurônio são observadas em neuroimagens de pacientes com Doença de Alzheimer e se localizam na região do córtex cerebral (WURTMAN, 2015; YEW; NATION; FOR THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2017).

Somando-se a isso, as alterações de fluxo cerebral e o acúmulo de beta-amiloide na massa cerebral tem sido um fator independente em deficits cognitivos para adultos com risco de demência e pouco ainda se sabe sobre o que estes fatores podem influenciar a cognição em adultos cognitivamente normais (BANGEN et al., 2017).

A degeneração dos dendritos e dos espinhos dendríticos das células piramidais corticais leva à diminuição da árvore dendrítica que, somada ao comprometimento da velocidade de condução nervosa, altera a plasticidade neuronal (REBELATTO; MORELLI, 2007).

A plasticidade neuronal pode ser entendida como a habilidade das células nervosas, em nível celular e molecular, para mudar suas respostas a determinados estímulos em função da experiência (HUTTENLOCHER, 2009; IZQUIERDO, 2009). Naqueles estímulos que são provocados por uma lesão, pode-se chamar de plasticidade induzida por lesão que é estudada amplamente no córtex motor de humanos e também em modelos animais. A plasticidade ocorre em três estágios: desenvolvimento, aprendizagem e após processos lesionais (IZQUIERDO, 2009).

Para regulação da plasticidade, os astrócitos, células gliais essenciais na liberação e regulação de moléculas de sinalização, são importantes na modulação da plasticidade sináptica e afetam os processos de aprendizagem e de formação da memória. Os astrócitos representam em torno de 50% do total de células do SNC e podem alterar o fenótipo ao longo da vida. São divididos em dois tipos: protoplasmáticos e fibrosos. Os astrócitos protoplasmáticos são mais abundantes, encontrados na substância cinzenta e possuem muitas ramificações. Os astrócitos fibrosos possuem extensões cilíndricas, longas e finas ao longo da substância branca (BELLAYER, 2015).

Os astrócitos, como células moduladoras multifuncionais neurometabólicas, além de modular a plasticidade sináptica, são células reguladoras capazes de captar substratos energéticos do sangue, por estarem próximos aos vasos sanguíneos, fornecendo energia para a manutenção da atividade neuronal. Os astrócitos também desempenham papel importante na

formação e manutenção da barreira hematoencefálica mantendo um ambiente adequado para a função neuronal através da regulação do movimento de eletrólitos e células imunológicas entre a circulação sistêmica e o parênquima do SNC prevenindo a formação de lesões adicionais em casos de acidentes vasculares cerebrais e traumas (BELLAVÉR, 2015).

Estas células gliais também liberam fatores neurotróficos como o BDNF, que são capazes de controlar o desenvolvimento, sobrevivência, diferenciação e plasticidade das funções cerebrais no decorrer da vida. Outra substância também é produzida e liberada pelos astrócitos, a proteína S100 β cujos efeitos parácrinos e autócrinos, sobre os neurônios e glia, são dependentes dos seus níveis no SNC. Em baixas concentrações atua como fator neurotrófico estimulando o crescimento de neuritos e a captação de glutamato astrocitária para proteger neurônios contra a excitotoxicidade glutaminérgica. Porém, em elevadas concentrações, que são observadas em cérebros maduros podem produzir efeitos deletérios para o SNC pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e também resposta inflamatória (BELLAVÉR, 2015).

Os radicais livres, que fazem parte das espécies reativas de oxigênio, são elementos instáveis e altamente reativos capazes de oxidar moléculas vizinhas lesionando de forma irreversível as membranas celulares. Assim, no neurônio envelhecido se observa um estresse oxidativo, que é evidenciado em doenças neurodegenerativas. Além dos radicais livres, o cálcio é um mensageiro universal que regula várias funções neuronais como a síntese e a liberação de neurotransmissores, a excitabilidade neuronal e a fosforilação de proteínas. Em condições normais, a ativação neuronal induz um aumento transitório de cálcio intracelular. Porém, no envelhecimento normal esse aumento do cálcio intracelular é provocado pelas alterações na sua homeostase, podendo provocar, em último caso, a morte celular (REBELATTO; MORELLI, 2007).

Pode-se dizer que essas alterações homeostáticas bioquímicas e da proteção antioxidante, são cumulativas e causas principais da degeneração neuronal e demências. Assim, mesmo um indivíduo saudável com 80 anos de idade, apresentará alterações significativas na função cerebral. Então, para viabilizar a função cerebral adequada em idades avançadas, o cérebro precisará, entre outras medidas, de um suprimento constante de nutrientes (DUARTE et al., 2017; RAJARAM et al., 2017) e ao mesmo tempo estar livre de estímulos nocivos (DUARTE et al., 2017; REBELATTO; MORELLI, 2007). Estas alterações podem ser verificadas por meio da liberação de substâncias designadas como biomarcadores.

2.1.1.1 Os biomarcadores

Mesmo que os biomarcadores tenham sido amplamente estudados, ainda é pequeno o número de estudos relacionando os achados bioquímicos com o desempenho em avaliação cognitiva em idosos (ASSIS; ALMONDES, 2017).

Dois dos biomarcadores mais estudados em relação à demência, é a proteína *Tau* obtida por meio do líquido e o peptídeo beta amiloide (A-beta-42) obtida por meio do fluido cérebro-espinhal e por isso de difícil acesso em pesquisas de base populacional e menos comum em intervenção com humanos (LANDQVIST WALDÖ et al., 2013; VIJVERBERG et al., 2017; WAGNER; TEICHNER; BACHMAN, 2003).

Alguns biomarcadores que identificam modificações nos tecidos cerebrais que também podem ser utilizados para rastreamento de comprometimento cognitivo e DA são: o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (ASSIS; ALMONDES, 2017; FORLENZA et al., 2015; GUIMARÃES et al., 2011; LEYHE et al., 2017; NAVARRO-MARTÍNEZ et al., 2015; ORTÍZ et al., 2016; WEINSTEIN et al., 2014), a proteína S100 β (ABDUL-RAHMAN et al., 2013; CHAVES et al., 2010; GANZELLA et al., 2012) e a enzima Enolase específica de neurônio (NSE – *Neuron Specific Enolase*) (ABDUL-RAHMAN et al., 2013; CHAVES et al., 2010; HYE et al., 2014; RASMUSSEN et al., 2000).

O BDNF é uma proteína básica, membro da família das neurotrofinas e tem papel essencial na neurobiologia, uma vez que interfere positivamente na plasticidade estrutural e funcional do SNC, atuando principalmente como mediador da neuroplasticidade do cérebro, particularmente na sobrevivência, diferenciação e crescimento neuronal e pode influenciar nas funções cerebrais como aprendizado e memória (COELHO et al., 2013). O BDNF age sobre certos neurônios do sistema nervoso central e do periférico, ajudando na manutenção dos neurônios estabelecidos e permitindo o crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses. No cérebro, o BDNF está ativo no hipocampo, córtex e tronco cerebral (SCHEIDT et al., 2015).

Como o BDNF pode cruzar a barreira hematoencefálica e pelo papel na função cerebral com vários estudos demonstrando que as concentrações sanguíneas de BDNF diminuem durante o envelhecimento, esta proteína derivada do cérebro tem correlação com a gravidade do comprometimento funcional em idosos. Não só o comprometimento funcional

mas também o cognitivo, a influência do BDNF já tem sido relatado na literatura nestas duas funções (BAGLIO et al., 2013; KONISHI et al., 2017; NAVARRO-MARTÍNEZ et al., 2015; WANG et al., 2014). Portanto a análise das associações separadamente por fatores relacionados ao comprometimento cognitivo ainda apresenta lacunas quanto ao papel das intervenções cognitivas nos biomarcadores de neuroplasticidade e neurodegenerativos em idosos, como por exemplo, o BDNF sérico, e qual o impacto destas na sua independência, autonomia e mortalidade.

Além do BDNF, o S100 β e a NSE são biomarcadores classificados como proteínas derivadas do cérebro e são estudadas como marcadores bioquímicos periféricos de lesão cerebral (CHAVES et al., 2010; RASMUSSEN et al., 2000). O S100 β é uma proteína de ligação ao cálcio fisiologicamente produzida e liberada predominantemente por astrócitos. Uma vez que seus níveis podem aumentar no sangue em várias patologias cerebrais, esta proteína é considerada como marcadora de lesão ou reação astrocítica (CHAVES et al., 2010). Em um estudo realizado com pacientes com a Doença de Alzheimer em diferentes estágios e o comportamento do S100 β no fluido cérebro-espinhal, o S100 β foi significativamente mais elevado nos 46 indivíduos com DA ligeira / moderada (1,17 +/- 0,11ng/ml) dos que nos 22 indivíduos com DA avançada (0,60 +/- 0,12 ng/ml) ou nos indivíduos saudáveis mais velhos. Neste estudo, os indivíduos foram categorizados utilizando a Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR – *Clinical Dementia Rating*) (PESKIND et al., 2001).

A NSE é uma enzima da via glicolítica citoplasmática, sendo a isoforma principalmente neuronal. Os níveis séricos de NSE diminuídos estão associados ao aumento de dano morfológicos no cérebro, sendo considerada como um marcador de lesão neuronal. Apenas um estudo foi encontrado com uso da NSE com desfecho cognitivo, sem que este esteja associado à sequela pós cirúrgica (CHAVES et al., 2010).

Em resumo, o BDNF é uma proteína liberada a partir da conexão neuronal, o S100 β é uma outra proteína liberada quando há existência de neurodegeneração juntamente liberado com uma enzima, NSE, no mesmo processo (CHAVES et al., 2010; KARPOVA, 2014).

2.2 DEMÊNCIAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmou que a atenção à demência é uma prioridade na Saúde Pública. Em 2015, mais de 47 milhões de pessoas estavam com demência diagnosticada, em todo o mundo. Aproximadamente 60% destes indivíduos viviam em países de baixa e média renda. A cada ano, aproximadamente, 8 milhões de casos são diagnosticados e a prospecção de crescimento deste diagnóstico é triplicar até o ano de 2050. O custo estimado para a sociedade, em 2010, para tratamento das demências foi de 604 bilhões de dólares (WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Outro estudo mostra que a prevalência de demência, na América Latina, dobra a cada 5 anos de aumento da faixa etária (ADI. ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2013).

Um estudo realizado com centenários na Alemanha, avaliando idosos da comunidade e das instituições de cuidado com idosos, dentre estas as Instituições de Longa Permanência (ILPI), evidenciou a alta prevalência de demência nas ILPIs comparada com outros centros de cuidados com idosos ou mesmo com idosos da comunidade (VON BERENBERG et al., 2017). No Japão, um estudo mostrou o aumento da prevalência da demência de todas as causas, ao longo dos anos, porém para a DA o aumento foi significativo, enquanto a demência vascular praticamente se manteve. Entretanto foi observado um aumento na taxa de sobrevivência de cinco anos dos idosos com demência entre as coortes de 1988 e 2002 (OHARA et al., 2017).

Só na Europa, 16 países apresentaram tem planos governamentais para diminuição da prevalência de demência. Outros quatro países em diferentes continentes estão para lançar, dentre eles o Brasil. Os planos têm objetivos comuns e na Europa já tem sido implementados com os seguintes objetivos: estimular conhecimento sobre demência, estabelecer mais centros para aumentar o número de diagnósticos corretos, oferecer cuidados integrais que melhorariam qualidade de cuidados e qualidade de vida para esta população e para promoção de programas educacionais para familiares e cuidadores profissionais. O cuidado integrado é desafio na maioria dos países (STORANDT et al., 2012).

No Brasil, a prevalência de casos de demência está entre 5,1% a 19%, em indivíduos com 60 anos ou mais sendo as características desta população: baixa renda, analfabetos, mulheres e idade avançada. Porém foi percebido que estes estudos se concentram no estado de São Paulo, tendo outros estudos no Rio de Janeiro, Bahia, Santa Catarina e Minas Gerais, ou

seja, não há estudos identificando a prevalência que contemple a maior parte ou todos os estados brasileiros (CÉSAR; NITRINI; CESAR, 2014; FAGUNDES et al., 2011).

Dentre os Cadernos de Atenção Básica, elaborados pelo Ministério da Saúde no Brasil, em 2007, encontra-se aquele intitulado Atenção à Saúde da Pessoa Idosa e Envelhecimento e apresenta um capítulo específico sobre demência. Neste documento há um direcionamento para o tratamento desde a avaliação na Unidade Básica de Saúde até o acompanhamento pela especialidade (BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Em 2002, foi publicada a Portaria nº 843 que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Demência por doença de Alzheimer. O protocolo apresenta o conceito geral da doença, descreve os critérios de inclusão e exclusão, critérios de diagnóstico, um esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação destes indivíduos para tratamento. O protocolo é de caráter nacional, a ser utilizado por todas as Secretarias de Saúde, sejam municipais ou estaduais, e na regulação da dispensação dos medicamentos nele previsto. Neste mesmo documento, é indicado aos pacientes que sejam encaminhados para a Reabilitação Cognitiva com objetivo de recuperar as habilidades, desbloquear as funções cognitivas comprometidas e estimular a socialização. Além da reabilitação, inserir o idoso em um Grupo de Apoio Familiar também é fundamental, a fim de conscientizar quanto aos sintomas da demência fornecendo esclarecimento e discussão de soluções práticas, resgatar a relação paciente/familiar, prevenir doenças dos cuidadores/ familiar (grupo de apoio), redução da interdependência, despertar interesses variados, afetividade, orientação para a realidade, estimular a segurança, preparar para complicações e até óbito entre muitos outros objetivo que por fim auxiliam na melhora da qualidade de vida tanto do paciente como do cuidador/ familiares (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em 2017, a Diretoria de Assistência Farmacêutica (DIAF) da Secretaria de Atenção à Saúde pelo Ministério de Saúde (SAS/MS), por meio da portaria 13, considera como critério de inclusão, os indivíduos com idade mínima de 40 anos, com MEEM entre 12 e 24 pontos para aqueles com escolaridade acima de 4 anos e CDR entre 1 ou 2. Esta portaria define os medicamentos a serem utilizados para a DA e sugere o seguimento da doença de três a quatro meses do início do tratamento e depois de seis em seis meses (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Percebe-se que o uso de medicamento está indicado a indivíduos com pontuação do MEEM para CCL.

Mesmo com as diretrizes nacionais, há um descompasso entre o preconizado e o realizado na Atenção Básica voltada às necessidades dos idosos, porém observa-se avanços em relação à equidade e à qualidade do cuidado em relação à capacitação dos profissionais (MARTINS et al., 2014).

Pelo Estatuto do idoso, é assegurado a este indivíduo todas as oportunidades e facilidades para preservação de sua saúde física e mental (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007, 2010), porém a oferta de atividades para que este direito lhe seja garantido, está muito restrito às políticas municipais e instituições locais (DIAS; LIMA, 2012; KRUG et al., 2017).

2.2.1 Estimulação cognitiva

A estimulação cognitiva é uma intervenção amplamente utilizada para indivíduos com demência e fornece estimulação geral das habilidades cognitivas (AGUIRRE et al., 2013; WOODS et al., 2012a) como estimulação à concentração e memória, geralmente em um ambiente social, com um pequeno grupo (WOODS et al., 2012b). Uma revisão sistemática sobre a eficácia da estimulação cognitiva na demência constatou um benefício significativo consistente da estimulação cognitiva com resultados superiores aos efeitos de medicamentos. Há evidências consistentes de que as intervenções de estimulação cognitiva beneficiam a função cognitiva e os aspectos do bem-estar, assim estimulação cognitiva deve ser amplamente divulgada (AGUIRRE et al., 2013).

A estimulação cognitiva de idosos por meio do uso do computador ou dispositivo móvel com Internet é uma forma de cooperação cognitiva indo além de uma mera inclusão digital (KRUG et al., 2017). Recentes trabalhos demonstraram que pessoas em fase inicial de processos demenciais submetidos a um programa sistemático de estimulação cognitiva obtiveram melhoria sustentada nas suas capacidades cognitivas e funcionais (HAESNER et al., 2015a, 2015b; MEDEIROS et al., 2012; PASQUALOTTI; BARONE; DOLL, 2012; SLEGGERS; VAN BOXTEL; JOLLES, 2009).

2.2.1.1 *Oficina da Lembrança (OL)*

A OL é uma metodologia de estimulação cognitiva com uso de computador, realizada em grupo (KRUG et al., 2017, 2019; XAVIER, 2007), criada pelo Prof. Dr. André Junqueira Xavier durante sua tese de doutorado e desde 2007, tem sido realizada na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), e nos últimos 6 anos tem sido também realizada na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

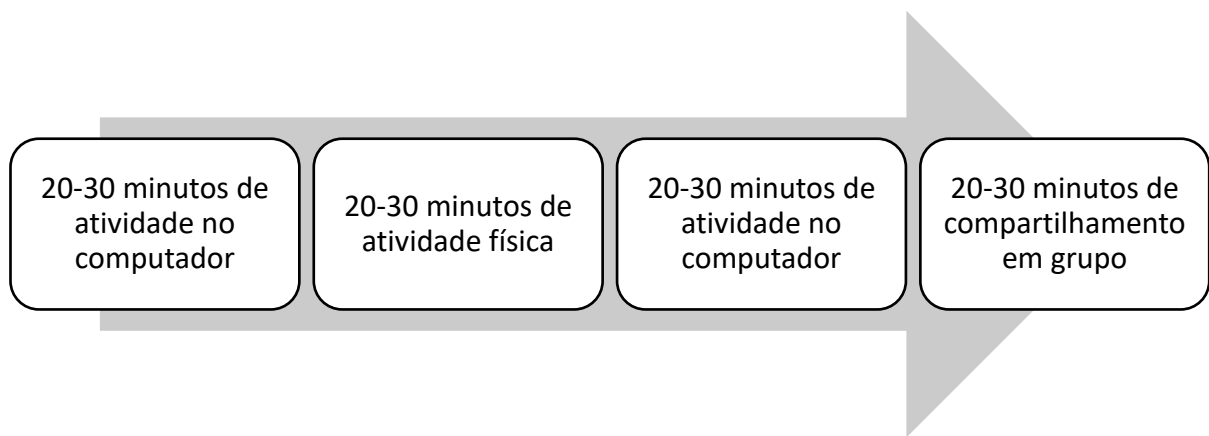
A OL pode ser considerada um programa cientificamente embasado para estimulação cognitiva para idosos portadores de graus leves de perda de memória até quadros avançados de doenças cerebrais degenerativas por meio da inclusão digital. O processo de Inclusão Digital (ID) promove a capacidade de pensar, produzir, e partilhar a riqueza material e cultural na sociedade atual, mas a complexidade progressiva da sociedade da informação pode aumentar a distância entre incluídos e excluídos. Os objetivos da OL são: (1) determinar atividades interativas de acordo com a capacidade funcional e estado cognitivo modeladas por níveis de complexidade e dificuldade; (2) manter e desenvolver a independência e autonomia de idosos, doentes de Alzheimer e portadores de outros distúrbios cognitivos em grupos e individualmente, por meio da Inclusão Digital; (3) aumentar o alcance de tecnologias de reabilitação por meio da internet; (4) compensar déficits cognitivos usando a interação humano-computador; (5) formar rede de cooperação para inclusão digital para idosos e portadores de alterações cognitivas; e (6) conceituar o fenômeno de demência a partir da interação humano-computador (XAVIER, 2007).

As atividades da OL são realizadas, com composição de grupo, em laboratório de Informática com computadores conectados com a internet, onde se desenvolvem atividades para estimular, compensar ou reverter problemas de memória. A OL tem mostrado uma metodologia de estimulação cognitiva que melhora a função cognitiva dos participantes adultos e idosos (KRUG et al., 2017).

Toda atividade da OL precisa ter um orientador da atividade do dia, um observador e pelo menos um monitor direto com os idosos. Esta equipe mínima consegue atuar em um grupo de cinco idosos, porém quanto maior o número de idosos, maior deve ser o número de monitores. Sugere-se até 20 idosos por turma. O ideal é ter um auxiliar para cada 2-3 idosos.

A OL pode ser considerada uma intervenção complexa que envolve a inclusão digital, atividade física e inclusão social. Cada atividade da OL envolve, em sequência, 20-30 minutos de inclusão digital, 20-30 minutos de atividade física, mais 20-30 minutos de inclusão digital e 20-30 minutos de inclusão social, totalizando em torno de uma hora e quarenta minutos (1h40) a duas horas (2h) de intervenção por dia (Figura 1). A intervenção deve ser realizada, no mínimo, duas vezes por semana, durante doze semanas.

Figura 1: Composição das atividades da Oficina da Lembrança.



Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Este processo de Inclusão Digital para estimulação cognitiva fundamenta-se em uma metodologia de estadiamento capaz de determinar deficiências e recursos cognitivos e funcionais remanescentes nos participantes de acordo com níveis de complexidade e dificuldade a partir de funções executivas que são funções cognitivas superiores. Assim, as atividades devem ser realizadas respeitando os níveis abaixo descritos, sendo que cada nível, tem uma relação de atividades para estimulação da função respectiva (Figura 2) (XAVIER et al., 2004):

Figura 2. Atividades por níveis de complexidade (seta vertical) e dificuldade (seta horizontal) da Oficina da Lembrança.

Nível 4	<i>Chat, Messenger, Netmeeting,</i> jogos cooperativos, correio eletrônico, listas de discussão.
Nível 3	Máquina de busca, <i>blogs,</i> jogos de perguntas e respostas, jogos de realidade virtual.
Nível 2	Navegação na Internet, jogos individuais.
Nível 1	Mouse, teclados, teclado virtual, <i>MS paint,</i> galerias de fotografias, apresentações em <i>Power Point.</i>

Fonte: Xavier, A.J. et al (2004).

- Nível 1 - Desenvolvimento da Psicomotricidade: movimento coordenado no espaço e tempo, estimulado por atividades utilizando *mouse*, teclado, *MS Paint*, galeria de fotografias e *Microsoft Power Point*.
- Nível 2 – Identidade: surgimento do observador ao explorar os vários dispositivos e tarefas interativas, estimulada por atividade de navegação na internet, em sites direcionados pelo responsável da atividade, e jogos individuais.
- Nível 3 – Autoconsciência: crítica e responsabilidade no uso dos dispositivos e tarefas interativas, estimulada pelos mecanismos de busca, por exemplo *Google*, jogos de perguntas e respostas e jogos de realidade virtual.
- Nível 4 – Alteridade: autonomia e cooperação, estimulada pelos jogos cooperativos, criação e uso de e-mail, chat e redes sociais.

A atividade física da OL deve ser realizada após o primeiro momento de inclusão digital, em que os indivíduos devem sair do laboratório de informática e caminhar até um local aberto ou mais amplo, dependendo do local onde está sendo realizado, para realização de exercícios variados de alongamento, equilíbrio, coordenação em grupo, preferencialmente em

pé. O tempo total da atividade física, 20 a 30 minutos, deve considerar o deslocamento dos participantes até a área dos exercícios, os exercícios propriamente ditos e o retorno do grupo ao laboratório de informática. Em casos especiais, em que o participante não possa se deslocar por alguma condição de saúde, os exercícios devem ser realizados fora do laboratório de informática e podem ser na posição sentada.

Para a interação social da OL, os participantes devem formar um círculo com as cadeiras do laboratório de informática, após a segundo momento de inclusão digital, e deve ser coordenada por um dos monitores da equipe acompanhado de um observador, para registro de cada interação. A interação consiste em cada participante e membro da equipe compartilhar com todo o grupo como foi seu dia de intervenção. O monitor observador deve identificar cada participante, seu compartilhamento e registrar num documento a fim de acompanhar seu desenvolvimento na intervenção. Este observador também deve anotar, no mesmo documento, dúvidas e relatos dos participantes durante as atividades de inclusão digital. Este documento deve ser organizado por data e a descrição das atividades realizadas em cada dia de OL.

Na UNIFESP, a estimulação cognitiva tem sido realizada pelo Centro de Estudos sobre Envelhecimento, por estudantes de Pós-graduação *stricto sensu*. Já na UFSC, a OL acontece por meio de projeto de extensão e tem sido considerada uma atividade de estimulação cognitiva, exercícios para memória. Os indivíduos que apresentaram baixo escore no MEEM, ou seja, abaixo de 19 pontos para idosos sem escolaridade e abaixo de 23 pontos para idosos com escolaridade formal, foram convidados a participar da OL durante a entrevista realizada pelo Estudo EpiFloripa Idoso. O EpiFloripa Idoso é um estudo longitudinal, de base populacional, que já realizou duas ondas de entrevistas, 2009 e 2013, além de uma onda de exames laboratoriais, clínicos e de imagens (CONFORTIN et al., 2019a; SCHNEIDER et al., 2017a). Além das entrevistas e dos exames realizados, segundo informações da coordenação deste estudo, a partir da identificação do comprometimento cognitivo, os indivíduos da primeira onda do EpiFloripa que apresentaram escore no MEEM, segundo a escolaridade, e moderada ou severa dependência mensurada a partir da escala de avaliação das atividades de vida diária (BOMFAQ – *Brazilian version of Multidimensional Functional Assessment Questionnaire*), avaliação que resultou em comprometimento cognitivo funcional (CCF), foram selecionados para o estudo coordenado pela área de Psiquiatria do Departamento de Clínica Médica da UFSC a fim de avaliar o nível do comprometimento cognitivo.

Na UNISUL, além da OL ser realizada como o projeto de extensão e/ou intervenção de projetos de iniciação científica, em 2013, o Ambulatório de Geriatria do Internato do curso de Medicina da UNISUL foi transformado em dois ambulatórios sendo um deles mantido para os atendimentos de geriatria e o outro, coordenado pelo Prof. André Junqueira Xavier, precursor da OL, referido como Ambulatório de Memória. O Ambulatório de Memória da UNISUL tem o objetivo de avaliar e tratar pacientes com queixas de perda de memória, indicando intervenções individualizadas e realizando o acompanhamento da evolução do quadro. Desta forma, a OL, além de ser um projeto de extensão aberto à comunidade, passa a ser uma forma de tratamento não medicamentoso indicado para pacientes do Ambulatório de Memória que apresentam comprometimento cognitivo de leve a moderado.

As avaliações em torno deste diagnóstico no Ambulatório de Memória tem sido por meio de instrumentos validados para análise da cognição e outras variáveis influenciadoras do diagnóstico de demência, como sintomas depressivos, dificuldade na execução de tarefas diárias e exames laboratoriais que contenha a verificação de marcadores neuroinflamatórios, como triglicerídeos e vitamina D, indicadores que tem se mostrado cada vez mais relevantes para demência (DURSUN; GEZEN-AK; YILMAZER, 2011; FEART et al., 2017; TAGHIZADEH et al., 2014).

Os pacientes do Ambulatório de Memória apresentaram melhora do comprometimento cognitivo a partir de tratamento clínico e pela participação na Oficina da Lembrança, verificada pela reaplicação dos questionários de avaliação cognitiva (KRUG et al., 2017, 2019). Porém, não sabemos a influência que a Oficina da Lembrança está fazendo no percurso do processo neurodegenerativo, sendo este, no processo de envelhecimento ou mesmo numa demência em estágio inicial, dentro das condições que se pode mensurar na neurociência, por meio dos biomarcadores.

2.3 FATORES DE RISCO PARA O COMPROMETIMENTO COGNITIVO

O estado cognitivo é influenciado por múltiplos fatores e a adoção de um comportamento preventivo relacionado à cognição torna este estudo um sistema complexo que pode ser ilustrado a partir de um modelo teórico multicausal. A maioria dos estudos restringe-se aos fatores individuais, limitando-se em identificar determinantes mais proximais do

comprometimento cognitivo. Ressalta-se que não se pretende esgotar a discussão sobre os fatores causais do comprometimento cognitivo, mas propor um modelo teórico a fim de contribuir com a literatura existente, analisar variáveis disponíveis em uma coorte de idosos e outras variáveis que serão coletadas para o estudo clínico randomizado.

Dois fatores não modificáveis influenciam a cognição: idade e sexo. No fator idade, sabe-se que o processo de envelhecimento é acompanhado por um declínio cognitivo que pode contribuir para a redução da qualidade de vida em indivíduos mais velhos podendo levar à demência (TSAI et al., 2008). Não se tem uma idade específica para o início do declínio cognitivo, pois o estilo de vida e os fatores comportamentais tem forte influência na função cognitiva. Embora estudos afirmem que os sintomas podem começar já em torno de 15 a 20 anos antes do diagnóstico (FOX, 2012; SEO et al., 2011), a significância de um comprometimento cognitivo é desconfortável pois os indivíduos podem ser considerados normais numa avaliação clínica geral (SACHDEV et al., 2013). Em relação ao sexo, a prevalência de demência é maior em mulheres do que em homens (DAVEY, 2013), inclusive com maior chance da mulher de desenvolver Alzheimer do que câncer de mama nos Estados Unidos (BREDESEN, 2014). Em estudos realizados na Coreia do Sul, por exemplo, o declínio cognitivo é considerado um fator importante de saúde pública, principalmente em estudos com mulheres, pela associação dos níveis de estrogênio na modulação da cognição, memória e aprendizado associado também ao declínio da massa magra (JUNG; JEON; BAI, 2008; SONG et al., 2017).

Dentre os fatores modificáveis, a escolaridade é um fator que influencia diretamente o curso do declínio cognitivo. Já é de conhecimento que, quanto maior a quantidade de anos estudados maior a chance de manter a função cognitiva ao longo da vida, sendo o fator indicado como de proteção (MANGIALASCHE et al., 2012). Países como Japão e Estados Unidos diminuíram o risco de demência com estímulo ao aumento da escolaridade (LANGA et al., 2017; OHARA et al., 2017; RAMIREZ GOMEZ; JAIN; D'ORAZIO, 2017). Os fatores comportamentais envolvem o exercício físico e estilo de vida, principalmente relacionado à alimentação e controle de peso, dentre outros.

Da mesma forma, o exercício físico já é conhecido como fator protetor da cognição (GMIAT et al., 2018; MANGIALASCHE et al., 2012), inclusive tem sido considerado como um dos fatores determinantes da reversão de quadros de comprometimento cognitivo para o

declínio cognitivo devido à idade (TAKADA et al., 2003), promovendo a autonomia e independência e conseqüentemente afastando o idoso do quadro de fragilidade.

Um fator neuroprotetor que vem sendo recentemente estudado é a vitamina D, também pode ser referida como 25-hidroxivitamina D (BANERJEE et al., 2015). Resultados de uma metanálise mostraram que indivíduos com a deficiência de vitamina D estavam em risco aumentado de desenvolvimento de Alzheimer em 21% em comparação àqueles com nível superior ao analisado (KEENEY; BUTTERFIELD, 2015). A hipovitaminose D, em nível de insuficiência, é descrita como um fator de risco modificável para demência pois a vitamina D pode ser sintetizada, na sua forma ativa, no cérebro em muitos tipos e regiões celulares com predominância no hipotálamo e nos grandes neurônios da substância negra. Em uma revisão sistemática sobre a vitamina D, cognição e demência, os autores relatam que baixa concentração, em nível de deficiência, de vitamina D está associada à diminuição da função cognitiva e maior risco de Doença de Alzheimer (ANNWEILER et al., 2015; BALION et al., 2012). Modelos animais indicam que a vitamina D pode reverter quadros inflamatórios no hipocampo, e está associada à atenuação das placas amiloides, a citotoxicidade e apoptose reduzida e protege indiretamente a forma cerebral dos fatores de risco cerebrovasculares da Doença de Alzheimer (BANERJEE et al., 2015).

Mas onde um neuroprotetor poderia atuar? Quando se propõe observar alterações cerebrais relacionadas ao envelhecimento, podemos propor olhar sob duas óticas: a neuroplasticidade e a neurodegeneração.

2.3.1 Revisão sistematizada sobre a influência do BDNF, S100 β e NSE na cognição

Para ilustrar o papel dos biomarcadores na neuroplasticidade, como é o caso do BDNF, e na neurodegeneração, analisada neste estudo pela liberação de S100 β e NSE, em níveis séricos, foi realizada uma revisão sistematizada das publicações que envolvem os biomarcadores utilizados neste estudo e a cognição.

O objetivo desta breve revisão foi identificar as melhores evidências acerca dos níveis séricos dos biomarcadores, BDNF, S100 β e NSE associados ao estado cognitivo, que inclui

transtorno cognitivo leve, desordem cognitiva, disfunção cognitiva, em indivíduos com idade acima de 50 anos.

Esta revisão incluiu estudos observacionais (caso controle, estudos transversais e de coorte) e experimentais (ensaios clínicos randomizados) que tenha como objetivo associar os níveis séricos de BDNF, S100 β e/ou NSE com o estado cognitivo, este avaliado por meio de uma avaliação por instrumento em forma de questionário validado pela literatura, em indivíduos com idade acima de 50 anos. Nenhuma limitação sociodemográfica foi aplicada, nenhuma população especial, como indivíduos em Instituições de Longa Permanência para Idosos (ILPIs) ou participantes de grupos de idosos, foi excluída e também nenhuma restrição de idioma foi aplicada. Os estudos realizados com animais foram excluídos. Para esta revisão, não foi realizada pesquisa na literatura cinzenta.

Todos os estudos relevantes foram identificados sem restrições de idioma ou tempo. As bases de dados pesquisadas foram: PubMed, Banco de dados Excerpta Medica (EMBASE), Web of Science, Science Direct, Scopus, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library.

A estratégia de busca (APÊNDICE A) usou palavras-chave relevantes e seus títulos relacionados aos respectivos termos médicos (Medical Subject Heading - MeSH). Vários termos de pesquisa diferentes relacionados ao estado cognitivo, que são comuns na literatura, foram usados para abranger este tópico, e serão combinados com o termo "fator neurotrófico derivado do cérebro" ou "brain derived neurotrophic fator" ou "BDNF" ou "S100" ou "S100 β " ou "S100B" ou "Enolase específica de neurônio" ou "Neuron Specific Enolase" ou "NSE". Os termos foram pesquisados nos idiomas português do Brasil, espanhol e inglês. Um bibliotecário experiente na área da saúde foi consultado para auxiliar na estratégia de busca.

Para testar a chave de busca, foi utilizada inicialmente a base de dados PUBMED (Tabela 1) por ser a base com maior número de periódicos dentre as bases assinadas para a área da saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), na qual a presente tese está vinculada.

Tabela 1 – Variáveis e chaves de busca para a base de dados PubMed, 2018.

Variável	Chaves de busca
Biomarcadores	<ol style="list-style-type: none"> 1. BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" 2. "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100β" OR "S100p" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" 3. "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase" 4. 1 OR 2 OR 3
Estado Cognitivo	<ol style="list-style-type: none"> 5. "dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer Disease" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorders" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Dementia, Vascular" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia"
Delimitação da população de estudo	<ol style="list-style-type: none"> 6. "older adult" OR "older adults" OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "middle aged" OR "middle age" OR "aged"[MeSH Terms] OR "older age" OR "old age" OR "elderly"
Avaliação	<ol style="list-style-type: none"> 7. "Physical Examination" OR "Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurologic Examination"[Mesh] OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR

"Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment"[Mesh] OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR "evaluation" OR "evaluations" OR "exam" OR "exams"

Busca final por base de dados 4 AND 5 AND 6 AND 7

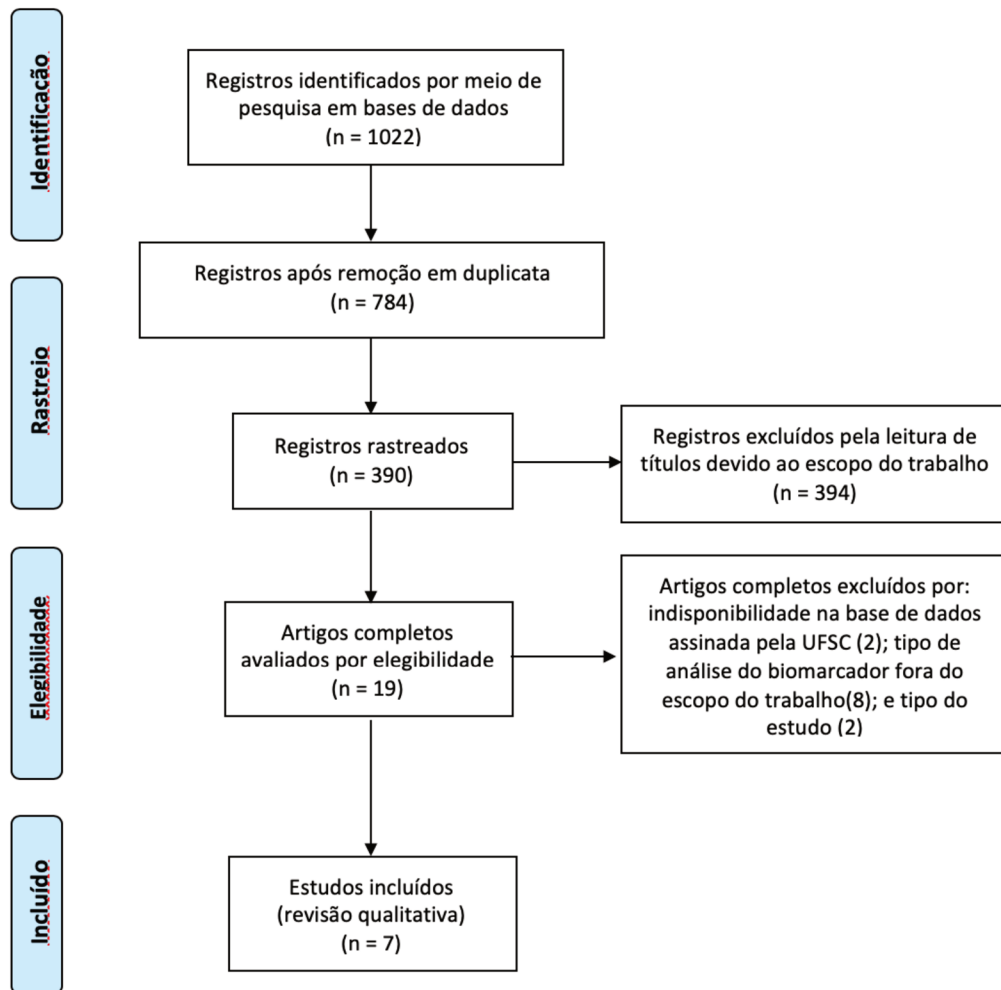
Fonte: Elaborado pela autora (2020).

2.3.1.1 *Triagem e extração dos artigos*

A partir da busca realizada em 19 de maio de 2019 e que considerou títulos, resumos e campos de palavras-chave das bases de dados, resultando em 227 artigos na *PubMed*, 136 artigos na *Scopus*, 193 artigos na *Science Direct*, 33 artigos na *Web of Science*, 63 artigos na *Cochrane*, 370 artigos na *Embase*. Nenhum artigo foi localizado na Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde - LILACS. Assim, para esta revisão foram encontrados 1022 artigos.

Os dados de cada base foram organizados num banco de dados bibliográficos, EndNote, de acordo com a base. Inicialmente foram excluídos os artigos duplicados nas bases, resultando em 784 artigos e estes subdivididos e compartilhados entre as duas avaliadoras para seleção conforme critérios de inclusão. A seleção dos artigos seguiu as fases de seleção, conforme PRISMA (MOHER et al., 2015) e estão descritas na Figura 3.

Figura 3: Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistematizada.



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Para obter os dois artigos indisponíveis nas bases de dados da UFSC foi entrado em contato com os autores principais por meio do website *ResearchGate*. Um dos autores respondeu informando que o artigo completo estava apenas no idioma russo e desta forma não achou viável compartilhar o manuscrito. Do outro autor não foi obtida resposta até o momento da finalização desta tese.

Tabela 2: Características dos estudos selecionados, em par, para leitura integral da revisão sistematizada sobre a relação dos biomarcadores BDNF, S100 β e NSE, analisados pela concentração sérica, na função cognitiva.

Autores, ano e país	Título	Tipo do estudo	Caracterização da amostra	Instrumento de avaliação cognitiva	Biomarcador utilizado	Resultado
Yadavalli, S. et al (2008) Estados Unidos	Increased S100 β is associated with reduced cognitive function in healthy older adults	Transversal	35 idosos de ambos os sexos	MEEM Hopkins Verbal Learning Test (HVL) Trail Making Test A Digit Symbol Coding Teste de Sequência de números e letras Bateria de testes Frontal (FAB), Teste curto de nomeação de Boston Teste de Nomeação de animais	S100 β	De modo geral, altos níveis de S100 β foram associados com desempenho reduzido em vários domínios cognitivos.
Chaves, M.L. et al (2010) Brasil	Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients	Caso Controle	36 idosos com DA + 66 idosos controles	MEEM CDR Neuroimagem por ressonância magnética	S100 β e NSE	S100 β aumenta com a severidade da DA (pelo CDR 1, 2, 3) e a diminuição de NSE está associada com o aumento do dano morfológico do cérebro. S100 β Casos: $0,21 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ Controle: $0,08 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$ NSE

						Casos: $9,54 \pm 5,28 \mu\text{g/ml}$ Controle: $9,28 \pm 3,86 \mu\text{g/ml}$
Abdul-Rahman, S. A. S. et al (2013) Egito	Dementia, thyroid function and serum level of S100B	Caso controle	58 idosos com demência de início tardio + 56 idosos controles, pareados por sexo	MEEM CDR, se MEEM indicar comprometimento	S100 β	Os níveis de S100 β são significativamente menores em pacientes com demência mas não serve para diferenciação de subtipos. Casos: $24,6 \pm 8,3 \text{ pg/ml}$ Controles: $30,1 \pm 9,3 \text{ pg/ml}$
Diniz, B. S. et al (2014) Estados Unidos	Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study	Ensaio clínico randomizado (intervenção medicamentosa, donepezil)	G1: 55 idosos com depressão e CCL + G2: 72 idosos com depressão e sem CCL + GC: 33 idosos controles	MEEM	BDNF	BDNF diminui significativamente ao longo do tempo em controles saudáveis e participantes com depressão e CCL persistentes. BDNF G1: $15,5 \pm 6,1 \text{ pg/ml}$ G2: $16,2 \pm 6,0 \text{ pg/ml}$ GC: $18,3 \pm 7,3 \text{ pg/ml}$
Forlenza, O. V. et al (2015) Brasil	Decreased neurotrophic support is associated with cognitive decline in non-demented subjects	Caso controle	26 idosos com CCL a moderada DA + 62 idosos com CCL + 46 idosos controles	Teste Cognitivo de Cambridge MEEM Comportamento da memória Rivermead Avaliação de Memória de Objeto Cheio (Fuld Object Memory Evaluation)	BDNF	BDNF foi significativamente reduzido em indivíduos com CCL e DA comparando com os controles. BDNF DA: $666,5 \pm 491,0 \text{ pg/ml}$ CCL: $510,0 \pm 270,9 \text{ pg/ml}$ Controle: $844,6 \pm 688,5 \text{ pg/ml}$

				Teste de Fluência Verbal de 1-minuto Teste Cognitivo Curto (Short Cognitive Test)		
Lee, S. J. (2015) Coréia do Sul	Brain-derived Neurotrophic Factor Is Associated with Cognitive Impairment in Elderly Korea	Caso controle	25 idosos com DA + 55 idosos com CCL + 26 declínio cognitivo + 59 idosos controles	MEEM	BDNF	Indivíduos com alterações cognitivas, seja DA + CCL + DC tem níveis de concentração sérica de BDNF superior aos idosos do grupo controle. BDNF DA: $29,1 \pm 7,7$ CCL: $28,7 \pm 7,0$ DC: $28,9 \pm 6,1$ Controle: $26,8 \pm 5,3$
Shin, H. W. (2015) Coréia do Sul	Differences in BDNF serum levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment	Caso controle	56 idosos com DA + 29 idosos com CCL + 24 idosos controle	MEEM	BDNF	O grupo com CCL tem níveis significativamente maiores de BDNF do que o grupo com DA, mas não foram encontradas diferenças quando analisados os 3 grupos. DA: $22378,7 \pm 5776,1$ pg/ml CCL: $18504,4 \pm 5869,8$ pg/ml Controle: $20244,5 \pm 7756,1$ pg/ml

A maioria dos artigos foi de estudos transversais e o principal biomarcador utilizado foi o BDNF (DINIZ et al., 2014; FORLENZA et al., 2015; LEE; BAEK; KIM, 2015; SHIN; KIM; LEE, 2015). A quantidade de participantes dos estudos ficou entre 24 e 66 indivíduos por grupo. Os estudos brasileiros consideram idosos indivíduos com idade acima de 60 anos (CHAVES et al., 2010; FORLENZA et al., 2015) enquanto que os estudos em outros países usaram a idade de 65 anos ou superior. O instrumento comum entre todos eles foi o MEEM sendo que dois estudos incluíram outros testes complementares de rastreio cognitivo (FORLENZA et al., 2015; YADAVALLI et al., 2008) e outros 2 incluíram o CDR para diferenciar o CCL do DA (ABDUL-RAHMAN et al., 2013; CHAVES et al., 2010). Nenhum estudo utilizou o MoCA.

Todos os artigos mostraram os valores médios obtidos dos biomarcadores analisados, por grupo em forma de tabela. Embora os resultados tenham sido significativos, os valores não foram discrepantes entre eles. Dos quatro artigos que analisaram o BDNF, dois deles mostraram que os valores são menores em controles saudáveis do que nos indivíduos com comprometimento cognitivo e demência (DINIZ et al., 2014; LEE; BAEK; KIM, 2015), e apenas um encontrou valores reduzidos nos comprometidos (FORLENZA et al., 2015).

Todos os estudos sugeriram novas pesquisas para aprofundar a relação do BDNF, S100 β e NSE com a função cognitiva (ABDUL-RAHMAN et al., 2013; CHAVES et al., 2010; YADAVALLI et al., 2008). Um deles, que analisou o BDNF, apresentou uma contribuição mais detalhada nas considerações finais quando indica que o resultado encontrado, de diminuição em controles saudáveis pode refletir uma falta de suporte trófico e, assim, contribuir para a degeneração progressiva. Afirma que os achados sugerem que o papel do BDNF como marcador candidato para diagnóstico clínico e monitoramento terapêutico em CCL e DA deve ser avaliado e por fim, indica que estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel do BDNF como biomarcador CCL e na DA indicando coortes clínicas e epidemiológicas para determinar o papel do BDNF em diferentes estágios do comprometimento cognitivo, do início do declínio até o comprometimento da autonomia e independência (SHIN; KIM; LEE, 2015).

3 MÉTODOS

3.1 MÉTODOS DO ARTIGO 1 SOBRE O EFEITO DA ESTIMULAÇÃO COGNITIVA NOS BIOMARCADORES BDNF, S100B E NSE

Para analisar a variação dos biomarcadores em indivíduos com idade entre 45 e 80 anos, que realizaram a OL como intervenção de estimulação cognitiva foi realizado um ensaio clínico randomizado. Este método foi escolhido por ser um estudo de intervenção e por apresentar uma metodologia que pode evidenciar causalidade.

3.1.1 Caracterização do estudo

Ensaio clínico randomizado com indivíduos atendidos no Ambulatório de Memória, no município de Palhoça/SC, no período de 2017 a 2019. Os participantes foram randomizados para participar em um dos dois grupos: Grupo de Intervenção (GI) ou Grupo Controle (GC). O GI foi convidado a participar da Oficina da Lembrança por três meses e o GC permaneceu em acompanhamento ambulatorial de rotina no Ambulatório da Memória da UNISUL.

Como ainda não há evidências do tempo de duração do efeito de uma intervenção por estímulo cognitivo com uso de computadores em idosos, nos marcadores BDNF, S100 β e NSE, não foi realizado *crossover*. Porém, por questões éticas e pelos resultados obtidos em outros estudos com a OL apresentarem-se protetores em relação ao declínio cognitivo a partir da avaliação por questionários validados (KRUG et al., 2017, 2019), após a finalização do estudo o grupo controle foi convidado a participar da OL como projeto de extensão universitária.

3.1.2 Seleção da amostra

3.1.2.1 População do estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos de ambos os sexos, residentes na região da Grande Florianópolis/SC, com idade entre 45 e 80 anos. Os critérios de elegibilidade para participação no estudo foram:

- Indivíduos atendidos no Ambulatório de Memória inserido no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) que por sua vez está localizado na Policlínica Municipal da Palhoça/SC, local onde é realizado o internato do curso de Medicina da UNISUL em convênio com a Prefeitura do Município para atendimento da população pelo Sistema Único de Saúde (SUS);
- Indivíduos com idade entre 45 e 79 anos, pois a partir dos 80 anos a prevalência de demência é acima de 50% (LOPES; BOTTINO, 2002);
- Os participantes devem ter realizado teste cognitivo com uso do instrumento *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) pelo Ambulatório de Memória, e não em outra especialidade, com pontuação superior a 12, sem diagnóstico de demência. A pontuação do MoCA superior a 12 pontos deve-se à análise por quintil da pontuação do primeiro MoCA localizado no prontuário dos pacientes atendidos pelo Ambulatório de Memória entre os anos de 2013 e 2017, sendo os indivíduos com 12 ou menos pontos apresentaram diagnóstico de demência.

Foram excluídos do estudo, pacientes com deficiência visual ou outras doenças e condições que impedissem de chegar até o local de intervenção ou utilizar o computador.

3.1.2.2 Cálculo e seleção da amostra

Não foram encontrados estudos que analisassem a variabilidade dos biomarcadores escolhidos para este estudo a partir de uma intervenção cognitiva, sendo assim, o cálculo da amostra foi baseado em estudos com variação do biomarcador BDNF, desde que evidenciassem os valores médios dos grupos antes e depois de uma intervenção. Foram encontrados dois estudos presentes em uma revisão sistemática, com intervenção da atividade física (COELHO

et al., 2013) que informaram os valores de BDNF sérico, indicando a unidade de medida (pg/ml e ng/ml) e estes foram considerados pela metodologia semelhantes ao presente estudo.

Foi utilizado o OPENEPI para realizar o cálculo do tamanho da amostra pela diferença das médias com os seguintes parâmetros:

Estudo 1: 20 mulheres idosas com idade média de 71,0 anos; intervenção de um programa de exercícios resistidos por 10 semanas, 3 vezes por semana, com duração de 60 minutos. Os valores da concentração sérica de BDNF variaram de $353,3 \pm 300,4$ pg/ml para $583,5 \pm 351,7$ pg/ml (COELHO et al., 2012).

Estudo 2: 120 idosos com idade média de 66,0 anos; intervenção com exercícios aeróbicos e de força, 7 vezes por semana, por 1 ano. Os valores da concentração sérica de BDNF variaram de $21,3 \pm 9,3$ ng/ml para $23,8 \pm 8,0$ ng/ml (ERICKSON et al., 2011).

Após o cálculo, a amostra mínima para realização deste estudo foi de 64 indivíduos sendo 32 indivíduos em cada grupo: intervenção e controle.

Para seleção da amostra foi composto um banco dados com os pacientes atendidos no Ambulatório da Memória da Unisul, entre os anos de 2013 e 2017, identificados pelo número do prontuário, obtidos pelo software SISCLINICA de gerenciamento administrativo da UNISUL na Policlínica Municipal da Palhoça, totalizando 707 pacientes. Os prontuários foram solicitados de 25 em 25 unidades e analisados no período de 6 meses, com coleta de: ID (número do prontuário), nome, dados de contato, município de origem, data de nascimento e cálculo da idade, sexo, diagnóstico de demência, data da primeira consulta no Ambulatório de Memória, escolaridade, MoCA inicial e data de realização do teste. Após coleta das informações nos prontuários, foram aplicados os critérios de elegibilidade do estudo e sorteio para composição da amostra.

3.1.3 Randomização

Para realização do sorteio, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão do estudo permanecendo 351 indivíduos para o sorteio.

O sorteio foi realizado em uma nova planilha que continha em uma coluna os números de prontuários, em ordem crescente, dos respectivos 351 elegíveis, uma outra coluna com números sequenciais de 1 a 351 e na próxima coluna foi inserida a fórmula “aleatorioentre”, do Software Microsoft Excel, indicando o intervalo de 1 a 351 em que a função deveria executar a randomização.

Como o cálculo da amostra resultou em 32 indivíduos em cada grupo, foram calculados 25% de possibilidade de perda durante o estudo, resultando assim em dois grupos de 40 indivíduos cada. Assim, dos 351 foram sorteados 80 números diferentes entre si e anotados os números de prontuário para busca dos respectivos nomes e dados de contato para o convite de participação na pesquisa. As ligações foram feitas em grupos de 20 em 20, sendo os primeiros 40 convidados para a intervenção e os demais para o controle. A cada recusa foi escolhido o prontuário diretamente abaixo numericamente, e caso este recusasse também, foi escolhido o prontuário diretamente acima.

Após o primeiro sorteio, o GI estava composto por 8 indivíduos e o GC por 13 indivíduos. Como a OL era uma atividade de extensão universitária, iniciou-se o estudo com esta amostra. No semestre seguinte, novo sorteio foi realizado, até o GI ter mais 15 e o GC ter mais 19 confirmados, resultando em GI com 23 e GC com 32. Novo sorteio foi realizado a fim de chegar à amostra mínima e obteve-se exatamente mais 9 participantes. Assim, a OL foi realizada em três semestres com participantes do estudo e participantes da comunidade, não incluídos nesta pesquisa. Ao final foram convidados 71 indivíduos para o GI e 62 para o GC.

3.1.4 Variáveis do estudo

3.1.4.1 Variáveis dependentes – desfechos

Este estudo foi composto por três desfechos primários: a variação de BDNF, a variação de S100 β e a variação da NSE, calculada pela diferença do valor obtido antes da intervenção e o valor obtido depois da intervenção. A unidade de medida dos biomarcadores foi a mesma para os três, picograma por mililitro (pg/ml). A análise dos biomarcadores foi realizada pelo método ELISA, no Laboratório de Neurociência Experimental (LANEX) da UNISUL.

O desfecho secundário foi o estado cognitivo. O estado cognitivo foi composto pela pontuação total do instrumento canadense, intitulado *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), com versão validada para o português Brasil. (CECATO et al., 2014; LIN et al., 2013)

O teste MoCA é um instrumento de rastreio utilizado para facilitar a avaliação do comprometimento cognitivo leve (CCL). O uso do instrumento é permitido apenas à profissionais da área da saúde com experiência no campo cognitivo. Os resultados do teste não fornecem um diagnóstico e é importante dizer que os resultados considerados “normais” não significam que não há comprometimento cognitivo e devem ser acompanhados de acordo com as queixas do paciente (NASREDDINE, 2019). Entretanto, este instrumento tem sido referido como um rastreio cognitivo com maior poder preditivo para diferenciar comprometimento leve e DA do que o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (CUMMING et al., 2013; DONG et al., 2010; SCHWEIZER; AL-KHINDI; MACDONALD, 2012; TRZEPACZ et al., 2015).

O MoCA abrange oito dimensões com as seguintes atividades-teste, versão português Brasil:

- Viso espacial executiva que inclui:
 - (1) alternância de trilha que consiste em desenhar uma linha indo de um número para uma letra em ordem ascendente seguindo o padrão 1-A-2-B-3-C-4-D-5-E, um ponto é atribuído à trilha correta;
 - (2) habilidades viso-construtivas que consiste em a) copiar um cubo de forma mais precisa possível considerando a tridimensionalidade, todas as linhas desenhadas, sem nenhuma linha adicional, linhas paralelas e de comprimentos semelhantes sendo aceitos prismas retangulares, um ponto é atribuído se cumprir todos os itens descritos; e b) desenhar um relógio indicando onze horas e dez minutos, um ponto é atribuído ao contorno em círculo fechado + um ponto se todos os números estiverem descritos em ordem crescente e quadrantes aproximados (são aceitos números romanos e fora do círculo) + um ponto se os dois ponteiros indicarem a ordem correta obedecendo o tamanho menor para hora e maior para os minutos.
- Nomeação: sujeito deve dizer o nome de cada animal desenhado no teste. No referido instrumento os animais são leão, rinoceronte e dromedário, sendo aceito se a resposta for camelo.

- Memória: o examinador explica ao sujeito que se trata de teste de memória e que, neste momento, vai ler uma lista com cinco palavras que o sujeito deve lembrar agora e mais tarde, quase ao final do teste completo. A leitura deve ser das cinco palavras de uma vez, de forma pausada, e não uma por vez para que o sujeito repita uma a uma. Quando o examinador termina a leitura das cinco palavras é solicitado ao sujeito que as repita, em uma primeira tentativa. Não importa a ordem que o sujeito disser as palavras, e cada uma que dizer de forma correta, deve ser anotado no instrumento. As palavras da versão brasileira são ROSTO-VELUDO-IGREJA-MARGARIDA-VERMELHO. Independente do resultado na primeira tentativa, o examinador deve ler novamente a lista das cinco palavras e solicitar ao sujeito que as repita, considerando esta a segunda tentativa. Da mesma forma, as respostas corretas devem ser anotadas no instrumento. Não são atribuídos pontos nas duas tentativas pois trata-se de palavras que devem ser lembradas ao final do teste, considerando o teste de memória.

Atenção especial ao pronunciar a palavra ROSTO, pois a forma com que o avaliador pronuncia, o sujeito pode confundir a palavra ROSTO por ROXO, interferindo no teste: Esta atenção deve aumentar se o sujeito apresentar diminuição da acuidade auditiva. Fale pausadamente de forma silabada para ajudar na compreensão.

- Atenção que consiste em:
 - (1) repetição pelo sujeito logo após ouvir o examinador falar uma sequência de cinco números em ordem direta, mas não sequencial, nesta versão os números são 2-1-8-5-4, atribui-se um ponto se acertar todos os números na ordem direta;
 - (2) repetição pelo sujeito logo após ouvir o examinador falar uma sequência três números em ordem direta porém o sujeito deve repetir em ordem inversa. Nesta versão os números são 7-4-2 e o sujeito deve responder 2-4-7, atribui-se um ponto se acertar todos os números na ordem indireta;
 - (3) vigilância que consiste no examinador ler uma sequência de letras, e toda vez que o examinador pronunciar a letra “A”, o sujeito deve bater

a mão uma vez, caso seja uma letra diferente, o sujeito não deve bater a mão. A sequência possui 29 letras e nesta versão está da seguinte maneira F-B-A-C-M-N-A-A-J-K-L-B-A-F-A-K-D-E-A-A-A-J-A-M-O-F-A-A-B, atribui-se um ponto se bater a mão apenas na letra “A” todas as vezes que for pronunciada porém é permitido ter um erro, que pode ser não bater em uma letra “A” pronunciada ou bater a mão em uma letra que não seja “A”;

- (4) Sete seriado, ou subtração em sequência de sete, que consiste no examinador solicitar ao sujeito que subtraía 7 de 100 e continue até subtrair cinco vezes o número 7 do resultado anterior. Assim, o examinador pergunta “Quanto é $100 - 7$, o sujeito deve responder 93 e seguir subtraindo sete resultando em 86, depois 79, depois 72 e por fim 65. Este item é pontuado da seguinte forma: nenhum ponto se todas as subtrações forem incorretas, um ponto para uma subtração correta, dois pontos para duas ou três subtrações corretas, e 3 pontos se o sujeito acertar de quatro ou as cinco subtrações. É considerado válido a subtração correta subsequente a um ou mais resultados incorretos anteriores, ou seja, se o sujeito fizer a primeira subtração correta, errar a segunda e seguir até a quinta corretamente, pode considerar quatro subtrações corretas resultando em três pontos. Neste exemplo a sequência ficaria: 93-85(um erro)-78-71-64.
- Linguagem que envolve:
 - (1) a replicação de duas sentenças em que o examinador orienta o sujeito a repetir a sentença imediatamente e exatamente como ele disser. As sentenças são “Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.” e “O gato sempre se esconde debaixo do sofá quando o cachorro está na sala.”, um ponto é atribuído a cada sentença repetida corretamente, sem omitir ou adicionar nenhuma palavra; e
 - (2) fluência verbal ao solicitar que o sujeito diga o maior número de palavras que comecem com a letra “F” durante um minuto. Oriente o sujeito que não serão aceitos nomes próprios, dê exemplos com outra letra como Bia e Bauru, ou palavras que tem o mesmo sufixo, como por exemplo, feliz, felicidade, felicíssimo, porém novamente dê exemplos

em outra letra para não indicar palavras a serem ditas no teste. Registre no verso a quantidade de palavras válidas e atribua um ponto se o sujeito conseguir gerar onze ou mais palavras em 60 segundos.

- **Abstração:** o examinador deve pedir ao sujeito que explique o quê cada par de palavras tem em comum. O examinador dará um exemplo para teste e este, nesta versão, é o que tem em comum banana e laranja. O sujeito pode responder de forma concreta, como “tem casca”. Se isso acontecer, o examinador, deve novamente perguntar ao sujeito e independente da resposta, correta ou não, o examinador afirma é são frutas e segue para o teste. Após treino, o examinador pergunta o que tem em comum entre trem e bicicleta, aguarda a resposta do sujeito e pergunta o que tem em comum entre relógio e régua. As respostas para trem-bicicleta devem ser do tipo “meio de transporte” ou “meios de viajar” ou “posso andar em ambos” e variações similares, não sendo aceita a resposta “tem rodas”. As respostas para relógio-réguas devem ser do tipo “instrumentos de medida” ou “para medir” ou variações similares, não sendo aceita resposta “tem números”.
- **Evocação tardia** refere-se àquelas cinco palavras que foram lidas no início do teste e não pontuadas. O examinador lembra o sujeito que disse cinco palavras que no início do teste e pede para que ele repita as cinco palavras. Faça uma marca positiva, tipo “check”, em cada palavra que o sujeito lembrar corretamente e sem nenhuma pista, e atribua um ponto para cada palavra. No teste é opcional o examinador continuar a evocação com pistas e múltipla escolha, sem atribuição de pontos, porém considera-se importante a continuidade tanto para o examinador que terá informações adicionais, quanto para o sujeito na percepção da sua memória. A pista de múltipla escolha pode ser dada apenas ao sujeito que não lembrou da palavra com pistas. O instrumento de orientação do MoCA sugere as seguintes pistas e múltipla escolha para cada palavra:
 - ROSTO: parte do corpo (pista) e nariz, rosto, mão (múltipla escolha);
 - VELUDO: tipo de tecido (pista) e jeans, algodão, veludo (múltipla escolha);
 - IGREJA: tipo de construção (pista) e jeans, escola, hospital (múltipla escolha);

- MARGARIDA: tipo de flor (pista) e rosa, margarida, tulipa (múltipla escolha);
- VERMELHO: uma cor (pista) e vermelho, verde, azul (múltipla escolha).
 - Orientação consiste no sujeito dizer ao examinador a data de hoje. Caso o sujeito não dê a informação completa e correta, o examinador deve solicitar o ano, o mês, o dia numérico e incluir o dia da semana. Após isto, o examinador deve perguntar o nome do lugar e a cidade onde estão. Um ponto é atribuído a cada resposta correta resultando em seis pontos.

A pontuação total deste instrumento varia entre 0 e 30 pontos, sendo o comprometimento cognitivo inversamente proporcional à pontuação, ou seja, quanto maior a pontuação, menor pode ser o comprometimento. Ao participante com escolaridade menor ou igual a 12 anos, foi acrescido um ponto na pontuação final, conforme orientação do teste.

A aplicação do MoCA foi realizada em forma de entrevista, com tempo de duração aproximado de 15 a 20 minutos, e dependendo do comprometimento cognitivo do participante, esse tempo pode ter sido maior. O teste foi realizado em sala privativa estando presente apenas o participante da pesquisa e um avaliador devidamente capacitado.

3.1.4.2 Variável de exposição – intervenção

A intervenção deste estudo foi a participação na OL, realizada na UNISUL (Unidade Pedra Branca, Campus Grande Florianópolis, no município de Palhoça/SC), em laboratório de informática contendo computadores de mesa conectados à internet. A OL foi realizada durante três meses, duas vezes por semana, com duração de duas horas. A frequência dos participantes foi verificada a cada encontro, sendo considerado participante, para análise final do estudo, àquele que frequentou no mínimo 50% dos encontros propostos. Esta variável foi analisada de forma dicotômica (sim e não), sendo “sim” designado ao grupo de intervenção (GI) e “não” o grupo controle (GC).

3.1.4.3 Variáveis de ajuste

As variáveis de ajuste analisadas como possíveis confundidores foram:

- Idade: coletada em forma de entrevista, a partir da informação do paciente quanto à data de nascimento, e calculada, em anos completos, na data de realização da coleta. A idade foi analisada de forma numérica discreta, com variação entre 45 e 79 anos.
- Sexo: coletado por observação do pesquisador e será analisado de forma dicotômica (feminino, masculino).
- Escolaridade: coletada em forma de entrevista, durante o MoCA (informação de cabeçalho do instrumento), solicitado ao indivíduo a quantidade de anos de estudo que conseguiu completar sem escola formal, ao longo da sua vida. A variável foi analisada de forma numérica discreta, variando de 0 ao máximo da amostra.

Todas as variáveis deste estudo estão descritas no Quadro 1 indicando o tipo de variável, a forma de coleta e análise com unidade de medida.

Quadro 1: Variáveis do estudo de intervenção com a Oficina da Lembrança.

Variável	Tipo	Forma de coleta	Forma de análise
BDNF, S100 β e NSE	Desfechos primário	Coleta de sangue para análise em nível sérico. Amostra centrifugada e aliqotada para análise por ELISA com kit comercial para humanos.	Valores brutos analisados como variável contínua ou variação pós intervenção (subtração dos valores basais ao valor pós intervenção), analisados como variável numérica contínua, variando de 0 ao máximo da amostra. Unidade de medida: pg/ml

Estado Cognitivo	Desfecho secundário	Utilização da Avaliação Cognitiva de Montreal (<i>Montreal Cognitive Assessment – MoCA</i>) Instrumento aplicado em forma de entrevista, em sala privativa com apenas um avaliador e um participante.	Analisado como variável numérica contínua, variando de 0 a 30. Unidade de medida: pontos
Participação na Oficina da Lembrança (OL)	Exposição	Frequência diária em cada atividade da OL.	Analisada de duas formas: como variável dicotômica diferenciando GI (Sim=1) e GC (Não=0) e como variável contínua pela porcentagem de participação a partir do total de atividade oferecida nos 3 meses e a participação efetiva do indivíduo, variando de 0 a 100%.
Idade	Controle	Coletada a partir da coleta de dados em forma de entrevista, calculada a partir da data de nascimento e idade, em anos completos, no dia da coleta.	Analisada como variável numérica discreta, variando de 45 a 79 anos.
Sexo	Controle	Coletada por meio de entrevista pela observação do avaliador.	Analisada de forma dicotômica, sendo feminino e masculino.
Escolaridade	Controle	Coletada em forma de entrevista, com preenchimento do cabeçalho do MoCA, solicitando ao indivíduo a quantidade de anos de estudo completos, em escola formal.	Analisada de forma numérica discreta, variando de 0 ao máximo da amostra

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

3.1.5 Procedimentos de avaliação

Os indivíduos foram então convidados a participar de uma reunião para explicação da proposta da pesquisa, o GI na sala reservada no Unidade Pedra Branca, da UNISUL, próximo

ao laboratório de informática onde foi realizada a intervenção e o GC em sala reservada no Ambulatório da Memória. Após aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os indivíduos foram agendados para realizar os testes pré intervenção.

Ambos os grupos passaram pela avaliação com coleta de dados e coleta de sangue, uma semana antes e uma semana depois de 3 meses de intervenção, prazo estipulado da OL. Assim, a avaliação foi realizada em dois momentos distintos: um dia para coleta dos dados por meio de entrevista utilizando uma ficha composta para o estudo com dados pessoais (nome completo, data de nascimento, sexo), dados de contato (telefones disponibilizados) e MoCA que continha a escolaridade no cabeçalho. Um outro dia agendado exclusivamente para a coleta de sangue, sendo orientados a comparecerem nos mesmos locais da avaliação para coleta dos dados, sendo guiados até a sala apropriada para coleta de sangue.

3.1.5.1 Coleta do material biológico

Para a coleta do material biológico, os participantes foram guiados até o Laboratório de Práticas do Curso de Enfermagem, Unidade Pedra Branca da UNISUL, ou na sala de procedimentos do AME, próxima do Ambulatório de Memória. Os indivíduos compareceram no horário previamente informado, no período matutino, em jejum de 8 horas.

Após a coleta de 5ml de sangue por indivíduo, em tubos contendo gel de separação, estes tubos eram identificados numericamente de acordo com a ordem de chegada do indivíduo. Assim, os tubos com material biológico foram centrifugados, de oito em oito unidades por centrifugação não refrigerada, a 7000rpm por 10 minutos a fim de separar o soro pela decantação das hemácias. Após a centrifugação, o soro separado foi pipetado e dividido em três a cinco ependorfes, pequenos tubos plásticos, de 0,5ml devidamente identificados na sua tampa com caneta permanente, a partir de uma tabela com o nome do indivíduo e respectivo número correspondente no momento da coleta. Os ependorfes foram organizados em caixas próprias com separadores, devidamente identificados de acordo com o grupo a que pertencem (GI ou GC), data da coleta indicando pré ou pós intervenção e identificação nominal da pesquisadora principal do estudo. As caixas foram armazenadas em freezer específico, mantido a 80° negativos, no LANEX/UNISUL para posterior análise.

3.1.6 Intervenção

Após a realização dos testes, o GI foi submetido a intervenção com a Oficina da Lembrança, método de estimulação cognitiva com uso de computadores (KRUG et al., 2015) e o GC foi orientado a realizar exercícios para memória como palavras cruzadas 2 vezes por semana, ambos por um período de 20 semanas, aproximadamente, três meses. Durante estes três, os participantes não foram contactados ou acompanhados pois seguiu-se a prática do dia a dia do Ambulatório da Memória quanto ao retorno mínimo após intervenção clínica para CCL, a fim de que se pudesse observar alguma alteração.

Cada atividade da Oficina foi realizada por um período de, aproximadamente, 2 horas subdividido em: 20-30 minutos de atividade no computador, 20-30 minutos de exercícios, 20-30 minutos de atividade no computador e 20-30 minutos de troca de experiências em forma de roda de conversa. Cada etapa teve no mínimo 20 minutos e no máximo 30 minutos, totalizando, no máximo, 2 horas (Figura 1). A atividade do computador seguiu a metodologia acima descrita por níveis de complexidade e dificuldade, específica da metodologia (Figura 2). A atividade física era realizada em ambiente aberto e consistia em uma caminhada até este ambiente por 5-10 minutos, exercícios de alongamento, equilíbrio e coordenação em grupo, de forma variada, por 10-15 minutos, e o retorno à sala de informática, em forma de caminhada somando-se mais 5-10 minutos. Alguns idosos com dificuldade na marcha, eram orientados a sair da sala de informática e ficar sentados ou realizar apenas os exercícios de alongamento e equilíbrio com um dos monitores. A troca de experiência em forma de roda de conversa consiste em um tempo em que os idosos e todos presentes da equipe relatam sua percepção da atividade realizada no dia respectivo. Todos os relatos foram descritos manualmente em um formulário impresso ou transcrito diretamente em planilha eletrônica.

A metodologia foi realizada em grupos cooperativos intergeracionais. A intergeracionalidade entre estudantes, professores e idosos torna a OL um processo de promoção da autonomia sustentável na relação da Universidade e Comunidade. A equipe foi composta pelo coordenadora do projeto, pesquisadora principal deste estudo, monitores, sendo 1 monitor para cada 3-4 participantes, e observador. A equipe teve um ambiente comum para trocar informações e materiais das oficinas durante todo o período, localizado na UNISUL (Campus Grande Florianópolis, Unidade Pedra Branca, bloco J, sala 107).

3.1.7 Análise dos biomarcadores

Após realizada a intervenção, foram agendadas datas com a profissional do LANEX/UNISUL, devidamente capacitada, para análise das amostras armazenadas. Inicialmente, cada kit comercial de cada biomarcador foi preparado, conforme orientações contidas no manual respectivo. Os kits utilizados neste estudo foram: DuoSet ELISA Human BDNF (número do catálogo: DY248 com 15 placas), DuoSet ELISA Human S100 β (número do catálogo: DY1820-05 com 5 placas) e DuoSet ELISA Human Enolase2/Neuron-specific Enolase (número do catálogo: DY5169-05 com 5 placas), todos da marca R&D Systems.

As análises das amostras foram realizadas em datas específicas, sendo analisado uma placa de cada biomarcador por data, contendo amostras pré e pós do mesmo participante, a fim de evitar possíveis diferenças de análise. A análise das amostras é realizada pelo método ELISA, conforme indicação de cada kit comercial adquirido. O método ELISA (do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) consiste em um método de quantificação de anticorpos por meio de poços revestidos com antígeno incubados com antissoro, seguido de uma preparação de anti-imunoglobulina marcada com enzima. A enzima que permanece nos poços após a lavagem fornece uma medida da quantidade de anticorpos específicos, de acordo com cada biomarcador (ENGVALL; PERLMANN, 1972).

Cada medida foi transcrita em valores numéricos por meio de um espectrofotômetro de placa (Perlong DNM-9602, Perlong Medical Equipment Co., Nanjing, China) e os dados gerados são gravados em arquivo txt, posteriormente organizados em planilha eletrônica para cálculo da quantidade referida de cada biomarcador, a partir das informações contidas no manual de cada kit. Desta forma, os dados obtidos foram compartilhados com a pesquisadora principal para organização dos dados.

A preparação dos kits, análise das amostras e cálculo dos valores obtidos foram realizadas por uma profissional capacitada pertencente ao LANEX, e acompanhada pela pesquisadora principal em todo tempo.

Desde a coleta de sangue até a análise do material biológico foram seguidas as normas da Resolução 441/2011 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta sobre coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano.

3.1.8 Análise dos dados

Inicialmente foi realizada a verificação da normalidade dos dados a partir da análise descritiva das variáveis numéricas contínuas e teste de normalidade Shapiro Wilk, considerando $p > 0,05$ para normalidade dos dados. Em seguida foi realizada a análise inferencial da associação entre as variáveis, utilizando o teste t de Student para amostras pareadas, analisado por grupo GI e GC. Após análise pareada, foi realizada regressão linear múltipla considerando o desfecho primário, a variabilidade dos biomarcadores antes e depois da intervenção, e a participação ou não da OL como variável de exposição, de forma dicotômica. O desfecho secundário foi a variabilidade do MOCA antes e depois da intervenção. A variabilidade foi calculada como diferença absoluta e diferença relativa em percentual. Também foi realizada a regressão com o desfecho secundário, estado cognitivo, e a mesma exposição.

Como nos estudos de intervenção, os dados devem ser obtidos em, pelo menos dois momentos, basal e pós intervenção, também foi realizada a análise por meio das Equações de Estimativas Generalizadas (*General Equation Estimate* - GEE), estatística utilizada em estudos longitudinais com duas ou mais observações. Foram calculados os coeficientes brutos e ajustados e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Esta análise considera a estrutura de correlações intra-grupo não estruturada e é considerado um estimador de variância robusta em estudos longitudinais.

Todas as alterações foram consideradas significativas ao nível de significância inferior a 5%, ou seja, $p < 0,05$ e intervalo de confiança 95% (IC95%). Os softwares utilizados foram: Microsoft Excel versão Office 365 para registro dos dados de cada variável e organização de dados, e Software Estatístico IBM/Stata, versão 13.0, para análise dos dados.

3.1.9 Financiamento

Os materiais utilizados para análise dos biomarcadores foram obtidos por meio do projeto “A influência da reabilitação cognitiva no processo de degeneração neurobiológica em adultos idosos residentes na Palhoça/SC” aprovado no Edital de CHAMADA PÚBLICA

FAPESC 09/2015 – APOIO A GRUPOS DE PESQUISA DAS INSTITUIÇÕES DO SISTEMA ACADEMICO, sob o número de registro do projeto 2016TR2259.

3.1.10 Aspectos éticos e de registro

O Ensaio Clínico Randomizado (ECR) foi submetido ao CEP/UNISUL, Universidade a qual o fomento para realização do projeto foi vinculado, e aprovado com número do parecer 3.274.302. O estudo foi registrado inicialmente na Plataforma da OMS para obtenção do Universal Trial Number (UTN), número U1111-1195-2642, e posteriormente registrado na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), número RBR-38x66.

3.2 MÉTODOS DO ARTIGO 2 SOBRE O EFEITO DA VITAMINA D NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE BDNF EM IDOSOS DO ESTUDO EPIFLORIPA

Para responder ao objetivo de analisar o efeito da vitamina D nas concentrações séricas do BDNF, mediada pela cognição, em idosos do EpiFloripa, foram utilizados dados da Onda 2 do estudo EpiFloripa Idoso.

3.2.1 Caracterização do estudo

Estudo transversal aninhado numa coorte de base populacional, Estudo EpiFloripa Idoso, que inclui, na sua linha de base, indivíduos com 60 anos ou mais, residente na zona urbana do município de Florianópolis/SC, com objetivo de investigar condições de saúde física e mental, comportamentos relacionados à saúde, características demográficas e socioeconômicas e percepção do ambiente da população alvo.

Para o presente estudo foram utilizados dados da Onda 2 do seguimento EpiFloripa Idoso de Florianópolis/SC, Brasil, 2013/2014 composto por dois projetos: “Condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013” e “Perfil lipídico, marcadores inflamatórios, composição corporal, condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013”.

3.2.1.1 *Caracterização de Florianópolis e as políticas públicas para idosos*

O município de Florianópolis é a capital do Estado de Santa Catarina e está localizada na região litoral, centro-leste do estado. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDHM) de Florianópolis é classificado como muito alto (0,847), pelo Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil e as dimensões que mais contribuíram para esta classificação do município foram a Longevidade (índice de 0,843) com esperança de vida ao nascer de 77,35 anos, e a Educação (0,800) com 80,03% da população com 18 anos ou mais com ensino fundamental completo, classificando a capital na 3ª posição dentre os 5.565 municípios brasileiros, segundo IDHM. De

2000 a 2010, a taxa de envelhecimento de Florianópolis, razão entre a população de 65 anos ou mais em relação à população total, passou de 5,6% a 7,5% (IPEA, 2010).

Dentre as políticas públicas para a população idosa, o Estado de Santa Catarina aderiu ao Programa Estratégia Brasil Amigo da Pessoa Idosa (EBAPI), em 2018, cujo objetivo é fortalecer as estratégias para o envelhecimento ativo, saudável e sustentável por meio da integração de políticas públicas voltadas ao idoso, a fim de garantir a máxima efetivação do Estatuto do Idoso, alinhado aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Em 2019, o Ministério da Cidadania através da Secretaria Especial do Desenvolvimento Social cria o Mapeamento de Boas Práticas, com apoio técnico da Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura (Unesco), com o objetivo de conhecer e divulgar boas práticas em ações voltadas para a promoção da melhoria da qualidade de vida da população idosa, dos municípios que aderiram à EPABI. Florianópolis está entre os 9 municípios que aderiram ao EBAPI no Estado de Santa Catarina (BRASIL. MINISTÉRIO DA CIDADANIA, 2018).

A partir da adesão à EBAPI, a Secretaria Especial do Esporte lança o Programa Vida Saudável que tem como objetivo incentivar a prática de atividade física na população idosa. Os municípios selecionados receberão kits de prática esportiva, que incluem itens de ginástica, como tapetes e cordas, até jogos como xadrez e dama, que auxiliam no exercício cerebral e cognitivo das pessoas com mais de 60 anos. Florianópolis está entre os 9 municípios contemplados no Estado de Santa Catarina (BRASIL. MINISTÉRIO DA CIDADANIA, 2018).

As políticas públicas municipais direcionadas à saúde do idoso em Florianópolis são desenvolvidas pela Secretaria Municipal da Saúde por meio do Capital Idoso. Alguns instrumentos foram criados com o objetivo de fornecer subsídios para a assistência e acompanhamento da Saúde da Pessoa Idosa: Caderneta de Saúde da Pessoa Idosa, Protocolo de Atenção em Saúde do Idoso, Violência contra a Pessoa Idosa, Tarifa Social de Energia Elétrica para Usuário de Oxigenoterapia Domiciliar. Além disso, a Secretaria mantém contato com as ILPI, por meio do Conselho Municipal do Idoso, que mantém vigilância juntamente com o Ministério Público. O acompanhamento dos idosos residentes nas ILPI é realizado pelos profissionais da Equipe de Saúde da Família – ESF e Agentes Comunitário de Saúde – ACS, por meio do cadastro dos idosos na manutenção do esquema vacinal e vigilância às questões de violência.

Considera-se assim, que o município apresenta políticas públicas voltadas para a população idosa e está alerta às estratégias de governo estadual e federal, podendo justificar sua posição quanto ao IDHM.

3.2.2 Equipe, instrumento de coleta e logística de trabalho em campo

3.2.2.1 Equipe

O estudo EpiFloripa Idoso foi desenvolvido por pesquisadores e estudantes de mestrado e doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e também outros pesquisadores dos Programas de Pós-Graduação em Educação Física e Nutrição da mesma instituição.

A coordenadora do projeto Professora Eleonora d'Orsi é professora do Departamento de Saúde Pública da UFSC e conta com apoio de professores do próprio Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, do Departamento de Saúde Pública e de outros programas envolvidos citados acima.

Os estudantes de mestrado e doutorado envolvidos no estudo atuaram como supervisores e tinham as seguintes atividades:

- Supervisão direta dos entrevistadores com apoio de outro supervisor para análise das inconsistências e controle de qualidade. A atribuição desta equipe era de realizar reunião com seu respectivo entrevistador para discussão de dúvidas, com periodicidade semanal ou contínua pela forma de contato escolhida por ambos, agendar o dia para descarregamento das entrevistas e análise de inconsistência juntamente com outro supervisor de apoio, revisar as fichas de perdas, das recusas e dos diários de campo, fornecimento de material, discussão e resolução das dúvidas e dificuldades e acompanhar os entrevistadores em setores e domicílios com dificuldade de acesso.
- Equipe de seleção e treinamento dos entrevistadores responsável pela elaboração e atualização do Manual de orientações, divulgação da abertura de seleção dos entrevistadores, organização do treinamento até a seleção final dos entrevistadores aprovados para ir a campo.

- Equipe de amostragem responsável por fornecer a listagem de idosos para realização das entrevistas mantendo a distribuição estratificada entre os setores censitários.
- Equipe de divulgação que envolveu bolsistas de iniciação científica para auxiliar na área de tecnologia da informação com a função de construir e manter atualizada a página virtual do projeto, atualmente hospedada no endereço <http://EpiFloripaidoso.paginas.ufsc.br>.

Alguns estudantes atuaram também juntamente com a coordenadora na organização do estudo quanto à seleção da amostra, controle dos materiais e controle financeiro do projeto.

Os entrevistadores foram contratados após seleção e treinamento realizado pelos supervisores. O pagamento era realizado por entrevista concluída após verificação do supervisor e pagas mensalmente de acordo com formulário próprio.

3.2.2.2 *Instrumento de coleta*

O instrumento de coleta de dados foi construído pela equipe do projeto pertencente a cada Onda do estudo e este era composto por instrumentos de avaliação, validados para português-Brasil, de acordo com o objetivo e interesse de pesquisa de cada pós-graduando envolvido no estudo, seja da Pós-graduação em Saúde Coletiva, Educação Física ou Nutrição da UFSC. O período de elaboração do primeiro instrumento de coleta, utilizado na linha de base em 2009, foi de março a agosto do mesmo ano.

O primeiro instrumento de coleta questionário foi estruturado com 276 questões subdivididas em 15 blocos, sendo estes: (1) Identificação, (2) Bloco geral, (3) Saúde mental, (4) Estado de humor, (5) Funcionalidade global, (6) Quedas, (7) Identificação de morbidades, (8) Uso dos serviços de saúde, (9) Saúde da mulher, (10) Saúde bucal, (11) Alimentação, (12) Atividade física, (13) Ambiente, (14) Medicamentos, (15) Violência. As medidas diretas foram pressão arterial verificada em dois momentos da entrevista, peso, altura e circunferência abdominal.

O instrumento reformulado para a Onda 2, 2013/2014, foi composto por 655 questões, subdivididos em 14 blocos de questões, sendo estes: (1) Identificação, (2) Bloco geral, (3) Saúde mental, (4) Saúde e hábitos de vida, (5) Funcionalidade global, (6) Quedas, (7) Atividade

física de lazer, recreação, exercício e esporte, (8) Morbidade, (9) Serviços de saúde, (10) Medicamentos, (11) Alimentação, (12) Saúde bucal, (13) Discriminação, (14) Violência e foram repetidas as medidas de pressão arterial, peso e altura.

Todos os instrumentos utilizados nas referidas ondas do estudo estão disponíveis no endereço <http://EpiFloripaidoso.paginas.ufsc.br> > acesse o menu “Documentos” > Selecione o inquérito desejado e acesse o “Questionário de entrevista”. Neste ambiente virtual encontra-se também o “Manual do entrevistador”, “Termo de Consentimento Livre Esclarecido” do estudo e cópia do documento de “Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos”.

3.2.2.3 *Seleção e treinamento dos entrevistadores*

A seleção e treinamento dos entrevistadores foram organizados pela coordenadora do projeto com auxílio dos supervisores do estudo. Foi elaborado um manual contendo informações, passo a passo, relativos à metodologia e aos instrumentos da coleta para acompanhamento durante o treinamento presencial e futuras consultas em campo, se necessário. O treinamento consistiu em duas etapas:

- (1) Etapa expositiva: os entrevistadores foram reunidos em uma sala de aula no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFSC e a equipe do projeto se organizou para explanação expositiva sobre o objetivo do projeto, detalhes sobre a carga horária expositiva potencialmente exigida e remuneração por entrevista. Também foram lidas todas as questões, subdivididas por bloco, do instrumento a ser utilizado em campo. Para cada bloco foi designado um supervisor com maior experiência naquele constructo, acompanhado pela coordenadora do projeto. Essa etapa teve como objetivo preparar os entrevistadores para melhor abordagem do idoso no domicílio bem como estratégias da realização da entrevista com familiares próximos. A etapa expositiva teve duração aproximada de 15 horas finalizando com uma prova teórica constando questões objetivas que contemplavam o conteúdo abordado nesta fase. Os entrevistadores pré-selecionados atingiram nota mínima de 7,0 (sete) pontos.
- (2) Etapa prática: os entrevistadores pré-selecionados foram convocados a participar do treinamento de medidas de estatura, circunferência da cintura. Cada

entrevistador avaliou de cinco a dez indivíduos de diferentes biotipos. As medidas foram comparadas com um padrão, designado pela coordenadora do projeto que indicou um supervisor com experiência prática nas referidas medidas. O cálculo de erro técnico foi realizado intra e interavaliadores. Os entrevistadores selecionados foram convidados para a próxima etapa.

- (3) Etapa de treinamento no netbook e uso do software programado com as questões do instrumento de coleta: cada entrevistador teve um netbook individual para manuseio do software enquanto os supervisores designados para esta etapa repassavam as instruções sobre os cuidados do preenchimento, procedimentos para armazenamento de dados utilizando os comandos salvar e exportar, bem como tiveram exemplos de situações referentes às dificuldades possíveis e soluções aplicáveis, como caso o netbook não funcione ou tenha problemas durante a entrevista, esta deve ser realizada na cópia impressa que compõe o kit do entrevistador. Nesta etapa também foi discutida a disponibilidade de horário para realização das entrevistas tendo em vista o número de idosos a serem entrevistados para alcançar o número definido na amostra.
- (4) Etapa de entrevista supervisionada: esta etapa consiste na entrevista de um idoso aleatório, não participante da amostra do estudo, realizada pelo entrevistador acompanhado do supervisor que, apenas se pronunciava quando havia dúvidas ou procedimentos a serem corrigidos. Antes de realizar a entrevista, o supervisor entregava e conferia os materiais do kit do entrevistador que continha: netbook com cabo de alimentação de energia, cópia impressa do manual de orientações, cópia impressa do instrumento de coleta, cópia impressa da ficha de perdas, recusas e diários de campo, fita métrica, balança portátil, aparelho de pressão digital, caneta, crachá com nome do entrevistador e nome do projeto, com as devidas logomarcas, e colete para auxiliar na identificação dos entrevistadores no estudo. Após a entrevista supervisionada, o entrevistador e supervisor finalizavam a etapa com a exportação dos dados da entrevista, esclarecimento de dúvidas referentes aos aspectos operacionais do estudo que possam ter surgido durante a entrevista bem como explicação do processo de validação dos dados coletados, para controle de qualidade.

Com base nesta etapa de entrevista piloto foi possível realizar adequações do programa e que continha o instrumento de coleta e seu respectivo formato, a fim de facilitar a compreensão e reduzir o tempo da entrevista.

Finalizando as etapas de treinamento dos entrevistadores foi dado início à coleta dos dados. Os procedimentos de seleção e treinamento dos entrevistadores resultou numa metodologia aplicada nas três ondas do estudo, realizadas até o momento.

3.2.2.4 Análise de inconsistências dos dados

Após coleta, a consistência dos dados foi verificada pelo supervisor juntamente com o respectivo entrevistador, com periodicidade semanal, por meio da frequência simples dos dados e comparando-se ao esperado. As respostas incongruentes encontradas foram modificadas no banco de dados. Essa verificação também foi realizada pela supervisora geral do estudo e assim obteve-se o banco final da pesquisa.

3.2.2.5 Controle de qualidade da entrevista

O controle de qualidade foi realizado por meio da aplicação, por telefone, de questionário reduzido em 10% dos participantes sorteados aleatoriamente pelo supervisor. Por este controle buscou-se verificar possíveis erros nas respostas, respostas falsas, concordância das respostas e a qualidade da aplicação da entrevista incluindo a postura do entrevistador em relação aos idosos e familiares, se presente. O objetivo deste controle foi garantir que as entrevistas estivessem sendo aplicadas na íntegra e de forma adequada para assegurar a confiabilidade do estudo. Após aplicação do controle de qualidade, foi realizado cálculo de reprodutibilidade de algumas questões. Os valores de kappa obtidos, na linha da base e na onda 2, revelaram reprodutibilidade boa a excelente na maioria das questões e apenas em algumas, de forma satisfatória (kappa da linha de base entre 0,6 a 0,9 e seguimento entre 0,5 a 0,9). Os cálculos foram realizados pela coordenadora e supervisora geral da pesquisa.

3.2.2.6 Apoio técnico

Semanalmente foram realizadas reuniões com a coordenadora do projeto e supervisores para atualização das informações, resolução de possíveis problemas em campo e relato do andamento da coleta. As reuniões objetivaram a resolução das dificuldades e replicação das mesmas de forma rápida e homogênea entre todos da equipe do estudo.

3.2.3 Seleção e amostra

3.2.3.1 Primeira Onda – EpiFloripa 2009/2010: Linha de base

O processo de seleção da amostra do estudo EpiFloripa 2009/2010 foi realizado por conglomerados em dois estágios, sendo a unidade do primeiro estágio os setores censitários e do segundo estágio, os domicílios. A partir da consulta dos dados do Censo 2010, verificou-se que o município era composto por 460 setores censitários sendo 429 urbanos, 28 rurais, 2 urbanos isolados e 1 extensão urbano-favela. Foram considerados elegíveis, 429 setores censitários, urbanos, sendo excluído destes 9 por não serem domiciliados. Os 420 setores foram estratificados em ordem crescente de renda familiar, pela renda média mensal do chefe de família, e sorteados sistematicamente 8 setores em cada decil de renda, totalizando 80 setores.

A partir da obtenção dos mapas dos setores censitários, a seleção foi realizada por domicílio, unidades de segundo estágio. Foi necessário realizar a atualização do número de domicílios, por meio de arrolamento que consistiu em percorrer cada um dos setores censitários sorteados com o auxílio dos mapas fornecidos pelo IBGE, imagens do Google Maps e Google Earth, para realizar a contagem dos domicílios habitados com registro dos endereços residenciais permanentemente ocupados. Nos setores de difícil acesso ou de potencial risco, o arrolamento foi acompanhado por Agentes Comunitários de Saúde da rede municipal de saúde de Florianópolis.

Como o número de domicílios por setor variou de 61 a 725, realizou-se o agrupamento dos setores com menos de 150 domicílios, quando geograficamente próximos, e dividiu-se os setores com mais de 500 domicílios, a fim de diminuir o coeficiente de variação por setor, de 52,7% (n = 80) para 35,2% (n = 83). Com o processo de agrupamento finalizado, o estudo foi

iniciado com 83 setores censitários para coleta de dados, compostos por 22.846 domicílios permanentemente ocupados.

Como a população idosa correspondia, aproximadamente, 11,0% da população e o número médio de moradores por domicílio em Florianópolis era de 3,1, segundo IBGE, estimou-se, portanto, que deveriam ser visitados cerca de 60 domicílios por setor censitário, para se encontrar os 20 idosos a partir da média de 102 pessoas na faixa de interesse do estudo por setor censitário. Por haver disponibilidade de recursos favorecendo maior variabilidade da amostra, estimou-se realizar 23 entrevistas por setor censitário, obtendo assim, 1911 idosos elegíveis para o estudo.

A coleta foi realizada no período de setembro de 2009 a junho de 2010 e compreendeu em 1702 idosos entrevistados, resultando em 89,2% de taxa de resposta (MARQUES, 2019; SCHNEIDER et al., 2017b). Foram consideradas perdas os idosos não localizados após quatro visitas em períodos diferentes e os impossibilitados por motivo de viagem ou internação hospitalar.

A estratégia de trabalhar com conglomerados por setor censitário mostrou-se efetiva, uma vez que cobriu toda a população em estudo, além de apresentar limites territoriais claros e bem definidos, com objetivos de composição amostral e de dados representativos em grande quantidade da população interna.

3.2.3.2 Segunda Onda – EpiFloripa 2013/2014: Seguimento

A segunda onda do estudo EpiFloripa Idoso ocorreu entre novembro de 2013 a outubro de 2014. Foram considerados elegíveis, os idosos entrevistados na linha de base, 1702 idosos. Porém após busca ativa, foram identificados 142 óbitos, tornando elegíveis 1560 idosos. Destes 538 idosos não foi possível prévia confirmação de participação. Ao longo da coleta foram identificados mais óbitos e ao fim da coleta, a amostra final foi composta por 1197 idosos, apresentando uma taxa de resposta de 70,3% com referência à Onda 1.

3.2.3.3 *Perdas e recusas referente às entrevistas da Onda 1 e Onda 2*

As perdas foram consideradas quando o idoso não era localizado em seu domicílio após quatro visitas, sendo duas destas no período matutino e uma noturna nos dias de semana, e outra realizada no final de semana além de contato por telefone. Os idosos que mudaram de município também foram consideradas perdas.

As recusas foram consideradas a partir do momento em que o idoso se negou a responder o questionário por opção própria.

3.2.3.4 *Segunda Onda – EpiFloripa 2013/2014: Exames*

Durante as entrevistas realizadas na Onda 2, os idosos foram convidados a participar da etapa seguinte do estudo, com realização de exames complementares que gerou o projeto “Perfil lipídico, marcadores inflamatórios, composição corporal, condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013”.

Os participantes que aceitaram participar, foram contatados, em de março a julho de 2014, por telefone, por duas pesquisadoras do estudo. As ligações obedeceram a ordem da sequência de realização das entrevistas e o agendamento foi realizado em três dias da semana, sendo doze idosos avaliados por dia.

No contato para agendamento, o idoso foi orientado a comparecer nas dependências no Hospital Universitário da UFSC, no período matutino, as 7:30h, em jejum de 8 horas, para início dos exames. Os idosos, assim que chegaram nas dependências da Universidade, foram guiados por um pesquisador da equipe do EpiFloripa Idoso, a uma sala para explicação desta etapa do estudo, assinar o termo de consentimento e assim que aceito e assinado, foi fornecido um crachá que continha a identificação nominal e etiquetas com os exames que seriam realizados. Após o término de cada exame, o avaliador retirava a etiqueta correspondente.

Inicialmente, foi realizada a coleta de sangue no Laboratório do Departamento do Curso de Nutrição da UFSC, devidamente apropriado para coleta de material biológico, onde foram extraídos 30 ml de sangue venoso periférico para análise em duas etapas. A primeira

etapa consistiu no encaminhamento de uma parte do sangue ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC para análise do perfil lipídico, a segunda etapa realizada ao mesmo tempo da primeira, consistiu na centrifugação do material restante, na velocidade de 3500rpm por 10 minutos. gerando seis amostras aliqüotadas de soro, armazenadas em temperatura de 80°C negativos, para posterior análise.

Para este estudo, dois biomarcadores serão utilizados: a concentração sérica dos biomarcadores BDNF e 25-Hidroxivitamina D – Vitamina D.

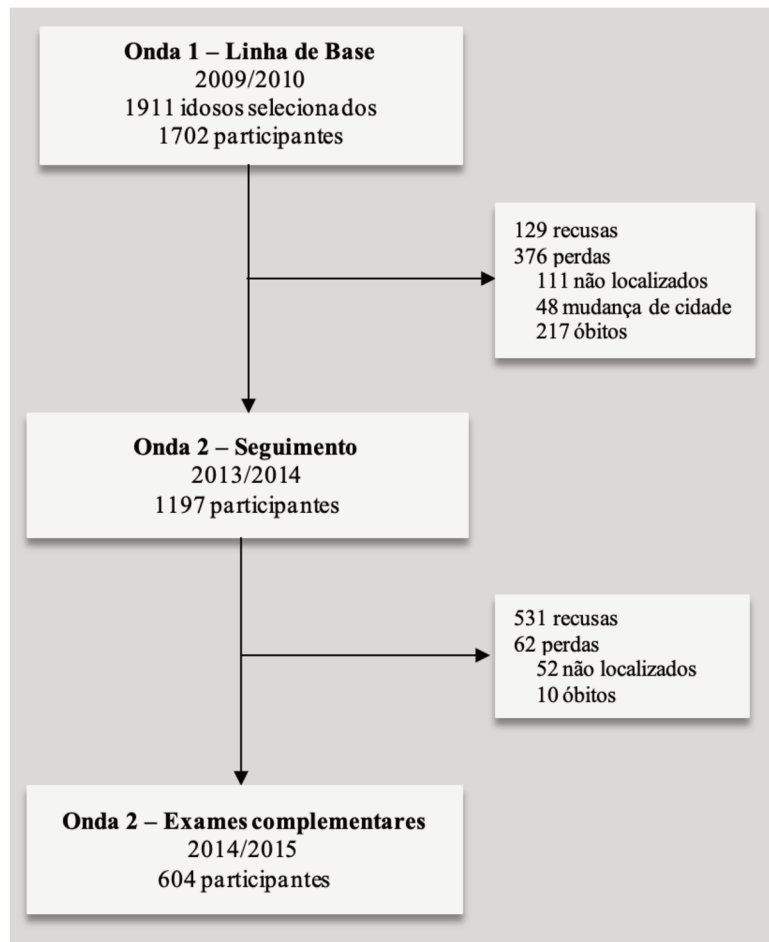
O kit comercial utilizado para análise foi o DuoSet Human BDNF (Catálogo nº DY248, marca R&D Systems). O biomarcador foi analisado pelo método ELISA, descrito anteriormente e as placas lidas no M5 SpectraMax (Empresa Molecular Devices). A Vitamina D foi analisada por quimiluminescência de micropartícula (Método Liaison) em Laboratório especializado externo à UFSC.

Após a coleta de sangue, os idosos foram para uma sala específica para o jejum e seguiram para os demais exames, não utilizados na presente estudo.

Dos 1197 idosos elegíveis para Exames Clínicos, 604 idosos compareceram para realizar os exames no período de março a novembro de 2014. Foram consideradas recusas os idosos que não foram localizados por contato telefônico por três tentativas, os que informaram por telefone a recusa em participar e os que não compareceram após o terceiro agendamento consecutivo.

Assim, a amostra deste estudo foi composta pelos idosos que responderam ao questionário do EpiFloripa Idoso, Onda 2, a partir da entrevista em domicílio, que aceitaram participar da coleta de exames no ano de 2014, realizaram a coleta do material biológico e tiveram análise sérica do nível de Vitamina D e do BDNF (Figura 4).

Figura 4: Ondas finalizadas do estudo EpiFloripa Idoso.



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

3.2.4 Variáveis do estudo

3.2.4.1 Variável desfecho

A variável desfecho foi o nível sérico do biomarcador BDNF, medido em pg/ml, A forma de análise do valor obtido seguiu a curva de regressão linear indicada no kit comercial utilizado e analisado por profissional capacitado. O nível sérico do BDNF foi analisado como variável numérica contínua.

3.2.4.2 *Variável de exposição*

A variável de exposição foi a concentração sérica da 25-Hidroxivitamina D, na unidade de medida ng/ml, A vitamina D foi analisada como variável numérica contínua e também categorizada segundo os valores de referência para deficiência (< 20,0ng/ml), insuficiência (entre 20,0 e 29,9ng/ml) e normal (> 30,0ng/ml) (HOLICK et al., 2011).

3.2.4.3 *Variável mediadora*

A variável mediadora foi o estado cognitivo avaliado pelo instrumento Mini Exame do Estado Mental (MEEM), inserido no instrumento de coleta da Onda 2, no Bloco de Saúde mental. A pontuação do instrumento pode variar entre zero e 30 pontos e sua classificação é dada pela escolaridade. Idosos são considerados com provável comprometimento cognitivo foram os que atingiram valores inferiores a 19 pontos (idosos sem escolaridade) e valores inferiores a 23 pontos (idosos com escolaridade formal) (ALMEIDA, 1998). A variável foi analisada de forma contínua e também dicotômica sendo considerado “sim” os que apresentaram comprometimento cognitivo e “não” os que não apresentaram comprometimento cognitivo.

3.2.4.4 *Variáveis de ajuste (confundimento)*

As variáveis de ajuste incluídas para fins de controle de efeitos de confusão foram: sexo, idade, Índice de Massa Corporal (IMC), Atividade física de lazer e escolaridade. A forma de coleta e análise das variáveis estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2: Variáveis do estudo transversal aninhado na coorte de base populacional, Estudo EpiFloripa, onda 2.

Variável	Tipo	Forma de coleta	Forma de análise
BDNF	Desfecho primário	Obtida pela coleta de sangue para análise em nível sérico. Amostra centrifugada e aliquoteada para análise por ELISA com kit comercial para humanos.	Valores brutos analisados como variável contínua ou variação pós intervenção (subtração dos valores basais ao valor pós intervenção), analisados como variável numérica contínua, variando de 0 ao máximo da amostra. Unidade de medida: pg/ml
Estado Cognitivo	Mediador	Obtida pela utilização do instrumento Mini Exame do Estado Mental. Instrumento aplicado em forma de entrevista em domicílio, parte do inquérito do Estudo EpiFloripa, onda 2.	Na análise descritiva foi analisada como variável dicotômica sendo os pontos de corte baseados na escolaridade: abaixo de 19 pontos para idosos sem escolaridade e abaixo de 23 pontos para idosos com escolaridade, foram considerados com comprometimento cognitivo (Sim=1) e os demais sem comprometimento cognitivo (Não=0) Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica discreta, variando de 0 a 30. Unidade de medida: pontos

Vitamina D (25-Hidroxitamina D)	Exposição	Obtida pela coleta de sangue para análise em nível sérico. Amostra centrifugada e aliqotada para análise por quimiluminescência de micropartícula, Método Liaison.	Na análise descritiva analisada de forma categórica de acordo com a <i>Endocrine Society</i> , deficiência (abaixo de 19ng/ml), insuficiência (entre 19 e 29 ng/ml) e valores indicados (acima de 30ng/ml). Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica contínua, variando de 0 ao máximo da amostra. Unidade de medida: ng/ml
Sexo	Controle	Coletada por meio de entrevista em domicílio, pela observação do avaliador.	Analisada de forma dicotômica, sendo feminino e masculino.
Idade	Controle	Coletada a partir da entrevista em domicílio dos idosos, calculada a partir da data de nascimento e idade, em anos completos, no dia da entrevista.	Analisada de forma categórica, sendo a amostra classificada em cinco categorias ordinais, sendo (1) 60 a 64 anos, (2) 65 a 69 anos, (3) 70 a 74 anos, (4) 75 a 79 anos e (5) 80 anos ou mais. Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica discreta, variando de 0 ao máximo da amostra.

Índice de Massa Corporal (IMC)	Controle	<p>Calculada com duas variáveis, peso e altura, coletadas por medida direta, durante a entrevista em domicílio. O peso foi coletado com balança portátil, medido em quilograma (kg). A altura foi medida com estadiômetro portátil, medido em centímetros (cm) e transformado em metro (m). O IMC foi obtido pelo cálculo do peso dividido pela altura ao quadrado.</p>	<p>Analisada de forma categórica, sendo a amostra classificada em quatro categorias ordinais, sendo baixo peso (menor que 18,5), peso indicado (entre 18,5 e 24,9), sobrepeso (entre 25,0 e 29,9) e obeso (30,0 ou mais).</p> <p>Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica contínua, variando de 0 ao máximo da amostra.</p> <p>Unidade de medida: kg/m^2</p>
Atividade física	Controle	<p>Obtida pela utilização do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Instrumento aplicado em forma de entrevista em domicílio, parte do inquérito do Estudo EpiFloripa, onda 2.</p>	<p>Analisada em duas categorias: insuficientemente ativo (menos de 150 minutos de atividade física semanal) e ativo fisicamente (150 minutos se atividade física semanal ou mais).</p> <p>Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica discreta, variando de 0 ao máximo da amostra.</p> <p>Unidade de medida: minutos</p>

Escolaridade	Controle	Coletada em forma de entrevista em domicílio, obtidas por meio do dos dados do EpiFloripa Idoso 2013/2014, Onda 2.	Analisada em anos completos distribuída em cinco categorias (1) sem escolaridade formal; (2) 1 a 4 anos; (3) 5 a 8 anos; (4) 9 a 11 anos; (5) 12 ou mais anos. Na análise por modelagem de equações estruturais foi analisada como variável numérica discreta, variando de 0 ao máximo da amostra.
--------------	----------	--	---

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

3.2.5 Análise dos dados do Estudo EpiFloripa

Antes de realizar a análise dos dados deste estudo, foi verificada a diferença entre as variáveis idade, sexo, escolaridade e estado cognitivo entre as Ondas 1 e Onda 2 com o objetivo de analisar se as perdas de idosos modificou a diferença entre estas variáveis. Além disso, foi verificado se os grupos podem ser comparados entre si, por meio do teste t de Student para amostras independentes para as variáveis dicotômicas, sexo e comprometimento cognitivo, e o teste de ANOVA Oneway para as variáveis politômicas ordinais, idade e escolaridade. Foram consideradas diferenças significativas a partir do p-valor com resultado abaixo de 0,05.

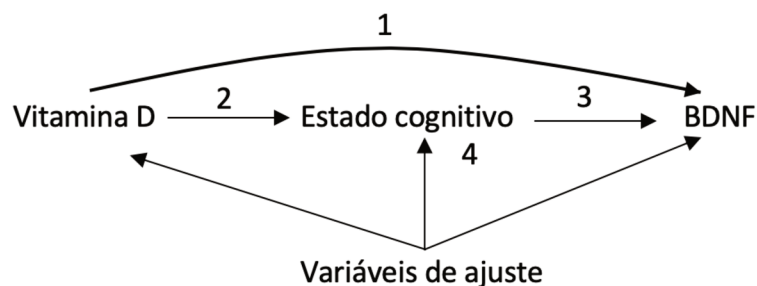
Após esta verificação, os dados das variáveis deste estudo foram organizados e assim foi realizada a descrição do perfil sociodemográfico dos idosos do estudo, por meio de estatística descritiva, frequências absolutas e também relativas.

Sendo a Vitamina D uma proteína identificada nos estudos como neuroprotetora, seu efeito na neuroplasticidade em idosos pode indicar um possível indicador preventivo de doenças neurodegenerativas, como a demência. Como um dos fatores de risco para demência é o comprometimento cognitivo, em avaliação clínica, mensurada por instrumentos de rastreio como o Mini Exame do Estado Mental, a análise do estado cognitivo como mediador deste efeito, pode ser mais um indicador preventivo. Além disso, características como idade, sexo,

escolaridade e obesidade são fatores de risco para doenças neurodegenerativas e atividade física uma variável protetora e por estes motivos, foram inseridas como potenciais confundidores.

A fim de facilitar a relação proposta entre as variáveis deste estudo, construiu-se um gráfico acíclico direcionado (Directed Acyclic Graph – DAG) que consistem em diagramas utilizados como auxílio de inferência causal. O DAG foram inicialmente abordados no campo da inteligência artificial, sistemas especializados e robótica e posteriormente, a partir de 1987, utilizados em estudos epidemiológicos. Um dos fatores positivos no uso do DAG é a visualização da variável de desfecho, variável de exposição e variáveis potencialmente confundidoras de maneira visualmente rápida. Outro fator favorável à sua utilização é que os DAG podem, inclusive, especificar a relação de outras variáveis, influenciando o efeito da exposição sobre o desfecho ajudando a simplificar as questões do estudo e identificação de variáveis de ajuste apropriadas (AKINKUGBE et al., 2016; KANAYAMA; POPE; HUDSON, 2018; MERCHANT; PITIPHAT, 2002). Desta forma, foi construído o DAG apresentado na Figura 5.

Figura 5: Gráfico acíclico direcionado proposto para análise das variáveis do presente estudo. As variáveis de ajuste utilizadas nesta análise foram idade, sexo, IMC, atividade física de lazer e escolaridade.



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Os números atribuídos no DAG acima referem-se à cada análise de efeito proposta no estudo, sendo:

- (1) Efeito direto da Vitamina D sobre a concentração sérica de BDNF;
- (2) Efeito direto da Vitamina D sobre o Estado cognitivo;
- (3) Efeito direto do Estado cognitivo sobre a concentração sérica de BDNF; e

- (4) Efeito indireto da Vitamina D sobre a concentração sérica de BDNF mediada pelo estado cognitivo e ajustada pelo Sexo, Escolaridade e Idade.

Desta forma, a proposta de análise de dados deste estudo, buscou métodos estatísticos para análise multivariada de efeitos diretos e indiretos e foi escolhida a modelagem de equações estruturais.

A modelagem de equações estruturais permite avaliar o papel da variável mediadora e as possíveis relações de causalidade com outras variáveis em um único modelo, evitando a realização de várias regressões separadamente.

Foram calculados coeficientes padronizados e intervalos de confiança de 95%, utilizando o software estatístico IBM Stata, versão 13.0. Foi considerado nível de significância $p < 0,05$.

3.2.6 Financiamento

A Onda 2 do EpiFloripa Idoso, relativo ao estudo realizado pelas entrevistas, não teve financiamento próprio sendo assim a pesquisa foi viabilizada por meio de parcerias estabelecidas junto à UFSC com outros projetos de pesquisa e auxílio dos estudantes e professores envolvidos na pesquisa. A infraestrutura, equipamentos e calibração necessária à realização das entrevistas domiciliares foram disponibilizadas pela UFSC. Os supervisores foram estudantes de mestrado e doutorado dos Programas de Pós-Graduação da UFSC envolvidos no projeto, sendo que alguns estes estudantes receberam o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, por meio de bolsas de pesquisa. Os netbooks utilizados na coleta dos dados em domicílio foram cedidos pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro.

Já a fase da Onda 2 que consistiu na coleta de exames complementares foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 475.904/2013-3 por meio do projeto “Perfil lipídico, marcadores inflamatórios, composição corporal, condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013”.

3.2.7 Aspectos éticos do estudo EpiFloripa Idoso

Após consentimento, o entrevistado assinou o TCLE, e em caso de vulnerabilidade, o responsável legal. Nesse, garantiu-se a confidencialidade das informações, participação voluntária e a possibilidade de deixar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa. Os indivíduos que foram diagnosticados com déficit cognitivo ou funcional, ou que relataram algum tipo de dor ou desconforto foram instruídos a procurar a unidade de saúde e um idoso em situação de abandono foi reportado à unidade de referência mais próxima.

Os projetos de pesquisa relacionados à Onda 2 foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, atendendo os preceitos éticos, conforme a Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, sendo:

- Projeto “Condições de saúde e hábitos de vida em idosos_ estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013” sob o parecer 596.126, em 19/12/2013;.
- Projeto “Perfil lipídico, marcadores inflamatórios, composição corporal, condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013, sob o parecer 329.650, em 09/07/2013.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4 RESULTADOS

Os resultados desta tese estão apresentados em forma de dois artigos científicos. O primeiro intitulado “Programa de estimulação complexa com inclusão digital melhora a cognição: achados de um ensaio clínico piloto”, segue as normas da revista, com exceção da língua, uma vez que será traduzido posteriormente para o inglês e submetido ao periódico *Plos One* (Qualis CAPES A1 para a área da Saúde Coletiva).

O segundo artigo intitulado “Efeito direto da Vitamina D na neuroplasticidade mediado pelo comprometimento cognitivo: Estudo EpiFloripa Idoso” também segue as normas da revista, com exceção da língua, uma vez que será traduzido posteriormente para o inglês e submetido ao periódico *American Journal of Preventive Medicine* (Qualis CAPES A1 para a área da Saúde Coletiva).

4.1 ARTIGO 1

Título: Programa de estimulação complexa com inclusão digital melhora a cognição: achados de um ensaio clínico piloto

Autores:

Anna Quialheiro Abreu da Silva^{1,2}

Jéssica Haefliger²

Elisa Flores Lins³

Francine Bobinski³

Daniel Fernandes Martins³

Renata Del Antonio⁴

Eleonora d'Orsi¹

André Junqueira Xavier^{1,5}

Marco Aurélio Peres⁶

¹Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC, Brasil.

²Curso de Fisioterapia da Universidade do Sul de Santa Catarina/UNISUL, Brasil.

³Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina/UNISUL, Brasil.

⁴Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC, Brasil.

⁵Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina/UNISUL, Brasil.

⁶National Dental Research Institute Singapore, National Dental Centre Singapore Oral Health ACP, Health Services and Systems Research Programme, Duke-NUS Medical School, Singapore

Correspondência:

A.Q.A. Silva

Life and Health Sciences Research Institute (ICVS)

Universidade do Minho

Campus de Gualtar

4710-057 Braga

Portugal

annaqas@med.uminho.pt

Resumo:

Objetivo: Analisar o efeito de um Programa de Estimulação Cognitiva, Oficina da Lembrança (OL) na variabilidade dos biomarcadores de neuroplasticidade, neurodegeneração e estado cognitivo em indivíduos de um Ambulatório de Memória.

Métodos: Ensaio clínico piloto controlado, com alocação randomizada de indivíduos atendidos no Ambulatório de Memória, sul do Brasil, no período de 2017 a 2019. Foram elegíveis 707 pacientes e destes 351 pacientes com avaliação cognitiva acima de 12 pontos pelo MoCA todos com idade entre 45 e 79 anos; sorteou-se 133 indivíduos em grupos intervenção e controle. Como desfecho primário foram analisados os biomarcadores séricos BDNF, S100 β e Enolase específica de Neurônio (NSE), e desfecho secundário o estado cognitivo. A intervenção foi a Oficina da Lembrança, por 12 semanas. Foi aplicado test t para amostras pareadas, regressão linear múltipla e equações de estimativas generalizadas (GEE) ajustadas por idade, sexo e escolaridade.

Resultados: Completaram o estudo 59 indivíduos (GI=30 e GC=29) com idade média de 66,7 anos, sendo 76,3% do sexo feminino, com escolaridade média de 6,1 anos. O GI apresentou diminuição dos biomarcadores BDNF (1339,50 para 1119,69pg/ml), S100 β (291,67 para 235,73pg/ml) e NSE (1031,54 para 934,40pg/ml) enquanto que o GC apresentou aumento não significativo dos mesmos. Houve melhora significativa do estado cognitivo no GI (21 para 22,77 pontos) não sendo observada alteração significativa no GC (20,81 para 21,14 pontos). A variabilidade do BDNF pós OL diminuiu significativamente na análise por grupos e também na análise bruta da regressão linear múltipla (-382,26, IC95% -698,38 a -66,13) e ajustada (-542,91, IC95% -869,42 a -216,39) por sexo, idade e escolaridade. Os demais biomarcadores e estado cognitivo não tiveram alterações. Na análise por GEE, o BDNF teve uma redução significativa nos participantes da OL.

Conclusão: A OL reduziu a concentração sérica de BDNF e melhorou o estado cognitivo. Não houve efeito da OL na neurodegeneração avaliada pelo S100 β e NSE.

Palavras-chave: Estimulação cognitiva, biomarcadores, Idosos

Registro: RBR-38x665

Financiamento: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Santa Catarina – FAPESC.
Projeto 2016TR2259.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde considera a demência como uma prioridade da saúde pública e a maior causadora de incapacidade e dependência dos idosos em todo o mundo.¹ O declínio cognitivo associado ao envelhecimento caracteriza os indivíduos com declínio abaixo do nível de demência. Este declínio progressivo resulta no Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), que pode já iniciar aos 45 anos de idade² e é caracterizado por perda cognitiva objetiva que ainda não compromete a autonomia^{3,4} mas que possui uma taxa de conversão para demência de 4,9% ao ano.^{4,5} Os critérios para determinação deste declínio pode ser determinado pelo desempenho do indivíduo em testes neuropsicológicos ajustados pela idade e escolaridade.^{5,6}

Dentre testes neuropsicológicos, o mais utilizado é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM)^{4,5,7} que foi desenvolvido para avaliar os sintomas da demência de forma padronizada, simplificada, reduzida e rápida.⁸ Porém, a Avaliação Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment - MoCA*) tem sido mais sensível às alterações iniciais, favorecendo a identificação precoce do declínio cognitivo.^{5,9} Embora a utilização dos testes neuropsicológicos auxilie na identificação do declínio cognitivo e até da demência, o estudo dos biomarcadores tem evidenciado correlação entre a alteração de certas proteínas e enzimas cerebrais, tanto em nível sérico^{10,11} como no fluido cerebrospinal (CSF)^{12,13} e à alteração cognitiva pela avaliação clínica^{14,15}.

Alguns biomarcadores, que identificam modificações nos tecidos cerebrais, podem ser utilizados para rastreio de comprometimento cognitivo e Doença de Alzheimer (DA) como o Fator Neurotrófico derivado do cérebro (BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor*)¹⁶⁻¹⁸, a proteína S100 β ^{19,20} e a enzima Enolase específica de neurônio (NSE – *Neuron Specific Enolase*).^{19,21} Outros biomarcadores, como a proteína Tau e a beta amiloide, têm sido amplamente utilizados em estudos com demência porém são identificados a partir da análise do fluido cerebrospinal, pela punção lombar.^{22,23}

Os indivíduos de maior risco de progressão para a demência são aqueles de idade avançada, baixa escolaridade, baixa renda e com CCL.²⁴⁻²⁸ Estes fatores também influenciam a potencial possibilidade de prevenção.²⁶ Medidas preventivas tem sido utilizadas em diversos países a fim de diminuir a incidência da demência, baseadas na estimulação cognitiva por meio de atividades individuais e em grupo utilizando jogos de tabuleiro, atividade física, programas de treino de memória, dentre outros.^{29,30} Assim, a

Oficina da Lembrança constitui-se em um programa de 12 semanas com estimulação cognitiva por meio do uso de computadores conectados à internet, além de incluir na metodologia a atividade física e interação social por ser realizada em grupos.³¹ Recentes trabalhos demonstraram que pessoas em fase inicial de processos demenciais submetidos a um programa sistemático de estimulação cognitiva, que envolveu apenas uso de computador ou uso de e-mail e redes sociais, obtiveram melhoria sustentada nas suas capacidades cognitivas e funcionais.^{32,33}

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da Oficina da Lembrança (OL), um programa de estimulação cognitiva, na variabilidade dos biomarcadores de neuroplasticidade, neurodegeneração e estado cognitivo dos indivíduos de um Ambulatório de Memória.

Este estudo foi realizado para testar a hipótese de que a OL pode ser um programa de estimulação cognitiva ao evidenciar a melhora do estado cognitivo nos indivíduos com CCL. Além disso, evidenciar a melhora das concentrações séricas dos biomarcadores de neuroplasticidade, com aumento do BDNF, e neurodegeneração, com diminuição do S100 β e aumento da NSE.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Este é um estudo piloto com intervenção em paralelo e tipo de alocação controlada. A população do estudo foi composta por indivíduos com idade entre 45 e 79 anos, de ambos os sexos, atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no Ambulatório de Memória do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL, da Policlínica do município de Palhoça, sul do Brasil, entre 2013 a 2018, com avaliação acima de 12 pontos pelo MoCA. Esta pontuação do MoCA foi calculada a partir da distribuição das pontuações obtidas em 707 prontuários analisados, sendo o primeiro quintil, até 12 pontos, coincidindo com pacientes diagnosticados com demência.

Como a OL é um programa indicado para CCL, indivíduos com mais de 80 anos, inclusive, foram excluídos, pois a prevalência de demência é acima de 50%.³⁴ Foram excluídos também, indivíduos com condições que os impediam de chegar até o local de

intervenção e utilizar um computador, resultando em 351 indivíduos selecionados para o sorteio.

Por não haver estudos de intervenção com análise da variabilidade dos biomarcadores analisados, o cálculo da amostra foi baseado em estudos com variação do biomarcador BDNF com intervenção da atividade física. O cálculo foi feito pela diferença das médias, utilizando o OPENEPI, resultando em amostra mínima de 64 indivíduos, divididos em dois grupos. Os parâmetros utilizados para cálculo foram a variação do BDNF de dois estudos de intervenção, um estudo com 20 indivíduos idosos (idade média 71 anos, BDNF pré de $353,3 \pm 300,4$ pg/ml e BDNF pós de $583,5 \pm 351,7$ pg/ml) e outro com 120 idosos (idade média 66 anos, BDNF pré de $21,3 \pm 9,3$ ng/ml e BDNF pós de $23,8 \pm 8,0$ ng/ml).³⁵

Após coletar dados dos prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório da Memória e aplicado os critérios de elegibilidade, os números de prontuários ordenados de forma crescente e inserido um número correspondente sequencial na coluna ao lado e assim aplicada a função “aleatorioentre” para obtenção dos participantes do estudo, agrupados em Grupo de Intervenção (GI) e Grupo Controle (GC).

Coleta de dados

Os participantes foram convidados, pela pesquisadora principal (AQAS) e equipe do Ambulatório da Memória, a realizar os testes pré intervenção. Ambos os grupos passaram pela coleta de dados e coleta de sangue uma semana antes e depois, em dias distintos, de 3 meses de intervenção.

A coleta de dados foi realizada utilizando uma ficha própria contendo nome completo, dados de contato, sexo, data de nascimento, escolaridade e o MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), com versão validada para o português do Brasil.³⁶ A pontuação deste instrumento varia entre 0 e 30 pontos, sendo 1 ponto aos indivíduos com escolaridade inferior ou igual a 12 anos. A coleta de dados foi realizada em forma de entrevista, em sala privativa estando presente apenas o participante e um avaliador devidamente capacitado.

A coleta do material biológico foi realizada por profissional de enfermagem, no Laboratório de Práticas da UNISUL, onde os participantes compareceram no horário agendado. Após a coleta, o material biológico foi centrifugado a 7000rpm por 10 minutos

a fim de separar o soro pela decantação das hemácias. Após centrifugação, o soro foi separado em endorfes para congelamento do material e posterior análise. Após armazenamento, os kits de análise de cada biomarcador (*DuoSet ELISA Human*, R&D Systems) foram preparados e, assim, os biomarcadores analisados por profissional capacitado e acompanhado pela pesquisadora principal. Os valores obtidos pelo espectrofotômetro de placas (Perlong DNM-9602, Perlong Medical Equipment Co., Nanjing/China) foram organizados em planilha eletrônica para cálculo da quantidade referida, a partir do manual de cada biomarcador. Todos os procedimentos após coleta de sangue até análise dos biomarcadores foram realizados no Laboratório de Neurociências Experimental (LANEX) da Unisul. Após os 3 meses de intervenção, os participantes do GI e GC realizaram as coletas, seguindo os mesmos procedimentos.

Intervenção

A intervenção foi a Oficina da Lembrança (OL), um programa de estimulação cognitiva baseado na inclusão digital, por meio do uso do computador com Internet, realizada em grupo.^{31,37,38}

A OL foi realizada por um período de 12 semanas, no início da tarde em 2 dias da semana, alternados totalizando 24 encontros, na UNISUL, Unidade Pedra Branca. Cada encontro tinha duração de, aproximadamente, 2 horas subdivididas em: 20-30 minutos de atividade no computador, 20-30 minutos de atividade física, 20-30 minutos de atividade no computador e 20-30 minutos de troca de experiências em forma de roda de conversa. A atividade no computador seguiu a metodologia específica por níveis de complexidade e dificuldade (Figura 1). A atividade física foi composta por caminhada, de 10 a 15 minutos, da sala de informática até um ambiente aberto e retorno, e exercícios de alongamento, coordenação e equilíbrio de forma variada por, aproximadamente 5 a 10 minutos. A troca de experiência é um tempo em que os participantes e equipe relatam sua percepção da atividade do dia. A metodologia foi realizada em grupos cooperativos intergeracionais e foi conduzida pela pesquisadora principal, estudantes universitários como monitores e observador, sendo 1 monitor para cada 3-4 participantes. A frequência dos participantes foi verificada a cada encontro e calculada proporcionalmente.

O GC foi orientado a realizar exercícios para memória e incentivados a participar de atividades que fornecessem um novo conhecimento ou habilidade, no mesmo período do GI. Estas orientações habitualmente eram dadas nas consultas do Ambulatório de

Memória aos pacientes com CCL. A intervenção foi realizada nos semestres letivos dos anos de 2017 (segundo semestre), 2018 (primeiro e segundo semestre) e 2019 (primeiro semestre).

Variáveis e medidas

Os desfechos primários foram as variações de BDNF, S100 β e NSE, ou seja, medida inicial subtraída da medida final de cada participante, medida em pg/ml, após intervenção. O estado cognitivo foi analisado como desfecho secundário com uso da pontuação do MoCA.

As variáveis de ajuste foram idade, coletada a partir da data de nascimento e calculada em anos completos; sexo coletado por meio da observação do pesquisador; e escolaridade, em anos completos de estudo formal, coletada em forma de entrevista.

A variável de exposição foi a participação na OL, sendo GI com 50-100% de frequência e GC sem participação. Os indivíduos que compareceram menos de 50% foram excluídos da análise.

Análise estatística

Cada biomarcador foi analisado de forma numérica contínua, em pg/ml, e o estado cognitivo foi analisado como variável numérica discreta pela pontuação do MoCA. A idade foi analisada de forma numérica discreta, podendo variar de 45 a 79 anos; sexo foi analisado de forma dicotômica (feminino, masculino) e a escolaridade foi analisada de forma numérica discreta, podendo variar de 0 ao máximo da amostra. A participação na OL foi analisada de duas formas: dicotômica (sim e não), sendo “sim” o GI e “não” o GC, e por proporções, sendo o GI variando de 50-100% e GC igual a 0%.

Com os dados apresentando distribuição normal, a partir da análise descritiva e teste de normalidade Shapiro Wilk, foi realizada a análise inferencial da associação entre as variáveis, utilizando o teste t de Student para amostras pareadas, analisado por grupos. Foi realizada análise por Equações de Estimativas Generalizadas (*General Equation Estimate* - GEE), considerando estrutura de correlações intra-grupo não estruturada, e estimador de variância robusta, e regressão linear múltipla, sendo o desfecho a variabilidade dos biomarcadores e a OL como exposição, analisado de forma dicotômica. As variáveis idade, sexo, escolaridade e valores basais dos biomarcadores foram inseridas como variáveis de controle.

Todas as análises foram calculadas os coeficientes brutos e ajustados e considerado $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95% (IC95%) como estatisticamente significativos, realizadas por meio do software IBM/Stata SE versão 13.0.

Procedimentos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa para Seres Humanos da UNISUL, com parecer número 3.274.302. Os participantes foram informados dos procedimentos e objetivos do estudo e o aceite à participação deu-se a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os procedimentos referentes ao material biológico coletado seguiram as normas da Resolução 441/2011 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta sobre coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano.

Os resultados deste estudo são apresentados segundo o CONSORT (Anexo1).³⁹

Resultados

Dos 351 elegíveis para o estudo, foram sorteados 133 indivíduos até que os grupos, GI e GC tivessem o mínimo de 32 participantes. Assim, 69 indivíduos concordaram em participar do estudo, iniciado então com 37 no GI e 32 no GC. Após a realização da intervenção, a amostra do estudo resultou em 30 participantes do GI e 29 participantes do GC (Figura 2). A média de idade dos 59 participantes foi de 66,7 anos, sendo que a maioria pertence ao sexo feminino (76,3%) e apresentam média de escolaridade de 6,1 anos.

Os dados basais apresentados na Tabela 1, mostram que no GI a média de idade foi de 64,8 anos com 76,7% de mulheres, escolaridade média de 5,7 anos e obtiveram média de 21,0 pontos no MoCA. As médias das concentrações séricas iniciais dos biomarcadores foram: BDNF 1339,5 pg/ml, S100beta 254,5 pg/ml e NSE 1000,2 pg/ml.

No GC, a média de idade foi de 68,6 anos com 75,8% de mulheres, escolaridade média de 6,5 anos e obtiveram média de 20,8 pontos no MoCA basal. As médias das concentrações séricas iniciais dos biomarcadores foram: BDNF 1769,8 pg/ml, S100beta 42,7 pg/ml e NSE 511,2 pg/ml.

Não foram observadas diferenças significativas na proporção de mulheres do GI e GC (76,67% para 75,86%), na média da idade (64,83 para 68,62 anos), escolaridade (5,67 para 6,38 anos de estudo), S100 β basal (254,54 para 42,70 pg/ml), NSE basal (1000,23 para 511,23 pg/ml) e estado cognitivo basal (21,00 para 22,74) pontos entre o GI e GC. Foi observada diferença significativa entre o GI e GC quanto à média da concentração de BDNF basal (GI= 1339,50 \pm 691,50 pg/ml e GC=1769,83 \pm 433,91pg/ml), sendo a concentração média no GC maior do que no GI. Como as análises usaram os valores basais de cada grupo, esta diferença não interfere nos resultados. Assim, conclui-se que os grupos podem ser comparáveis entre si e atenção especial deve ser dada ao BDNF, um dos desfechos primários do estudo.

Na análise por comparação entre os grupos (Tabela 2), em que a OL foi analisada de forma dicotômica. o GI apresentou uma diminuição da média da variação do BDNF (1339,50 para 1119,69 pg/ml) enquanto que o GC apresentou aumento (1769,83 para 1932,28 pg/ml), porém não foi significativo. Enquanto o GI apresentou um aumento médio relativo de 16,41%, o GC apresentou uma diminuição média de 8,41% em relação à concentração basal no início do estudo. A média do S100 β e NSE diminuiu em ambos os grupos não significativamente, observa-se que a concentração de S100 β foi de 291,97 para 235,73 pg/ml (diminuição de 19,26%) no GI, a diminuição média no GC foi de 9,68% (42,69 para 38,56 pg/ml). Em relação à NSE, no GI diminuiu de 1031,54 para 934,40 (9,41%) e no GC de 511,23 para 406,69 pg/ml (20,45%). Quanto ao estado cognitivo, houve aumento do MoCA no GI (de 21 para 22,77 pontos) e não houve diferença estatisticamente significativa no GC que variou de 20,81 para 21,14 pontos.

Na análise longitudinal por GEE, a OL apresentou efeito significativo de diminuição de BDNF no GI ($p < 0,001$) e não apresentou efeito significativo nos biomarcadores S100 β ($p = 0,749$) e NSE ($p = 0,939$) e estado cognitivo (Tabela 3), resultado semelhante à análise por comparação.

Na análise por regressão linear (Tabela 4), tanto na análise bruta quanto ajustada, o GI apresentou uma diminuição significativa de BDNF em comparação ao GC. A participação na OL provocou uma redução de 382,26 unidades de BDNF, na análise bruta. Na análise ajustada pela idade, sexo, escolaridade e BDNF basal, a OL provocou uma redução significativa de 542,91 unidades de BDNF. A OL não interferiu, de forma significativa, no comportamento dos marcadores S100 β e NSE e no estado cognitivo, pela análise bruta e ajustada pela idade, sexo, escolaridade e valores basais respectivos

(Tabela 4). Porém percebe-se que a participação na OL apresentou comportamento diferente entre os marcadores de neurodegeneração. O efeito da oficina nestes marcadores é independente dos valores basais respectivos.

A participação na OL provocou uma redução de 37% de BDNF no GI em relação ao GC, quando ajustado pela idade, sexo, escolaridade e BDNF basal (Tabela 4). Essa análise corrobora com a maioria dos resultados das análises anteriores evidenciando uma diminuição na concentração sérica de BDNF nos participantes da OL.

Não houve diferença significativa no comportamento do S100 β , NSE e do estado cognitivo após intervenção. O comportamento dos biomarcadores de neurodegeneração foram semelhantes, ambos negativos e acompanhando o BDNF. Porém, na análise por GEE, S100 β teve efeito negativo e NSE efeito positivo. Foi observado um efeito positivo no estado cognitivo (0,56; $p=0,089$), não significativo, mas pode indicar uma pequena melhora deste último em quem participa da OL.

A partir da análise da influência do estado cognitivo sobre a variação de BDNF, verificou-se que a diminuição do BDNF tanto no valor absoluto (-26,17, IC entre -86,36 e 34,01, $p=0,385$) quanto relativo (-0,47, IC entre -5,34 e 4,40, $p=0,846$) não é explicada pelo aumento da pontuação no MoCA.

Discussão

Este estudo apresentou características sociodemográficas semelhantes aos estudos com diferentes delineamentos desenvolvidos com populações de mesma faixa etária. A média da idade dos participantes é semelhante aos estudos realizados com programas de intervenção cognitiva⁴⁰. A frequência de participação maior de mulheres idosas em estudos de intervenção é comum nos estudos com esta população⁴¹⁻⁴³. A escolaridade média deste estudo está acima da média dos estudos realizados em cidades de grande porte do mesmo estado⁴⁴⁻⁴⁶ e também em relação à média nacional⁴⁷.

Quanto aos biomarcadores, o presente estudo mostrou que a OL provocou uma diminuição nos níveis séricos de BDNF e uma variação não conclusivos nos níveis séricos de S100 β e NSE.

Houve diminuição significativa da concentração de BDNF nos participantes da OL e aumento em quem não participou, mesmo que não significativo. Embora o BDNF seja crítico para a sobrevivência e função dos neurônios e represente um potencial agente neuroprotetor⁴⁸, o estudo de Angelucci também mostrou relação semelhante quando

revela que os níveis séricos de BDNF aumentaram significativamente em pacientes mais comprometidos, com MCI e DA, do que em saudáveis e esse aumento em pacientes com DA não dependia da gravidade da doença.⁴⁹ No estudo de Faria, com pacientes com DA, MCI e controles saudáveis, os níveis séricos de BDNF foram maiores em pacientes com DA em comparação com os controles e os pesquisadores sugerem que o aumento do BDNF pode refletir um mecanismo compensatório contra a neurodegeneração precoce e parece ser relacionado à inflamação.⁵⁰

O BDNF pode ser um biomarcador indicativo de alteração cognitiva e o estudo de Levada mostrou que o BDNF plasmático pode ser um biomarcador confiável para a validação do diagnóstico de comprometimento cognitivo e DA e também pode ser utilizado para mensurar a eficácia do tratamento.⁵¹ Mesmo que tenha havido uma diminuição do BDNF após a intervenção no presente estudo, de forma significativa, foi observado que esta alteração não foi relacionada à melhora cognitiva, corroborando com o estudo de Driscoll realizado em uma coorte de envelhecimento em que os níveis plasmáticos do BDNF não estão associados ao desempenho cognitivo.⁵²

Na análise dos marcadores neurodegenerativos, S100 β e NSE, observou-se que houve uma diminuição após a intervenção, porém não foi significativa em nenhuma das análises. A relação destes biomarcadores neurodegenerativos com a cognição, o estudo de Yadavalli com idosos com MCI indicaram que níveis aumentados de S100 β sérico estão associados à piora cognitiva em idosos neurologicamente saudáveis⁵³ e no estudo de El-Sayed com pacientes com DA em 3 níveis de comprometimento e controles também evidenciaram aumento significativo de S100 β nos pacientes em relação aos controles.⁵⁴ Quanto aos níveis séricos do S100 β e o estado cognitivo, o estudo de Chaves com pacientes com DA e idosos da comunidade mostrou que os níveis séricos de S100 β foram menores no grupo com DA e correlacionou-se de forma positiva com os escores de CDR e de forma negativa com o estado cognitivo mensurado pelo Mini Mental. O mesmo estudo analisou a NSE e mostrou que os níveis séricos deste marcador foram os mesmos nos dois grupos mas diminuíram quando analisados em relação aos níveis mais altos de atrofia cerebral em pacientes com DA.⁵⁵ Não foram encontrados outros estudos com NSE e sua influência na cognição em humanos.

A OL promoveu uma alteração do estado cognitivo, a partir do aumento da pontuação do MoCA pós OL enquanto que nos indivíduos que o GC apresentou melhora porém não significativa. Estudo com uso de internet mostrou melhora da cognição em

idosos.^{44,56} Uma revisão sistemática com programas de estimulação cognitiva mostrou que os programas de estimulação cognitiva apresentaram resultados positivos. Dos 15 estudos apresentados, o tempo de intervenção foi 3 a 8 semanas, com dois estudos apresentando proposta de 6 meses de intervenção mostrando-se eficientes para modificação do estado cognitivo. A maioria das intervenções avaliou o estado cognitivo por meio do MEEM apresentando melhora da cognição a partir do aumento da pontuação no instrumento.⁴⁰

Mesmo que a OL não tenha efeito esperado sobre os biomarcadores neste estudo, foi evidente a melhora do estado cognitivo dos participantes em relação do grupo controle. Uma das hipóteses destes achados de diminuição do BDNF em nível sérico com melhora do estado cognitivo, pode ser que a concentração em nível sérico esteja diminuída em consequência de um possível aumento na concentração em nível cerebral, geralmente analisado com líquido cefalorraquidiano. Não foram encontrados até o presente estudo, pesquisas com seres humanos que compare a concentração de BDNF em nível sérico e no líquido cefalorraquidiano. Foi encontrado um estudo com animais, realizado em 2020, mostrou que o nível sérico de proteína C reativa e BDNF aumentaram no líquido cefalorraquidiano em oposição ao que aconteceu em nível plasmático, após injeção de marcadores de maturidade celular.⁵⁷

Nos estudos com intervenção cognitiva, as amostras apresentadas variam de 5 a 25 indivíduos por grupo, geralmente são realizadas em Clínicas de Memória ou atividades em grupos na comunidade. Mesmo que este estudo não tenham alcançado o n amostral que era de 32 por grupo e foi concluído com 30 e 29, respectivamente, pode-se observar que os resultados são semelhantes a estudos de intervenção randomizados e quase experimentais.⁴⁰

Sabe-se que o MEEM é o instrumento mais utilizado e atualmente padronizado para rastreio cognitivo na Atenção Básica⁵⁸, o MoCA tem sido referido como um teste com maior poder preditivo para diferenciar comprometimento leve e DA, favorecendo o objetivo deste estudo.⁵⁹⁻⁶²

Em cumprimento ao Plano de Ação para Demência, da Organização Panamericana de Saúde (OPAS)⁶³, considera-se a OL uma proposta de estimulação cognitiva de fácil reprodutibilidade nas instituições de ensino, sejam de ensino superior ou escolas públicas, desde que tenha um laboratório de informática com conexão de

internet ativa. Assim, as Instituições de Ensino, de cada bairro ou região, podem oferecer à comunidade do seu entorno, esta metodologia de estimulação cognitiva que melhora o estado cognitivo dos participantes cumprindo com o compromisso firmado do Brasil com a OPAS, além de fortalecer as políticas públicas voltadas à saúde para a pessoa idosa, de acordo com o Estatuto do Idoso⁶⁴ e a Organização Mundial de Saúde¹.

Pontos fortes e Limitações do estudo

A realização de uma intervenção com avaliação em dois momentos distintos, sendo uma coleta de sangue e avaliação cognitiva com o instrumento considerado de melhor rastreio, potencializa os resultados deste estudo. A possibilidade de análise de três biomarcadores distintos na mesma amostra e ao mesmo tempo também mostra a capacidade da equipe em conduzir este estudo. Equipe esta treinada e capacitada a realizar estudos de intervenção com seres humanos, em que as variáveis de controle são diferenciados em relação aos ensaios com animais, o delineamento do estudo e, a análise dos dados com estatística simples e robusta, são os pontos fortes deste estudo.

A adesão dos pacientes em participar do estudo foi um fator limitante e o principal motivo da recusa dos convidados do GI foi a dificuldade de transporte até o local da intervenção sendo necessária a realização de mais sorteios. Os pacientes que aceitaram participar mas que não compareceram por no mínimo 50% das atividades, justificaram a ausência por trabalho, problemas de saúde não associados à cognição como problemas respiratórios, queda da própria altura, dentre outros e necessidade de cuidar de familiares netos em dias eventuais. Percebeu-se que a recusa para participar do GC coincidiu com os pacientes que não compareciam no Ambulatório da Memória por mais de 3 anos para realizar sua consulta de rotina e acompanhamento do declínio cognitivo.

Conclusão

A OL reduziu a concentração sérica de BDNF e melhorou o estado cognitivo. Não houve efeito da OL na neurodegeneração avaliada pelo S100 β e NSE.

A OL como intervenção cognitiva mostrou-se como uma estratégia de prevenção à DA valiosa em indivíduos com CCL melhorando o estado cognitivo dos participantes. O efeito da OL na liberação de BDNF, em níveis séricos, precisa ser melhor esclarecido tendo em vista a precariedade dos estudos de intervenção cognitiva analisando este

biomarcador e outros fatores de risco que podem influenciar este desfecho. A diminuição dos marcadores neurodegenerativos, S100 β e Enolase, após intervenção não foi significativa e apresentou comportamento diverso nas análises, assim sugere-se novos ensaios com número maior de indivíduos ou estudos transversais com esta faixa etária analisando o efeito da cognição nestes biomarcadores.

O uso de intervenções baseadas na Internet pode ser de fácil aplicabilidade na comunidade assistida por instituições de ensino com laboratório de informática nos bairros, além de serem potencialmente aceitáveis pelos idosos pois favorece a inclusão digital. Além disso, percebeu-se que a realização de metodologia em grupo favorece a aderência ao programa ao estimular interações sociais.

Desta forma, a OL pode ser indicada como um programa de estimulação cognitiva, como parte do plano de ação de prevenção à demência.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization, OMS. A public health priority. *Dementia*. 2012;112.
2. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *Bmj*. 2012 Jan;344(jan04 4):d7622–d7622.
3. Ramos LR, Simoes EJ, Albert MS. Dependence in activities of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: a 2-year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(9):1168–75.
4. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roquéi Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. p. CD010783.
5. Lin JS, O’Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults : An Evidence Update for the U . S . Preventive Services Task Force. *Evid Synth*. 2013;(107):1–411.
6. Geda YE. Mild cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):320–7.
7. Visser PJ. Prevalence of snap in subjects with mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer’s Dement*. 2015;11(7):P213–4.
8. de Melo DM, Barbosa AJG. Use of the Mini Mental State Exame in researches with older people: a systematic review. Vol. 20, *Ciencia e Saude Coletiva*. 2015. p. 3865–76.
9. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U, et al. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015;36(7):1141–6.
10. Babaei P, Damirchi A, Mehdipoor M, Tehrani BS. Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. *Neurosci Lett*. 2014;566:304–8.

11. Vedovelli K, Giacobbo BL, Corrêa MS, Wieck A, Argimon IIL, Bromberg E. Multimodal physical activity increases brain-derived neurotrophic factor levels and improves cognition in institutionalized older women. *GeroScience*. 2017;39(4):407–17.
12. Abassi M, Morawski BM, Nakigozi G, Nakasujja N, Kong X, Meya DB, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and HIV-associated neurocognitive disorders in HIV-infected individuals in Rakai, Uganda. *J Neurovirol*. 2017 Jun;23(3):369–75.
13. Peskind ER, Griffin WST, Akama KT, Raskind MA, Van Eldik LJ. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2001;39(5):409–13.
14. Brockmann K, Reimold M, Globas C, Hauser TK, Walter U, Machulla H-J, et al. PET and MRI reveal early evidence of neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 17. *J Nucl Med*. 2012;53(7):1074–80.
15. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):382–9.
16. Navarro-Martínez R, Fernández-Garrido J, Buigues C, Torralba-Martínez E, Martínez-Martínez M, Verdejo Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor correlates with functional and cognitive impairment in non-disabled older individuals. *Exp Gerontol*. 2015 Dec;72:129–37.
17. Leyhe T, Reynolds CF, Melcher T, Linnemann C, Kl S. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. - PubMed - NCBI. *Alzheimers Res Ther*. 2017;1(13):59–71.
18. Ortíz BM, Emiliano JR, Ramos-rodríguez E, Martínez-garza S, Macías- H, Solorio-meza S, et al. Ortíz et al. - 2016 - Brain-derived neurotrophic factor plasma levels and premature cognitive impairment dementia in type 2 diabetes(2)-annotated.pdf. 2016 p. 615–20.
19. Abdul-Rahman SA, Al Saied SS, Aly WW, Bastawy SA. Dementia, thyroid function and serum level of S100B. *Life Sci J*. 2013;10(3):2633–8.

20. Ganzella M, De Oliveira EDA, Comassetto DD, Cechetti F, Cereser VH, Moreira JD, et al. Effects of chronic guanosine treatment on hippocampal damage and cognitive impairment of rats submitted to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurol Sci.* 2012;33(5):985–97.
21. Hye A, Riddoch-Contreras J, Baird AL, Ashton NJ, Bazenet C, Leung R, et al. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimer's Dement.* 2014;10(6):799–807.
22. Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, Mielke MM, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2010 Jun;67(6):688–96.
23. Criscuolo C, Fabiani C, Cerri E, Domenici L. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease and Glaucoma: From Common Degenerative Mechanisms Toward Neuroprotection. *Front Cell Neurosci.* 2017 Feb;11:53.
24. Wu NSC, Ho K-S. Mild cognitive impairment. *Hong Kong Pract.* 2009;31(1):36–43.
25. Reys BN dos, Bezerra AB, Vilela AL de S, Keusen AL, Marinho V, de Paula E, et al. Diagnosis of dementia, depression and psychosis in the elderly by brief cognitive assessment. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(6):401–4.
26. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann APBJ, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Dec;61(4):925–9.
27. Sobral M, Pestana MH, Paúl C. Measures of cognitive reserve in Alzheimer's disease. *Trends Psychiatry Psychother.* 2014 Sep;36(3):160–8.
28. César KG, Nitrini R, Cesar KG. Prevalence study of mild cognitive impairment and dementia in the Tremembé, São Paulo. *Universidade de São Paulo*; 2014.
29. Khondoker M, Rafnsson SB, Morris S, Orrell M, Steptoe A. Positive and Negative Experiences of Social Support and Risk of Dementia in Later Life: An Investigation Using the English Longitudinal Study of Ageing. *J Alzheimers Dis.*

- 2017 May;58(1):99–108.
30. Gondo Y, Hirose N, Arai Y, Inagaki H, Masui Y, Yamamura K, et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):305–10.
 31. Krug RDR, Ono LM, Quialheiro A, D’Orsi E, Ramos LR, Xavier AJ, et al. A Stimulation and rehabilitation program : Oficina da Lembrança. *Rev Bras Atividade Física Saúde*. 2015;20(5):534.
 32. Pasqualotti A, Barone DAC, Doll J. Communication, technology and aging: Older people, senior groups and the information age interaction process. *Saude e Soc*. 2012;21(2):435–45.
 33. Haesner M, O’Sullivan JL, Gövercin M, Steinhagen-Thiessen E. Requirements of older adults for a daily use of an internet-based cognitive training platform. *Informatics Heal Soc Care*. 2015 Mar;40(2):139–53.
 34. Lopes M a, Bottino CMC. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):61–9.
 35. Coelho FGDM, Gobbi S, Andreza C, Andreatto A, Corazza DI, Pedroso RV, et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(1):10–5.
 36. Cecato JF, Montiel JM, Bartholomeu D, Martinelli JE. MoCa predictive power in neuropsychological assessment of patients with dementia. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2014;17(4):707–19.
 37. Krug R de R, Silva AQA da, Schneider IJC, Ramos LR, D’Orsi E, Xavier AJ, et al. Cognitive cooperation groups mediated by computers and internet present significant improvement of cognitive status in older adults with memory complaints: a controlled prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Apr;75(4):228–33.
 38. Krug R de R, Ono LM, Figueiró TH, Xavier AJ, D’Orsi E. Intergenerational Cognitive Stimulation Program: Benefits Reported by Elderly and Monitors

- Participating. *Psicol Teor e Pesqui*. 2019;35(35):e3536, 1–9.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *BMJ*. 2010;340:869.
 40. Jean L, Bergeron MÈ, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: Systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(4):281–96.
 41. Dos Santos SCA, de Figueiredo DMP. Predictors of the fear of falling among community-dwelling elderly Portuguese people: An exploratory study. *Cienc e Saude Coletiva*. 2019;24(1):77–86.
 42. Dixon PC, Smith T, Taylor MJD, Jacobs J V., Dennerlein JT, Schiffman JM. Effect of walking surface, late-cueing, physiological characteristics of aging, and gait parameters on turn style preference in healthy, older adults. *Hum Mov Sci*. 2019 Aug 1;66(May):504–10.
 43. Mora Pinzon M, Myers S, Jacobs EA, Ohly S, Bonet-Vázquez M, Villa M, et al. “Pisando Fuerte”: an evidence-based falls prevention program for Hispanic/Latinos older adults: results of an implementation trial. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):1–12.
 44. Medeiros F de LFL, Xavier AJAJ, Schneider IJCIJC, Ramos LR, Sigulem D, D’Orsi E. Digital inclusion and functional capacity of older adults living in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil (EpiFloripa 2009-2010). *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(1):106–22.
 45. Benedetti TRB, Mazo GZ, Borges LJ. Health status and physical activity levels among the elderly who are participants and non-participants in social welfare groups in Florianópolis. *Cienc e Saude Coletiva*. 2012 Aug;17(8):2087–93.
 46. Mastroeni MF, Erzinger GS, Salete S, Silva DB, Mastroeni SS de BS, Da Silva NN, et al. Demographic profile of the elderly in the city of Joinville, Santa Catarina: a household survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2007 Jun;10(2):190–201.
 47. Melo NCV de, Teixeira KMD, Barbosa TL, Montoya ÁJA, Silveira MB. Household arrangements of elderly persons in Brazil: analyses based on the

- national household survey sample (2009). *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2016 Feb;19(1):139–51.
48. Jung GL, Bae SS, Young SY, Ji EK, Sung WPYPYP, Dong WJ, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia. *Psychiatry Investig*. 2009;6(4):299–305.
 49. Angelucci F. Alzheimer's Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients are Characterized by Increased BDNF Serum Levels. *Curr Alzheimer Res*. 2009;999(999):1–6.
 50. Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 2014;53(1):166–72.
 51. Levada OA, Cherednichenko N V., Trailin A V., Troyan AS. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study. *Dis Markers*. 2016;2016(August):4095723.
 52. Driscoll I, Martin B, An Y, Maudsley S, Ferrucci L, Mattson MP, et al. Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. *PLoS One*. 2012;7(4):1–6.
 53. Yadavalli S, Gunstad J, Glickman E, Alexander T, Spitznagel MB, Juvancic-Heltzel J, et al. Increased S100 β is associated with reduced cognitive function in healthy older adults. *Neuropsychobiology*. 2008;57(3):121–5.
 54. El-Sayed DA, Salah H, El-Abyary MM, Zaitoun AM, Gaballah A. Alzheimer's disease: Serum biological markers in relation to disease severity. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2009;46(1):177–83.
 55. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*. 2010 Jan;7:1–7.
 56. Krug R de R, Xavier AJ, D'Orsi E. Factors associated with maintaining internet use, longitudinal study EpiFloripa Idoso. *Rev Saude Publica*. 2018;52(37):1–12.
 57. Baumert B, Sobuś A, Gołąb-Janowska M, Ułańczyk Z, Paczkowska E,

- Łuczowska K, et al. Local and systemic humoral response to autologous lineage-negative cells intrathecal administration in ALS patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1–19.
58. Brasil Ministério da Saúde, Brasil. Ministério da Saúde. Aging and health of the elderly. Vol. 19, Normas e Manuais Técnicos. 2006. 192 p.
59. Dong Y, Sharma VK, Chan BPL, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RCS, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci.* 2010;299(1–2):15–8.
60. Schweizer TA, Al-Khindi T, MacDonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: Rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2012;316(1–2):137–40.
61. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, Trzepacz T, et al. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15(1):107.
62. Cumming TB, Churilov L, Linden T, Bernhardt J, Tb C, Churilov L, et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini – Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(18):122–9.
63. OPAS. Strategy and action plan for dementia in the elderly. In: First Ministerial Conference on Global Action Against Dementia. In: Primeira Conferência Ministerial sobre Ação Global contra Demência. 2015. p. 4.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Elderly Statute. 2a. 2007. 70 p.
65. Xavier A, Ramos L, dos Santos L, Sigulem D, dos Santos L. Oficina da Lembrança: Ambiente de Inclusão Digital e Tele-Reabilitação Cognitiva para Idosos, Portadores de Doença de Alzheimer e Outros Distúrbios Cognitivos. *An CBIS* 2004. 2004;1(1):8.

Figura 1: Fluxograma dos participantes do estudo.

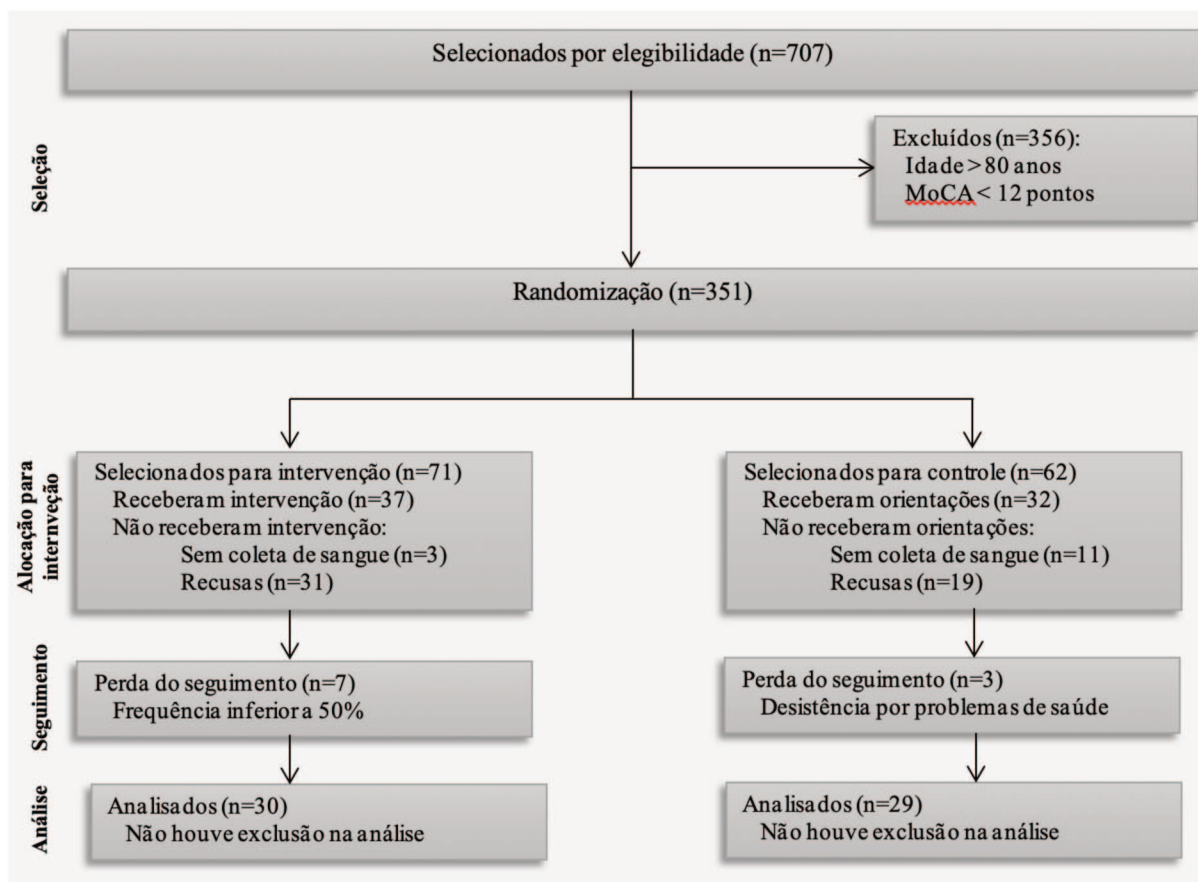


Figura 2: Atividades da OL por níveis de complexidade (seta azul) e níveis de dificuldade (seta verde).

Nível	Descrição	Atividade inicial	Atividade avançada
4	Alteridade, autonomia e cooperação.	Correio Eletrônico (e-mail): preenchimento de dados, criação de senha e envio de mensagens.	Redes sociais: criação utilizando o e-mail ou alias como <u>login</u> , <u>interação</u> com outras pessoas
3	Autoconsciência, crítica e responsabilidade no uso de dispositivos e tarefas interativas	Sites de busca e exploração de páginas por meio do uso de palavras chaves; Jogos de perguntas e respostas.	Sites de busca com download de documentos, cópia de imagens; Jogos de perguntas e respostas com desafio por tempo
2	Identidade, surgimento do observador ao explorar os vários dispositivos e tarefas interativas.	Navegação na Internet por indicação de endereços (<u>www</u>); Exploração do conteúdo por meio de leitura e discurso ou digitação em documentos ou apresentações; Jogos individuais com uso de mouse.	Navegação na Internet por indicação de endereços (<u>www</u>) e exploração do conteúdo (sites de utilidade pública para geração de boletos, consulta de dados, dentre outros); Jogos individuais com uso de mouse e teclado.
1	Desenvolvimento da Psicomotricidade (movimento coordenado no espaço e tempo).	Mouse no MS <u>Paint</u> em preenchimento de formas; Teclado para digitação de cartas; Visitação em galerias de fotografias.	Mouse no MS <u>Paint</u> na elaboração de figuras; Formatar textos em editor eletrônico (MS Word); Elaborar apresentações com textos e uso de galerias de fotos (MS <u>Power Point</u>).

Fonte: Xavier, A.J. et al, 2004 adaptada.⁶⁵

Tabela 1 Tamanho amostral e medidas de tendência central dos indivíduos participantes do estudo quanto ao sexo, idade, escolaridade BDNF basal, S100 β basal, NSE basal, no grupo de intervenção e no grupo controle. Palhoça/SC/Brasil, 2019.

	Grupo de Intervenção (n=30)		Grupo controle (n=29)		p*		
	N	%	N	%			
Sexo							
Feminino	23	76,7	22	75,9	0,942		
	Média (\pm dp)	IC	Média (\pm dp)	IC	p**		
Idade (anos)	64,8 (8,9)	61,5	68,1	68,6 (5,9)	66,4	70,9	0,059
Escolaridade (anos de estudo)	5,7 (3,0)	4,5	6,8	6,4 (4,3)	4,8	8,0	0,463
BDNF basal	1339,5 (691,5)	1076,5	1602,5	1769,8 (433,9)	1566,8	1972,9	0,017
S100 β basal	254,5 (547,7)	28,5	480,6	42,7 (79,8)	4,2	81,2	0,103
NSE basal	1000,2 (1509,6)	414,9	1585,6	511,2 (361,0)	342,3	680,2	0,164
Estado cognitivo ^a basal	21,0 (4,7)	19,3	22,7	20,9 (4,0)	19,3	22,4	0,904

**p-valor derivado do teste qui quadrado, comparação entre proporções.

**p-valor derivado do teste t para amostras independentes.

^aEstado cognitivo mensurado pela pontuação do MoCA.

Tabela 2 Média e desvio padrão (entre parênteses) dos valores obtidos, em pg/ml, referente ao BDNF, S100 β e NSE e o estado cognitivo, antes (t₁) e depois (t₂) da intervenção. Palhoça/SC/Brasil, 2019.

	Grupo Intervenção			Grupo Controle		
	t ₁ (dp)	t ₂ (dp)	p*	t ₁ (dp)	t ₂ (dp)	p*
N BDNF	29 1339,5 (691,5)	29 1119,7 (730,5)	0,068	20 1769,8 (433,9)	20 1932,3 (284,1)	0,076
N S100 β	20 291,7 (609,0)	20 235,7 (474,0)	0,211	19 42,7 (79,8)	19 38,6 (69,8)	0,435
N NSE	24 1031,5 (1616,4)	24 934,4 (1676,0)	0,221	20 511,2 (361,0)	20 406,7 (311,7)	0,179
N Estado cognitivo ^a	30 21,0 (4,7)	30 22,8 (4,3)	0,004	22 20,8 (4,0)	22 21,1 (3,8)	0,560

* p-valor derivado do teste t para amostras pareadas.

^aEstado cognitivo mensurado pela pontuação do MoCA.

Tabela 3 Análise longitudinal do efeito da variação da OL nos níveis de BDNF, S100 β , NSE e estado cognitivo, nos participantes do estudo. Palhoça/SC/Brasil, 2019.

	Coef.	IC95%		p*
BDNF	-271,5	-419,8	-123,1	<0.001
S100 β	4,2	-21,4	29,7	0,749
NSE	-4,0	-106,7	98,7	0,939
Estado cognitivo ^a	0,6	-0,1	1,2	0,089

**p-valor estimado na análise por GEE.

^aEstado cognitivo mensurado pela pontuação do MoCA.

Tabela 3 Valores da regressão linear do efeito da participação na Oficina da Lembrança sobre a diferença absoluta e relativa dos níveis de BDNF, S100 β , NSE e estado cognitivo, nos participantes do estudo. Palhoça/SC/Brasil, 2019.

	Análise bruta				Análise ajustada*			
	Coef.	IC95%		p**	Coef.	IC95%		p**
BDNF absoluto†	-382,3	-698,4	-66,1	0,019	-542,9	-869,4	-216,4	0,002
S100 β absoluto†	-51,8	-142,0	38,5	0,253	8,6	-53,6	70,9	0,779
NSE absoluto†	7,4	-212,0	226,9	0,070	-11,0	-249,3	227,5	0,926
Est. cognitivo absoluto†	1,4	-0,4	3,1	0,123	1,2	-0,5	2,8	0,153
BDNF relativo‡	-23,3	-49,4	2,8	0,079	-37,2	-62,6	-11,7	0,005
S100 β relativo‡	-77,3	-212,9	58,2	0,254	-83,3	-310,8	144,1	0,465
NSE relativo‡	-8,3	-64,9	48,4	0,770	-10,1	-73,1	52,9	0,747
Est.cognitivo relativo‡	8,2	-2,8	19,3	0,141	7,9	-0,8	16,5	0,075

* análise ajustada pela idade, sexo, escolaridade e marcador basal respectivo

**p-valor estimado por regressão simples e múltipla.

†Diferença absoluta obtida pela subtração do marcador-depois pelo marcador-antes.

‡Diferença relativa obtida pela divisão da diferença absoluta pelo marcador inicial, multiplicado por 100.

1 4.2 SEGUNDO ARTIGO

2

3 **Título:** Efeito direto da Vitamina D na neuroplasticidade mediado pelo comprometimento
4 cognitivo: Estudo EpiFloripa Idoso

5

6 **Autores:**

7 Anna Q. A. Silva, Dra.^{1,4}

8 Eleonora d'Orsi, Dra.¹

9 Júlia D. Moreira, Dra.²

10 André J. Xavier, Dr.^{1,3}

11 Marco A. Peres, Dr.⁵

12 ¹Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, UFSC, Florianópolis/SC, Brasil.

13 ²Programa de Pós Graduação em Nutrição, UFSC, Florianópolis/SC, Brasil.

14 ³Curso de Medicina, UNISUL, Palhoça/SC, Brasil

15 ⁴Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), Universidade do Minho, Portugal

16

17 ⁵National Dental Research Institute Singapore, National Dental Centre Singapore
18 Oral Health ACP, Health Services and Systems Research Programme, Duke-NUS Medical
19 School

20

21 **Correspondência:**

22 A.Q.A. Silva

23 Life and Health Sciences Research Institute (ICVS)

24 Universidade do Minho

25 Campus de Gualtar

26 4710-057 Braga

27 Portugal

28 annaqas@med.uminho.pt

29

30 Resumo

31 Objetivo: verificar o efeito direto da Vitamina D (VitD) nas concentrações séricas do Fator
32 Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) e se este efeito é mediado pelo Estado Cognitivo
33 em idosos. Métodos: Estudo transversal aninhado numa coorte de base populacional com 604
34 idosos de Florianópolis, Brasil. O desfecho foi o BDNF, a exposição foi a VitD e o mediador
35 analisado foi o Estado Cognitivo avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM). As
36 variáveis de controle foram idade, sexo e escolaridade. Para verificar o efeito direto da VitD
37 sobre o BDNF e o efeito indireto mediado pelo estado cognitivo foi realizada modelagem com
38 equações estruturais (SEM), sendo estimados coeficientes e intervalos de confiança de 95%.
39 Resultados: 65,2% dos idosos eram mulheres, 36,25% tinham até 4 anos de escolaridade, 70,5%
40 eram insuficientemente ativos, 41,5% tem sobrepeso, 18,8% apresentaram comprometimento
41 cognitivo, e 65,5% apresentaram hipovitaminose D. Foi observado um efeito direto da VitD
42 sobre o BDNF (Coef:22,65; IC95% 10,77 a 34,54) e sobre o estado cognitivo (Coef:0,04;
43 IC95% 0,00 a 0,07). Não foi encontrado efeito indireto, mediado pelo estado cognitivo, entre a
44 VitD e o BDNF (Coef:-0,17; -1,20 a 0,86). Conclusão: Existe um efeito direto da VitD nos
45 níveis séricos de BDNF. O estado cognitivo não é mediador do efeito da Vitamina D sobre os
46 níveis séricos do BDNF.

47

48 **Palavras-chave:** Vitamina D, Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo, Cognição, Prevenção

49

50 **Financiamento:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq),
51 processo número 475.904/2013-3

52 **Introdução**

53 O envelhecimento natural do cérebro pode ser um confundidor de uma demência
54 incipiente pois pode acarretar alterações mentais, especialmente a Doença de Alzheimer (DA). A
55 Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a demência como uma prioridade da saúde
56 pública por ser a maior causadora de incapacidade e dependência dos idosos em todo o mundo.¹

57 Um fator neuroprotetor que vem sendo estudado é a Vitamina D (VitD), que também
58 pode ser referida como 25-hidróxi-vitamina D.^{2,3} Resultados de uma metanálise mostraram que
59 indivíduos com deficiência de VitD apresentavam risco 21% maior de desenvolvimento de
60 doença de Alzheimer em comparação àqueles com níveis considerados normais.³ A
61 hipovitaminose D, em nível de insuficiência considerada abaixo de 30ng/ml, é descrita como um
62 fator de risco modificável para demência. Em uma revisão sistemática sobre a relação entre
63 VitD, cognição e demência, os autores relatam que concentração de VitD, abaixo de 50 nmol/L,
64 está associada à diminuição da função cognitiva e maior risco de Doença de Alzheimer.^{4,5}

65 O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) por sua vez, e uma neurotrofina
66 que desempenha papel fundamental na indução da neuroplasticidade. Ela promove a
67 sobrevivência dos neurônios e modula a neuroplasticidade em diferentes intervenções,⁶ Além
68 disso, desempenha um papel fundamental no sistema nervoso central e periférico, especialmente
69 no hipocampo, favorecendo a função cognitiva nos processos de aprendizado e memorização.^{7,8}
70 Pouco se sabe sobre a relação entre a VitD e o Fator Neurotrófico derivado do Encéfalo (BDNF)
71 e sua relevância na cognição.

72 Um estudo de base populacional com 300 idosos na Malásia identificou a VitD como um
73 dos fatores protetores da função cognitiva, sendo avaliada pelo uso na dieta e não suplementação.⁹
74 Um outro estudo de base populacional, realizado no norte da Alemanha, analisou a associação da
75 VitD e do BDNF com a depressão e obesidade e mostrou que os indivíduos não obesos e sem
76 depressão são os que tinham níveis mais elevados de VitD mas não mostrou associação com
77 BDNF. Os autores afirmam o papel da VitD nos desfechos relacionados à saúde mental e sugerem
78 novos estudos para analisar esta associação com outros desfechos relacionados à saúde na
79 população adulta e idosa.¹⁰

80 Desta forma, o possível efeito direto da VitD e BDNF em idosos, alvo de
81 neurodegeneração, se torna relevante na prevenção de doenças neurodegenerativas. No Brasil,
82 não foi encontrado estudos, até 2019, sobre a relação da VitD com o BDNF em idosos.

83 A partir deste contexto, este estudo teve o objetivo de estimar o efeito da VitD sobre o
84 BDNF considerando o estado cognitivo como mediador desta relação.

85 86 **Métodos**

87 Estudo transversal com dados da Onda 2 do Estudo EpiFloripa Idoso, uma coorte de
88 base populacional, realizado no município de Florianópolis, capital do Estado de Santa Catarina,
89 Brasil.

90 O EpiFloripa Idoso inclui, na linha de base, indivíduos com 60 anos ou mais, residentes
91 na zona urbana, com objetivo de investigar condições de saúde da população alvo. A linha de
92 base iniciou em 2009/2010 e teve dois seguimentos, um em 2013/2014 denominado de onda 2, e
93 outro em 2017/2019, denominado onda 3. Mais detalhes sobre a metodologia do estudo podem
94 ser encontrados em outra publicação.¹¹

95 **Participantes**

96 A amostra do estudo foi composta por idosos entrevistados em domicílio e que
97 compareceram na coleta de sangue da Onda 2 (Figura 1). Foram excluídos da amostra, os idosos
98 que não responderam a totalidade de questões do questionário que estiverem relacionadas às
99 variáveis deste estudo ou que não apresentaram valores válidos de VitD ou BDNF.

100 **Procedimentos de coleta**

101 Os dados sociodemográficos e o teste do estado cognitivo foram coletados em forma de
102 questionário. Este foi baseado em um conjunto de instrumentos validados, testado em estudo
103 piloto com 76 idosos não pertencentes ao grupo elegível. A reprodutibilidade das questões
104 apresentou concordância satisfatória a boa (kappa entre 0,5 e 0,9).¹² Após treinamento, os
105 entrevistadores dirigiam-se às casas previamente selecionadas para realização da coleta de dados,
106 por meio de entrevista presencial. A consistência dos dados foi verificada com periodicidade
107 semanal e o controle de qualidade foi realizado por meio da aplicação, por telefone, de
108 questionário reduzido em 10% dos entrevistados, selecionados aleatoriamente, por um

109 supervisor. Durante a entrevista, o idoso foi convidado a participar do estudo análise do Perfil
110 lipídico, marcadores inflamatórios, composição corporal, condições de saúde e hábitos de vida
111 em idosos, EpiFloripa Idoso 2013. O aceite ao convite gerou a marcação do dia, local, horário e
112 orientações a seguir no dia da coleta.

113 Após assinar o termo de consentimento foram conduzidos à sala dos exames, na coleta
114 do material biológico para análise em duas etapas. Uma alíquota do sangue foi encaminhada
115 diretamente ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC para análise
116 do perfil lipídico e VitD. Do material restante, uma alíquota, armazenada em temperatura -80°C,
117 foi utilizada para análise de BDNF pelo método de Imunoensaio baseado em placas (ELISA), no
118 Laboratório de Bioquímica da UFSC. A análise do BDNF foi realizada com kit comercial da
119 R&D, DuoSet Human BDNF, DY248) e a leitura das placas foi realizada no M5 SpectraMax
120 (empresa Molecular Devices). Os valores válidos seguiram a curva indicada no kit comercial.

121 A VitD foi analisada por quimiluminescência de micropartícula (Método Liaison),
122 utilizando a mesma amostra de sangue utilizada para verificar os valores séricos do BDNF.

123 Variáveis de desfecho, exposição e mediadora

124 O desfecho do estudo foi o nível sérico do biomarcador BDNF, medido em pg/ml, e
125 analisado como variável numérica contínua.

126 A exposição principal foi a concentração sérica da 25-HidroxiVitD (VitD), na unidade
127 de medida ng/ml, analisada como variável numérica contínua.

128 A variável mediadora foi o estado cognitivo avaliado pelo instrumento Mini Exame do
129 Estado Mental (MEEM), escala de avaliação cognitiva validada no Brasil¹³, cuja análise se dá
130 por pontuação que varia entre zero e 30 pontos. Sua classificação é dada pela escolaridade; os
131 idosos são considerados com provável comprometimento cognitivo quando atingem valores
132 inferiores a 19 pontos (idosos sem escolaridade) e valores inferiores a 23 pontos (idosos com
133 escolaridade formal).¹⁴ Esta variável foi utilizada de forma dicotômica na análise descritiva e
134 contínua, com e sem comprometimento cognitivo, na modelagem com equações estruturais..

135 Potenciais confundidores

136 As variáveis de ajuste coletadas por meio de entrevista foram sexo (masculino ou
137 feminino); faixa etária classificada em 60 a 64 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos e
138 80 anos ou mais; escolaridade em anos completos classificada como em escolaridade formal;
139 analfabetos (0); 1 a 4 anos; 5 a 8 anos; 9 a 11 anos; 12 ou mais anos de estudo e o nível de
140 atividade física no lazer, verificada pela versão longa do Questionário Internacional de Atividade
141 Física (IPAQ), categorizada em insuficientemente ativo (menos de 150 minutos de atividade
142 física semanal) e ativo fisicamente (150 minutos se atividade física semanal ou mais).¹⁵

143 Também foi inserido como variável de ajuste, o índice de massa corporal (IMC),
144 calculada pelo peso, em kg, dividido pela altura, em metros, ao quadrado, estes obtidos por
145 medida direta durante a entrevista. O IMC, em kg/m², foi analisado com as categorias: baixo
146 peso (menor que 18,5), peso indicado (entre 18,5 e 24,9), sobrepeso (entre 25,0 e 29,9) e obeso
147 (30,0 ou mais).¹⁶

148 Método de análise dos dados e estatística

149 Os gráficos acíclicos direcionados (Directed Acyclic Graph – DAG) são diagramas que
150 tem sido utilizados como auxílio na inferência causal.^{17,18} Os DAGs apresentam uma maneira
151 rápida e visual de identificar o efeito da exposição sobre o desfecho e possíveis variáveis
152 confundidoras.¹⁹

153 Além da exposição primária (VitD) e do desfecho (BDNF), também consideramos
154 fatores individuais como sexo, idade e escolaridade. Qualquer variável no caminho causal aberto
155 da exposição ao resultado é um mediador. Neste estudo, o estado cognitivo foi considerado
156 mediador do caminho causal entre a VitD e o BDNF. O estado cognitivo envolve avaliação
157 essencialmente da memória e do aprendizado, funções estas ligadas ao hipocampo, região de alta
158 concentração de BDNF.²⁰

159 Assim, este estudo foi elaborado sob as seguintes hipóteses: (1) há um efeito direto da
160 VitD nos níveis sérios de BDNF; (2) há um efeito direto da VitD no estado cognitivo; (3) há um
161 efeito direto da cognição sobre os níveis séricos de BDNF; e por fim (4) há um efeito indireto da
162 VitD sobre os níveis séricos de BDNF mediado pelo estado cognitivo (Figura 2).

163 Para verificar as perdas de participantes entre a Onda 1 e Onda 2 do Estudo EpiFloripa,
164 foi analisada, por meio do teste de qui quadrado de Pearson, a diferença entre as variáveis idade,

165 sexo, escolaridade e estado cognitivo. Para a descrição do perfil sociodemográfico dos
166 participantes do estudo, foi realizada análise por meio de estatística descritiva, frequências
167 absolutas e relativas. A fim de conferir se os grupos podem ser comparáveis entre si, foi
168 realizado o teste t para amostras independentes para avaliação das variáveis sexo, atividade física
169 e comprometimento cognitivo (variáveis dicotômicas). Para verificar a diferença entre os grupos
170 das variáveis idade, escolaridade e IMC (variáveis politômicas ordinais) foi utilizado o teste de
171 ANOVA oneway. Diferenças significativas foram consideradas quando p-valor foi $< 0,05$.

172 Para analisar o efeito direto da VitD sobre o BDNF e o efeito indireto mediado pelo
173 estado cognitivo, foi utilizada modelagem com equações estruturais, técnica estatística mais
174 robusta para análise multivariável dos efeitos diretos e indiretos. O uso do modelo de equações
175 estruturais permitiu avaliar o papel da variável mediadora e as possíveis relações causais entre as
176 variáveis em um único modelo ao invés de realizar várias regressões separadas.²¹

177 Os coeficientes padronizados e ajustados por sexo, idade, escolaridade, atividade física
178 e IMC bem como os respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados no software
179 IBM Stata, versão 13.0. Considerou-se o nível de significância de 5%.

180 Procedimentos éticos

181 Este artigo é originário de dois estudos da Onda 2 do Estudo EpiFloripa, “Condições de
182 saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em Florianópolis,
183 SC, EpiFloripa 2013” e “Perfil lipídico, marcadores inflamatório, composição corporal,
184 condições de saúde e hábitos de vida em idosos: estudo longitudinal de base populacional em
185 Florianópolis, SC, EpiFloripa 2013”, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres
186 Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por meio do
187 nº16731313.0.0000.0121. Os autores deste artigo declaram não haver conflitos de interesse.

188 A apresentação dos resultados e a discussão deste estudo seguiu o *STrengthening the*
189 *Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE)* para estudos de coorte.²²

190

191

192 **Resultados**

193

194 Os participantes do estudo totalizaram 604 idosos, 50,6% da amostra elegível da Onda
195 2 (n=1,197). Houve 44,4% de recusas (n=531) e as perdas foram devido à não localização para
196 agendamento do exame (n=52) e óbito (n=10).

197 Não houve diferença significativa segundo o sexo do participante entre a linha de base e
198 a primeira onda de seguimento. Porém, houve uma diminuição significativa de idosos com mais
199 de 80 anos, com menos de 4 anos de estudo, insuficientemente ativo, com peso acima do
200 indicado e com comprometimento cognitivo (Tabela 1).

201 Entre os participantes do estudo (n=604), a média de idade foi de 72,4 anos variando de
202 63 a 93 anos; 65,2% eram mulheres e 43,2% tinham menos de 4 anos de estudo. Cerca de um
203 quinto dos participantes apresentou comprometimento cognitivo e 66,5% estão em níveis de
204 insuficiência de VitD, ou seja, valores abaixo de 30ng/ml, de acordo com a Endocrine Society²³.

205 As mulheres apresentaram, em média, níveis de VitD significativamente menores do
206 que os homens, 25,2ng/ml e 28,6ng/ml, respectivamente. Há uma perda progressiva de VitD
207 com o avançar da idade porém não significativa, variando de 27,4ng/ml no grupo de 60 a 64
208 anos a 24,2ng/ml no grupo com mais de 80 anos.. Os idosos ativos fisicamente apresentaram
209 média de VitD significativamente maior do que os idosos insuficientemente ativos. Idosos mais
210 escolarizados apresentaram maior média da concentração de VitD, seguidos pelos participantes
211 com escolaridade abaixo de 4 anos e, por fim, os participantes com escolaridade entre 5 e 11
212 anos que apresentaram a menor média, com diferença significativa entre os grupos. Não foi
213 encontrada diferença significativa de VitD entre os grupos por categoria de IMC. (Tabela 2)

214 Não foram encontradas diferenças significativas de níveis de BDNF entre os sexos e
215 grupos de idade, escolaridade, IMC e comprometimento cognitivo. A concentração sérica média
216 de BDNF foi maior em mulheres, o grupo com idade entre 65 e 74 anos apresentou a maior
217 concentração em relação aos demais grupos. Os idosos fisicamente ativos apresentaram uma
218 média de BDNF significativamente maior em relação aos idosos insuficientemente ativos.
219 Houve uma diferença significativa na média de BDNF entre os indivíduos quando agrupados em

220 categorias de deficiência (abaixo de 20ng/ml), insuficiência (entre 21-29ng/ml) e níveis
221 indicados (30ng/ml ou mais) de VitD. (Tabela 2)

222 Este estudo mostrou um efeito direto e positivo da VitD nos níveis séricos de BDNF
223 (Coef:21,6; IC95% 9,4- 33,9; $p<0.001$), ou seja, quanto maior a VitD, maior o nível sérico de
224 BDNF. Não existe um efeito da VitD no MEEM (Coef:0,02; IC95% -0,01 - 0,05; $p=0,20$) e
225 também não foi encontrado efeito do MEEM nos níveis séricos de BDNF (Coef: 16,5; IC95% -
226 49,1 – 16,1; $p=0,32$), quando ajustados por idade, sexo, escolaridade, atividade física e IMC.
227 (Tabela 3)

228 E por fim, o efeito da VitD sobre os níveis séricos de BDNF não é mediado pelo estado
229 cognitivo, considerando as variáveis de ajuste. (Tabela 3)

230

231 **Discussão**

232 *Resultados principais*

233 Os achados deste estudo confirmam que existe um efeito direto da VitD sobre os níveis
234 de BDNF; isso e ele não é mediado pelo estado cognitivo. Este efeito direto indica que quanto
235 maior quantidade sérica de VitD, maior será a concentração de BDNF em indivíduos idosos,
236 independente do estado cognitivo.

237 Pelo fato do BDNF ser um biomarcador de neuroplasticidade, o efeito da VitD
238 encontrado neste estudo pode indicar a suplementação de VitD como uma proposta de prevenção
239 e tratamento do declínio cognitivo em idosos.²⁴ Um estudo com idosos sobre efeitos
240 neuroprotetores para um envelhecimento de sucesso na Malásia, mostrou que a maior
241 concentração de VitD e níveis aumentados de BDNF sérico estão associados ao envelhecimento
242 bem sucedido, mas não analisou o efeito da VitD no BDNF. Este estudo considerou
243 envelhecimento bem sucedido os indivíduos que estejam livres de hipertensão arterial, diabetes,
244 câncer, doenças cardíacas, cardiovasculares e pulmonares, com boa qualidade de vida e
245 percepção da saúde, boa função global pelo MEEM acima de 22 pontos, menos de 5 sintomas

246 depressivos pelo Geriatric Depressive Scale e sem limitação funcional nas atividades de vida
247 diária.⁹

248 Apenas um estudo que analisou o efeito da VitD nos níveis de BDNF foi encontrado,
249 porém este foi realizado com animais para tratamento da depressão. Este estudo mostrou que a
250 VitD, utilizada como meio de tratamento, não afetou os níveis de BDNF no hipocampo.²⁵ Não
251 foram encontrados outros estudos que fizessem esta análise de efeito ou associação entre VitD e
252 BDNF em idosos, porém este efeito era esperado a partir do conhecimento do potencial
253 neuroprotetor de ambos os marcadores.

254 Embora o estudo não tenha mostrado um efeito da VitD sobre o estado cognitivo,
255 estudos indicam que pode haver um impacto negativo na cognição devido ao fato da prevalência
256 da hipovitaminose D, em níveis de deficiência e insuficiência, estar aumentando em nível
257 global.²⁶ Estudos com idosos mostram que a deficiência de VitD, aumenta o risco de perda de
258 pontos no Mini Exame do Estado Mental.^{24,27,28} Um estudo comparou média dos escores de
259 MEEM, e encontrou níveis maiores de VitD naqueles com média maior no teste.⁴ Estudos de
260 revisão sistemática com metanálise mostraram que a baixa concentração de VitD estão
261 associadas à diminuição da função cognitiva e aumento do risco para a Doença de Alzheimer.^{4,29}

262 Pelo comprometimento cognitivo estar associado à diminuição da autonomia dos
263 idosos, a hipótese deste estudo era que o estado cognitivo poderia ser um mediador do efeito da
264 VitD na neuroplasticidade, aqui analisada pela concentração sérica de BDNF. Porém, este estudo
265 mostrou que a cognição não é mediadora deste efeito. Os estudos com BDNF e função cognitiva
266 afirmam que a diminuição dos níveis de BDNF está associada ao declínio cognitivo.^{30,31} Um
267 artigo de revisão mostrou que as respostas adaptativas do cérebro e do corpo mediadas pelo
268 BDNF, pode influenciar a relação entre exercícios vigorosos com a cognição, humor, função
269 cardiovascular e metabolismo periférico.³²

270 Essa relação do exercício físico, níveis séricos de BDNF e função cognitiva são muito
271 estudados e mostram que o exercício físico vigoroso ou agudo aumenta os níveis de BDNF
272 periféricos com reflexos positivos na cognição.^{33,34} Neste estudo, os idosos ativos fisicamente,
273 ou seja, com mais de 150 minutos semanais de atividade, apresentaram níveis significativamente
274 maiores de BDNF periférico. Porém, um estudo encontrou que o exercício habitual a longo

275 prazo está associado à menor BDNF periférico nos indivíduos mais ativos e mesmo assim há
276 melhora da memória,³⁴ um dos domínios fundamentais da função cognitiva. Estes estudos foram
277 realizados com intervenção e ambos analisaram os efeitos os exercícios nas concentrações basais
278 de BDNF, com grupos de, no máximo, 20 indivíduos. Os métodos estatísticos utilizados foram
279 ANOVA one-way e teste t, respectivamente. Nenhum destes fez análise de mediação de efeito.
280 Um estudo de intervenção com análise de mediação, realizado com indivíduos com idade entre
281 55 e 80 anos, mostrou que os níveis séricos de BDNF mediam os efeitos da caminhada em
282 função da idade, sobre as melhorias da função cognitiva. Porém não encontraram diferenças
283 significativas entre o grupo de intervenção e controle. Este estudo utilizou várias regressões
284 lineares múltiplas nos dados basais e dados finais e modelagem condicional de processos.³⁵ Não
285 foram encontrados estudos com análise da cognição como mediador de efeito e análise por
286 equações estruturais.

287 Neste estudo, não houve diferença significativa entre sexo, idade, IMC, escolaridade e
288 comprometimento cognitivo relacionados ao nível sérico de BDNF. Não foram encontrados
289 dados normativos dos níveis séricos de BDNF para idoso na literatura revisada e os estudos com
290 análise dos níveis séricos de BDNF compararam as concentrações antes e depois de uma
291 intervenção ou avaliaram associação com desfechos cognitivos.^{36,37} Um estudo realizado em
292 Minas Gerais/Brasil com 143 idosos, indicou alto nível de BDNF, acima do 4º quartil dos níveis
293 de BDNF (> 2378,4 pg/ml) do grupo controle, nos indivíduos com CCL ou DA.³⁸ Outro estudo
294 realizado na Ucrânia com 59 idosos mostrou aumento da concentração do BDNF após
295 tratamento medicamentoso para comorbidades relacionadas ao comprometimento cognitivo.³⁹

296 *Pontos fortes e limitações do estudo*

297 O estudo EpiFloripa Idoso tem realizado a pesquisa com idosos por três ondas, sendo
298 70,3% a taxa de resposta entre a Onda 1 e Onda 2, e a última finalizada em dezembro de 2019,
299 sem resultados publicados até o desenvolvimento deste estudo. A amostra do estudo é de base
300 populacional com alta taxa de resposta, mais de 70% nas duas primeiras ondas, considerando a
301 faixa etária do estudo. O estudo foi realizado por equipe experiente em estudos de coorte e os
302 instrumentos utilizados são referência em estudos internacionais publicados em revistas de

303 qualidade. Adicionalmente, análise estatística permitiu a correta identificação dos efeitos diretos
304 e mediados.

305 Em contrapartida, a perda de seguimento de idosos em estudos epidemiológicos
306 longitudinais pode ser comum por envolver idosos e também observou-se que as perdas por idade
307 foram concentradas na faixa etária dos 80 anos ou mais, corroborando com a expectativa de vida
308 nesta região do país, próxima aos 80 anos.^{40,41} Além da idade, a baixa escolaridade e
309 comprometimento cognitivo são fatores de risco complementares à diminuição da autonomia,
310 aumento da dependência e aumento das morbidades.⁴² Ainda em relação à perda, houve uma
311 aderência de 50,9% dos idosos elegíveis da Onda 2 para a realização da coletas de sangue, porém
312 o número de participantes manteve-se relevante (n=604) considerando estudos com humanos com
313 coleta de sangue fora do domicílio.

314 **Conclusão**

315 Existe um efeito direto da VitD nos níveis séricos de BDNF e o estado cognitivo não é
316 mediador do efeito da Vitamina D sobre os níveis séricos do BDNF.

317

318 Agradecimentos

319 Agradecimento a todos da equipe do EpiFloripa Idoso em especial a Prof. Eleonora
320 d'Orsi, coordenadora do projeto, pela forma de condução de todas as etapas da Onda 3 em que fiz
321 parte, sendo acima de tudo uma incentivadora na qualificação da pesquisa.

322 Este artigo foi submetido e qualificado à disciplina Oficina de Redação de Artigos
323 oferecida no Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, pelo Projeto de
324 Internacionalização CAPES/PRINT por meio do Projeto de Envelhecimento saudável e
325 mobilidade urbana.

326

327 **Referências**

- 328 1. World Health Organization, OMS. A public health priority. *Dementia*. 2012;112. doi:978
329 92 4 156445 8
- 330 2. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and
331 Alzheimer ' s Disease : Neurocognition to Therapeutics. 2015;2015.
332 doi:10.1155/2015/192747
- 333 3. Keeney JT, Butterfield DA. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links.
334 *Neurobiol Dis*. 2015;84:84-98. doi:10.1016/j.nbd.2015.06.020
- 335 4. Balion C, Griffith LE, Strifler L, et al. Vitamin D , cognition , and dementia A systematic
336 review and meta-analysis. 2012:1397-1405.
- 337 5. Annweiler C, Dursun E, Féron F, et al. "Vitamin D and cognition in older adults":
338 Updated international recommendations. *J Intern Med*. 2015;277(1):45-57.
339 doi:10.1111/joim.12279
- 340 6. Pirotta S, Kidgell DJ, Daly RM. Effects of vitamin D supplementation on neuroplasticity
341 in older adults: a double-blinded, placebo-controlled randomised trial. *Osteoporos Int*.
342 2014;26(1):131-140. doi:10.1007/s00198-014-2855-6
- 343 7. Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, et al. BDNF Responses in Healthy Older Persons to
344 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations
345 with Working Memory Function. *J Alzheimer ' s Dis*. 2016;55(2):645-657.
346 doi:10.3233/JAD-160593
- 347 8. Hajiluian G, Nameni G, Shahabi P, Mesgari-Abbasi M, Sadigh-Eteghad S, Farhangi MA.
348 Vitamin D administration, cognitive function, BBB permeability and neuroinflammatory
349 factors in high-fat diet-induced obese rats. *Int J Obes*. 2017;41(4):639-644.
350 doi:10.1038/ijo.2017.10
- 351 9. Lau H, Mat Ludin AF, Rajab NF, Shahar S. Identification of Neuroprotective Factors
352 Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia
353 Older Adults. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/4218756

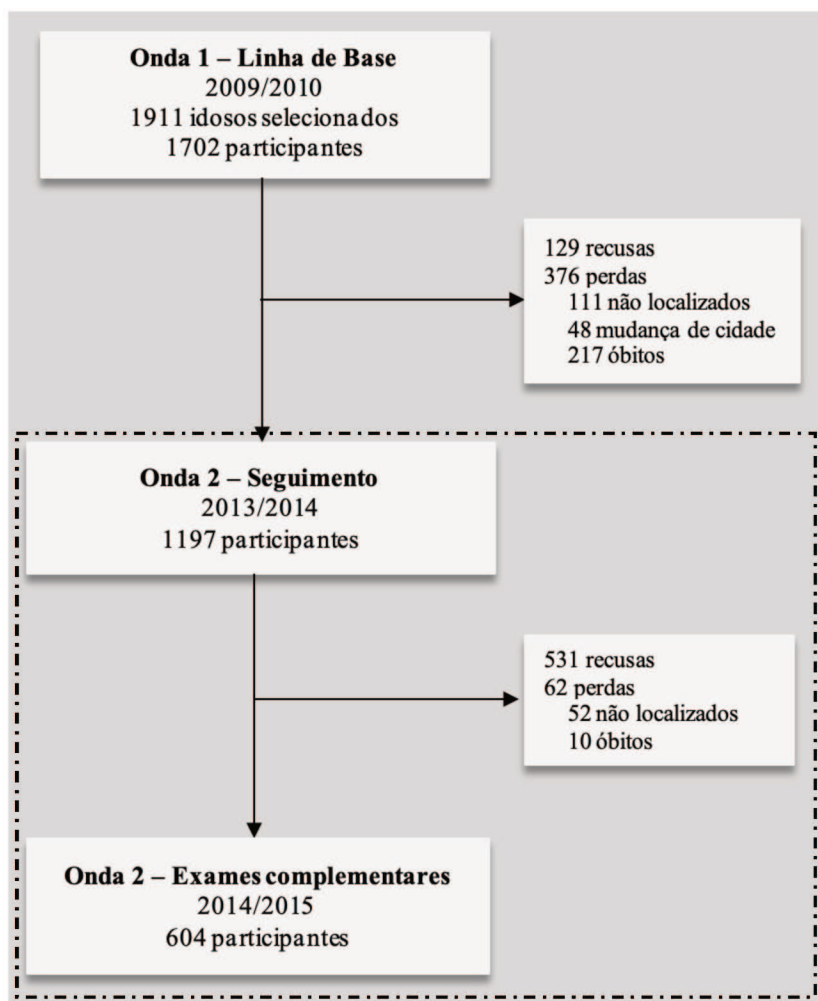
- 354 10. Goltz A, Janowitz D, Hannemann A, et al. Association of brain-derived neurotrophic
355 factor and Vitamin D with depression and obesity: A population-based study.
356 *Neuropsychobiology*. 2018;76(4):171-181. doi:10.1159/000489864
- 357 11. Felsky D, Xu J, Chibnik LB, et al. Genetic epistasis regulates amyloid deposition in
358 resilient aging. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(10):1107-1116.
359 doi:10.1016/j.jalz.2017.01.027
- 360 12. Krug R de R, Xavier AJ, D'Orsi E. Factors associated with maintaining internet use,
361 longitudinal study EpiFloripa Idoso. *Rev Saude Publica*. 2018;52(37):1-12.
362 doi:10.11606/S1518-8787.2018052000216
- 363 13. de Melo DM, Barbosa AJG. Use of the Mini Mental State Exam in researches with older
364 people: a systematic review. *Cienc e Saude Coletiva*. 2015;20(12):3865-3876.
365 doi:10.1590/1413-812320152012.06032015
- 366 14. Almeida OP. Mini mental state exam and diagnosis of dementia in Brazil. *Arq*
367 *Neuropsiquiatr*. 1998;56(3B):605-612. doi:10.1590/S0004-282X1998000400014
- 368 15. Confortin SC, Meneghini V, Ono LM, et al. Indicadores antropométricos associados à
369 demência em idosos de Florianópolis – SC, Brasil: Estudo EpiFloripa Idoso. *Cien Saude*
370 *Colet*. 2019;24(6):2317-2324. doi:10.1590/1413-81232018246.20492017
- 371 16. Ng TP, Jin A, Chow KY, Feng L, Nyunt MSZ, Yap KB. Age-dependent relationships
372 between body mass index and mortality: Singapore longitudinal ageing study. *PLoS One*.
373 2017;12(7):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0180818
- 374 17. Merchant AT, Pitiphat W. Directed acyclic graphs (DAGs): An aid to assess confounding
375 in dental research. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(6):399-404.
376 doi:10.1034/j.1600-0528.2002.00008.x
- 377 18. Kanayama G, Pope HG, Hudson JI. Associations of anabolic-Androgenic steroid use with
378 other behavioral disorders: An analysis using directed acyclic graphs. *Psychol Med*.
379 2018;48(15):2601-2608. doi:10.1017/S0033291718000508
- 380 19. Akinkugbe AA, Sharma S, Ohrbach R, Slade GD, Poole C. Directed Acyclic Graphs for
381 Oral Disease Research. *J Dent Res*. 2016;95(8):853-859. doi:10.1177/0022034516639920

- 382 20. Munno D, Sterpone S, Fania S, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor levels and
383 neuropsychological aspects of depressed patients treated with paroxetine. *Panminerva*
384 *Med.* 2013;55(4):377-384.
- 385 21. Ebrahimian Dehaghani S, Yadegari F, Asgari A, Bagheri Z. The mediator effect of
386 cognition on the relationship between brain lesion location and dysphagia in patients with
387 stroke: Applying a structural equation model. *J Oral Rehabil.* 2019;46(1):33-39.
388 doi:10.1111/joor.12722
- 389 22. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of
390 Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration.
391 *Epidemiology.* 2007;18(6):805-835. doi:10.1097/EDE.0b013e3181577511
- 392 23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention
393 of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin*
394 *Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
- 395 24. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in
396 elderly persons. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(6):354-355.
397 doi:10.1097/OGX.0b013e31822c1957
- 398 25. Yousefian Z, Khaleghian A, Parsaei H, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Sedaghat K. Effect
399 of Vitamin D on Hippocampus Brain-Derived Neurotrophic Factor Level in Chronic Mild
400 Stress Model of Depression in Rats. *Middle East J Rehabil Heal.* 2018;5(2).
401 doi:10.5812/mejrh.63901
- 402 26. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults:
403 prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr.* 2018;119:928-936.
404 doi:10.1017/S0007114518000491
- 405 27. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive
406 performance and decline in elderly men. *Neurology.* 2010;74(1):33-41.
407 doi:10.1212/WNL.0b013e3181c7197b
- 408 28. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-Mentia: Randomized clinical trials should be the
409 next step. *Neuroepidemiology.* 2011;37(3-4):249-258. doi:10.1159/000334177

- 410 29. Shen L, Ji H-F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's
411 disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J.* 2015;14(1):76.
412 doi:10.1186/s12937-015-0063-7
- 413 30. Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Schneider JA, De Jager PL, Bennett DA. Higher brain
414 BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults.
415 *Neurology.* 2016;86(8):735-741. doi:10.1212/WNL.0000000000002387
- 416 31. Jehn CF, Becker B, Flath B, et al. Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic
417 factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. *J Neuroimmunol.*
418 2015;287:88-92. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.08.012
- 419 32. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic
420 challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(2). doi:10.1016/j.tem.2013.10.006
- 421 33. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes
422 Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF
423 Peripheral Levels. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(8).
424 doi:10.2174/156720501108140910122849
- 425 34. Babaei P, Damirchi A, Mehdipoor M, Tehrani BS. Long term habitual exercise is
426 associated with lower resting level of serum BDNF. *Neurosci Lett.* 2014;566:304-308.
427 doi:10.1016/j.neulet.2014.02.011
- 428 35. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, et al. BDNF mediates improvements in executive
429 function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci.* 2014;8(DEC):1-
430 12. doi:10.3389/fnhum.2014.00985
- 431 36. Coelho FGDM, Gobbi S, Andreza C, et al. Physical exercise modulates peripheral levels
432 of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental
433 studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56(1):10-15.
434 doi:10.1016/j.archger.2012.06.003
- 435 37. de Assis GG, Almondes KM de, Assis GG de, Almondes KM de. Exercise-dependent
436 BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of
437 Cognitive Decline . A Systematic Review. *Front Psychol.* 2017;8(April):1-8.

- 438 doi:10.3389/fpsyg.2017.00584
- 439 38. Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and
440 inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res.* 2014;53(1):166-172.
441 doi:10.1016/j.jpsychires.2014.01.019
- 442 39. Levada OA, Cherednichenko N V., Trailin A V., Troyan AS. Plasma Brain-Derived
443 Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive
444 Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study. *Dis Markers.*
445 2016;2016(August):4095723. doi:10.1155/2016/4095723
- 446 40. IBGE IB de G e E. *Demographic Change in Brazil in the Early 21st Century: Subsidies*
447 *for Population Projections.* Vol 3.; 2015.
- 448 41. Mastroeni MF, Erzinger GS, Salette S, et al. Demographic profile of the elderly in the city
449 of Joinville, Santa Catarina: a household survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(2):190-
450 201. doi:10.1590/S1415-790X2007000200007
- 451 42. Minayo MC de S, Firmo JOA. Longevity: Bonus or Burden? *Cien Saude Colet.*
452 2019;24(1):4. doi:10.1590/1413-81232018241.31212018
- 453

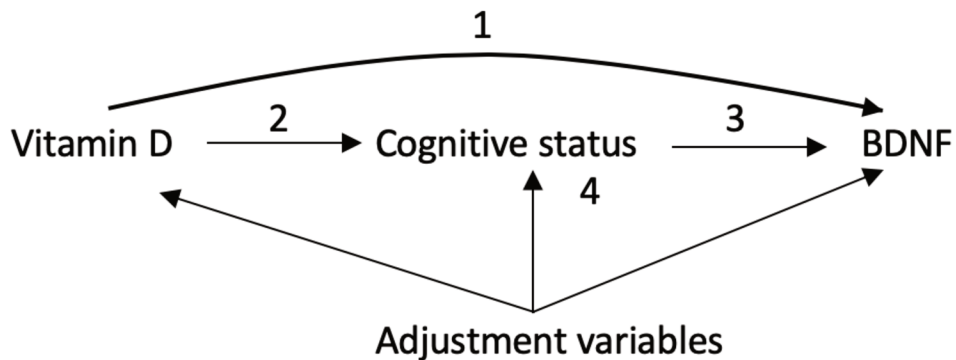
454 Figura 1: Ondas do estudo EpiFloripa Idoso com destaque para a Onda2, 2019.



455

456 Figura 2. Gráfico acíclico direcionado com as variáveis do estudo. (1) Efeito direto da VitD nos
457 níveis séricos de BDNF. (2) Efeito direto da VitD no Estado cognitivo. (3) Efeito do Estado
458 cognitivo nos níveis séricos de BDNF e (4) Efeito indireto da VitD nos níveis séricos de BDNF
459 mediado pelo Estado Cognitivo, ajustado por idade, sexo, escolaridade, IMC e atividade física.

460



461

462 Tabela 1: Descrição da amostra de acordo com o status de acompanhamento do Estudo
 463 EpiFloripa Idoso, entre a linha de base (2009/10) e seguimento (2013/14).

Variáveis	Linha de base (n=1702)	Seguimento (n=1197)	Acompanhamento			p valor
			Entrevistados n (%)	Perdas e recusas n (%)	Óbitos n (%)	
Sexo						0,056
Feminino	1088 (63,9)	778 (65,0)	778 (71,5)	189 (17,4)	121 (11,1)	
Masculino	614 (36,1)	419 (35,0)	419 (68,2)	99 (16,1)	96 (15,6)	
Idade (anos)						<0,001
60-64	471 (27,7)	363 (30,3)	363 (78,9)	79 (17,2)	18 (3,9)	
65-69	377 (22,2)	279 (23,3)	279 (74,0)	71 (18,8)	27 (7,2)	
70-74	343 (20,2)	244 (20,4)	244 (71,1)	68 (19,8)	31 (9,0)	
75-79	273 (16,0)	192 (16,0)	192 (70,3)	35 (12,8)	46 (16,9)	
80 ou mais	238 (14,0)	119 (9,9)	119 (50,0)	24 (10,1)	95 (39,9)	
Escolaridade formal (anos)						<0,001
Nenhuma	158 (9,3)	93 (7,8)	93 (58,9)	30 (19,0)	35 (22,2)	
1 a 4	595 (35,0)	430 (35,9)	430 (72,3)	86 (14,5)	79 (13,3)	
5 a 8	307 (18,0)	199 (16,6)	199 (64,8)	67 (21,8)	41 (13,4)	
9 a 11	241 (14,2)	180 (15,04)	180 (74,9)	33 (13,7)	28 (11,6)	
12 ou mais	401 (23,6)	295 (24,64)	295 (73,6)	72 (18,0)	34 (8,5)	
IMC						0,017
Baixo peso	27 (1,6)	7 (1,2)	7 (26,0)	10 (37,0)	10 (37,0)	
Peso indicado	439 (26,7)	160 (26,8)	160 (36,4)	225 (51,3)	54 (12,3)	
Sobrepeso	715 (43,5)	248 (41,5)	248 (34,7)	389 (54,4)	78 (10,9)	
Obeso	463 (28,2)	182 (30,5)	182 (39,3)	238 (51,4)	43 (9,3)	
Atividade física						<0,001
Insuficient. ativo	1211 (71,0)	425 (70,5)	425 (35,1)	601 (49,6)	185 (15,3)	
Ativo fisicamente	494 (29,0)	178 (29,5)	178 (36,0)	284 (57,5)	32 (6,5)	
Comprom. cognitivo						<0,001
Positivo	419 (24,6)	247 (20,63)	247 (59,0)	74 (17,7)	98 (23,4)	
Negativo	1276 (75,0)	947 (79,11)	947 (74,2)	214 (16,8)	115 (9,0)	

464 *p-valor obtido por meio do teste de qui quadrado.

465 Tabela 2 - Características sociodemográficas, IMC, atividade física de lazer e estado cognitivo
 466 com respectivos valores de VitD e da concentração de BDNF da amostra do estudo.

	Amostra (n=604)		VitD (n=576) ^a		BDNF (n=561) ^b	
	n	%	Média ± DP (ng/ml)	p-valor*	Média ± DP (pg/ml)	p-valor*
Sexo				<0,001**		0,465
Feminino	394	65,2	25,2 ± 8,2		3316,5 ± 1264,9	
Masculino	210	34,8	28,6 ± 10,3		3233,1 ± 1333,8	
Idade				0,053		0,109
60-64	33	5,5	27,4 ± 7,2		3144,8 ± 1563,3	
65-69	223	36,9	27,1 ± 9,8		3417,2 ± 1359,2	
70-74	137	22,8	26,4 ± 8,4		3338,7 ± 1244,7	
75-79	115	19,0	26,2 ± 8,4		3043,9 ± 1205,8	
+80	96	15,9	24,2 ± 9,8		3234,8 ± 1135,2	
IMC				0,098		0,709
Baixo peso	7	1,2	23,3 ± 10,8		3344,1 ± 1621,5	
Peso indicado	160	26,8	27,4 ± 9,1		3285,7 ± 1313,5	
Sobrepeso	248	41,5	27,6 ± 9,5		3265,5 ± 1247,4	
Obeso	182	30,5	24,4 ± 8,0		3324,8 ± 1331,5	
Atividade física				<0,001**		0,048**
Insuficient. ativo	425	70,5	25,3 ± 8,6		3217,3 ± 1262,3	
Ativo fisicamente	178	29,5	28,8 ± 9,9		3452,5 ± 1343,2	
Escolaridade				0,017		0,709
0	42	7,0	26,7 ± 9,1		3219,2 ± 1327,7	
1-4	218	36,2	26,0 ± 10,0		3212,6 ± 1222,7	
5-8	107	17,7	25,4 ± 8,5		3330,6 ± 1313,5	
9-11	94	15,6	25,8 ± 8,8		3471,4 ± 1384,8	
+12	142	23,6	27,9 ± 8,4		3253,3 ± 1297,4	
Comprom. cognitivo				0,013**		0,928
Positivo	113	18,8	24,5 ± 9,3		3296,7 ± 1280,1	
Negativo	488	81,2	26,9 ± 9,1		3284,2 ± 1294,1	
VitD (ng/ml)						0,027**
Deficiência	134	23,3	-		3037,4 ± 1087,7	
Insuficiência	249	43,2	-		3270,3 ± 1324,6	
Indicado	193	33,5	-		3486,3 ± 1333,7	

467 ^a28 idosos apresentaram valores de VitD inválidos de acordo com a variação permitida do kit comercial.

468 ^b43 idosos apresentaram níveis séricos de BDNF fora da curva do kit comercial.

469 *p-valor obtido pelo teste t para amostras independentes (dicotômicas) e pelo teste ANOVA oneway (politômica)

470 **p-valor <0,05

471 Tabela 3 – Modelo multivariado para associação entre VitD e níveis séricos de BDNF mediado
 472 pelo estado cognitivo.

Hipóteses	Caminho	Coef	95% CI		<i>p</i> valor*
Efeito direto da VitD no nível sérico de BDNF	VitD -> BDNF	22,8	10,5	35,1	0,000**
Efeito direto da VitD no estado cognitivo	VitD ->Cog	0,1	0,0	0,1	0,202
Efeito direto do estado cognitivo no nível sérico de BDNF	Cog -> BDNF	-16,5	-49,1	16,1	0,322
Efeito indireto da VitD no nível de BDNF, mediado pelo estado cognitivo	VitD -> Cog -> BDNF	-0,3	-0,9	0,2	0,202

473 **p*-valor obtido por meio do modelo de equação estrutural controlado por sexo, idade, escolaridade, IMC e atividade física.

474 ***p*-valor<0,05

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta tese mostraram que fatores de risco para demência podem ser identificados na população com idade acima de 45 anos e, mais evidente em idosos mais velhos. A estimulação cognitiva por meio da Oficina da Lembrança é uma metodologia aplicada em indivíduos com CCL há mais de 10 anos na UNISUL além de estar replicada da UFSC e UNIFESP, mostrando sua reprodutibilidade. Os projetos nestas respectivas universidades realizam a avaliação cognitiva dos participantes e evidenciam a melhora do estado cognitivo. Porém, quando se propôs analisar o efeito da OL na neuroplasticidade e neurodegeneração, a resposta obtida pelo estudo não confirmou as hipóteses inicialmente propostas, resultando em:

- (1) A OL melhorou o estado cognitivo e reduziu o BDNF em indivíduos com idade entre 45 e 79 anos;
- (2) Não foi encontrada relação entre o estado cognitivo e os biomarcadores de neurodegeneração propostos neste estudo após participação na OL;
- (3) A vitamina D tem efeito direto sobre os níveis séricos de BDNF em idosos de um estudo de base populacional;
- (4) O estado cognitivo não é mediador do efeito da Vitamina D sobre as concentrações séricas de BDNF em idosos.

O Brasil é signatário do documento intitulado Estratégia e Plano de Ação para Demência em Idosos (Tema 4.5 da agenda da OPAS/OMS) desde 2015 e as ações ainda parecem ser isoladas. Espera-se que esta tese possa auxiliar na construção de ações significativas de redução dos fatores de risco à demência em outros municípios do Estado de Santa Catarina mas também tenha efetivo alcance nacional.

REFERÊNCIAS

- ABASSI, M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and HIV-associated neurocognitive disorders in HIV-infected individuals in Rakai, Uganda. **Journal of neurovirology**, v. 23, n. 3, p. 369–375, Jun. 2017.
- ABDUL-RAHMAN, S. A. et al. Dementia, thyroid function and serum level of S100B. **Life Science Journal**, v. 10, n. 3, p. 2633–2638, 2013.
- ADI. ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **La Demencia en America: El coste y la prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia**. [s.l.: s.n.].
- AGUIRRE, E. et al. Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 253–262, Jan. 2013.
- AHDIDAN, J. et al. Quantitative Neuroimaging Software for Clinical Assessment of Hippocampal Volumes on MR Imaging. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 49, n. 3, p. 723–732, 2016.
- AKINKUGBE, A. A. et al. Directed Acyclic Graphs for Oral Disease Research. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 8, p. 853–859, 2016.
- ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 270–279, May 2011.
- ALMEIDA, O. P. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 3B, p. 605–612, 1998.
- ANNWEILER, C. et al. "Vitamin D and cognition in older adults": Updated international recommendations. **Journal of Internal Medicine**, v. 277, n. 1, p. 45–57, Jan. 2015.
- AREVALO-RODRIGUEZ, I. et al. **Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)** Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015.
- ASSIS, G. G. DE; ALMONDES, K. M. DE. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline . A Systematic Review. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n. April, p. 1–8, 2017.
- BABAEI, P. et al. Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. **Neuroscience Letters**, v. 566, p. 304–308, 2014.
- BAGLIO, F. et al. Neuroinflammation and brain functional disconnection in alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 5, n. NOV, 2013.
- BALION, C. et al. Vitamin D , cognition , and dementia A systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v. 79, n. 25, p. 1397–1405, 2012.
- BANERJEE, A. et al. Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. **International Journal of Alzheimer's Disease**, p. 1–11, 2015.

- BANGEN, K. J. et al. Cerebral Blood Flow and Amyloid- β Interact to Affect Memory Performance in Cognitively Normal Older Adults. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, p. 181, 2017.
- BARNETT, J. H. et al. Cognitive and CSF biomarkers in older adults, MCI, and dementia. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 4, p. S129--S130, 2011.
- BELLAVER, B. O papel dos astrócitos no envelhecimento cerebral : avaliação de parâmetros glutamatérgicos, oxidativos e inflamatórios em culturas hipocâmpais de ratos wistar. 2015.
- BENEDETTI, T. R. B. et al. Atividade física e estado de saúde mental de idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 2, p. 302–307, Apr. 2008.
- BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, B. S. P. et al. Protein S-100B - A prognostic marker for cerebral damage. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 25, p. 3053–3060, 2006.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA CIDADANIA. **Brasil Amigo da Pessoa Idosa: EBAPI**. Disponível em: <<http://www.desenvolvimentosocial.gov.br/servicos/brasil-amigo-da-pessoa-idosa/>>. Acesso em: 11 jan. 2020.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Elderly Statute**. 2a. ed. [s.l.: s.n.].
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à Saúde da Pessoa Idosa e Envelhecimento**. [s.l.: s.n.].
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS nº13 - 28/11/2017 - Doença de Alzheimer**. Brasília/DF: [s.n.].
- BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. [s.l.: s.n.].
- BREDESEN, D. D. E. DE. Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. **Aging (Albany NY)**, v. 6, n. 9, p. 707–717, 2014.
- BROCKMANN, K. et al. PET and MRI reveal early evidence of neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 17. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 53, n. 7, p. 1074–1080, 2012.
- CAIXETA, G. C. DOS S.; DONÁ, F.; GAZZOLA, J. M. Cognitive processing and body balance in elderly subjects with vestibular dysfunction. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 78, n. 2, p. 87–95, Apr. 2012.
- CECATO, J. F. et al. MoCa predictive power in neuropsychological assessment of patients with dementia. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 17, n. 4, p. 707–719, 2014.
- CÉSAR, K. G.; NITRINI, R.; CESAR, K. G. **Prevalence study of mild cognitive impairment and dementia in the Tremembé, São Paulo**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2014.
- CHAVES, M. L. et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. **Journal of Neuroinflammation**, v. 7, p. 1–7, Jan. 2010.
- COELHO, F. G. D. M. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 10–15, 2013.

- COELHO, F. M. et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n. 3, p. 415–420, 2012.
- CONFORTIN, S. C. et al. Estudo Longitudinal EpiFloripa Idoso – Rotinas de organização e protocolos referentes à coleta, análise e armazenamento de material biológico, exames de imagem e capacidade físico-funcional. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 27, n. 2, p. 210–224, 2019a.
- CONFORTIN, S. C. et al. Indicadores antropométricos associados à demência em idosos de Florianópolis – SC, Brasil: Estudo EpiFloripa Idoso. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 6, p. 2317–2324, Jun. 2019b.
- CUMMING, T. B. et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini – Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 128, n. 18, p. 122–129, 2013.
- DAMIRCHI, A.; HOSSEINI, F.; BABAEI, P. Mental Training Enhances Cognitive Function and BDNF More Than Either Physical or Combined Training in Elderly Women With MCI: A Small-Scale Study. **American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias**, v. 33, n. 1, p. 153331751772706, 2017.
- DAVEY, D. A. Alzheimer’s disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: A “window of opportunity”? **Women’s Health**, v. 9, n. 3, p. 279–290, 2013.
- DIAS, M. S.; LIMA, R. M. Estimulação cognitiva por meio de atividades físicas em idosas: examinando uma proposta de intervenção. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 15, n. 2, p. 325–334, 2012.
- DINIZ, B. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: A longitudinal study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 49, n. 1, p. 96–101, 2014.
- DONG, Y. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 299, n. 1–2, p. 15–18, 2010.
- DUARTE, P. DE O. et al. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. **Ageing clinical and experimental research**, v. 29, n. 3, p. 411–417, Jun. 2017.
- DURSUN, E.; GEZEN-AK, D.; YILMAZER, S. A Novel Perspective for Alzheimer’s Disease: Vitamin D Receptor Suppression by Amyloid- β and Preventing the Amyloid- β Induced Alterations by Vitamin D in Cortical Neurons. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 23, n. 2, p. 207–219, Jan. 2011.
- ENGEDAL, K.; LAKS, J. Towards a Brazilian demential plan? **Dementia & Neuropsychologia**, v. 10, n. 2, p. 74–78, 2016.
- ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M.; LAKS, J. The brain subcortical white matter and aging: A quantitative fractional anisotropy analysis. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 3, p. 228–233, 2009.
- ENGVALL, E.; PERLMANN, P. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes.

Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), v. 109, n. 1, p. 129–35, Jul. 1972.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 2011.

FAGUNDES, S. D. et al. Prevalência de demência em idosos brasileiros: Uma revisão sistemática. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 129, n. 1, p. 46–50, 2011.

FEART, C. et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer’s disease in older adults. **Alzheimer’s & Dementia**, 2017.

FELICE, F. G.; LOURENCO, M. V; FERREIRA, S. T. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer’s disease? **Alzheimer’s & dementia**, v. 10, n. 1 Suppl, p. S26--32, 2014.

FERREIRA, S. T. et al. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer’s disease. **Alzheimer’s & dementia : the journal of the Alzheimer’s Association**, v. 10, n. 1 Suppl, p. S76–S83, 2014.

FJELL, A. M. et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer’s disease on the cerebral cortex and the hippocampus. **Progress in Neurobiology**, v. 117, p. 20–40, 2014.

FORLENZA, O. V. et al. Decreased Neurotrophic Support is Associated with Cognitive Decline in Non-Demented Subjects. **Journal of Alzheimer’s disease : JAD**, v. 46, n. 2, p. 423–429, 2015.

FOX, N. When, where, and how does Alzheimer’s disease start? **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 12, p. 1017–1018, 2012.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018.

FRANKE, K.; RISTOW, M.; GASER, C. Gender-specific impact of personal health parameters on individual brain aging in cognitively unimpaired elderly subjects. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, n. 5, 2014.

GANZELLA, M. et al. Effects of chronic guanosine treatment on hippocampal damage and cognitive impairment of rats submitted to chronic cerebral hypoperfusion. **Neurological Sciences**, v. 33, n. 5, p. 985–997, 2012.

GMIĄT, A. et al. Improvement of cognitive functions in response to a regular Nordic walking training in elderly women – A change dependent on the training experience. **Experimental Gerontology**, v. 104, n. September 2017, p. 105–112, 2018.

GOLDEN, E. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **PLoS One**, v. 5, n. 4, p. e10099--e10099, 2010.

GUIMARÃES, H. C. et al. Inflammatory biomarkers and cognitive performance in a communitybased sample of brazilian oldest old. **Alzheimer’s and Dementia**, v. 7, n. 4, p. S137, 2011.

- HAESNER, M. et al. Evaluating an Online Cognitive Training Platform for Older Adults: User Experience and Implementation Requirements. **Journal of gerontological nursing**, v. 41, n. 8, p. 22–23, 2015a.
- HAESNER, M. et al. Requirements of older adults for a daily use of an internet-based cognitive training platform. **Informatics for Health and Social Care**, v. 40, n. 2, p. 139–153, Mar. 2015b.
- HAMED, S. A. et al. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 1, p. 123–132, 2012.
- HARADA, C. N.; NATELSON LOVE, M. C.; TRIEBEL, K. L. Normal cognitive aging. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 29, n. 4, p. 737–752, 2013.
- HARRIS, S. E. et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. **Mol Psychiatry**, v. 11, n. 5, p. 505–513, 2006.
- HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.
- HORIE, N. C. et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 101, n. 3, p. 1104–1112, Mar. 2016.
- HUTTENLOCHER, P. R. **Neural Plasticity: The Effects of Environment on the Development of the Cerebral Cortex**. [s.l.] Harvard University Press, 2009.
- HYE, A. et al. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 10, n. 6, p. 799–807, 2014.
- IBGE. **Demographic Change in Brazil in the Early 21st Century: Subsidies for Population Projections**. Brasília/DF: [s.n.]. v. 3
- IPEA. **Atlas de Desenvolvimento Humano**. Disponível em: <<http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/home>>. Acesso em: 11 jan. 2020.
- IZQUIERDO, I. **Memórias**. [s.l.] Artmed Editora, 2009.
- JEAN, L. et al. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: Systematic review of the literature. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 18, n. 4, p. 281–296, 2010.
- JUNG, B. H.; JEON, M. J.; BAI, S. W. Hormone-dependent aging problems in women. **Yonsei Medical Journal**, v. 49, n. 3, p. 345–351, 2008.
- JUNG, G. L. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly Korean with dementia. **Psychiatry Investigation**, v. 6, n. 4, p. 299–305, 2009.
- KANAYAMA, G.; POPE, H. G.; HUDSON, J. I. Associations of anabolic-Androgenic steroid use with other behavioral disorders: An analysis using directed acyclic graphs. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 15, p. 2601–2608, 2018.
- KARPOVA, N. N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. **Neuropharmacology**, v. 76, n. PART C, p. 709–718, 2014.

- KEENEY, J. T.; BUTTERFIELD, D. A. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. **Neurobiology of Disease**, v. 84, p. 84–98, 2015.
- KONISHI, K. et al. Impact of BDNF and sex on maintaining intact memory function in early midlife. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, p. S476–S477, 2017.
- KRAVTSOV, V.; OREN-SUISSA, M.; PODBILEWICZ, B. AFF-1 fusogen can rejuvenate the regenerative potential of adult dendritic trees via self-fusion. **Development**, 2017.
- KRUG, R. D. R. et al. A Stimulation and rehabilitation program : Oficina da Lembrança. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 20, n. 5, p. 534, 2015.
- KRUG, R. DE R. et al. Cognitive cooperation groups mediated by computers and internet present significant improvement of cognitive status in older adults with memory complaints: a controlled prospective study. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 4, p. 228–233, Apr. 2017.
- KRUG, R. DE R. et al. Intergenerational Cognitive Stimulation Program: Benefits Reported by Elderly and Monitors Participating. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 35, n. 35, p. e3536, 1–9, 2019.
- LANDQVIST WALDÖ, M. et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. **BMC neurology**, v. 13, n. 1, p. 54, 2013.
- LANGA, K. M. et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. **JAMA Internal Medicine**, v. 177, n. 1, p. 51, Jan. 2017.
- LEE, S. J.; BAEK, J.-H.; KIM, Y.-H. Brain-derived Neurotrophic Factor Is Associated with Cognitive Impairment in Elderly Korean Individuals. **Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 3, p. 283–287, 2015.
- LEYHE, T. et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. - PubMed - NCBI. **Alzheimer's research & therapy**, v. 1, n. 13, p. 59–71, 2017.
- LIANG, J.-H. et al. Discovery of efficient stimulators for adult hippocampal neurogenesis based on scaffolds in dragon's blood. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 136, p. 382–392, 2017.
- LIMA-COSTA, M. F.; PEIXOTO, S. V.; GIATTI, L. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 - 2000). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 4, p. 217–228, 2004.
- LIN, J. S. et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults : An Evidence Update for the U . S . Preventive Services Task Force. **Evidence Synthesis**, n. 107, p. 1–411, 2013.
- LIU, Y. et al. Chronic administration of ellagic acid improved the cognition in middle-aged overweight men. **Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme**, v. 43, n. 3, p. 266–273, Mar. 2018.
- LOPES, M. A; BOTTINO, C. M. C. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 61–69, 2002.
- MAK, E. et al. Differential atrophy of hippocampal subfields: A comparative study of

dementia with lewy bodies and Alzheimer disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 136–143, 2016.

MANGIALASCHE, F. et al. Dementia prevention: Current epidemiological evidence and future perspective. **Alzheimer's research & therapy**, v. 4, n. 6, p. 1–8, 2012.

MARQUES, L. P. **Evaluation of a quality of life instrument for the elderly and its association with safety perception in Florianópolis/SC: longitudinal study EpiFloripa**. [s.l: s.n.].

MARTINS, A. B. et al. Atenção Primária a Saúde voltada as necessidades dos idosos: da teoria à prática. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 19, n. 8, p. 3403–3416, 2014.

MASTROENI, M. F. et al. Demographic profile of the elderly in the city of Joinville, Santa Catarina: a household survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 2, p. 190–201, Jun. 2007.

MATURA, S. et al. Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial. **Translational psychiatry**, v. 7, n. 7, p. e1172, Jul. 2017.

MEDEIROS, F. DE L. F. L. et al. Digital inclusion and functional capacity of older adults living in Florianópolis, Santa Catarina, Brazil (EpiFloripa 2009-2010). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 1, p. 106–122, 2012.

MELO, D. M. DE; BARBOSA, A. J. G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865–3876, 2015.

MERCHANT, A. T.; PITIPHAT, W. Directed acyclic graphs (DAGs): An aid to assess confounding in dental research. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 30, n. 6, p. 399–404, 2002.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 1, p. 1–9, 21 Jul. 2015.

MORAES, J. F. D. DE et al. Factors associated with the successful aging of the socially-active elderly in the metropolitan region of Porto Alegre Fatores associados ao envelhecimento bem-sucedido de idosos socialmente ativos da região metropolitana de Porto Alegre. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 302–308, 2005.

MORRIS, J. C. et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. **Archives of neurology**, v. 58, n. 3, p. 397–405, Mar. 2001.

NASREDDINE, Z. S. **MoCA - Terms of Use**.

NAVARRO-MARTÍNEZ, R. et al. Brain-derived neurotrophic factor correlates with functional and cognitive impairment in non-disabled older individuals. **Experimental Gerontology**, v. 72, p. 129–137, Dec. 2015.

NOLTING, T. et al. Measurement of soluble inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-positive patients at distinct stages of infection by solid-phase protein array. **Journal of neurovirology**, v. 15, n. 5–6, p. 390–400, 2009.

NURK, E. et al. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study. **The British journal of nutrition**, v. 109, n. 3, p. 511–519, 2013.

OHARA, T. et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. **Neurology**, v. 88, n. 20, p. 1925–1932, 2017.

OPAS. **Strategy and action plan for dementia in the elderly. In: First Ministerial Conference on Global Action Against Dementia.** Primeira Conferência Ministerial sobre Ação Global contra Demência. **Anais...**2015

ORTÍZ, B. M. et al. Ortiz et al. - 2016 - Brain-derived neurotrophic factor plasma levels and premature cognitive impairment dementia in type 2 diabetes(2)-annotated.pdf. . 2016, p. 615–620.

OSTAN, R.; BORELLI, V.; CASTELLANI, G. Inflammaging and human longevity in the omics era. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 165, p. 129–138, Jul. 2017.

PASQUALOTTI, A.; BARONE, D. A. C.; DOLL, J. Communication, technology and ageing: elderly, senior citizen groups and interaction process in the information age. **Saúde e Sociedade**, v. 21, n. 2, p. 435–445, 2012.

PESKIND, E. R. et al. Cerebrospinal fluid S100B is elevated in the earlier stages of Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, v. 39, n. 5, p. 409–413, 2001.

RAJARAM, S. et al. The Walnuts and Healthy Aging Study (WAHA): Protocol for a nutritional intervention trial with walnuts on brain aging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 8, n. JAN, 2017.

RAMIREZ GOMEZ, L.; JAIN, F. A.; D'ORAZIO, L. M. Assessment of the Hispanic Cognitively Impaired Elderly Patient. **Neurologic Clinics**, v. 35, n. 2, p. 207–229, 2017.

RAMOS, L. R. et al. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 211–224, Jun. 1987.

RAMOS, L. R.; SIMOES, E. J.; ALBERT, M. S. Dependence in activities of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: a 2-year follow-up. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 9, p. 1168–1175, 2001.

RASMUSSEN, L. S. et al. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, n. 2, p. 242–244, 2000.

RASMUSSEN, S. H. et al. Improvement in Activities of Daily Living among Danish Centenarians? **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, Jun. 2017.

REBELATTO, J. R.; MORELLI, J. G. DA S. **Fisioterapia geriátrica: a prática da assistência ao idoso.** 2a. edição ed. Barueri/SP: Editora Manole, 2007.

REYS, B. N. DOS et al. Diagnosis of dementia, depression and psychosis in the elderly by brief cognitive assessment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 401–404, 2006.

ROBINE, J. M.; CUBAYNES, S. Worldwide demography of centenarians. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 165, p. 59–67, Mar. 2017.

- RODRIGUEZ, J. J. L. Aging and dementia: Implications for Cuba's research community, public health and society. **MEDICC Review**, v. 15, n. 4, p. 54–59, 2013.
- SACHDEV, P. S. et al. Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. 1–10, 2013.
- SCHAEFER, S. T. et al. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? **Current opinion in anaesthesiology**, v. 32, n. 1, p. 92–100, 2019.
- SCHEIDT, L. et al. Ethanol during adolescence decreased the BDNF levels in the hippocampus in adult male Wistar rats, but did not alter aggressive and anxiety-like behaviors. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 37, n. 3, p. 143–151, 2015.
- SCHNEIDER, I. J. C. et al. Estudo de coorte EpiFloripa Idoso: métodos, aspectos operacionais e estratégias de seguimento. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 104, 2017a.
- SCHNEIDER, I. J. C. et al. EpiFloripa Aging cohort study: methods, operational aspects, and follow-up strategies. **Revista de saude publica**, v. 51, p. 104, 2017b.
- SCHWEIZER, T. A.; AL-KHINDI, T.; MACDONALD, R. L. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: Rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 316, n. 1–2, p. 137–140, 2012.
- SCHWEKENDIEK, D. Longevity in North Korea and South Korea: prevalence of centenarians in one the poorest and the richest nations. **Journal of biosocial science**, v. 9, p. 1–10, 2017.
- SEO, E. H. et al. Changes of functional brain network in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: Graph theoretical analysis of brain glucose metabolism. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 4, p. S79, 2011.
- SHEN, L.; JI, H.-F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. **Nutrition Journal**, v. 14, n. 1, p. 76, 2015.
- SHIN, H. W.; KIM, H.; LEE, K. J. Differences in BDNF serum levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **African Journal of Psychiatry (South Africa)**, v. 18, n. 2, 2015.
- SINGH-MANOUX, A. et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. **Bmj**, v. 344, n. jan04 4, p. d7622–d7622, Jan. 2012.
- SLEGERS, K.; VAN BOXTEL, M.; JOLLES, J. Effects of computer training and internet usage on cognitive abilities in older adults: a randomized controlled study. **Aging clinical and experimental research**, v. 21, n. 1, p. 43–54, 2009.
- SOBRAL, M.; PESTANA, M. H.; PAÚL, C. Measures of cognitive reserve in Alzheimer's disease. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 36, n. 3, p. 160–168, Sep. 2014.
- SONG, H. J. et al. Cell Therapy Products in Alzheimer Disease. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 1, 2017.
- STORANDT, M. et al. Toward a multifactorial model of Alzheimer disease. **Neurobiology of**

Aging, v. 33, n. 10, p. 2262–2271, 2012.

SUTPHEN, C. L. et al. Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. **JAMA neurology**, v. 72, n. 9, p. 1029–1042, Sep. 2015.

TAGHIZADEH, M. et al. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. **Nutritional Neuroscience**, v. 17, n. 4, p. 172–177, Jul. 2014.

TAKADA, L. T. et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 4, p. 925–929, Dec. 2003.

TAPIOLA, T. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. **Archives of neurology**, v. 66, n. 3, p. 382–9, Mar. 2009.

TAY, T. L. et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 6, p. 1929–1945, 2017.

TÖRMÄ, J. et al. Strategies to implement community guidelines on nutrition and their long-term clinical effects in nursing home residents. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 1, p. 70–76, Jan. 2015.

TRZEPACZ, P. T. et al. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. **BMC Geriatrics**, v. 15, n. 1, p. 107, 2015.

TSAI, S. J. et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. **Neuroscience Letters**, v. 433, n. 2, p. 158–162, Mar. 2008.

VALENTIM NETO, J. G.; FALAVIGNA, A. Substância Branca e Substância Cinzenta. In: **Neuroanatomia - Tomo II**. 1a. edição ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 126.

VAN DEN KOMMER, T. N. et al. The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact? **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 1, p. 196.e1--196.e12, 2012.

VEDOVELLI, K. et al. Multimodal physical activity increases brain-derived neurotrophic factor levels and improves cognition in institutionalized older women. **GeroScience**, v. 39, n. 4, p. 407–417, 2017.

VIJVERBERG, E. G. B. et al. Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. **Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)**, v. 7, p. 99–106, 2017.

VISSER, P. J. Prevalence of snap in subjects with mild cognitive impairment and dementia. **Alzheimer's and Dementia**, v. 11, n. 7, p. P213–P214, 2015.

VON BERENBERG, P. et al. Chronic conditions and use of health care service among German centenarians. **Age and ageing**, p. 1–7, 2017.

WAGNER, M.; TEICHNER, G.; BACHMAN, D. L. Diagnostic challenges of using CSF assay of tau and beta-amyloid 42 in atypical degenerative dementias of the Alzheimer type. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 18, n. 8, p. 893–903, 2003.

- WANG, B.-Y. et al. Epigenetic suppression of hippocampal BDNF mediates the memory deficiency induced by amyloid fibrils. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 126, p. 83–89, 2014.
- WANROOY, B. J. et al. Distinct contributions of hyperglycemia and high-fat feeding in metabolic syndrome-induced neuroinflammation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2018.
- WEINSTEIN, G. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. **JAMA neurology**, v. 71, n. 1, p. 55–61, Jan. 2014.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dementia: A public health priority**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.
- WILD, L. B. et al. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 2, p. 580–589, 2013.
- WONG, M. W. et al. Dysregulation of lipids in Alzheimer's disease and their role as potential biomarkers. **Alzheimer's & Dementia**, 2017.
- WOODS, B. et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. In: WOODS, B. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012a.
- WOODS, B. et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia (Review). **The Cochrane Collaboration**, n. 2, 2012b.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental Health Action Plan 2013-2020. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data** **Library Cataloguing-in-Publication Data**, p. 1–44, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, A.; COURSE, L. **The Global strategy and action plan on ageing and health** <http://www.who.int/ageing/global-strategy/en/>, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, A.; COURSE, L. **Ten facts on ageing and the life course**, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION; OMS. A public health priority. **Dementia**, p. 112, 2012.
- WU, N. S. C.; HO, K.-S. Mild cognitive impairment. **Hong Kong Practitioner**, v. 31, n. 1, p. 36–43, 2009.
- WURTMAN, R. Biomarkers in the diagnosis and management of Alzheimer's disease. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 3, p. S47--S50, 2015.
- XAVIER, A. et al. Oficina da Lembrança: Ambiente de Inclusão Digital e Tele-Reabilitação Cognitiva para Idosos, Portadores de Doença de Alzheimer e Outros Distúrbios Cognitivos. **Anais CBIS 2004**, v. 1, n. 1, p. 8, 2004.
- XAVIER, J. **Cognitive status, functional capacity and the digital inclusion process of the elderly**. [s.l.] Universidade Federal de São Paulo, 2007.
- YADAVALLI, S. et al. Increased S100 β is associated with reduced cognitive function in healthy older adults. **Neuropsychobiology**, v. 57, n. 3, p. 121–125, 2008.

YALBUZDAG, S. A. et al. Is 25(OH)D Associated with Cognitive Impairment and Functional Improvement in Stroke? A Retrospective Clinical Study. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 24, n. 7, p. 1479–1486, Jul. 2015.

YESAVAGE, J. A. et al. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Journal of psychiatric research**, v. 36, n. 5, p. 281–286, 2002.

YEW, B.; NATION, D. A.; FOR THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE. Cerebrovascular resistance: effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia. **Brain**, p. 1–15, 2017.

ZORLUOGLU, G. et al. A mobile application for cognitive screening of dementia. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 118, n. 2, p. 252–262, 2015.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA DAS BASES DE DADOS UTILIZADAS NA REVISÃO SISTEMATIZADA

Observações importantes:

Dicas: Ativar VPN para acesso como Universidade e não como pessoa física

Data da busca: Feito em 19/5/2019

M.O. = Modus operandi: modo pelo qual foi realizada a atividade de busca em cada base

Destaque em vermelho sobre exportação para Mendeley ou EndNote

Base 1: Pubmed – 227 artigos

M.O.: Copia e cola cada grupo de palavras chaves, um grupo por vez, na linha de busca. Ver se dá erro (deu erro no *mild cognitive impairment*) - ir no *Search detail, see more* para identificar o erro e corrigir.

#5 Search (#1 and #2 and #3 and #4) 236

#4 ("Physical Examination" OR "Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurologic Examination"[MeSH] OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment"[MeSH] OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR "evaluation" OR "evaluations" OR "exam" OR "exams") 5848422

#3 Search ("older adult" OR "older adults" OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "middle aged" OR "middle age" OR "aged"[MeSH Terms] OR "older age" OR "old age" OR "elderly") 4891834

#2 Search Search ("dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer Disease" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorders" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Dementia, Vascular" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR

"Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia") 315920

#1 Search BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor"
 "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR
 "S-100b" OR "S-100β"
 "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase" 34999

BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor"
 "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR
 "S-100b" OR "S-100β"
 "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase"

NSE OR "enolase neuronio específica" OR "enolase neuronio específico" OR "enolase específica neuronal" OR "enolase específica do neurônio" OR "enolase neuronal específica" OR "enolase específica"

BDNF or NSE or S100b

and

"Physical Examination" OR "Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurologic Examination"[Mesh] OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment"[Mesh] OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR "evaluation" OR "evaluations" OR "exam" OR "exams"

"older adult" OR "older adults" OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "middle aged" OR "middle age" OR "aged"[MeSH Terms] OR "older age" OR "old age" OR "elderly"

"dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer Disease" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorders" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Dementia, Vascular" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR

"Kluver-Bucy Syndrome" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia"

Para importar do Pubmed para Mendeley

M.O.: Sendo to > clipboard (fazer a busca no chrome para usar o mendeley web importer) > criado o clipboard, clicar no ícone do mendeley do navegador e importar na pasta que se deseja. Salvar de 50 em 50 (per page). Máximo de importação do mendeley é de 94 itens aproximadamente.

Para importar para Endnote:

M.O.: Salvar FILE como MEDLINE. Importar para Endnote: escolher arquivo, import option PUBMED NLM, selecionar a pasta e clicar em Importar.

Base 2: Scopus – 136 artigos

M.O.: Clicar no link abaixo e usar o *Advanced Search*

<https://www-scopus.ez46.periodicos.capes.gov.br/search/form.uri?display=advanced&origin=searchbasic&txGid=a2b96a7d520c995e8f2f378a7d815561>

TITLE-ABS-KEY (BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" OR "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" OR "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase") AND TITLE-ABS-KEY ("dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff") AND TITLE-ABS-KEY ("older adult" OR "older adults" OR "middle aged" OR "middle age" OR "older age" OR "old age" OR "elderly" OR "Oldest Old" OR "Nonagenarians" OR "nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian") AND TITLE-ABS-KEY ("Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR

"clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR exam OR exams OR screening OR evaluation OR evaluations) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar "))

Exportar para Mendeley

M.O.: Tem opção direta para exportação (abre janela do web importer)

Seleciona todos > export > mendeley (não funcionou)

Export > formato RIS. Salva arquivo no computador, arrasta para pasta scopus no Mendeley

Exportou 448 artigos e não 449

Busca = 449

Exportar para Endnote:

M.O: Usar o Export > formato RIS. Salva arquivo no computador

Ir para página de importação, escolher arquivo

Import option: Refman RIS

Escolher a pasta e importar

Base 3 – ScienceDirect – 193 artigos

M.O.: clicar no link abaixo e inserir as chaves de busca modificada

https://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_temp=all_boolSearch.tpl&md5=052b06d957a9d8c82e07acf1d7eef1b7

Importante: NÃO ACEITA MAIS DE 8 TERMOS BOOLEANOS.

Chave de busca modificado para:

(BDNF OR S100beta OR S100B OR S100b OR NSE OR "neuron specific enolase") AND (mild cognitive impairment OR MCI OR dementia) no campo Title, abstract, keywords

Exportar para Mendeley:

M.O.: tem opção direta para exportação (abre janela do web importer)

Base 4: Web of Science – 33 artigos

M.O.: Clicar no link abaixo, usar pesquisa básica e adicionar campos para cada chave.

http://apps-webofknowledge.ez46.periodicos.capes.gov.br/WOS_AdvancedSearch_input.do?SID=7CnhkfaBZdmbDoGnzc&product=WOS&search_mode=AdvancedSearch

ALL=(BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" OR "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" OR "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase")

ALL=("dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia")

ALL=("older adult" OR "older adults" OR "middle aged" OR "middle age" OR "older age" OR "old age" OR "elderly" OR "Oldest Old" OR "Nonagenarians" OR "nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian")

ALL=("Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR exam OR exams OR evaluation OR evaluations)

Combinar os resultados AND #1 #2 #3 #4

[Exportar para Mendeley](#)

M.O.: não usar web importer pois não pega todas as informações

Usar -> Salvar em outros formatos, Salvar em outros formatos de arquivos > Todos os registros da página, Gravar conteúdo: registro completo > Formato do Arquivo BibTex

Importar arquivo BibTex no Mendeley em File > Import > BibTex

Exportar para Endnote:

M.O.: Logar no endnote for web, selecionar todos da página e clicar na opção Salvar Endnote online no combo. Deixar selecionado todos os registros e escolher a opção registro completo e referências citadas > Enviar. Os artigos vão para a pasta Unflined no Endnote online. Mover para pasta desejada.

Base 5: Cochrane – 63 trials

M.O.: Clicar no link abaixo:

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>

Adicionar os grupos em campos. Escolher opção de busca em *Title, Abstract, Keywords and GO*

BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" OR "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" OR "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase"

"dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia"

"older adult" OR "older adults" OR "middle aged" OR "middle age" OR "older age" OR "old age" OR "elderly" OR "Oldest Old" OR "Nonagenarians" OR "nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian"

"Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR exam OR exams OR evaluation OR evaluations

Exportar para o Mendeley

M.O.: *Select all > exportall*

Citation and abstract

Cria arquivo em txt

Só cria arquivo .txt porém não é aceito por importação no mendeley. Abrindo o arquivo txt percebi que todos os artigos tem número do PUBMED e/ou EMBASE. Acredito que a busca nestas duas bases conterà os artigos selecionados na Cochrane.

Exportar para Endnote:

M.O.: Selecionar todos, clicar em Export select citation. Escolher a opção RIS EndNote, flegar no Insert abstract e clicar em Download. Importar escolhendo o arquivo, opção RIS (RefMan), escolher a pasta e Importar.

Base 6: LILACS – 0 artigos (os 32 mostrados estão no MEDLINE que está incluso no PUBMED)

M.O.: Clicar no link abaixo

<http://lilacs.bvsalud.org/>

Usar busca avançada após tentar busca na linha única da página

Adicionar grupos de chave em cada linha mantendo Titulo, resumo, assunto em cada linha.

BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" OR "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" OR "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase"

"dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia"

"older adult" OR "older adults" OR "middle aged" OR "middle age" OR "older age" OR "old age" OR "elderly" OR "Oldest Old" OR "Nonagenarians" OR "nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian"

"Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR

"Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR exam OR exams OR evaluation OR evaluations

Exportar para Mendeley

M.O.: Localizar imagem ao lado do desenho da impressora - Formato RIS, todas as referências

Porém para conseguir inserir no mendeley, precisa mostrar na pasta e alterar a extensão do arquivo. Acrescentar .ris e arrastar para pasta do mendeley.

Base 7: Embase – 370 artigos

Base não assinada pela UFSC ou Unisul. Chave de busca enviada para professor na Austrália e outra professora na Inglaterra.

BDNF OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR "Brain derived neurotrophic factor" OR "S100beta" OR "S-100beta" OR "S100B" OR "S100b" OR "S100β" OR "S-100B" OR "S-100b" OR "S-100β" OR "NSE" OR "neuron-specific enolase" OR "neuron specific enolase" OR "specific enolase"

"dementia" OR "dementias" OR "Alzheimer" OR "Cognition Disorder" OR "Cognition Disorders" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "Cognitive Impairments" OR "cognitive Impairment" OR "Cognitive Deficits" OR "Cognitive Deficit" OR "Cognitive Defects" OR "Cognitive Defect" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognitive Dysfunctions" OR "Cognitive function" OR "Cognitive functions" OR "Overinclusion" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementias" OR "Frontotemporal Lobar Degeneration" OR "Frontotemporal Lobar Degenerations" OR "Kluver-Bucy Syndrome" OR "Memory Disorders" OR "Memory Disorder" OR "Memory Loss" OR "Memory Losses" OR "Semantic Memory Disorders" OR "Semantic Memory Disorder" OR "Spatial Memory Disorders" OR "Spatial Memory Disorder" OR "Age-Related Memory Disorders" OR "Age-Related Memory Disorder" OR "Memory Deficits" OR "Memory Deficit" OR "Korsakoff Syndrome" OR "wernicke korsakoff" OR "vascular dementia"

"older adult" OR "older adults" OR "middle aged" OR "middle age" OR "older age" OR "old age" OR "elderly" OR "Oldest Old" OR "Nonagenarians" OR "nonagenarian" OR "Octogenarians" OR "Octogenarian" OR "Centenarians" OR "Centenarian"

"Physical Examination" OR "Physical Examinations" OR "clinical evaluation" OR "clinical examination" OR "clinical assessment" OR "clinical exam" OR "clinical exams" OR "Neurological Examination" OR "Neurological Examinations" OR "Neurologic Examinations" OR "Neurological evaluation" OR "Neurological evaluations" OR "Neurologic evaluation" OR "Neurologic evaluations" OR "Neurological assessment" OR "Neurological assessments" OR "Neurologic assessment" OR "Neurologic assessments" OR "Neurological exam" OR "Neurological exams" OR "Neurologic exam" OR "Neurologic exams" OR "Geriatric Assessment" OR "Geriatric Assessments" OR "Geriatric examination" OR "Geriatric evaluation" OR "clinical criteria" OR screening OR exam OR exams OR evaluation OR evaluations

TOTAL DE ARTIGOS PARA RS: 1022