



Caracterização da qualidade de vida, composição corporal, aptidão física e biomarcadores sanguíneos de acordo com os sintomas neuropsiquiátricos em idosos com a Doença de Alzheimer

Renan Camilo Vieira

Porto, 2021



Caracterização da qualidade de vida, composição corporal, aptidão física e biomarcadores sanguíneos de acordo com os sintomas neuropsiquiátricos em idosos com a Doença de Alzheimer

Dissertação apresentada com vista à obtenção do 2º Ciclo em Atividade Física para a Terceira Idade da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, ao abrigo do Decreto Lei nº 74/2006, 24 de março, na redação dada pelo Decreto Lei nº 65/2018 de 16 de agosto.

Orientador: Professor Doutor José Magalhães

Coorientadora: Professora Doutora Inês Marques Aleixo

Renan Camilo Vieira

Porto, 2021

Ficha de catalogação

Camilo, R.V (2021) Caracterização da qualidade de vida, composição corporal, aptidão física e biomarcadores sanguíneos de acordo com os sintomas neuropsiquiátricos em idosos com a Doença de Alzheimer. Dissertação para obtenção de título de 2º Ciclo em Atividade Física para a Terceira Idade.

PALAVRAS-CHAVE: DESORDENS NEUROCOGNITIVAS, DEMÊNCIA, ENVELHECIMENTO, PATOLOGIA, EXERCÍCIO FÍSICO.

O trabalho apresentado no contexto desta tese foi financeiramente suportado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) através do Projeto de Investigação "Body and Brain": efeitos de uma intervenção de exercício multicomponente na função física e cognitiva em idosos com Alzheimer” (FCT-POCI-01-0145-FEDER-031808) e pelo Centro de Investigação em Atividade Física , Saúde e Lazer (CIAFEL) - Faculdade de Desporto da Universidade do Porto (FADEUP), Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR).



DEDICATÓRIA

A Deus.

Por um ano tão difícil, conseguir finalizar
meu estudo, só por vontade dele!

AGRADECIMENTOS

Início agradecendo aos meus pais Elisabete Camilo e Sebastião Lopes Vieira, que sempre foram meu alicerce e graças a eles tive a oportunidade de ter acesso a escolaridade e uma excelente educação que me guiaram até aqui.

Do fundo da minha alma agradeço todos os dias por tê-los em minha vida, por todo o suporte e acolhimento que sempre me deram; tenho um valiosíssimo orgulho de vocês dois. Muito obrigado.

Agradeço a Alana Éberlyn, minha parceira que me inspira e desafia a ser um homem e um profissional cada vez melhor, sua confiança em mim me motiva mais e mais. Obrigada pelo seu amor, sua amizade, compreensão, paciência, acolhimento, carinho e ajuda a entender questões de informática para a elaboração deste.

Meu sincero agradecimento ao Prof Florisvaldo Semeão que esteve presente no início da minha formação acadêmica, onde recebi todo o suporte, atenção e orientação que foram fundamentais para meu crescimento profissional, agradeço pelo privilégio em tê-lo como meu professor.

Obrigada, meus amigos também acadêmicos da área Alberto Pompeo e Jeferson Tavares, sou grato pela companhia, ajuda, honestidade, abraços, conselhos e pelas infinitas risadas, vocês são incríveis. A finalização deste projeto não teria sido possível sem vocês.

A jornada foi longa, eu posso vir a esquecer alguém especial que tenha feito parte disto tudo, por tanto, de uma maneira geral, agradeço a todos que fizeram parte deste percurso. Por fim, minha infinita gratidão ao a Prof Dr. José Magalhães, meu orientador que aceitou participar deste projeto e quem me guiou academicamente com a maior compreensão e carinho nesse desafio. Sou grato em tê-lo como Professor e orientador. O mesmo a minha coorientadora Prof. Dra. Inês Aleixo que fez tudo que estava ao seu alcance para me auxiliar. Obrigado.

Obrigado a Deus!

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
ÍNDICE GERAL.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	X
ÍNDICE DE ANEXOS	XI
RESUMO.....	XII
ABREVIATURAS.....	XVI
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Doença de Alzheimer	24
2.2 Fatores de risco para a Doença de Alzheimer	30
2.3 Síndrome metabólica	30
2.4 Obesidade	31
2.5 Dislipidemia	32
2.6 Stress oxidativo.....	32
2.7 Inflamação.....	33
2.8 Aptidão física.....	34

2.9 Sintomas Neuropsiquiátricos associados a Doença de Alzheimer	34
2.10 Envelhecimento e qualidade de vida nos idosos com Alzheimer.....	36
2.11 Exercício físico e a Doença de Alzheimer no envelhecimento.....	39
3. OBJETIVOS	47
Obejetivo geral	47
4. MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Métodos.....	49
4.2 Procedimentos de avaliação	49
4.3 Questionário sociodemográfico e médico	50
4.4 Avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos	50
4.5 Medições antropométricas e composição corporal.....	51
4.6 Função cognitiva.....	51
4.7 Avaliação da aptidão física e funcional.....	51
4.8 Qualidade de vida.....	52
4.9 Biomarcadores de sangue.....	53
4.10 Análise estatística	54
5. RESULTADOS.....	55
6. DISCUSSÃO	61
7. CONCLUSÃO	71
8. BIBLIOGRAFIA	73

9.ANEXOS.....	85
----------------------	-----------

Índice de figuras

Figura 1: Representação da Doença de Alzheimer como patologia multifatorial e heterogénea	29
Figura 2 : Formas de BDNF.....	42

Índice de tabelas

Tabela 1: Efeitos cognitivos e comportamentais de programas de exercícios em idosos com comprometimento cognitivo relacionado com a Doença de Alzheimer.....	43
Tabela 2: Técnica de avaliação dos marcadores sanguíneos e valores de referência.....	53
Tabela 3: Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões de ordem sociodemográfica, cognição e QV.....	55
Tabela 4: Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões relacionadas com a composição corporal	56
Tabela 5: Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões relacionadas com a aptidão física e funcional.....	57
Tabela 6: Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto aos parâmetros obtidos nos biomarcadores sanguíneos.....	58

Índice de anexos

Anexo 1: Convite para a participação em estudo científico.....	85
Anexo 2: Consentimento Informado, Livre e Esclarecido para participação em investigação.....	86
Anexo 3: Anamnese do Idoso.....	87
Anexo 4: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Cognitiva.....	92
Anexo 5: <i>Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – ADAS Cognitiva</i>	107
Anexo 6: Avaliação da Qualidade de Vida.....	108
Anexo 7: Escala de Qualidade de vida – QOL-AD: Versão Portuguesa, para familiar ou prestador de cuidados.....	109
Anexo 8: Avaliação dos Sintomas Neuropsiquiátricos.....	110

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo contínuo, inexorável, inerente a todos os indivíduos. Este processo, progressivo, é marcado por alterações funcionais que frequentemente levam à perda da capacidade homeostática do organismo, tornando o indivíduo mais suscetível a agressões intrínsecas e extrínsecas. O envelhecimento é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da forma esporádica da Doença de Alzheimer, uma patologia irreversível e progressiva que afeta as funções neurológicas do indivíduo. Os sintomas neuropsiquiátricos são altamente prevalentes em pessoas com Desordens Neurocognitivas, incluindo a Doença de Alzheimer, levando à deterioração da qualidade de vida do paciente e do cuidador. Contudo, faltam informações sobre biomarcadores de doença e saúde física e mental de acordo com sintomas neuropsiquiátricos em indivíduos com distúrbios neurocognitivos.

Objetivo: Caracterizar a qualidade de vida, composição corporal, aptidão física e biomarcadores sanguíneos em idosos com Desordens Neurocognitivas de acordo com os sintomas neuropsiquiátricos. **Métodos:** 34 idosos [71,4% mulheres; $74,06 \pm 6,03$ anos, com diagnóstico médico de distúrbios neurocognitivos (Doença de Alzheimer, demência vascular ou demência mista)] foram classificados de acordo com o percentil 50 [Baixo (≤ 12) ou Alto (> 13)] para sintomas neuropsiquiátricos (Inventário Neuropsiquiátrico – Questionário; NPI). Dados sociodemográficos, clínicos, composição corporal, antropométrica, avaliação cognitiva (ADAS-Cog), aptidão física (Senior Fitness Test), qualidade de vida (QoL-Alzheimer's Disease Scale) e amostras de sangue foram recolhidas para análise. **Resultados:** Não se observaram diferenças entre grupos baixo e alto NPI quanto à idade, sexo, educação, duração da demência e função cognitiva. Os dados sugerem que o grupo de baixo NPI em comparação com alto NPI possui maiores índices de qualidade de vida ($31,75 \pm 3,27$ vs. $27,76 \pm 3,73$, respetivamente; $p = 0,003$), aptidão aeróbia ($63,84 \pm 17,31$ vs. $51,13 \pm 17,13$ respetivamente; $p = 0,041$), força dos membros inferiores ($12,05 \pm 3,19$ vs. $9,73 \pm 4,04$ respetivamente; $p = 0,07$) e força dos membros superiores ($11,88 \pm 5,19$ vs. $8,38 \pm 2,63$ respetivamente; $p = 0,024$). Não foram encontradas diferenças nas variáveis de composição corporal, agilidade ou força de preensão

manual de acordo com os níveis de NPI ($p > 0,05$). Adicionalmente, o grupo baixo NPI em comparação com o grupo de alto NPI, mostrou níveis baixos de IL-6 [3,30 (2,93 - 4,93) vs. 2,45 (2,00 - 3,48)], respectivamente; $p = 0,040$), IGF-1 ($163,17 \pm 35,03$ vs. $122,88 \pm 33,03$, respectivamente $p = 0,019$) e z-score neurotrófico (composto de IGF-1, VEGF-1, BDNF, $0,15 \pm 0,34$ vs. $-0,23 \pm 0,41$, respectivamente; $p = 0,044$). **Conclusões:** Níveis elevados de sintomas neuropsiquiátricos parecem estar relacionados com menor aptidão física, pior qualidade de vida e alterações de marcadores neurotróficos e inflamatórios. Estratégias para minimizar o desenvolvimento e agravamento de sintomas neuropsiquiátricos podem contribuir para a manutenção da saúde física e mental em indivíduos com distúrbios neuro cognitivos.

PALAVRAS-CHAVE: DESORDENS NEUROCOGNITIVAS, DEMÊNCIA, ENVELHECIMENTO, PATOLOGIA, EXERCÍCIO FÍSICO.

ABSTRACT

Introduction: Aging is a continuous, inexorable process, inherent to all individuals. This progressive process is marked by functional changes that often lead to loss of the body's homeostatic capacity, making the individual more susceptible to intrinsic and extrinsic aggressions. Aging is one of the most important risk factors for the development of the sporadic form of Alzheimer's Disease, an irreversible and progressive disease that affects an individual's neurological functions. Neuropsychiatric symptoms are highly prevalent among patients with major neurocognitive disorders, including Alzheimer Disease, leading to deterioration in the quality of life of the patient and caregiver. However, there is a lack of information on disease biomarkers and physical and mental health according to neuropsychiatric symptoms in individuals with major neurocognitive disorder. **Aims:** To characterize quality of life, body composition, physical fitness and blood biomarkers (metabolic, inflammatory, neurotrophic profiles, and total antioxidant) in individuals with major neurocognitive disorder according to neuropsychiatric symptoms. **Methods:** Thirty four (34) 34 older adults [71.4% women; 74.06 ± 6.03 yrs, with a medical diagnosis of major neurocognitive disorders (Alzheimer disease, Vascular dementia or Mixed dementia)] were categorized according 50th percentile [Low (≤ 12) or High (> 13)] for neuropsychiatric symptoms (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire-NPI). Sociodemographic, clinical data, body composition, anthropometric, cognitive assessment (ADAS-Cog), physical fitness (Senior Fitness Test), quality of life (QoL-Alzheimer's Disease scale) and blood samples were collected for analysis. **Results:** NPI groups were not different for age, sex, education, duration of dementia and cognitive function. Low compared to high NPI group showed higher quality of live (31.75 ± 3.27 vs. 27.76 ± 3.73 , respectively; $p = 0.003$), aerobic fitness (63.84 ± 17.31 vs. 51.13 ± 17.13 respectively; $p = 0.041$) and lower (12.05 ± 3.19 vs. 9.73 ± 4.04 respectively; $p = 0.07$) and upper body strength (11.88 ± 5.19 vs. 8.38 ± 2.63 respectively; $p = 0.024$). No differences were found in body composition, agility, or handgrip strength variable's according to NPI levels ($p > 0.05$). Additionally, low NPI group compared to high NPI showed low levels of IL-6 [3.30 ($2.93 - 4.93$) vs. 2.45 ($2.00 - 3.48$)], respectively; $p: 0.040$), IGF-

1(163.17 $\pm$ 35.03 vs. 122.88 $\pm$ 33.03, respectively $p = 0.019$) and neurotrophic z-score (composite of IGF-1, VEGF-1, BDNF 0.15 $\pm$ 0.34 vs. -0.23 $\pm$ 0.41, respectively; $p = 0.044$). **Conclusions:** High level of neuropsychiatric seem to be related with a lower physical fitness, poor quality of live and modified neurotrophic and inflammatory outcomes. Strategies to counteract neuropsychiatric symptoms' development and exasperation might sustain physical and mental health in individuals with major neurocognitive disorder.

KEYWORDS: Neurocognitive disorders, Dementia, Elderly, Pathology, Physical Exercise.

ABREVIATURAS

AVD	Atividades da vida diária
ADAS-COG	Escala de avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala cognitiva
BNDF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CCL	Comprometimento cognitivo leve
DA	Doença de Alzheimer
DP	Desvio padrão
EROs	Espécies reativas de oxigênio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NCD	Distúrbio neurocognitivo
NFT	Emaranhados neurofibrilares
NPI	Inventário neuropsiquiátrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
QOL-AD	Escala de qualidade de vida na Doença de Alzheimer
QV	Qualidade de vida
PCR	Proteína C-reativa
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RPG	Reeducação postural global
SCPD	Sintomas comportamentais e psicológicos da demência
SNP	Sintomas neuropsiquiátricos
TNF	Fator de necrose tumoral

1. Introdução

O envelhecimento é um processo contínuo, inexorável, inerente a todos os indivíduos. Este processo progressivo é marcado por alterações funcionais que levam à perda da capacidade homeostática do organismo, tornando o indivíduo mais suscetível a agressões intrínsecas e extrínsecas (Pereira, 2010). De fato, o envelhecimento tem sido considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da forma esporádica da Doença de Alzheimer (DA) (Livingston et al., 2020). Além disso, a DA e outros distúrbios neurocognitivos têm um impacto enorme nos sistemas de saúde, sociais e económicos (Association, 2020; Prince et al., 2015)

A DA é uma patologia irreversível e progressiva que afeta algumas funções neurológicas do indivíduo. Nas suas formas menos severas, afeta a capacidade dos indivíduos se recordarem de determinados aspetos ou temas específicos. Nas suas formas moderadas, a patologia pode afetar regiões cerebrais que comprometem a linguagem, o raciocínio, o processamento sensorial e o pensamento consciente. Já nos estágios mais avançados, o paciente fica ainda condicionado ou, mesmo, impossibilitado de realizar funções básicas, como comunicar de forma coerente e racional, reconhecer pessoas, inclusivamente as mais chegadas e, por vezes, assumem comportamentos agressivos (Dubois et al., 2016). Por ser uma patologia com carácter irreversível, a terapêutica tem-se centrado na adoção de medidas que possam retardar o avanço da mesma e amenizar os seus sintomas, buscando novas formas de avaliar a doença na fase pré clínica (Tan et al., 2014). As terapias farmacológicas têm apresentado benefícios escassos (YY Szeto & JG Lewis, 2016).

Os sintomas neuropsiquiátricos (SNP) representam uma manifestação comum e importante dos distúrbios neurocognitivos, com efeitos importantes na qualidade de vida, sobrecarga do cuidador e risco de institucionalização (van der Linde et al., 2016). Apesar de inicialmente se associar a manifestação destes sintomas a estágio avançado da doença, atualmente estes sintomas são reconhecidos por se manifestarem em fases mais precoces e prodrómicas, como sejam aquelas

em que apenas é evidente um comprometimento cognitivo leve (Geda et al., 2008).

De todos os SNP identificados, os mais frequentes no contexto da DA são a depressão e apatia, ansiedade, agitação verbal e física em todos os estágios da doença (Allegri & Cecilia, 2009). Com o avanço da doença, delírios, alucinações e agressão tornam-se mais comuns. De salientar que os SNP também estão associados a efeitos adversos nas atividades diárias, autonomia e interferem diretamente na qualidade de vida dos indivíduos com demência e dos seus cuidadores, aumentando a probabilidade de hospitalizações, institucionalização e mortalidade geral (García-Alberca et al., 2012; Lyketsos et al., 2011). O significado prognóstico dos SNP na DA não deve ser subestimado. Contudo, do nosso conhecimento, são escassos os estudos que visam a compreensão dos SNP relacionados com a DA e outros distúrbios neurocognitivos, particularmente a sua relação com composição corporal, aptidão física, qualidade de vida e alguns biomarcadores sanguíneos específicos.

No que diz respeito ao trabalho apresentado no contexto desta dissertação de 2º Ciclo, o objetivo geral deste estudo experimental foi caracterizar a qualidade de vida, composição corporal, aptidão física e biomarcadores sanguíneos em idosos com DA e outros distúrbios neurocognitivos de acordo com os SNP. Para o efeito, os participantes do estudo foram categorizados de acordo com o percentil 50 para sintomas neuropsiquiátricos [Grupo Baixo (≤ 12) ou Grupo Alto (> 13)].

De forma a responder aos critérios académicos estabelecidos para esta dissertação, a mesma está organizada nas seguintes secções:

- A Revisão de literatura que pretende contextualizar o objeto de estudo, bem como o estado da arte referente ao tema abordado, nomeadamente a relevância dos SNP no contexto dos distúrbios neurocognitivos, incluindo na DA e, algumas estratégias, particularmente o exercício físico, para minimizar o desenvolvimento e o agravamento dos SNP, contribuindo para a saúde física e mental em indivíduos com distúrbios neurocognitivos como a DA;
- Os Objetivos do estudo;
- Os Materiais e métodos que caracterizam a amostra estudada bem como os materiais e procedimentos utilizados no estudo;

- Os Resultados obtidos;
- A Discussão que visa a interpretação, associação e interpolação dos resultados encontrados com o conhecimento descrito na literatura científica;
- A Conclusão que pretende dar resposta às questões levantadas e apresentadas nos objetivos do trabalho
- A Bibliografia com as fontes bibliográficas consultadas e utilizadas para o desenvolvimento do estudo e discussão dos resultados encontrado

2. Revisão da literatura

Tendo por base o desenvolvimento da Ciência na área da Medicina e a melhoria da qualidade de vida das populações, o avanço na idade biológica é, ironicamente, uma das áreas mais estudadas na atualidade e uma das maiores preocupações no contexto da saúde. Tendo por base a inevitabilidade do processo de envelhecimento, pretende-se que este aconteça de uma forma que continue a propiciar condições de vida e de saúde adequadas a todos os cidadãos. Com o envelhecimento, o nosso corpo passa a responder e a adaptar-se de forma distinta aos diferentes estímulos fisiológicos e patológicos que se lhe impõem, sendo a área da cognição uma das que, a partir de uma determinada idade, é mais afetada e que sofre alterações de função mais significativas (Pereira, 2010).

De uma forma geral, em fases mais avançada da vida, sofremos alterações fisiológicas que denunciam cuidados e necessidades específicas. Como exemplo está amplamente descrito que de forma genérica, existe uma perda da massa muscular e alterações metabólicas que afetam a capacidade de resposta funcional dos idosos. Do ponto de vista neuromuscular, o comprometimento dos sinais aferentes decorrentes das articulações “comprometidas” (inibição artrogênica), parecem induzir a diminuição do número e do tamanho das unidades motoras e, conseqüentemente, contribuir de forma primária para a perda de força muscular observada nestas populações (Fleck & Kraemer, 2014). Estas alterações manifestam-se, igualmente, num acúmulo da sensação de fadiga, cansaço e necessidade crescente de repouso propiciando um ciclo vicioso em que a diminuição da atividade física inerente a esta condição incrementa, ainda mais, o nível de atrofia e de fadiga muscular (Martinez et al., 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece a idade de 65 anos como a idade correspondente ao início da terceira idade em países desenvolvidos e a idade de 60 anos em países em vias de desenvolvimento ou subdesenvolvidos, o que reforça a importância de pensar o sujeito no mundo (OMS, 2015). O envelhecimento não é algo apenas biológico, mas sim um processo gradual que

se relaciona, naturalmente, com o conceito de saúde, aqui expresso numa lógica de largo espectro, mas também com a capacidade de ser feliz e continuar a usufruir harmoniosamente das suas relações interpessoais e do bem-estar psicológico (Mantovani et al., 2016).

Tendo em conta o exposto anteriormente, o processo de envelhecimento tem-se assumido como uma área “fértil” para a realização de estudos que vêm despertando o interesse científico de várias áreas do conhecimento, inclusivamente de muitos que procuram a interpretação multidisciplinar e interdisciplinar do problema (Bertazzone et al., 2016). Estes acarretam uma abordagem aprofundada de todos os processos inerentes a esta etapa da vida nas suas mais diversas dimensões, nomeadamente biológica, psicológica e social (Fechine & Trompieri, 2015).

Adicionalmente, importa também salientar que a precocidade, a exuberância e a expressão mais ou menos lata do processo de envelhecimento é variável em todos os indivíduos, já que os sistemas orgânicos “envelhecem” a ritmos diversos e as alterações fisiológicas que comprometem, em algumas situações, a qualidade de vida se manifestam de forma diferenciada em diferentes indivíduos (Fechine & Trompieri, 2015).

Face às alterações fisiológicas que se observam durante o processo de envelhecimento, o aumento da esperança média de vida das populações, particularmente nos países desenvolvidos, tornou-se um importante fator de risco para o aumento da prevalência, o desenvolvimento e manifestação de doenças crónicas, incluindo as doenças cardiovasculares, oncológicas e neurodegenerativas. (Niccoli & Partridge, 2012).

No que diz respeito às doenças neurodegenerativas, este é um termo genérico para um conjunto de patologias com etiologias distintas e que afetam de forma significativa o sistema nervoso central, repercutindo-se, igualmente, de forma variável em diferentes indivíduos (Consortium et al., 2016). Dentro deste grupo de patologias, os distúrbios neurocognitivos são prevalentes, sendo que a doença de Alzheimer (DA) representa aproximadamente 60-70% dos casos.

2.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é reconhecida pela OMS como uma prioridade global de saúde pública. Efetivamente, apesar dos avanços significativos do conhecimento quanto à etiologia e aos mecanismos associados à patogênese da DA, comparativamente ao momento em que esta foi identificada por Aloís Alzheimer em 1907 (Maurer et al., 1997), mais de 70 anos se passaram até que fosse reconhecida como a causa mais comum de distúrbios neurocognitivos maiores, bem como uma das principais causas de morte associadas às doenças neurodegenerativas (Katzman, 1976). Felizmente, nos dias de hoje, graças à evolução da pesquisa de biomarcadores e aos resultados de inúmeros trabalhos desenvolvidos nesta área quer em humanos quer em modelos animais, é possível atualmente identificar a DA no seu estado pré-clínico, ou seja, antes da ocorrência e manifestação dos primeiros sintomas clínicos.

A DA é uma doença neurodegenerativa insidiosa e progressiva, com etiologia muito específica e que é clinicamente caracterizada pelo comprometimento das capacidades cognitivas e funcionais (Dubois et al., 2016), juntamente com alteração de sintomas comportamentais, tornando-se, assim, na principal doença neurodegenerativa e na mais prevalente no âmbito dos distúrbios neurocognitivos, correspondendo a mais de 70% dos casos (Tublin et al., 2019). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5(DSM-5), publicado em 2013 pela Associação Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association & Association, 2013), reúne os diagnósticos de Transtorno ou Distúrbio Neurocognitivo Leve ou Ligeiro e Transtorno ou Distúrbio Neurocognitivo Maior, baseado na severidade dos sintomas. Os quadros de Demência, apresentados em edições anteriores do manual (DSM-IV-TR), passaram a ser denominados como transtornos ou distúrbios neurocognitivos. Os critérios para o diagnóstico dos distúrbios neurocognitivos são baseados na evidência de um declínio de uma ou mais áreas de domínio cognitivo relatado e documentado através de testes padronizados, impactando a independência do indivíduo para as suas atividades da vida diária. No DSM-5, são apresentados critérios para a divisão dos quadros de demência vascular, doença de Alzheimer, frontotemporal, corpos de Lewy, lesão cerebral traumática, doença de Parkinson, doença de Huntington, entre outras.

O distúrbio neurocognitivo maior é uma síndrome que progride com deterioração significativa dos domínios cognitivos em comparação aos níveis anteriores de desempenho cognitivo na memória, fala, raciocínio, função intelectual e/ou percepção espaço-temporal, e também pode estar associada a mudanças no comportamento emocional e dificuldades no nível funcional. O declínio cognitivo é inicialmente percebido pelo indivíduo, pela família e pelo médico que geralmente é responsável pelo diagnóstico precoce (Sousa et al., 2020). A etiologia dos distúrbios neurocognitivos é multivariada podendo afetar significativamente a mobilidade, a qualidade de vida, atividades de vida diária, o desenvolvimento social e económico e, inclusivamente, a estrutura familiar (Du et al., 2018).

Por ser uma patologia insidiosa e de desenvolvimento continuado, a DA é clinicamente classificada de acordo com a progressão da doença (Dubois et al., 2016):

- Fase assintomática (pré-clínica) – na qual se revelam algumas alterações neuropatológicas, mas a capacidade cognitiva continua a ser normal;
- Fase sintomática ou distúrbio neurocognitivo leve (pré-demência) – na qual há declínio cognitivo progressivo antes do início do comprometimento funcional e demência evidente;
- Distúrbio neurocognitivo maior (Demência) – declínio significativo na capacidade cognitiva

A DA torna-se sintomática quando as lesões neuronais atingem um determinado limiar e, dentro de uma suscetibilidade única do paciente, provavelmente modulada por fatores genéticos e epigenéticos, outras lesões cerebrais e outros fatores de resiliência se tornam evidentes. Relativamente aos sintomas mais característicos da DA, podem ser identificados os seguintes:

- Dificuldades de “armazenar” memória de acontecimentos recentes;
- Apresentação de um discurso vago durante as conversações;
- Perda da vontade de praticar atividades de rotina;
- Perda de memória de pessoas ou lugares conhecidos;

- Incapacidade para compreender questões e instruções;
- Deterioração de competências sociais;
- Instabilidade emocional.

Estes sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, como hiperatividade, irritabilidade, alucinações, agressividade e depressão. No que diz respeito aos sintomas depressivos, estes são observados em 40-50% dos pacientes, enquanto transtornos depressivos acometem em torno de 10-20% dos casos (Wragg & Jeste, 1989). Outros sintomas como a apatia, a lentificação (da marcha ou do discurso), a dificuldade de concentração, a insônia e a agitação, o transtorno de humor e, inclusivamente, a perda de peso podem ocorrer como parte da síndrome demencial.

Adicionalmente, o comprometimento nas funções cognitivas associados à DA em idosos podem ocasionar, dependendo da sua exuberância, perda da independência, redução na qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade. Desta forma, não surpreende o esforço científico que tem sido investido atualmente para a melhor compreensão e atenuação do declínio cognitivo evidenciado em idosos tidos como saudáveis.

Na neuro-degeneração com perda sináptica e neuronal ocorre uma atrofia cerebral que afeta a função do hipocampo, responsável pela memória recente e pela consolidação de memória a longo prazo (Hamdan, 2008). Assim sendo, como já foi referido, o comprometimento da capacidade de codificar e armazenar novas memórias caracterizam os estágios iniciais da doença. Algumas memórias são duradouras, enquanto a maioria delas desaparece ou são esquecidas. O comprometimento da memória é um distúrbio do neuro-desenvolvimento complexo e faseado caracterizado por um declínio na memória, distúrbio de memória e, finalmente, perda de memória. Mudanças progressivas subsequentes na cognição e no comportamento acompanham os estados posteriores, assumindo-se como características principais da DA a acumulação de placas beta-amilóide (decorrentes da proteína beta-amilóide - A β) e de

emaranhados neurofibrilares (em inglês *neurofibrillary tangles* NFT) formados por proteína Tau (Karch & Goate, 2015).

As placas beta-amilóide são acumulações extracelulares principalmente compostas por A β com 40 ou 42 aminoácidos (A β 40 e A β 42) anormalmente “dobrado”, dois produtos do metabolismo da proteína precursora amilóide (APP). A proteína A β 42 é mais abundante nas placas do que a A β 40 devido à sua maior taxa de fibrilação e insolubilidade. Apesar da deposição de beta-amilóide nem sempre seguir um padrão estereotipado de progressão, de uma maneira geral desenvolve-se inicialmente no isocórtex e só posteriormente afeta as estruturas subcorticais. Ao contrário dos NFT, as placas beta-amilóides envolvem o córtex entorrinal e as formações hipocampais em menor extensão (Serrano-Pozo et al., 2011).

Por seu lado, os NFT são estruturas intra-neuronais compostos por filamentos pareados de característica helicoidal, contendo diversos elementos do citoesqueleto neuronal (Hamdan, 2008). Esses feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios deslocam ou circundam o núcleo celular. Nos neurônios piramidais, os filamentos formando os emaranhados neurofibrilares apresentam, frequentemente, uma forma alongada (Bjorklund et al., 2012).

Embora a amiloide fibrilar dentro das placas de núcleo denso fosse originalmente considerada crítica para o desenvolvimento da DA, os oligômeros A β solúveis podem ser as formas mais patológicas (Forloni et al., 2016). Efetivamente, ensaios com oligômeros purificados de cérebros de DA e aplicados a neurônios *in vitro* inibem a potenciação de longo prazo, causam disfunção sináptica, danificam espinhas dendríticas e causam morte neuronal (Shankar et al., 2008). Podemos considerar que a DA existe e pode ser reconhecida antes do início dos sintomas cognitivos quando há poucas dúvidas sobre a sua progressão para doença clínica num curto período de tempo. No entanto, apesar do avanço em diversas áreas de investigação relacionadas com a DA, o diagnóstico definitivo requer a confirmação *post-mortem* de alterações neuropatológicas específicas, nomeadamente o acumulo de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares contendo proteína tau hiperfosforilada (Dubois et al., 2016). De facto, diversos estudos têm evidenciado que a proteína Tau, responsável pela formação e manutenção de processos axonais e contatos inter-neuronais encontra-se fosforilada, o que ocasiona o aparecimento dos filamentos helicoidais, ou seja, o

fundamento de base dos emaranhados neurofibrilares. A fosforilação é um mecanismo importante para a regulação da estrutura e função das proteínas dos neurofilamentos, sendo através do seu estado de fosforilação que elas adquirem estabilidade e habilidade de interagir com outras proteínas do citoesqueleto (Monteiro et al., 2011). Neste caso específico, a função da proteína Tau é estabilizar os microtúbulos, ou seja, juntamente com a actina e os filamentos intermédios, os microtúbulos constituem uma das três classes principais de filamentos do citoesqueleto em células eucarióticas (Brandt et al., 1995). Estes microtúbulos são encontrados em todos os organismos eucarióticos e, entre outras funções que decorrem do estado de desenvolvimento celular, permitem numa célula do sistema nervoso a capacidade de um axónio transportar nutrientes e, inclusivamente, organelos de uns locais para os outros (Gauthier-Kemper et al., 2011; Hol & Capetanaki, 2017). Em condições fisiológicas adequadas, a proteína tau é altamente solúvel e não dobrada. No entanto, em estados patológicos, com acúmulos de proteínas e mudanças nas isoformas ou padrões de fosforilação, as proteínas Tau tornam-se insolúveis e mal dobradas, causando comprometimento da estrutura dos microtúbulos e, consequentemente, do transporte axonal ao longo da célula nervosa (Alonso et al., 2001; Braak et al., 2006). Nestas circunstâncias, a agregação patológica de proteína tau ou formação de emaranhados neurofibrilares é conhecida como tauopatia, uma importante característica de muitas doenças neurodegenerativas, nomeadamente da DA (Arai et al., 2001).

Além do impacto da acumulação de placas amilóide β e da patologia Tau, a DA está, igualmente, associada a alterações no fluxo sanguíneo cerebral. Pacientes com DA evidenciam uma diminuição de 40% no fluxo sanguíneo cerebral global em comparação com indivíduos saudáveis (Austin et al., 2011).

Atualmente, é sugerido que, entre outros, os fatores de ordem genética são preponderantes na etiopatogenia da DA. No entanto, são ainda apontados como agentes envolvidos na etiologia da doença, a toxicidade de alguns agentes infecciosos, do alumínio, dos radicais livres de oxigênio, de aminoácidos neurotóxicos, bem como, já anteriormente referidos, a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas. Importa, ainda, salientar que, pelo menos alguns destes agentes podem também atuar por indução de lesão direta no

material genético, motivando uma mutação somática nos tecidos. A figura 1 resume o carácter multifatorial da DA.

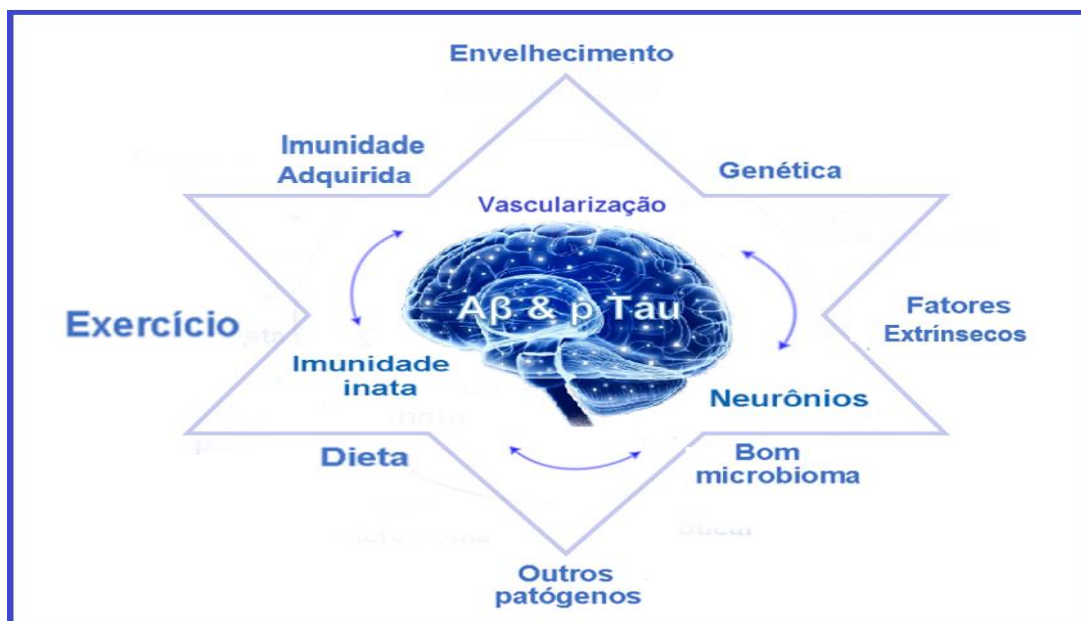


Figura 1 Representação da Doença de Alzheimer como patologia multifatorial e heterogênea

“Ainda não esta bem definida a transição entre o envelhecimento saudável e a DA pré-clínica, pelo menos com nosso entendimento atual. Provavelmente essa mudança é sutil e sem etapas discerníveis; pode-se supor que uma combinação de fatores genéticos e ambientais desempenha um papel no processo” (Sperling et al., 2011).

No nosso organismo, os diversos sistemas atuam de forma interdependente e coordenada, por isso, apesar das suas funções específicas, o funcionamento de um deles pode comprometer de forma decisiva o funcionamento de outro. Por esta razão, diversos outros fatores têm sido sugeridos como passíveis de estarem associados a um maior fator de risco para o desenvolvimento da DA. Efetivamente, as implicações funcionais, morfológicas e metabólicas de fatores de ordem vascular e mitocondrial na patogénese da DA estão amplamente descritas na literatura científica. Exemplos como a hipertensão, hipercolesterolemia, aterosclerose, síndrome metabólica, diabetes mellitus e obesidade têm vindo a ser associados à doença (Pluta et al., 2012). Da mesma forma, a sinalização hormonal cerebral desadequada, nomeadamente um distúrbio caracterizado por perturbações sinápticas com implicações na falha de

memória tem sido associada ao desenvolvimento da DA. Mesmo assim, o envelhecimento, só por si, continua a ser o principal fator de risco para a DA. Apesar de todo o conhecimento relativo à DA, não existe na atualidade um tratamento farmacológico eficaz para DA (Ferreira et al., 2015). Parecendo, no entanto, que estratégias não farmacológicas, nomeadamente a prática de exercício físico, estabeleça uma forte e consensual relação entre saúde cerebrovascular e DA.

2.2 Fatores de risco para a Doença de Alzheimer

Hoje em dia, são reconhecidos alguns fatores de risco não modificáveis associados à DA, de que é exemplo a predisposição genética, e que têm um papel importante na génese e no desenvolvimento da patologia (Bertram & Tanzi, 2005). No entanto, a par destes não-modificáveis, existe, igualmente, um conjunto de fatores de risco modificáveis, como sejam a inatividade física, o sedentarismo, hábitos nutricionais e de sono não saudáveis e estimulação cognitiva e interação social deficientes (Association, 2018; Baumgart et al., 2015; Livingston et al., 2017). Importa ressaltar que muitos destes fatores de risco modificáveis estão fortemente associados a outras doenças crônicas, incluindo hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, obesidade, entre outras (Qiu et al., 1998). A exemplo do que acontece com outras patologias, a existência destes fatores de risco modificáveis sugere que o desenvolvimento da DA pode ser atenuado e, em última instância, até o início da doença significativamente mitigado, através de estratégias farmacológicas e não farmacológicas.

2.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é uma condição patológica multifatorial que envolve dislipidemia, obesidade, hipertensão e diabetes. Tendo em conta a crescente prevalência de diabetes e obesidade a nível mundial, a síndrome metabólica tem sido foco de especial atenção nos últimos anos e associada à predisposição e desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (Zhou et al., 2014). Na verdade, a manifestação dos componentes da síndrome metabólica, coletiva ou individualmente relaciona-se com o desenvolvimento de

doenças neurodegenerativas e declínio cognitivo, incluindo a DA (Pal et al., 2018; Pugazhenth, 2017), embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos (Juárez-Cedillo & Drier-Jonas, 2018). Por outro lado, hábitos de saúde precários, incluindo inatividade física, estilo de vida sedentário e hábitos alimentares não saudáveis podem exacerbar a expressão da síndrome metabólica e, por isso, é urgente que a comunidade científica se concentre na necessidade de melhor compreender esta relação e estimular o desenvolvimento de estratégias que possam mitigar os diferentes fatores inerentes a esta associação.

2.4 Obesidade

Tendo em conta o referido no ponto anterior, é importante considerar estratégias que possam controlar e modificar a obesidade e o sobrepeso por forma a prevenir ou atenuar a progressão da DA. No tecido adiposo normal, os adipócitos secretam substâncias chamadas adipocinas, incluindo leptina e adiponectina Cao (2014), que regulam várias funções fisiológicas importantes, como seja o apetite, saciedade, dispêndio energético, sensibilidade à insulina, metabolismo de glicose e lipídios, regulação neuroendócrina e função do sistema imunológico (Breyer et al., 2012). No entanto, numa condição de obesidade, os adipócitos tornam-se maiores e predispostos a criar um ambiente pró-inflamatório, pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como sejam TNF- α , IL-6 e PCR, que estão ligadas ao desenvolvimento de DA e outras doenças, como a diabetes tipo 2 (DM2). Esse ambiente pró-inflamatório pode, por exemplo, potencialmente diminuir a produção de óxido nítrico e aumentar os níveis de stress oxidativo, motivando uma condição de hipoperfusão cerebral (Bijland et al., 2013). Neste sentido, a obesidade afeta o desenvolvimento da demência ao limitar o suprimento de sangue ao cérebro, o que, por exemplo, restringe a substância branca do cérebro, resultando em diminuição das conexões neuronais e atrofia cerebral e, em última instância, declínio cognitivo (Anjum et al., 2018). Assim sendo, a presença de obesidade em idade jovem e média exacerba o risco de desenvolvimento de DA nos anos subsequentes (Kivipelto et al., 2005). Finalmente, nestas condições, o excesso de dietas ricas em gorduras e açúcares, influenciam negativamente a microbiota intestinal e perturbam a

regulação do chamado eixo intestino-cérebro, resultando em inflamação e atrofia cerebral, ou seja, em neurodegeneração (Anjum et al., 2018).

2.5 Dislipidemia

Níveis mais elevados de colesterol têm sido associados a maior risco de desenvolvimento de demência por aumentarem a produção e o acúmulo de A β . Efetivamente, foi sugerido que altos níveis de colesterol LDL e baixos níveis de HDL, na meia-idade, são fator predisponente para o desenvolvimento de DA mais tarde na vida (Solomon et al., 2007). Adicionalmente, a hipercolesterolemia também promove o incremento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que podem aumentar a ativação da microglia motivando um estado de inflamação adicional. Embora os mecanismos exatos permaneçam elusivos, é plausível que a inflamação que acompanha a dislipidemia tenha um papel importante na patogênese da DA (de Lima Oliveira et al., 2018). Além disso, a elevação do nível de triglicerídeos séricos pode ter um papel crucial no metabolismo cerebral ao alterar a viabilidade de peptídeos, como a leptina, cruzarem a barreira hematoencefálica e, assim, comprometer sua biodisponibilidade (Rhea et al., 2017).

2.6 Stress oxidativo

Em condições fisiológicas “normais”, as espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas no contexto do nosso metabolismo Cossarizza et al. (2009), e desempenham um papel vital na manutenção da homeostase celular e na regulação dos mecanismos de defesa antioxidante celular. No entanto, quando a formação de EROs é exacerbada por imposição de um determinado estímulo fisio-patológico, a produção destas moléculas “ultrapassa” de forma excessiva a capacidade antioxidante, perturbando a função celular e danificando as células (Navarro-Yepes et al., 2014). O stress oxidativo e a senescência celular são considerados mecanismos determinantes envolvidos na etiologia e desenvolvimento de diversas disfunções orgânicas e patologias, nomeadamente aquelas associadas às doenças neurodegenerativas.

De fato, o aumento de stress oxidativo a nível cerebral resulta não só em lesão neuronal, mas também no comprometimento dos processos de sinalização celular sensíveis às variações do estado redox (Su et al., 2008). Assim sendo, o aumento do stress oxidativo e a diminuição da capacidade do sistema antioxidante são considerados fatores importantes que aumentam a vulnerabilidade do cérebro aos efeitos do envelhecimento. Além disso, há evidências de que a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes essenciais, como a glutathione redutase e a glutathione S-transferase, que são comprometidas por stress oxidativo anormal, pode contribuir para a DA (Esposito et al., 2006). Devido à reduzida capacidade antioxidante e elevadas taxas de consumo de oxigênio a nível cerebral, condições acrescidas de stress oxidativo promovem disfunções sinápticas, disfunção mitocondrial e aumento de apoptose a nível neuronal Du et al. (2012) e, por isso, estão associadas à patogênese e progressão de muitos distúrbios neurodegenerativos, como a DA.

2.7 Inflamação

Quer como fator determinante quer quanto enquanto consequência, as condições pró-inflamatórias desempenham um papel fundamental no desenvolvimento das doenças neurodegenerativas. De fato, se é sugerido que a neuroinflamação é subsequente à deposição de peptídeo β -amilóide Takeda et al. (2014), outras evidências sugerem que a inflamação é um fator que pode motivar a progressão da patologia da DA (Pinheiro & Faustino, 2019). A microglia, como as células imunes residentes no cérebro, é responsável pela libertação de citocinas inflamatórias após a ligação a A β . Embora a função “normal” da microglia proteja contra a DA, a superativação da microglia, que é frequentemente observada na DA, pode resultar em perda sináptica e aumento do acúmulo de proteína tau (Perry et al., 2010).

Neste contexto, alguns dos marcadores mais proeminentes de inflamação, nomeadamente os níveis de IL-6 e PCR tendem a permanecer baixos em condições saudáveis, mas são positivamente regulados em estados de desenvolvimento da doença promovendo inflamação crônica e neurodegeneração (Wang et al., 2015). Como seria expectável, se a obesidade

se associa significativamente a níveis elevados de IL-6 e PCR, a manutenção de um peso saudável é importante para a redução do risco de inflamação.

2.8 Aptidão física

Uma das consequências do envelhecimento é a diminuição de todos os componentes da aptidão física, incluindo resistência aeróbia e muscular, força, agilidade dinâmica, flexibilidade e deterioração da composição corporal (Caspersen et al., 1985). De uma forma geral, as pessoas tornam-se fisicamente menos ativas ao longo da vida (Hesseberg et al., 2016; Sun et al., 2013) e, conseqüentemente, a sua aptidão física é negativamente afetada. Além disso, pacientes com DA vivem recorrentemente em lares de idosos ou estão institucionalizados em outros locais, nos quais as oportunidades de atividade física são reduzidas Anderiesen et al. (2014), agravando ainda mais o declínio da sua aptidão física. Este aspecto é de extrema importância, uma vez que diversos componentes da aptidão física são cruciais para a realização das atividades da vida diária (AVD) de forma autônoma (Hesseberg et al., 2016; Rikli & Jones, 2013). Forbes et al. (2015), concluíram que idosos com demência aumentaram sua capacidade de realizar AVD com intervenções de exercícios físico. Além disso, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados mostrou uma associação positiva entre a implementação de programas físico-cognitivos combinados e os níveis de autonomia para atividades quotidianas (Karssemeijer et al., 2017).

2.9 Sintomas Neuropsiquiátricos associados a Doença de Alzheimer

Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD), também conhecidos como sintomas neuropsiquiátricos (SNP) ou não cognitivos, são características comuns e, muitas vezes, angustiantes associadas à demência no contexto da DA. Na verdade, estes sintomas neuropsiquiátricos da DA são fenótipos comportamentais multidimensionais altamente prevalentes nestes pacientes (80% a 90%) sendo que a maioria dos indivíduos com AD exibirá um ou vários sintomas durante o curso da doença (De Vugt et al., 2006; Tariot et al., 1995). Adicionalmente, estes sintomas distinguem-se pela sua severidade e

implicação psicossocial variando entre os considerados mais ligeiros, nomeadamente a depressão, ansiedade, irritabilidade e apatia e aqueles que motivam maiores e mais graves complicações como sejam, a agitação, agressão, vocalizações aberrantes, alucinações e desinibição, entre outros. Tem vindo a ser sugerido que estes sintomas persistem ao longo do tempo de manifestação da patologia e se associam a diversos fatores, como a angústia do paciente e do cuidador, o aumento das taxas de institucionalização e o aumento da mortalidade (Shin et al., 2005; Tatsumi et al., 2009).

A identificação dos SNP-AD tem-se baseado, principalmente, na interpretação de escalas comportamentais relatadas pelo cuidador do paciente. Efetivamente, a escala mais comumente utilizada é o Inventário Neuropsiquiátrico (em inglês, *Neuropsychiatric Inventory NPI*) Cummings (1997), que considera a avaliação padrão para sintomas neuropsiquiátricos nas últimas duas décadas e discrimina os sintomas em 10 domínios (Cummings et al., 1994), ou 12 domínios (Cummings et al., 1997):

- Delírios
- Alucinações
- Agitação ou agressão
- Depressão ou disforia
- Ansiedade
- Irritabilidade
- Desinibição
- Euforia
- Apatia
- Comportamento motor aberrante
- Alteração de comportamento noturno/ durante o sono (apenas na versão 12 itens)
- Alteração de apetite e alimentação (apenas na versão 12 itens)

A avaliação das alterações morfológicas, metabólicas e de perfusão cerebrais anteriores ou associadas a estes sintomas neuropsiquiátricos (SNP) tem ajudado, naturalmente, na compreensão dos processos fisiopatológicos subjacentes à DA (Nowrangi, 2020a). Por outro lado, diversos estudos de intervenção têm sido realizados por forma a encontrar estratégias que consigam

mitigar ou atenuar a severidade destes sintomas. No contexto dos estudos de intervenção que tentaram investigar diferentes opções de tratamento não farmacológico para mitigar os efeitos e o impacto dos SNP, uma quantidade substancial focalizou-se no âmbito do exercício físico (Veronese et al., 2019). Por exemplo Sampaio et al. (2020a) referem que um programa de exercício físico com a duração de 6 meses pode promover resultados positivos sobre SNP e na capacidade funcional em idosos institucionalizados com distúrbios neurocognitivos ligeiros. Embora estes estudos sejam muito heterogêneos relativamente ao tipo e à severidade da demência, bem como ao tipo e duração da intervenção de exercício físico utilizado no contexto da intervenção, de uma forma geral os estudos sugerem um papel positivo do exercício físico na atenuação dos SNP. De facto, a prática de exercício físico parece ter um efeito neuroprotetor na função cognitiva de indivíduos com DA, promovendo uma mais adequada redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral, ação antioxidante, diminuição da libertação de citocinas pró-inflamatórias, degradação de placas amiloides, aumento do metabolismo e da síntese de neurotransmissores, resultando, de uma forma geral, em benefícios cerebrais a nível estrutural e funcional. Importa, no entanto referir que, a par do exposto anteriormente, nomeadamente os benefícios fisiológicos e bioquímicos decorrentes da prática sistemática de exercício físico, a participação dos pacientes em atividades de grupo envolvendo diversas pessoas, a estimulação da memória através de diferentes estímulos e mesmo a participação em afazeres domésticos são estratégias relevantes e fundamentais para a melhoria da qualidade de vida dos idosos com DA (Inouye & Oliveira, 2004).

2.10 Envelhecimento e qualidade de vida nos idosos com Alzheimer

Uma componente importante na determinação do estado de saúde de um indivíduo, principalmente durante o processo de envelhecimento, é a sua qualidade de vida (QV). No entanto, a literatura é profícua relativamente ao conceito de QV e, por isso, diversas definições são encontradas (Irigaray & Trentini, 2009). De uma forma geral, no entanto, a maioria destas definições de QV envolve domínios como a capacidade funcional dos indivíduos, o seu nível socioeconómico, estado emocional, atividade intelectual, valores culturais e

éticos, religiosidade, estado de saúde, ambiente de vida e participação em atividades diárias (Miguel & Amaro da Luz, 2014). Nesta perspectiva, a QV dos idosos parece enquadrar-se nos no contexto dos domínios físico, psicológico, social, cultural, mental e espiritual.

A QV também pode ser expressa em termos de QV geral ou global (QV) ou QV relacionada à saúde (QVRS). No primeiro caso, o conceito é baseado numa definição ampla que engloba uma sensação de bem-estar e felicidade, sem referência a problemas ou distúrbios de saúde (Miranzi et al., 2008). Por seu lado, o conceito de QVRS expressa uma abordagem multidimensional que considera valências de âmbito físico, mental e social, bem como as limitações decorrentes de um eventual contexto fisiopatológico que possa condicionar muito da atividade e bem-estar do indivíduo (Seidl & Zannon, 2004).

Também definida como a avaliação afetiva da satisfação com a vida, a QV tem sido frequentemente identificada como um componente chave do envelhecimento saudável (Koivumaa-Honkanen et al., 2000). Especificamente, adultos com maior satisfação com a vida evidenciaram risco reduzido de doenças crônicas e mortalidade, bem como melhoria do estado de saúde física e mental (Strine et al., 2008).

A aptidão física e a composição corporal são importantes para a manutenção da capacidade de desempenho das atividades de vida diária e QV, particularmente em idosos. O envelhecimento está associado a uma diminuição geral em todos os componentes da aptidão física relacionados à saúde, incluindo resistência cardiorrespiratória, resistência muscular, força muscular, composição corporal e flexibilidade (Milanović et al., 2014). Os componentes da aptidão física são sempre necessários para a realização das atividades de vida diária autonomamente, como levantar-se da posição sentada ou deitada, tomar banho, evitar obstáculos, caminhar, entre outros (Patrizio et al., 2021). Assim, a manutenção da aptidão física é fundamental para a manutenção da QV em idosos e também em idosos com distúrbios neurocognitivos (Forbes et al., 2014). Por outro lado, a composição corporal, particularmente um índice de massa corporal associado à obesidade, tem sido associado a piores resultados

funcionais e comprometimento da capacidade de desempenho das atividades de vida diária (Hirani et al., 2017).

Sendo considerada como uma importante determinante da QV da população em geral e dos idosos em particular, a atividade física tem sido consistentemente associada a uma série de benefícios relacionados com a saúde em adultos mais velhos, que direta ou indiretamente condicionam a sua QV (Vagetti et al., 2014). Na realidade, o sedentarismo e/ou a atividade física insuficiente, para além de diminuir a aptidão e o desempenho físico, incrementa o risco de atrofia muscular, a sarcopenia, osteoporose, a propensão para o desenvolvimento de inúmeras patologias, com implicações óbvias na QV como sejam a diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença coronária e certos tipos de cancro (Diener et al., 1985; Koivumaa-Honkanen et al., 2000). Adicionalmente, os idosos podem perder o interesse pelas atividades físicas que realizavam no passado, o que pode ser considerado como uma consequência natural da do processo de envelhecimento, comprometendo a sua QV (Hansen et al., 2012).

Por estas razões, diversos estudos realizados em populações mais idosas indicam consequências negativas da hipocinesia para a saúde mental e habilidades intelectuais, como por exemplo distúrbios cognitivos, aumento da ansiedade, desconforto e baixa autoestima, altos níveis de estresse e perturbações e distúrbios do sono (Ensari et al., 2015; Strine et al., 2008). A atividade física pode, portanto, cumprir funções preventivas e reabilitadoras nessa faixa etária específica. O exercício físico pode ser considerado uma intervenção destinada a manter ou melhorar a sua aptidão psicofísica geral, a autonomia funcional dos idosos (Rahe et al., 2015), o funcionamento adequado do organismo, ou também associado à recuperação parcial ou total de estados crónicos de fadiga e do efeito de doenças espontâneas ou degenerativas (Aronow, 2001).

No contexto particular da DA, o comprometimento cognitivo crescente causado pelo desenvolvimento da patologia acrescenta, ainda, sentimentos de impotência, desamparo, fraqueza e falta de esperança para o futuro. Por esta razão, os processos degenerativos aceleram, ainda de forma mais acentuada, a decadência psicológica e funcional, comprometendo severamente a QV (Inouye, 2008). Por exemplo, a falta de memória dificulta a inserção das pessoas no

contexto das relações afetivas, sociais e familiares. Na verdade, sem se lembrar de fatos, lugares e pessoas, o idoso com DA, tem dificuldade em interagir com o seu meio envolvente físico e social, perde autonomia para o autocuidado e para o planeamento e realização de tarefas que permitem a adaptação e o ajuste psicossocial.

Sampaio et al. (2020b), demonstraram que diferentes componentes da aptidão física são relevantes para a função cognitiva e capacidade funcional em idosos institucionalizados com distúrbios neurocognitivos. Este estudo, destacou também a associação entre diferentes componentes da aptidão física e a QV nesta população em particular.

Segundo Lawton (1997), o modelo teórico de QV na DA inclui quatro domínios a salientar, o ambiente objetivo, a competência comportamental, a qualidade de vida percebida em um domínio específico e o bem-estar psicológico. Por esta razão, é essencial que a avaliação da QV seja uma parte distinta e proeminente dos planos de tratamento e cuidados ao paciente. No entanto, a QV é inerentemente multidimensional, tornando os índices objetivos e subjetivos difíceis de avaliar.

2.11 Exercício físico e a Doença de Alzheimer no envelhecimento

Com aumento da esperança média de vida da população mundial, o incremento da população a nível global parece motivar uma pressão muito elevada sobre diferentes domínios da sociedade, nomeadamente sob a esfera dos cuidados básicos de saúde primária, devido à maior prevalência de condições patológicas que afetam a população mais envelhecida, de que é um exemplo emblemático a DA. No entanto, parece existir uma limitação da eficácia do tratamento farmacológico – em 2012, a literatura referia que nenhum medicamento novo foi aprovado na última década -(Castellani & Perry, 2012). Na atualidade, somente duas classes de fármacos estão licenciadas pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da DA, nomeadamente os inibidores da acetilcolinesterase para a DA leve a moderada e a memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, para a DA moderada e grave. O tratamento com inibidores da acetilcolinesterase ou memantina visa retardar a progressão e

controlar os sintomas associados à patologia, enquanto os medicamentos em fase de desenvolvimento têm como objetivo modificar as etapas patológicas que levam à DA. Face à limitação da eficácia farmacológica, há, por isso, uma necessidade urgente de encontrar tratamentos alternativos, incluindo abordagens não farmacológicas.

Neste contexto, inúmeros estudos de âmbito longitudinal têm vindo a sugerir que a atividade física realizada no decurso do processo de envelhecimento não só preserva a capacidade de realizar atividades de vida diária entre indivíduos saudáveis, como protege contra o declínio cognitivo. Ainda que os processos mecanísticos associados às adaptações favoráveis que decorrem da prática regular de exercício físico, nomeadamente nas populações idosas portadoras de doenças neurodegenerativas, não estejam ainda totalmente identificados, está estabelecido que o exercício físico impõe um nível elevado de alterações mecânicas, metabólicas, térmicas, entre outras, ao organismo humano, alterando a homeostasia durante o tempo em que este é realizado e que pode ser perpetrado durante minutos, horas ou dias após a sua realização. Para lidar com os desafios fisiológicos impostos pelo exercício físico, os tecidos têm uma capacidade inerente de se adaptar estrutural e funcionalmente, sendo que as adaptações fisiológicas podem ser observadas nos diferentes sistemas e órgãos direta e indiretamente relacionados ao exercício físico, dos quais os sistemas locomotor, cardiovascular e nervoso são exemplos. Esta rutura da homeostasia orgânica causada pelo exercício físico potencializa um fenótipo tecidual que vê incrementada a sua eficiência metabólica e, conseqüentemente aumenta a resistência a estímulos nocivos, nomeadamente patológicos, preservando a viabilidade celular, tecidual e orgânica e mitigando condições de estresse variadas (Hargreaves, 2015).

Decorrente da prática de exercício físico e do papel central do músculo esquelético como um dos principais órgãos de tipo endócrino do nosso organismo, um dos efeitos que recentemente tem vindo a ser estudado é a libertação de proteínas mediadoras secretadas pelas células musculares para a corrente sanguínea (as chamadas miocinas ou exercinas) (Hoffmann & Weigert, 2017), entre as quais a interleucina 6 (IL -6), IL-15, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a “musclin”, irisina, entre outros, que através da sua ação autócrina, parácrina e endócrina estimulam recetores específicos em diferentes

órgãos do nosso organismo e, conseqüentemente, ativam múltiplas cascatas de sinalização com impacto positivo na capacidade adaptativa desses órgãos face a distintos estímulos fisiopatológicos (Hoffmann & Weigert, 2017).

No que diz respeito aos efeitos induzidos pelo exercício físico a nível cerebral, diversos estudos referem que as adaptações são mais aparentes ao nível do hipocampo e giro denteado, uma parte do cérebro altamente envolvida nos processos de aprendizagem e memória. Os benefícios referidos quanto aos efeitos específicos do exercício no cérebro incluem aumentos do seu tamanho, incremento do fluxo sanguíneo para o hipocampo alterações morfológicas nos dendritos e espinhas dendríticas, aumento da plasticidade das sinapses e, ainda, fenómenos de neurogénese (Mattson, 2012). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina que atua como força motriz associada à neuroplasticidade sendo, portanto, crucial para a manutenção e reparação neural bem como para a coordenação da ação de outros fatores neurotróficos (Marques-Aleixo et al., 2021). Embora a intensidade do exercício pareça ser um mediador potencialmente importante da libertação de BDNF após o exercício, a irisina, uma mioquina igualmente secretada a partir da prática de exercício físico também parece contribuir para a neuroproteção ao regular positivamente o BDNF (Marques-Aleixo et al., 2021). O BDNF pode também ser produzido no músculo esquelético em resposta à contração mecânica associada ao exercício e estimula a nível local a oxidação lipídica via ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), (Matthews et al., 2009).

Conforme podemos observar na figura 2, existindo 2 formas ativas de BDNF, a síntese da forma madura de BDNF envolve, intra ou extracelularmente, a clivagem proteolítica do precursor proBDNF. Surpreendentemente, a forma precursora (pro-BDNF) e a forma madura (mBDNF) de BDNF ligam-se a diferentes recetores e parecem desempenhar papéis opostos no cérebro (Ginsberg et al., 2010; Teng et al., 2005). O pro-BDNF tem uma afinidade maior para o receptor de neurotrofina p75 (p75 NTR) e pode influenciar a morte neuronal, enquanto o mBDNF tem uma afinidade maior para o receptor TrkB e pode influenciar positivamente a sobrevivência neuronal (Tapia-Arancibia et al., 2008).

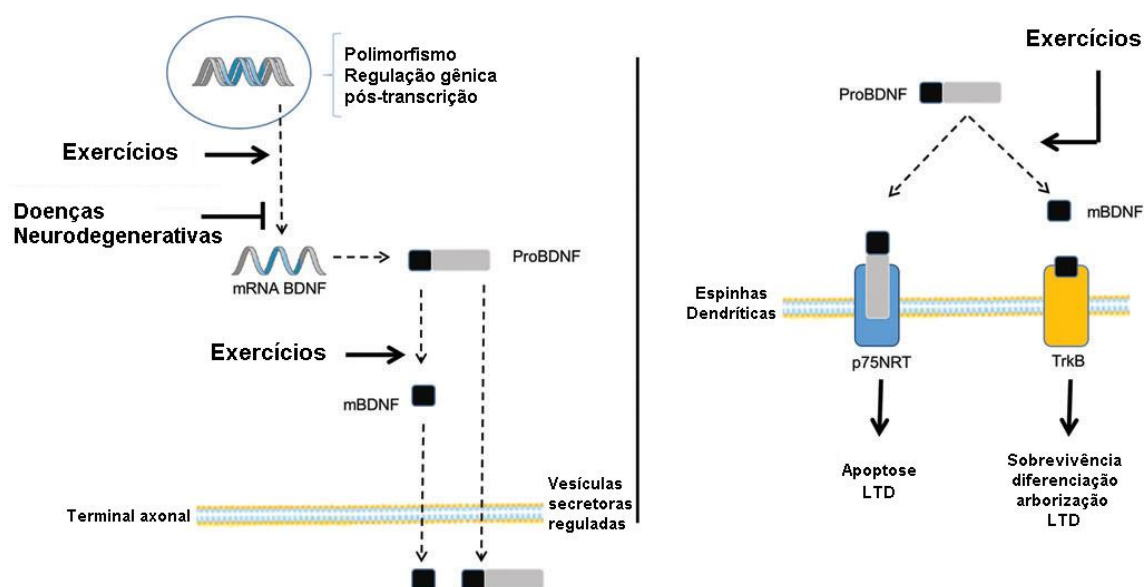


Figura 2 (Imagem adaptada Marques-Aleixo et al. 2021) O exercício físico modula a via do BDNF. A expressão do gene BDNF pode ser controlada e influenciada por vários fatores diferentes, nos quais se incluem diferenças genéticas (como Val66Met e outros polimorfismos), a prática de exercício físico e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Embora não seja consensual, uma redução na expressão genética dos níveis de BDNF é relatada em condições neurodegenerativas. Em contraste, o exercício físico é uma intervenção não farmacológica capaz de aumentar a expressão do gene BDNF neuronal. Além disso, o exercício físico é capaz de influenciar o processamento do BDNF e, portanto, os níveis de pro e mBDNF. ProBDNF e mBDNF exercem opostos efeitos ligando-se a diferentes receptores. Ligação de mBDNF ao receptor TrkB na sinalização parácrina ou autócrina ativa a sobrevivência neuronal, crescimento, LTP, modulação gênica e expressão de novo de BDNF. Alternativamente, a ligação do proBDNF ao p75NTR afeta a função neuronal e leva ao LTD e à morte celular por apoptose. BDNF, neurotrófico derivado do cérebro fator; LTD, depressão de longa duração; LTP, potenciação de longo prazo; mBDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro maduro; p75 NTR, receptor de neurotrofina p75; proBDNF, precursor do fator neurotrófico derivado do cérebro; TrkB, receptor quinase de tirosina.

Diversos estudos analisaram os efeitos da prática de exercício físico em idosos com DA e apesar de alguns não evidenciarem impacto significativos em alguns dos parâmetros analisados, a compilação de artigos apresentados na tabela 1 parece evidenciar que o exercício físico deve ser considerado e utilizado como uma estratégia não farmacológica com efeitos benéficos na atenuação e mitigação dos efeitos cognitivos e comportamentais deletérios associados ao desenvolvimento e progressão da DA em idosos (Tabela1).

Tabela 1. Efeitos cognitivos e comportamentais de programas de exercícios em idosos com comprometimento cognitivo relacionado à Doença de Alzheimer

População	Grupo de Intervenção	Principais Resultados	Referências
30 Pacientes com DA moderada grave	10 Semanas 3 Dias por semana 30 Minutos por dia Caminhada individual Grupo controle.	O programa de caminhada melhorou o desempenho na comunicação.	(Friedman & Tappen, 1991)
153 Pacientes com DA entre 55-93 anos.	3 Meses 30 Minutos por dia Exercícios de intensidade moderada Grupo controle.	O exercício físico combinado com o ensino de técnicas de gestão comportamental aos cuidadores melhorou a saúde física e a depressão em pacientes com DA.	(Teri et al., 2003)
134 Paciente com DA leve a grave entre 62-103 anos.	12 Meses 2 Dias por semana 60 Minutos por dia Caminhada, força, equilíbrio e flexibilidade Grupo controle.	O exercício diminuiu a incapacidade nas atividades de desempenho da vida diária em pacientes com DA, embora nenhum efeito foi observado sobre distúrbios comportamentais ou depressão.	(Rolland et al., 2007)
24 Pacientes com DA avançada com mais de 65 anos.	6 Meses 4 Dias por semana 30 Minutos por dia Caminhada aeróbia Grupo controle.	O programa de caminhada estabilizou disfunções cognitivas progressivas e melhorou o desempenho das atividades da vida diária.	(Venturelli et al., 2011)
40 Pacientes com DA leve a moderada com idade média de 74,1 anos.	4 Meses 30 minutos de caminhada + 10 exercícios básicos diários Grupo controle.	A prática de exercício físico melhorou a função cognitiva e física, proporcionando melhor mobilidade. Os pacientes se tornaram mais independentes nas atividades diárias.	(Vreugdenhil et al., 2012)
210 Pacientes com DA com mais de 65 anos.	1 Ano 2 Dias por semana 60 Minutos por dia 1º grupo exercícios domiciliares personalizados. 2º grupo exercícios em grupo de treinamento resistência, equilíbrio e força Grupo controle.	Os exercícios intensos e de longo prazo tiveram efeitos benéficos sobre o funcionamento físico de pacientes com DA. Exercícios administrados em casa atenuaram os efeitos deletérios da DA no funcionamento físico.	(Pitkälä et al., 2013)
16 Pacientes com DA leve com mais de 64 anos.	4 Meses 2 Dias por semana 30 Minutos por dia Exercício aeróbio, treinamento em passeieira com intensidade moderada Grupo controle.	O exercício físico aeróbio teve um efeito favorável na capacidade funcional tais como; função executiva, memória, atenção e concentração, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e capacidade funcional.	(Arcoverde et al., 2014)
50 Pacientes com DA entre 50-80 anos.	3 Meses 3 Dias por semana 40 minutos por dia Exercício aeróbio, treinamento de ciclismo, 70% da intensidade máxima. Grupo controle.	O exercício físico aeróbio de intensidade moderada pode melhorar a função cognitiva em pacientes com DA leve.	(Yang et al., 2015)

200 Pacientes com DA leve entre 50-90 anos.	4 Meses 3 Dias por semana 60 Minutos por dia Exercícios de adaptação Exercício aeróbico, bicicleta ergométrica, passadeira e cross trainer de intensidade moderada a alta Grupo controle.	O exercício reduziu os sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA leve, com possíveis benefícios adicionais de cognição preservada.	(Hoffmann et al., 2016)
194 Pacientes com DA com mais de 65 anos.	12 Meses 2 Dias por semana 60 Minutos por dia Exercícios aeróbicos, bicicleta, remo Exercícios de dupla tarefa, falar e caminhar Grupo controle.	A intervenção com exercício mostrou-se eficaz na prevenção de quedas em pacientes com DA avançada, e pode diminuir a taxa de deterioração funcional na DA leve.	(Öhman et al., 2016)
10 pacientes com DA leve com idade média de 73 anos	3 meses, 8km/semana, 4km/hora -Exercício aeróbico (passadeira) intensidade moderada	O exercício aeróbico melhorou o metabolismo energético do cérebro, aumentando a captação e utilização de cetonas, enquanto mantém a captação de glicose no cérebro, e pode estar potencialmente associado a alguma melhoria cognitiva.	(Castellano et al., 2017)
76 Pacientes com provável DA com idade média de 72 anos.	6 Meses 2 Semanas 60 Minutos por semana com progressão de até 150 minutos 1º grupo exercício aeróbico 2º grupo exercícios de alongamento e tonificação, fortalecimento do core, yoga modificada, thai chi modificado.	O exercício aeróbico resultou em uma melhoria da capacidade funcional. O exercício físico resultou na melhoria da aptidão cardiorrespiratória, que foi associado com um melhor desempenho da memória e redução da atrofia hipocampal..	(Morris et al., 2017)
55 Pacientes com DA leve entre 52-83 anos.	4 Meses 3 Dias por semana 60 Minutos por dia Exercício aeróbico, bicicleta ergométrica, passadeira e cross trainer, moderada a alta Exercícios de força Grupo controle.	Melhoria na capacidade aeróbia, com aumento do consumo de oxigênio máximo, com possíveis efeitos positivos na velocidade de processamento mental, atenção e sintomas neuropsiquiátricos.	(Sobol et al., 2018)
57 Pacientes com DA idade média de 78 anos.	4 meses 1 dia por semana 1 hora por dia Exercícios multimodais, aeróbico, força, equilíbrio e flexibilidade Conversa social Grupo controle.	Não se verificaram benefícios do exercício nas funções cognitivas. Os autores referem a falta de motivação ou nível de fadiga dos participantes do estudo.	(Pedroso et al., 2018)
87 pacientes com CCL e Da com mais de 65 anos	6 meses 72 sessões 3 dias semana 90 minutos dia Tratamento cognitivo, (estimulação multissensorial) Exercícios de aeróbico (passadeira, pedalada em ciclo ergômetro) Treinamento de resistência.	Os programas de exercícios físico e estimulação multissensorial tiveram efeitos positivos no comprometimento cognitivo.	(Fonte et al., 2019)

198 Pacientes com DA leve a moderado com mais de 65 anos.	4 Meses 3 Dias por semana 1 Hora por dia Exercício aeróbio, alta intensidade, passadeira, bicicleta ergométrica e cross trainer. Grupo controle.	O exercício físico reduz os marcadores inflamatórios plasmáticos, e tem um efeito modulador positivo nos marcadores de neuro inflamação.	(Jensen et al., 2019)
90 Pacientes com provável diagnóstico de DA, com mais de 67 anos.	6 Meses 3 Dias por semana Reeducação postural global.	A terapia teve um efeito significativo na concentração e na capacidade autolimitada.	(Todri et al., 2019)
65 Pacientes com DA com mais 55 anos.	6 Meses 2 Semanas 60 minutos por semana com progressão de até 150 minutos por semana 1º grupo exercício aeróbio 2º grupo exercícios de alongamento e força, yoga modificada, thai chi modificado.	O exercício aeróbio contribuiu para a estabilização do declínio da função cognitiva, em comparação com um declínio significativo observado no grupo exercício não aeróbio. A prática de exercício aeróbio contribui para a independência das atividades diárias nos estágios iniciais da DA.	(Vidoni et al., 2019)
DA- Doença de Alzheimer, CCL- Comprometimento cognitiva leve, MI- Membros inferiores. * Ajustado para fatores de confusão, se aplicável.			

Tendo por base os principais resultados que ressaltam dos estudos referidos na tabela 1, podemos observar que a prática de exercício físico realizada por pacientes com DA não acarreta nenhum malefício ao idoso, desde que seja feito de forma orientada e prescrita por profissionais qualificados. Ressalta ainda destes trabalhos que por se tratar, por vezes, de idosos que para além da DA, possuem outras patologias associadas é fundamental uma equipe multidisciplinar, para evitar a progressão da DA. Importa ainda ressaltar que independentemente da tónica dos referidos trabalhos se centrarem na terapêutica da patologia, continua a ser fundamental a utilização do exercício físico como estratégia de prevenção para o desenvolvimento da doença.

Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é caracterizar índices de composição corporal, aptidão física, qualidade de vida e função cognitiva e biomarcadores sanguíneos específicos (perfil metabólico, inflamatório, neurotrófico e antioxidante) de acordo com os sintomas neurocognitivos reportados por cuidadores de idosos com desordens neurocognitivas (percentil 50 [Baixo (≤ 12) ou Alto (> 13)] para sintomas neuropsiquiátricos avaliados através do Inventário Neuropsiquiátrico – Questionário; NPI).

4.1 Métodos

Participantes e projeto de estudo

Este estudo transversal foi realizado em ambiente multicêntrico (2 hospitais, 2 centros comunitários e 3 centros de cuidados diários). Trinta e quatro idosos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 62 e os 85 anos e todos diagnosticados por um médico com uma doença neurocognitiva relacionada com a idade (doença de Alzheimer, demência vascular ou demência mista), concordaram em participar no estudo. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão no estudo: idade ≥ 60 anos, institucionalização há mais de 6 meses, diagnóstico com uma desordem neurocognitiva relacionada com a idade e ausência de quaisquer distúrbios musculoesqueléticos ou cardiovasculares diagnosticados ou auto-relatados que contraindicam a participação nos testes de aptidão física. Durante a primeira visita de rastreio, todos os participantes, cuidadores formais e instituições receberam uma explicação completa sobre o propósito, riscos e procedimentos do estudo. Foi dado consentimento por escrito e os conselhos de revisores do Hospital Conde Ferreira, Hospital Magalhães Lemos, ULSM, FADEUP, CSP Oliveira do Douro, Alzheimer Portugal e Centro Social Mário Mendes da Costa aprovaram todos os métodos e procedimentos. Este estudo insere-se num estudo de intervenção mais amplo, denominado 'Corpo e Cérebro' (NCT04095962), aprovado pela Comissão Ética da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto (Ref CEFAD22.2018) e em pleno cumprimento da Declaração de Helsínquia.

4.2 Procedimentos de avaliação

Todas as medições foram efetuadas pelos mesmos avaliadores, nas diferentes instituições. Em cada instituição, os testes tiveram a duração de uma semana. Foram preenchidos os questionários sociodemográficos e os participantes realizaram a avaliação da composição corporal e as medições antropométricas,

a avaliação cognitiva, a bateria do “Senior Fitness Test” (SFT), a escala de qualidade de vida na doença de Alzheimer (QoL-AD) e recolha de sangue para análise. Apesar de terem sido realizadas em diferentes instituições, os procedimentos seguidos nas diferentes avaliações foram sempre iguais.

4.3 Questionário sociodemográfico e médico

Variáveis sociodemográficas, incluindo idade, sexo, nível de educação e informação médica foram obtidas por um questionário de anamnese preenchido pelos cuidadores.

4.4 Avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos

Para avaliação dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) foi utilizado o Questionário de Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-Q), preenchido pelo cuidador de cada um dos pacientes com distúrbio neurocognitivo. O NPI-Q avaliou originalmente 10 domínios comportamentais (Ilusões, Alucinações, Agitação, Disforia, Ansiedade, Apatia, Irritabilidade, Euforia, Desinibição e Comportamento motor aberrante) (Cummings et al., 1994). Para cada um dos 10 sintomas comportamentais constantes do NPI, os cuidadores responderam com "sim" ou "não". Quando a resposta foi sim, o cuidador classificou a frequência numa escala de Likert de quatro pontos (1-4) e a gravidade numa escala de Likert de três pontos (um a três). A frequência e a gravidade multiplicam-se para se tornarem numa pontuação por sintoma, representando as pontuações mais altas os sintomas mais graves. No final, a soma da pontuação por sintoma resulta numa pontuação total que pode variar de zero a 120. De acordo com publicações anteriores (Lyketsos et al., 2002; Peters et al., 2013), todos os sintomas deverão estar cotados com $NPI > 0$, e os sintomas considerados moderados deverão ter uma pontuação $NPI \geq 4$.

4.5 Medições antropométricas e composição corporal

Foram efetuadas medições antropométricas utilizando protocolos padronizados. A altura foi medida até um discriminativo de 1mm com um estadiómetro padrão. Aos participantes foi solicitado a manutenção do plano de Frankfurt”, de pé o mais alto possível com as mãos penduradas ao lado do corpo e a respirar fundo antes da medição. A circunferência da cintura foi avaliada no ponto médio entre a crista ilíaca e o fundo da caixa torácica, utilizando uma fita de medição adequada. Os participantes foram pesados descalços e usando roupas leves. O peso corporal, a massa de livre de gordura e a percentagem de gordura foram medidos através por avaliação da impedância bioelétrica, utilizando um Analisador de Composição Corporal Segmental – BC-418 TANITA. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi determinado com a fórmula padrão: peso dividido por altura ao quadrado (kg/m^2).

4.6 Função cognitiva

A função cognitiva foi avaliada utilizando a versão portuguesa da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Escala Cognitiva (ADAS Cog) (da Silva & Maia, 2020; Oliveira, 2008), que compreende características fundamentais do declínio cognitivo, como a memória, a praxis, a capacidade construtiva, a linguagem e a orientação. As pontuações variam de 0 a 68, com pontuações mais altas sugerindo maior gravidade do declínio cognitivo.

4.7 Avaliação da aptidão física e funcional

A aptidão física foi avaliada através do “Sénior Fitness Test” (SFT) (Rikli & Jones, 1999b, 2013), que é considerado um instrumento fiável para avaliar a aptidão física em adultos com idades superiores a 60 anos, incluindo idosos com declínio cognitivo (Ferreira, 2016). Os participantes realizaram quatro testes. O teste de sentar e levantar da cadeira para avaliar a força dos membros inferiores (número de execuções em 30 segundos sem a utilização dos membros

superiores); o teste de flexão do antebraço com carga (2,27 Kg para mulheres e 3,36 Kg para homens, número de execuções em 30 segundos)); para avaliar a força dos membros superiores o teste de caminhada de 2 minutos para avaliar a resistência aeróbia (distância percorrida), e o teste sentado, caminhar 2,44m e voltar a sentar para avaliar agilidade e equilíbrio dinâmico (tempo necessário para cumprir a tarefa).

A bateria curta de desempenho físico (SPPB) (Guralnik et al., 1994; Pavašini et al., 2016) foi utilizada para avaliar o equilíbrio, a capacidade de marcha e a força dos membros inferiores. A pontuação total varia entre 0 e 12, com pontuações mais altas indicando melhor função. Uma alteração de 1 ponto foi descrita como uma mudança significativa no desempenho físico (Kwon et al., 2009).

A força isométrica foi medida como um dinamômetro de força (JAMAR Hydraulic Hand Dynamometer®) (Mendes et al., 2017). O dispositivo mede a força em quilogramas, com uma precisão de 0,1 kg. Os participantes foram instruídos a sentar-se numa cadeira de apoio reto com os pés colocados no chão, ombros aduzidos e neutralmente rodados, cotovelo flexionado a 90° e o antebraço e pulso em posição neutra (Roberts et al., 2011). O teste foi realizado três vezes e o melhor valor foi utilizado. Para todos os participantes, a mão direita foi a dominante.

4.8 Qualidade de vida

A Qualidade de Vida – Escala da Doença de Alzheimer (QvAD) segundo Logsdon et al. (2002) foi usada para avaliar a Qv do participante. O questionário inclui 13 itens: aptidão física, energia, humor, situação de vida, memória, família, casamento, amigos, análise de si mesmo como um todo, capacidade de fazer tarefas, capacidade de realizar tarefas por diversão, situação financeira e Qv como um todo. O Qv-AD utiliza o auto-relatório e os relatórios do cuidador do Qv do participante sendo pontuado numa escala de 4 pontos Likert que varia de 1 (pobre) a 4 (excelente), com uma pontuação total que varia entre 13 e 52 pontos. Do ponto de vista do paciente e do cuidador, é feita uma pontuação composta com a fórmula $(2 \times \text{paciente} + \text{cuidador}) / 3$.

4.9 Biomarcadores de sangue

Foram recolhidas amostras de sangue venoso, sem jejum, para tubos de separação do soro (isolamento do soro) ou tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Todas as análises foram realizadas por um laboratório comercial, de acordo com os métodos descritos na tabela 2.

Tabela 2. Técnicas de avaliação dos marcadores sanguíneos e respectivos valores de referência

Técnica	Marcador	Amostra	Valores de Referência
Cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC)	Hemoglobina glicada (HbA1c)	Sangue inteiro	23.0 - 43.0 (4.3% - 5.9%)
Estimado em HbA1c	Glicemia	-	-
Método colorimétrico	Triglicéridos (LPL/GK/GPO-PAP)	Soro	<150mg/dl / <1.71mmol/L
	Colesterol total (CHOD-PAP)	Soro	< 190mg/dl / < 4.92mmol/L
	Colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (Catálase/CHOD-PAP)	Soro	> 45mg/dl / > 1,17mmol/L
	Antioxidante Total	Plasma	560 - 1120 µmol/L
Fórmula Friedewald	Lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)	Soro	< 116mg/dl / < 3,00 mmol/L
Imunoensaio Enzimático (EIA)	Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Plasma	< 115 ng/ml
	Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)	Soro	6186 - 42580 pg/mL
	Interleucina 8	Sangue inteiro	< 132 pg/mL
Imunoensaio por Quimioluminescência (CLIA)	Insulina como fator de crescimento 1 (IGF-1)	Soro	17 - 193 ng/mL / 2.2 - 25.1 nmol/L

	Interleucina 6	Soro	< 3,4 pg/mL
	Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa)	Soro	< 8.10 pg/mL
Método imunoturbidimétrico	Proteína C-reativa (PCR, teste de alta sensibilidade)	Soro	< 0,30 mg/dL

4.10 Análise estatística

As estatísticas descritivas são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou n (%). A normalidade dos dados foi verificada usando o teste de Shapiro Wilk.

Os participantes foram classificados de acordo com o (percentil 50) para NPI-Q e classificados como baixo (≤ 12) ou alto (> 13) SNP. Os resultados foram descritos como frequências absolutas N (%) para variáveis categóricas; médias e desvios padrão para variáveis com distribuição normal e mediana e intervalo para variáveis com distribuição não normal. Para variáveis metabólicas, inflamatórias e neurotróficas foram, ainda, calculados Z-scores. Para algumas variáveis, os níveis foram considerados como estando aumentados quando o indivíduo apresenta um incremento ≥ 1 DP relativamente à pontuação Z. Por outro lado, no caso particular do colesterol total, LDL - C; hemoglobina glicada e glicemia (pontuação metabólica), PCR, IL6, IL8 e TNF α (pontuação inflamatória) foram considerados níveis diminuídos quando o indivíduo apresenta ≤ -1 DP da pontuação Z. O cálculo das pontuações padronizadas para cada uma das variáveis, permitiu realizar comparações diretas utilizando meios aritméticos das diferentes variáveis selecionadas para cada pontuação.

As comparações entre grupos foram realizadas utilizando testes independentes e chi-square quando apropriado. O programa estatístico SPSS (versão 24.0, IBM, Chicago IL, EUA) foi utilizado em todas as análises. O nível de significância em todas as análises foi fixado em 0,05.

5. Resultados

Os 34 participantes no estudo eram predominantemente do sexo feminino (71,4%) e manifestavam distúrbio neurocognitivo associado à DA, demência vascular ou demência mista, diagnosticada à $3,68 \pm 2,39$ anos e com pontuações de NPI gerais de $13,97 \pm 7,85$. Adicionalmente, hipertensão (71,9%), dislipidemia (59,4%), cardiopatia ligeira (50,0%) e diabetes mellitus (31,3%) foram outras condições fisiopatológicas associadas. Os resultados obtidos a partir da escala ADAS-Cog ($36,94 \pm 15,30$), sugerem que a média dos participantes se encontrava numa fase moderada de desenvolvimento da demência.

As características sociodemográficas dos participantes, de acordo com a pontuação alta e baixa dos SCPD, são apresentados de forma resumida na Tabela 3. Como pode se verificar, não foram encontradas diferenças entre grupos quanto à idade, sexo, nível de educação, duração dos diagnósticos de demência e função cognitiva. No entanto, os participantes com pontuação mais baixa de SCPD apresentam valores mais elevados relativamente à QV.

Tabela 3. Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões de ordem sociodemográfica, cognição e QV.

	Baixo NPI (<P50) (≤ 12) (N:19)	Alto NPI ($\geq$ P50) (≥ 13) (N:15)	Inferência Estatística
Idade, anos [Média $\pm$ DP]	73,21 $\pm$ 5,29	74,53 $\pm$ 6,75	t (gl:32): -0,641 p = 0, 526
Sexo, Mulher (%)	56,0	44,0	χ^2 : 0,001 (gl:1) p = 0, 640
Sexo, Masculino(%)	55,6	44,4	
Educação, anos [Media (intervalo)]	4,00 (3,00 – 8,00)	4,00 (4,00 – 10,00)	In: 175,500 p: 0,232
Duração desde o diagnóstico de demência, anos	4,00 (2,00 – 5,00)	4,00 (3,00 – 4,00)	In: 146,000 p: 0,901

[Mediana (intervalo)]			
ADAS Cog, pontuação [Média ± DP]	32,58 ± 13,70	42,47 ± 15,86	t (gl:32): -1,949 p = 0,060
Qv, pontuação [Média ± DP]	31,75 ± 3,27	27,76 ± 3,73	t (gl:28,086): 3,275 <u>p = 0,003</u>

Tendo por base os níveis de SCPD, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis de composição corporal. Na tabela 4 pode verificar-se que a maioria dos participantes neste estudo estão na faixa de sobrepeso a obesidade (IMC = 25,0 a 30,0 ou superior).

Tabela 4. Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões relacionadas com a composição corporal dos participantes.

	Baixo NPI (<P50) (≤12) (N:19)	Alto NPI ≥ (P50) (≥13) (N:15)	Inferência Estatística
IMC, kg/m ² [Mediana (intervalo)]	27,89 (26,13 – 34,54)	26,74 (23,97– 29,68)	U:89,000 p: 0,096
Circunferência da cintura, cm [Média ± DP]	92,90 ± 13,33	89,46 ± 10,51	t (gl:30): 0,803 p = 0,428
Gordura corporal, % [Média ± DP]	34,81 ± 10,37	33,28 ± 4,85	t (gl:26): 0,487 p = 0,630
Massa sem gordura, kg [Média ± DP]	46,05 ± 7,80	41,13 ± 7,55	t (gl:26): 1,690 p = 0,103

Como se pode verificar na tabela 5, os participantes com baixos níveis de SCPD apresentam uma aptidão aeróbia mais elevada e níveis de força dos membros inferiores e superiores mais elevados em comparação com os participantes com altos níveis de SCPD. No entanto, de referir que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto às variáveis de agilidade e força de preensão manual.

Tabela 5. Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto às questões relacionadas com a aptidão física e funcional.

	Baixo NPI (<P50) (≤12) (N:19)	Alto NPI ≥ (P50) (≥13) (N:15)	Inferência Estatística
Aptidão aeróbia, número de passos [Média ± DP] N=22 baixo; N= 12 de altura	63,84 ± 17,31	51,13 ± 17,13	t (gl:30,33): 2,138 p = 0,041
Força membros inferiores, repetições [Média ± DP]	12,05 ± 3,19	9,73 ± 4,04	t (gl:32): 1,872 p = 0,07
Força membros superiores, repetições (Média ± DP)	11,88 ± 5,19	8,38 ± 2,63	t (gl:24,813): 2,402 p = 0,024
Agilidade (Up & Go), segundos [Mediana (intervalo)]	8,85 (6,96 – 10,56)	9,10 (7,08 – 17,74)	In: 173,000 p: 0,290
Força da preensão manual, kg [Mediana (intervalo)]	19,65 (18,80 – 29,55)	17,30 (13,00 – 23,50)	In: 86,500 p: 0,079

Como se pode verificar na tabela 6 quanto ao impacto dos sintomas neuropsiquiátricos em diversos biomarcadores sanguíneos , os participantes com níveis mais baixo de SCPD apresentaram valores mais elevados de PCR (valor de p=0,057), IL-6, IGF-1 e Z-score neurotrófico (valor de p=0,051) comparativamente aos com elevados níveis de BPSD. Embora sem diferenças estatísticas, os triglicéridos nos participantes com baixos níveis de BPSD estão acima dos valores de referência.

Tabela 6. Comparações entre grupos de acordo com os Sintomas Neuropsiquiátricos (percentil 50) quanto aos parâmetros obtidos nos biomarcadores sanguíneos.

	Baixo NPI (<P50) (≤12) (N:19)	Alto NPI ≥ (P50) (≥13) (N:15)	Inferência Estatística
Perfil metabólico			
Lipoproteína de alta densidade, mg/dL (Média ± DP)	52,92 ± 10, 24	48,88 ± 10, 78	t (gl:18): 0,849 p = 0, 407
Lipoproteína de baixa densidade, mg/dL (Média ± DP)	94,58 ± 24,97	113,00± 44,68	t (gl:18): -1,186 p = 0, 251
Triglicéridos, mg/dL [Mediana (Intervalo)]	157,00 (111,00 – 280,50)	126,50 (74,25 – 237,25)	In: 30,000 p: 0,165
Colesterol total, mg/dL (Média ± DP)	186,33 ± 29,90	191,13 ± 45,10	t (gl:18): -0,287 p = 0, 777
Glicemia, mg/dL [(Mediana (intervalo))]	132,00 (115,75 – 147,75)	110,50 (104,50 – 116,50)	In: 23,500 p: 0,058
HbA1c, % [(Mediana (intervalo))]	6,05 (5,45 – 6,48)	5,45 (5,25 – 5,65)	In: 127,500 p: 0,113
Z-score metabólico, a.u. [Mediana (intervalo)]	0,44 [-0,26 - 0,28]	0,78 [-0,69 - 0,34]	U: 47,000 p: 0,979
Perfil inflamatório			
PCR, mg/dl [Média ± DP]	0,35 ± 0,26	0,15 ± 0,11	t (gl:18): 2,032 p = 0,057
IL-6,pg/mL [(Mediana (intervalo))]	3,30 (2,93 – 4,93)	2,45 (2,00 - 3,48)	In: 21,500 p: 0,040
IL-8, pg/mL [(Mediana (intervalo))]	7,00 (1,25 – 18,75)	2,50 (1,00 – 12,75)	In: 4,000 p: 0,193
TNF alfa, pg/mL (Média ±DP)	8,20 ± 2,56	7,16 ± 1,26	t (gl:18): 1,065 p = 0, 301

Inflamatório z-score, a.u. [Média ± DP]	5,70 ± 2,48	3,87 ± 1,71	t (gl:18): 1,814 p = 0,086
Perfil neurotrófico			
IGF-1, ng/ml [Média ± DP]	163,17 ± 35,03	122,88 ± 33,03	t (gl:15,785): 2,608 p = 0,019
VEGF-1, ng/mL [(Mediana (intervalo))]	39,50 (31,00 – 66,25)	38,00 (25,25 – 58,75)	ln: 41,000 p: 0,589
BDNF, pg/mL (Média ± DP)	29515,00 ± 6105,62	28425,00 ± 4625,50	t (gl:18): 0,428 p = 0,674
Z-score neurotrófico, a.u. (Média ± DP)	0,19 ± 0,54	-0,28 ± 0,39	t (gl:18): 2,093 p = 0,051
Perfil antioxidante			
Total antioxidante, μmol/L (Média ± DP)	876,58 ± 199,75	714,00 ± 165,11	t (gl:18): 1,904 p = 0,073
Notas. a.u. arbitrárias			

O envelhecimento caracteriza-se como sendo um processo de degradação orgânica progressivo e inevitável, independentemente do ritmo, da exuberância e da severidade do decréscimo ser condicionada por múltiplos fatores individuais e ambientais e, por isso, existir uma variabilidade elevada na forma como o indivíduo “passa” por esta fase da sua vida (Gonçalves, 2011). Adicionalmente, o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas que decorrem da melhoria do desenvolvimento científico, nomeadamente na área das Ciências Biomédicas, nas quais podemos enquadrar as Ciências do Desporto, e de uma preocupação reforçada das populações com conteúdos e temas relacionados com a saúde, tem motivado o incremento da esperança média de vida, particularmente nos países ditos desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento. Face a este inevitável processo de envelhecimento populacional, verifica-se o aumento da prevalência dos distúrbios neurocognitivos, destacando-se a DA, uma doença neurodegenerativa crónica caracterizada, do ponto de vista bioquímico, pela presença de emaranhados e placas a nível cerebral, perda de conexões, inflamação e eventual morte de células do sistema nervoso central (Serrano-Pozo et al., 2011). Esta patologia repercute-se, ainda, por um conjunto de manifestações comuns, identificados como sintomas neuropsiquiátricos (SNP) (Steinberg et al., 2006). De fato, a literatura emergente considera o SNP como uma manifestação não cognitiva precoce dos distúrbios neurocognitivos, incluindo a DA, mesmo quando o indivíduo não manifesta comprometimento cognitivo (Ng et al., 2021). Os SNP são uma manifestação comum de demência em todos os estágios e tipos de demência e tendem a persistir durante toda a doença (Gerlach & Kales, 2020). A agitação, depressão, apatia, delírios, alucinações e deficiência do sono são manifestações prevalentes em diferentes distúrbios neurocognitivos (por exemplo, DA) e têm efeitos negativos tanto nos indivíduos como nos seus cuidadores, sendo um dos principais motivos para a institucionalização (Livingston et al., 2020).

O nosso estudo e, conseqüentemente, os resultados apresentados no contexto desta dissertação integram-se num projeto de investigação mais vasto (Body &

Brain) e financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia que visava analisar o efeito de um programa de exercício físico quando aplicado a uma população idosa diagnosticada com DA. Infelizmente, tendo em conta o cenário pandémico de COVID-19 que vivenciamos nos dois últimos anos, não foi possível aplicar este mesmo programa de exercício físico. Assim sendo, tendo em conta um conjunto diversificado de resultados recolhidos numa fase inicial do projeto, tentámos no trabalho aqui apresentado estabelecer e interpretar o impacto discriminativo da exuberância dos SNP em alguns destes parâmetros. Ou seja, perceber se a exuberância dos SNP percecionados pelos cuidadores são discriminativos para a expressão de um fenótipo distinto, no âmbito da DA, na população estudada. Com base neste objetivo geral estratificamos os participantes como estando abaixo ou acima do percentil 50 no que diz respeito aos SNP percecionados pelos seus cuidadores e estabelecemos uma relação de associação entre este fenotípico comportamental e outros parâmetros sociodemográficos, composição corporal, aptidão física e funcional e biomarcadores sanguíneos de perfil metabólico, inflamatório, neurotrófico e antioxidante.

Relativamente aos parâmetros sociodemográficos, os nossos resultados sugerem que a exuberância dos SNP não se associa individualmente com nenhum dos fatores equacionados. Assim, podemos considerar que os grupos alto e baixo NPI não são diferentes relativamente ao número de anos de diagnóstico, estágio de distúrbios neurocognitivos e outras patologias diagnosticadas.

No entanto, os participantes do grupo alto NPI relataram pior QV, quando comparamos com o relatado pelos participantes do grupo baixo NPI.

Sendo um conceito dinâmico e multidimensional de saúde a QV compreende a integração do funcionamento cognitivo, atividades da vida diária, interação social e bem-estar psicológico (Patterson et al., 2006). Como os SNP reduzem progressivamente as atividades sociais, físicas e outras que comprometem as atividades instrumentais e básicas da vida diária (Okabe et al., 2020), os nossos resultados parecem corroborar a literatura.

Relativamente a parâmetros relacionados com a composição corporal dos participantes neste estudo, embora não exista uma diferença significativa entre os grupos, os participantes apresentam uma condição de excesso de peso a

obesos. Alguns estudos sugerem que a taxa de risco para o desenvolvimento de distúrbios neurocognitivos é significativamente mais elevada em indivíduos obesos (Nepal et al., 2014; Wotton & Goldacre, 2014), o que, porventura, poderia ser igualmente correlacionável com a maior ou menor possibilidade de desenvolverem SNP com uma expressão mais exuberante. Efetivamente, o agravamento dos SNP, com potencial agravamento da mobilidade, autonomia e comprometimento da capacidade de realizar as atividades de vida diária poderá afetar negativamente a homeostasia orgânica com repercussões ao nível do metabolismo e gasto energético, com consequências negativas do ponto de vista da composição corporal. Assim, como os nossos resultados parecem sugerir, a eventual redução da atividade física do grupo alto NPI poderá ter consequências negativas do ponto de vista da composição corporal. Como sugerido em vários estudos (Liberman et al., 2017; Venkatraman et al., 2020; Westerterp, 2018), a prática de exercício físico prescrito de maneira correta e supervisionada por profissionais qualificados, a par de uma dieta estruturada de acordo com a necessidade de cada indivíduo, influenciam positivamente a composição corporal, inclusive em indivíduos com distúrbios neurocognitivos.

Com a redução da atividade física relacionada com o aumento dos SNP, alterações na aptidão física também são esperadas (Ferrucci et al., 2004). A aptidão física é considerada um componente crítica para melhorar a QV devido à sua importância para a manutenção das habilidades motoras essenciais para a realização de tarefas de vida diárias de forma independente (Ferrucci et al., 2004). De igual forma, Sampaio et al. (2020b) sugerem que uma melhor aptidão física é importante para a cognição e capacidade funcional autônoma e que tem repercussões positivas na QV em idosos institucionalizados com demência. Os participantes classificados pelos seus cuidadores como expressando baixo NPI apresentaram melhor aptidão aeróbica e níveis superiores de força muscular nos membros superiores e inferiores. Do nosso conhecimento esta relação não foi explorada na literatura pelo que mais estudos são necessários.

A literatura sugere que a baixa QV está associada à diminuição da função física e cognitiva, e ambos os fatores podem ser modificados pelo aumento dos níveis de atividade física (Conde-Sala et al., 2014). Portanto, os benefícios potenciais da atividade física e do exercício podem estar associados a melhorias na aptidão física para melhorar as condições da DA e refletindo em níveis mais elevados de

QV. Adicionalmente, um programa de exercício físico específico para indivíduos com DA melhorou as componentes da aptidão física e a composição corporal (Sampaio et al., 2019), e também foi associado a uma melhor percepção dos cuidadores relativamente à manifestação de SNP (Sampaio et al., 2021). Estes resultados vão de encontro a outros sugeridos na literatura relativos ao impacto de diferentes programas de exercício físico na aptidão física de idosos com distúrbios neurocognitivos. Teri et al. (2003) demonstraram que a aplicação de um programa composto por exercícios combinados (aeróbio, resistido, equilíbrio e flexibilidade), resultou na melhoria dos sintomas depressivos evidenciados pelos participantes antes do estudo. Sendo a melhoria da força e do equilíbrio um importante fator que contribui para um menor risco de quedas e, consequentemente, um excelente estímulo para a melhoria da autonomia e da mobilidade dos pacientes, este fato contribui, naturalmente para a melhoria da QV dos pacientes e atenuação dos SNP. Num outro estudo realizado por Vreugdenhil et al. (2012), a prática de exercício físico melhorou a função cognitiva e física dos pacientes, proporcionando melhor mobilidade e maior independência nas suas atividades diárias. Da mesma forma, Sobol et al. (2018) sugerem que a aplicação de um programa composto por exercícios multimodais proporcionou a melhoria da capacidade aeróbia e, consequentemente, por aumento do consumo de oxigénio máximo, teve um efeito positivo na “plasticidade” mental, atenção e expressão de SNP. Trabalhos de outros autores, confirmaram que a prática de exercício físico reduziu a expressão de sintomas neuropsiquiátricos adversos em pacientes com DA leve e contribuiu com benefícios adicionais para a cognição preservada (Hoffmann et al., 2016). Também Morris et al. (2017) sugere que ganhos na aptidão cardiorrespiratória, relacionados com a prática de exercício físico em pacientes com DA, foram associados com um melhor desempenho da memória e redução da atrofia hipocampal, com consequências benéficas para a “preservação” da integridade cerebral e redução da manifestação deletéria de SNP. Surpreendentemente, num estudo realizado por Rolland et al. (2007) com aplicação de um programa de exercícios aeróbios, de força, equilíbrio e flexibilidade, não se evidenciaram alterações significativas nas variáveis relacionadas com a exuberância de sintomas neuropsiquiátricos. Da mesma forma, Lamb et al. (2018) relataram que um programa de treino aeróbio e de força de intensidade moderada a alta não

influenciou as atividades da vida diária, SNP e QV em pessoas com demência leve a moderada.

Em geral, a patogénese da DA culmina com declínios significativos na atividade sináptica, metabolismo neuronal, fatores neurotróficos, bem como aumento da inflamação (Merlo et al., 2019). Embora alguns biomarcadores destas alterações tenham sido sugeridos para o diagnóstico e avaliação da progressão da DA e outros distúrbios neurocognitivos Qu et al. (2021), a maioria recorrem a técnicas de neuroimagem e ainda não são realizados rotineiramente em contexto clínico. Além disso, é relatado a necessidade de identificar biomarcadores sanguíneos facilmente acessíveis e assim evitar a necessidade de procedimentos invasivos, dispendiosos e/ou tecnicamente desafiadores no diagnóstico e monitorização da DA (Qu et al., 2021).

Da mesma forma, diversos estudos têm sido realizados para compreender a patofisiologia dos NPS na DA. De facto, a falta de compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes a estes sintomas, tem sido apontada como a principal razão para o insuficiente desenvolvimento de terapias específicas para mitigar os SNP no contexto da DA e outras patologias neurodegenerativas (Nowrangi, 2020b). No presente estudo não encontramos diferenças entre os grupos baixo e alto NPI no que diz respeito aos marcadores metabólicos avaliados. Estes resultados contrastam com a expectativa de que SNP mais severos possam determinar uma condição mais dependente, menos autónoma e, porventura, mais propensa a uma vivência menos ativa e saudável. Contudo, Hall et al. (2013) num estudo com 194 indivíduos diagnosticados com DA leve a moderada referem que os níveis de triglicéridos foram significativa e negativamente relacionados com o número de SNP, ou seja, maiores níveis sanguíneos de triglicérideos está associado a um menor número total de SNP. O mesmo estudo refere que os níveis de colesterol total foram positivamente relacionados com o número de SNP, particularmente nos homens em que um colesterol total de 200 mg/dl ou acima está associado um maior número total de SNP.

Os processos inflamatórios têm sido associados à patogénese da DA e SNP (Cunningham et al., 2009). Diversos marcadores pró e anti-inflamatórios têm sido relacionados com a manifestação de SNP tanto no envelhecimento como na DA (Takeda et al., 2014). Os resultados relacionados com o perfil inflamatório dos participantes envolvidos no presente estudo, evidenciaram valores elevados de

IL 6 no grupo baixo NPI e uma tendência para que o grupo com baixo NPI apresentasse maiores níveis de proteína C reativa (PCR). A PCR é um biomarcador amplamente utilizado de fase aguda e inflamação crônica e tem sido relacionada com o maior risco de acidente vascular cerebral, doença cardíaca e declínio cognitivo (Pearson et al., 2003). James R et al. (2011) sugerem uma relação entre a PCR e os sintomas de depressão na DA. Por outro lado, Holmes et al. (2011) sugeriram que séricos elevados da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (em inglês *tumor necrosis factor-alfa*, TNF α) e IL-6, mas não PCR, foram associados a um aumento de aproximadamente de duas vezes na frequência de SNP em indivíduos com DA leve a grave. Holmgren et al. (2014) mostraram uma associação entre citocinas pró e anti-inflamatórias presentes no líquido cefalorraquidiano e SNP em indivíduos com DA. A citocina anti-inflamatória IL-10 mostrou-se negativamente correlacionada com a pontuação total do NPI e os subitens agitação e comportamento noturno em indivíduos com demência e com SNP. Em indivíduos com DA a IL-6 mostrou correlação inversa com ansiedade.

A literatura das últimas duas décadas, aponta a existência de mecanismos compensatórios no cérebro que são capazes de protegê-lo temporária ou permanentemente dos processos neurodegenerativos (Bobkova & Vorobyov, 2015). Estas alterações paradoxais transitórias foram descritas em pacientes com DA e replicados em modelos animais e in vitro e foram interpretados como respostas compensatórias a danos iniciais. o que poderá explicar os resultados encontrados no grupo baixo NPI em direção a uma condição pró inflamatória. Adicionalmente, é possível que outros biomarcadores não incluídos na nossa análise possam estar envolvidos na modelação dos mecanismos associados aos processos de inflamação sistêmica.

Ainda no contexto dos marcadores inflamatórios, é importante realçar que a IL6, historicamente vista como uma molécula pró-inflamatória, é atualmente reconhecida por apresentar propriedades não só pró-inflamatórias como anti-inflamatórias. Por exemplo, o exercício físico induz uma resposta de fase aguda, e as concentrações plasmáticas de IL6 aumentam rapidamente em sujeitos saudáveis após o exercício, estabelecendo uma ligação importante entre a contração dos músculos esqueléticos e as alterações metabólicas relacionadas com exercício (Pedersen et al., 2001). Num estudo que incluiu 198 indivíduos

com DA e investigou o efeito de 16 semanas de exercício de intensidade moderada a elevada mostrou que a IL6 no plasma aumentou no grupo de exercício em comparação com o controlo, sugerindo que a resposta ao exercício em indivíduos com DA tem efeitos semelhantes aos indivíduos saudáveis relativamente á produção de IL6.

Atualmente é aceite o papel das neurotrofinas no desenvolvimento neuronal, manutenção da rede, plasticidade e possível desregulação em patologias como a DA. Relativamente ao perfil neurotrófico, os resultados do presente estudo, evidenciaram a existência de diferenças significativas entre os grupos baixo e alto NPI na expressão de IGF-1 (fator de crescimento tipo insulina I) e uma tendência no Z-score neurotráfico. De salientar que, ainda que sem diferenças significativas assinaláveis, em todos os outros parâmetros analisados o grupo de pacientes caracterizado como evidenciando menor severidade de SNP apresentou resultados mais elevados. Nagata et al. (2014) mostraram que os níveis plasmáticos de BDNF estão correlacionados com a agressividade, o que implica que o nível de BDNF no plasma pode ser usado como um marcador comportamental em pacientes com AD ou comprometimento cognitivo. Do nosso conhecimento, nenhum estudo relacionou os valores plasmáticos de IGF1 com a frequência ou severidade dos SNP. Contudo, uma recente meta-análise, sugere que baixos níveis de IGF-1 periférico e no líquido cefalorraquidiano são uns potenciais marcadores para o declínio cognitivo e a progressão da DA (Xu et al., 2021).

Relativamente ao perfil antioxidante, os nossos resultados sugerem que a exuberância dos SNP não se associa, de forma significativa, com a magnitude da capacidade antioxidante total dos participantes no estudo. No entanto, ainda que de forma estatisticamente não significativa, o grupo baixo NPI evidenciou valores mais elevados da sua capacidade antioxidante que o grupo alto NPI, acima do percentil 50. Sendo o stresse oxidativo reconhecido como um fator associado negativamente a uma condição de envelhecimento precoce e potencial contribuinte para a progressão de várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, uma condição desequilibrada entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante pode, potencialmente,

afetar o acúmulo de β -amiloide ($A\beta$) e de proteína Tau hiperfosforilada, e, de forma independente, exacerbar a disfunção mitocondrial e a produção de ROS, contribuindo assim para um ciclo vicioso (Swerdlow et al., 2014). De fato, tem sido relatado uma diminuição dos níveis de expressão / atividade de enzimas antioxidantes em indivíduos com DA (Loeffler, 2021).

Limitações do estudo

Como referido anteriormente, o desenvolvimento do projeto “Body & Brain” a que se associou este estudo ocorreu durante o presente cenário pandêmico da COVID-19. Este fato comprometeu de forma inultrapassável os objetivos iniciais de aplicar um programa de exercício físico a pacientes diagnosticados com DA. Por esta razão, os resultados apresentados no presente estudo correspondem, unicamente, aos dados obtidos na recolha “baseline” do respetivo projeto.

Uma limitação importante do estudo está relacionada com o uso de dados sobre a presença do NPS que dependem dos relatos dos cuidadores e, embora tenham sido recolhidos por entrevistadores experientes, a interpretação dos sintomas pode variar de informante para informante.

O presente estudo investigou a ligação entre uma variedade de biomarcadores e SNP. Contudo, é possível que outros biomarcadores não incluídos em nossa análise possam estar envolvidos.

7. Conclusão

De uma forma geral, tendo em consideração os resultados obtidos no presente trabalho, podemos concluir que os sintomas neuropsiquiátricos parecem estar relacionados com menor aptidão física, pior qualidade de vida e alterações de marcadores neurotróficos e inflamatórios. Estratégias para minimizar o desenvolvimento e agravamento de sintomas neuropsiquiátricos podem contribuir para a manutenção da saúde física e mental em indivíduos com distúrbios neuros cognitivos.

Durante anos, a ciência tem dado provas dos benefícios da prática regular de exercício físico. No entanto, só nas últimas décadas é que têm surgido mais estudos centrados no contexto da prática de exercício físico em indivíduos com doenças neurodegenerativas. Ainda que não implementado por razões já referidas, com base no conhecimento obtido através de revisão bibliográfica, parece claro que a aplicação de programas de exercício físico nesta população, tem potencial para ser considerada como uma das estratégias não farmacológicas mais importantes que contribuem de forma preventiva e terapêutica para a atenuação e desenvolvimento dos efeitos deletérios associados à DA.

- Allegri, F. E. T. R. F., & Cecilia, H. K. D. R. S. (2009). Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(4), 584-592.
- Alonso, A. d. C., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2001). Hyperphosphorylation induces self-assembly of τ into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6923-6928.
- American Psychiatric Association, A., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association. Relatorio de Estagio apresentado a
- Anderiesen, H., Scherder, E. J., Goossens, R. H., & Sonneveld, M. H. (2014). A systematic review—physical activity in dementia: the influence of the nursing home environment. *Applied ergonomics*, 45(6), 1678-1686.
- Anjum, I., Fayyaz, M., Wajid, A., Sohail, W., & Ali, A. (2018). Does obesity increase the risk of dementia: a literature review. *Cureus*, 10(5).
- Arai, T., Ikeda, K., Akiyama, H., Shikamoto, Y., Tsuchiya, K., Yagishita, S., Beach, T., Rogers, J., Schwab, C., & McGeer, P. L. (2001). Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta neuropathologica*, 101(2), 167-173.
- Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., Araujo, N. B. d., Vasques, P. E., Silveira, H., & Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 72(3), 190-196.
- Aronow, W. S. (2001). Exercise therapy for older persons with cardiovascular disease. *The American journal of geriatric cardiology*, 10(5), 245-252.
- Association, A. s. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367-429.
- Association, A. s. (2020). *Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement.* 2019; 15 (3): 321–387. Relatorio de Estagio apresentado a
- Austin, B. P., Nair, V. A., Meier, T. B., Xu, G., Rowley, H. A., Carlsson, C. M., Johnson, S. C., & Prabhakaran, V. (2011). Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(s3), 123-133.
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718-726.
- Bertazzone, T. M. A., Ducatti, M., de Camargo, H. P. M., Batista, J. M. F., Kusumota, L., & Marques, S. (2016). Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com Doença de Alzheimer. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 17(1), 144-153.
- Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2005). The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The Journal of clinical investigation*, 115(6), 1449-1457.
- Bijland, S., Mancini, S. J., & Salt, I. P. (2013). Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clinical science*, 124(8), 491-507.
- Bjorklund, N. L., Reese, L. C., Sadagoparamanujam, V., Ghirardi, V., Woltjer, R. L., & Taglialetela, G. (2012). Absence of amyloid β oligomers at the postsynapse and

- regulated synaptic Zn ²⁺ in cognitively intact aged individuals with Alzheimer's disease neuropathology. *Molecular neurodegeneration*, 7(1), 1-13.
- Bobkova, N., & Vorobyov, V. (2015). The brain compensatory mechanisms and Alzheimer's disease progression: a new protective strategy. *Neural regeneration research*, 10(5), 696.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica*, 112(4), 389-404.
- Brandt, R., Léger, J., & Lee, G. (1995). Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *The Journal of cell biology*, 131(5), 1327-1340.
- Breyer, M. K., Rutten, E. P., Locantore, N. W., Watkins, M. L., Miller, B. E., Wouters, E. F., & Investigators, E. (2012). Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of clinical investigation*, 42(9), 983-991.
- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of endocrinology*, 220(2), T47-T59.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, 100(2), 126.
- Castellani, R. J., & Perry, G. (2012). Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress. *Archives of medical research*, 43(8), 694-698.
- Castellano, C.-A., Paquet, N., Dionne, I. J., Imbeault, H., Langlois, F., Croteau, E., Tremblay, S., Fortier, M., Matte, J. J., & Lacombe, G. (2017). A 3-month aerobic training program improves brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: preliminary results from a neuroimaging study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(4), 1459-1468.
- Conde-Sala, J. L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Campdelacreu-Fumadó, J., Juncadella-Puig, M., Rico-Pons, I., & Garre-Olmo, J. (2014). Severity of dementia, anosognosia, and depression in relation to the quality of life of patients with Alzheimer disease: discrepancies between patients and caregivers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(2), 138-147.
- Connor, D., & Schafer, K. (1998). *Administration Manual for the Alzheimer's Disease Assessment Scale: Alzheimer's Disease Cooperative Study*.
- Consortium, M., Dichgans, M., Wardlaw, J., Smith, E., Zietemann, V., Seshadri, S., Sachdev, P., Biessels, G. J., Fazekas, F., & Benavente, O. (2016). METACOHORTS for the study of vascular disease and its contribution to cognitive decline and neurodegeneration: An initiative of the Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *Alzheimer's & Dementia*, 12(12), 1235-1249.
- Cossarizza, A., Ferraresi, R., Troiano, L., Roat, E., Gibellini, L., Bertoncelli, L., Nasi, M., & Pinti, M. (2009). Simultaneous analysis of reactive oxygen species and reduced glutathione content in living cells by polychromatic flow cytometry. *Nature protocols*, 4(12), 1790-1797.
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), 10S-16S.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
- Cunningham, C., Campion, S., Lunnon, K., Murray, C. L., Woods, J. F., Deacon, R. M., Rawlins, J. N. P., & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological psychiatry*, 65(4), 304-312.

- da Silva, P. G., & Maia, L. A. C. R. (2020). INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA EM IDOSOS PORTUGUESES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA MEMORY ASSESSMENT INSTRUMENTS IN PORTUGUESE ELDERLY: A SYSTEMATIC REVIEW INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DE MEMORIA EN ANCIANOS. *Revista Psicologia e Educação On-Line*, 3(1), 93-103.
- de Lima Oliveira, B. C., Bellozi, P. M. Q., Reis, H. J., & de Oliveira, A. C. P. (2018). Inflammation as a possible link between dyslipidemia and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 376, 127-141.
- De Vugt, M. E., Riedijk, S. R., Aalten, P., Tibben, A., van Swieten, J. C., & Verhey, F. R. (2006). Impact of behavioural problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 22(1), 35-41.
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The satisfaction with life scale. *Journal of personality assessment*, 49(1), 71-75.
- Du, H., Guo, L., & Yan, S. S. (2012). Synaptic mitochondrial pathology in Alzheimer's disease. *Antioxidants & redox signaling*, 16(12), 1467-1475.
- Du, X., Wang, X., & Geng, M. (2018). Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational neurodegeneration*, 7(1), 1-7.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., & Blennow, K. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323.
- Ensari, I., Greenlee, T. A., Motl, R. W., & Petruzzello, S. J. (2015). Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: An update of randomized controlled trials over the past 25 years. *Depression and anxiety*, 32(8), 624-634.
- Esposito, L., Raber, J., Kekonius, L., Yan, F., Yu, G.-Q., Bien-Ly, N., Puoliväli, J., Searce-Levie, K., Masliah, E., & Mucke, L. (2006). Reduction in mitochondrial superoxide dismutase modulates Alzheimer's disease-like pathology and accelerates the onset of behavioral changes in human amyloid precursor protein transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 26(19), 5167-5179.
- Fechine, B. R. A., & Trompieri, N. (2015). O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. *InterSciencePlace*, 1(20).
- Ferreira, S. D. P. (2016). *Atividade física e aptidão física funcional em pessoas idosas com défice cognitivo*. Universidade de Évora. Relatório de Estágio apresentado a
- Ferreira, S. T., Lourenco, M. V., Oliveira, M. M., & De Felice, F. G. (2015). Soluble amyloid-b oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 191.
- Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Studenski, S., Fried, L. P., Cutler Jr, G. B., Walston, J. D., & Group, I. o. F. W. (2004). Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(4), 625-634.
- Fleck, S. J., & Kraemer, W. (2014). *Designing resistance training programs*, 4E: Human Kinetics.
- Fonte, C., Smania, N., Pedrinolla, A., Munari, D., Gandolfi, M., Picelli, A., Varalta, V., Benetti, M. V., Brugnera, A., & Federico, A. (2019). Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MIC and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*, 11(10), 3138.
- Forbes, D., Forbes, S. C., Blake, C. M., Thiessen, E. J., & Forbes, S. (2015). Exercise programs for people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*(4).
- Forbes, D., Thiessen, E. J., Blake, C. M., Forbes, S. S., & Forbes, S. (2014). Exercise programs for people with dementia. *Sao Paulo Medical Journal*, 132, 195-196.

- Forloni, G., Artuso, V., La Vitola, P., & Balducci, C. (2016). Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases. *Movement Disorders*, 31(6), 771-781.
- Friedman, R., & Tappen, R. M. (1991). The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(7), 650-654.
- García-Alberca, J. M., Cruz, B., Lara, J. P., Garrido, V., Lara, A., & Gris, E. (2012). Anxiety and depression are associated with coping strategies in caregivers of Alzheimer's disease patients: results from the MALAGA-AD study. *International Psychogeriatrics*, 24(8), 1325-1334.
- Gauthier-Kemper, A., Weissmann, C., Golovyashkina, N., Sebö-Lemke, Z., Drewes, G., Gerke, V., Heinisch, J. J., & Brandt, R. (2011). The frontotemporal dementia mutation R406W blocks tau's interaction with the membrane in an annexin A2-dependent manner. *Journal of Cell Biology*, 192(4), 647-661.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., & Tangalos, E. G. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1193-1198.
- Gerlach, L. B., & Kales, H. C. (2020). Pharmacological Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 7(4), 489-507. doi:10.1007/s40501-020-00233-9
- Ginsberg, S. D., Alldred, M. J., Counts, S. E., Cataldo, A. M., Neve, R. L., Jiang, Y., Wu, J., Chao, M. V., Mufson, E. J., & Nixon, R. A. (2010). Microarray analysis of hippocampal CA1 neurons implicates early endosomal dysfunction during Alzheimer's disease progression. *Biological psychiatry*, 68(10), 885-893.
- Gonçalves, A. R. B. M. (2011). *Declínio cognitivo, sintomas ansiosos e depressivos: Estudo em idosos sob resposta social no concelho de Coimbra*. ISMT. Relatório de Estágio apresentado a
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology*, 49(2), M85-M94.
- Hall, J. R., Wiechmann, A. R., Johnson, L. A., Edwards, M., Barber, R. C., Winter, A. S., Singh, M., & O'Bryant, S. E. (2013). Biomarkers of vascular risk, systemic inflammation, and microvascular pathology and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(2), 363-371.
- Hamdan, A. C. (2008). Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. *Psicol. Argum*, 26(54), 183-192.
- Hansen, B. H., Kolle, E., Dyrstad, S. M., Holme, I., & Anderssen, S. A. (2012). Accelerometer-determined physical activity in adults and older people. *Medicine and science in sports and exercise*, 44(2), 266-272.
- Hargreaves, M. (2015). Exercise, muscle, and CHO metabolism. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25, 29-33.
- Hesseberg, K., Bergland, A., Rydwick, E., & Brovold, T. (2016). Physical fitness in older people recently diagnosed with cognitive impairment compared to older people recently discharged from hospital. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 6(3), 396-406.
- Hirani, V., Naganathan, V., Blyth, F., Le Couteur, D. G., Seibel, M. J., Waite, L. M., Handelsman, D. J., & Cumming, R. G. (2017). Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age and ageing*, 46(3), 413-420.

- Hoffmann, C., & Weigert, C. (2017). Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(11), a029793.
- Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A., & Wermuth, L. (2016). Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(2), 443-453.
- Hol, E. M., & Capetanaki, Y. (2017). Type III intermediate filaments desmin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), vimentin, and peripherin. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(12), a021642.
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Culliford, D., & Perry, V. (2011). Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*, 77(3), 212-218.
- Holmgren, S., Hjorth, E., Schultzberg, M., Lärksäter, M., Frenkel, D., Tysen-Bäckström, A. C., Aarsland, D., & Freund-Levi, Y. (2014). Neuropsychiatric symptoms in dementia—A role for neuroinflammation? *Brain research bulletin*, 108, 88-93.
- Inouye, K. (2008). Educação, qualidade de vida e Doença de Alzheimer: visões de idosos e seus familiares.
- Inouye, K., & Oliveira, G. d. (2004). Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma.(Nov/Dez 2003-Jan/2004)*, 15(11-12).
- Irigaray, T. Q., & Trentini, C. M. (2009). Qualidade de vida em idosos: a importância da dimensão subjetiva. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 26(3), 297-304.
- James R, H., Hoa T, V., Leigh A, J., Scott, W., Robert C, B., & Sid E, O. B. (2011). Biomarkers and depressive symptoms in a sample of cognitively intact and Alzheimer's disease elderly males. *Neuroscience & Medicine*, 2011.
- Jensen, C. S., Bahl, J. M., Østergaard, L. B., Høgh, P., Wermuth, L., Heslegrave, A., Zetterberg, H., Heegaard, N. H., Hasselbalch, S. G., & Simonsen, A. H. (2019). Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Experimental gerontology*, 121, 91-98.
- Juárez-Cedillo, T., & Drier-Jonas, S. (2018). Metabolic Syndrome and Its Biomarkers in the Development and Progression of Alzheimer's Disease and Other Dementias. In *Advances in Dementia Research*: IntechOpen.
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43-51.
- Karssemeijer, E. E., Aaronson, J. J., Bossers, W. W., Smits, T. T., & Kessels, R. R. (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing research reviews*, 40, 75-83.
- Katzman, R. (1976). The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease: A Major Killer. *Archives of Neurology*, 33(4), 217-218. doi:10.1001/archneur.1976.00500040001001
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.-L., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 62(10), 1556-1560.
- Koivumaa-Honkanen, H., Honkanen, R., Viinamäki, H., Heikkilä, K., Kaprio, J., & Koskenvuo, M. (2000). Self-reported life satisfaction and 20-year mortality in healthy Finnish adults. *American Journal of Epidemiology*, 152(10), 983-991.
- Kwon, S., Perera, S., Pahor, M., Katula, J., King, A., Groessl, E., & Studenski, S. (2009). What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(6), 538-544.
- Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., Dosanjh, S., Slowther, A. M., Khan, I., & Petrou, S. (2018). Dementia And Physical Activity

- (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *bmj*, 361.
- Lawton, M. P. (1997). Assessing quality of life in Alzheimer disease research. *Alzheimer disease and associated disorders*.
- Liberman, K., Forti, L. N., Beyer, I., & Bautmans, I. (2017). The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: a systematic review. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 20(1), 30-53.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., & Cooper, C. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413-446.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., & Cohen-Mansfield, J. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390(10113), 2673-2734.
- Loeffler, D. A. (2021). Modifiable, Non-Modifiable, and Clinical Factors Associated with Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*(Preprint), 1-27.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic Medicine*, 64(3), 510-519.
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. (2011). *Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease*. Elsevier. Relatorio de Estagio apresentado a
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama*, 288(12), 1475-1483.
- Mantovani, E. P., Lucca, S. R. d., & Neri, A. L. (2016). Associações entre significados de velhice e bem-estar subjetivo indicado por satisfação em idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 19(2), 203-222.
- Marques-Aleixo, I., Beleza, J., Sampaio, A., Stevanović, J., Coxito, P., Gonçalves, I., Ascensão, A., & Magalhães, J. (2021). Preventive and therapeutic potential of physical exercise in neurodegenerative diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 34(8), 674-693.
- Martinez, B. P., Camelier, F. W. R., & Camelier, A. A. (2014). Sarcopenia em idosos: um estudo de revisão. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, 4(1), 62-70.
- Matthews, V. B., Åström, M.-B., Chan, M., Bruce, C. R., Krabbe, K., Prelovsek, O., Åkerström, T., Yfanti, C., Broholm, C., & Mortensen, O. H. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409-1418.
- Mattson, M. P. (2012). Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell metabolism*, 16(6), 706-722.
- Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The lancet*, 349(9064), 1546-1549.
- Mendes, J., Amaral, T. F., Borges, N., Santos, A., Padrão, P., Moreira, P., Afonso, C., & Negrão, R. (2017). Handgrip strength values of Portuguese older adults: a population based study. *BMC geriatrics*, 17(1), 1-12.
- Merlo, S., Spampinato, S. F., & Sortino, M. A. (2019). Early compensatory responses against neuronal injury: A new therapeutic window of opportunity for Alzheimer's Disease? *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(1), 5-13.
- Miguel, I., & Amaro da Luz, H. (2014). Envelhecimento ativo multinível: Uma Perspetiva pela Qualidade de Vida.

- Milanović, Z., Pantelić, S., & Trajković, N. (2014). Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women [Corrigendum]. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 979-980.
- Miranzi, S. d. S. C., Ferreira, F. S., Iwamoto, H. H., Pereira, G. d. A., & Miranzi, M. A. S. (2008). Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 17(4), 672-679.
- Monteiro, M. R., Kandratavicius, L., & Leite, J. P. (2011). O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 17(1), 17-23.
- Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., & Swerdlow, R. H. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot trial. *PloS one*, 12(2), e0170547.
- Nagata, T., Kobayashi, N., Shinagawa, S., Yamada, H., Kondo, K., & Nakayama, K. (2014). Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Journal of neural transmission*, 121(4), 433-441.
- Navarro-Yepes, J., Burns, M., Anandhan, A., Khalimonchuk, O., Del Razo, L. M., Quintanilla-Vega, B., Pappa, A., Panayiotidis, M. I., & Franco, R. (2014). Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. *Antioxidants & redox signaling*, 21(1), 66-85.
- Nepal, B., Brown, L. J., & Anstey, K. J. (2014). Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PloS one*, 9(9), e99305.
- Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chan, Y. H., Jiang, L., Therriault, J., Benedet, A. L., Shin, M., Kandiah, N., Greenwood, C. M. T., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., & Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2021). Neuropsychiatric symptoms are early indicators of an upcoming metabolic decline in Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, 10(1), 1. doi:10.1186/s40035-020-00225-y
- Niccoli, T., & Partridge, L. (2012). Ageing as a risk factor for disease. In *Curr Biol* (Vol. 22, pp. R741-752). England.
- Nowrangi, M. A. (2020a). Neuropsychiatric aspects of Alzheimer dementia: from mechanism to treatment. *Psychiatric Clinics*, 43(2), 383-397.
- Nowrangi, M. A. (2020b). Neuropsychiatric Aspects of Alzheimer Dementia: From Mechanism to Treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 383-397.
- Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T., Kautiainen, H., Raivio, M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R., & Pitkälä, K. H. (2016). Effects of exercise on functional performance and fall rate in subjects with mild or advanced Alzheimer's disease: secondary analyses of a randomized controlled study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 41(3-4), 233-241.
- Okabe, K., Nagata, T., Shinagawa, S., Inamura, K., Tagai, K., Nukariya, K., & Shigeta, M. (2020). Effects of neuropsychiatric symptoms of dementia on reductions in activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Geriatrics & gerontology international*, 20(6), 584-588.
- Oliveira, A. T. M. d. (2008). *Estudo de caso de um indivíduo idoso demenciado*. [sn]. Relatório de Estágio apresentado a
- OMS, O. d. S. (2015). Relatório mundial de envelhecimento e saúde. *Pestana, MH (nd). Análise de dados para ciências sociais*.
- Pal, K., Mukadam, N., Petersen, I., & Cooper, C. (2018). Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 53(11), 1149-1160.
- Patrizio, E., Calvani, R., Marzetti, E., & Cesari, M. (2021). Physical Functional Assessment in Older Adults. *The Journal of Frailty & Aging*, 10(2), 141-149.

- Patterson, M. B., Whitehouse, P. J., Edland, S. D., Sami, S. A., Sano, M., Smyth, K., Weiner, M. F., & Group, A. s. D. C. S. (2006). ADCS Prevention Instrument Project: quality of life assessment (QOL). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20, S179-S190.
- Pavasini, R., Guralnik, J., Brown, J. C., Di Bari, M., Cesari, M., Landi, F., Vaes, B., Legrand, D., Verghese, J., & Wang, C. (2016). Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 14(1), 1-9.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon III, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., & Myers, G. L. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *circulation*, 107(3), 499-511.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Ostrowski, K., & Schjerling, P. (2001). Exercise and cytokines with particular focus on muscle derived IL-6. *Exercise immunology review*, 7, 18-31.
- Pedroso, R. V., Ayán, C., Fraga, F. J., da Silva, T. M., Cancela, J. M., & Santos-Galduròz, R. F. (2018). Effects of functional-task training on older adults with Alzheimer's disease. *Journal of aging and physical activity*, 26(1), 97-105.
- Pereira, F. S. (2010). *Funções executivas e funcionalidade no envelhecimento normal, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer*. Universidade de São Paulo. Relatório de Estágio apresentado a
- Perry, V. H., Nicoll, J. A., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(4), 193-201.
- Peters, M., Rosenberg, P., Steinberg, M., Norton, M., Welsh-Bohmer, K., Hayden, K., Breitner, J., Tschanz, J., Lyketsos, C., & Investigators, C. C. (2013). Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the Cache County Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1116-1124.
- Pinheiro, L., & Faustino, C. (2019). Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 16(5), 418-452.
- Pitkälä, K. H., Pöysti, M. M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R. S., Savikko, N., Kautiainen, H., & Strandberg, T. E. (2013). Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA internal medicine*, 173(10), 894-901.
- Pluta, R., Jabłoński, M., & Czuczwar, S. (2012). Postischemic dementia with Alzheimer phenotype: selectively vulnerable versus resistant areas of the brain and neurodegeneration versus β -amyloid peptide. *Folia neuropathologica*, 50(2), 101-109.
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015-The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
- Pugazhenth, S. (2017). Metabolic syndrome and the cellular phase of Alzheimer's disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 146, 243-258.
- Qiu, W. Q., Walsh, D. M., Ye, Z., Vekrellis, K., Zhang, J., Podlisny, M. B., Rosner, M. R., Safavi, A., Hersh, L. B., & Selkoe, D. J. (1998). Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid β -protein by degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(49), 32730-32738.
- Qu, Y., Ma, Y.-H., Huang, Y.-Y., Ou, Y.-N., Shen, X.-N., Chen, S.-D., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). Blood Biomarkers for the Diagnosis of Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

- Rahe, J., Petrelli, A., Kaesberg, S., Fink, G. R., Kessler, J., & Kalbe, E. (2015). Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. *Clinical interventions in aging*, 10, 297.
- Rhea, E. M., Salameh, T. S., Logsdon, A. F., Hanson, A. J., Erickson, M. A., & Banks, W. A. (2017). Blood-brain barriers in obesity. *The AAPS journal*, 19(4), 921-930.
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (1999a). Development and Validation of a Functional Fitness Test for Community-Residing Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 7, 129-161. doi:10.1123 / japa.7.2.129
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (1999b). Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of aging and physical activity*, 7(2), 129-161.
- Rikli, R. E., & Jones, C. J. (2013). *Senior fitness test manual*: Human kinetics.
- Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*, 40(4), 423-429.
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., Rivière, D., & Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158-165.
- Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., Mota, J., & Carvalho, J. (2020a). Physical Exercise for Seniors with Dementia: Potential Benefits Perceived by Formal Caregivers.
- Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., Mota, J., & Carvalho, J. (2021). Physical exercise for individuals with dementia: potential benefits perceived by formal caregivers. *BMC geriatrics*, 21(1), 1-14.
- Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., Mota, J., Marques, E., & Carvalho, J. (2020b). Physical fitness in institutionalized older adults with dementia: association with cognition, functional capacity and quality of life. *Aging clinical and experimental research*, 1-10.
- Sampaio, A., Marques, E. A., Mota, J., & Carvalho, J. (2019). Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. *Dementia*, 18(2), 417-431.
- Seidl, E. M. F., & Zannon, C. M. L. d. C. (2004). Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodol gicos. *Cadernos de saúde pública*, 20, 580-588.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
- Shankar, G. M., Li, S., Mehta, T. H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N. E., Smith, I., Brett, F. M., Farrell, M. A., Rowan, M. J., & Lemere, C. A. (2008). Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature medicine*, 14(8), 837-842.
- Shin, I.-S., Carter, M., Masterman, D., Fairbanks, L., & Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 13(6), 469-474.
- Sobol, N. A., Dall, C. H., H gh, P., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., Siersma, V., Waldemar, G., Hasselbalch, S. G., & Beyer, N. (2018). Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(1), 137-145.
- Solomon, A., K reholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2007). Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 68(10), 751-756.

- Sousa, S., Teixeira, L., & Paúl, C. (2020). Assessment of major neurocognitive disorders in primary health care: Predictors of individual risk factors. *Frontiers in Psychology*, 11, 1413.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack Jr, C. R., Kaye, J., & Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Steinberg, M., Corcoran, C., Tschanz, J., Huber, C., Welsh-Bohmer, K., Norton, M., Zandi, P., Breitner, J., Steffens, D., & Lyketsos, C. (2006). Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(9), 824-830.
- Strine, T. W., Chapman, D. P., Balluz, L. S., Moriarty, D. G., & Mokdad, A. H. (2008). The associations between life satisfaction and health-related quality of life, chronic illness, and health behaviors among US community-dwelling adults. *Journal of community health*, 33(1), 40-50.
- Su, B., Wang, X., Nunomura, A., Moreira, P. I., Lee, H.-g., Perry, G., Smith, M. A., & Zhu, X. (2008). Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 5(6), 525-532.
- Sun, F., Norman, I. J., & While, A. E. (2013). Physical activity in older people: a systematic review. *BMC public health*, 13(1), 1-17.
- Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Khan, S. M. (2014). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(8), 1219-1231.
- Takeda, S., Sato, N., & Morishita, R. (2014). Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 171.
- Tan, C.-C., Yu, J.-T., & Tan, L. (2014). Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1051-1069.
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain research reviews*, 59(1), 201-220.
- Tariot, P. N., Mack, J. L., Patterson, M. B., Edland, S. D., Weiner, M. F., Fillenbaum, G., Blazina, L., Teri, L., Rubin, E., & Mortimer, J. A. (1995). The behavior rating scale for dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *The American journal of psychiatry*.
- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y., Sato, J., Mimura, M., & Furukawa, T. A. (2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(3), 374-384.
- Teng, H. K., Teng, K. K., Lee, R., Wright, S., Tevar, S., Almeida, R. D., Kermani, P., Torkin, R., Chen, Z.-Y., & Lee, F. S. (2005). ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *Journal of Neuroscience*, 25(22), 5455-5463.
- Teri, L., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Buchner, D. M., Barlow, W. E., Kukull, W. A., LaCroix, A. Z., McCormick, W., & Larson, E. B. (2003). Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(15), 2015-2022.
- Todri, J., Todri, A., & Lena, O. (2019). Why Not a Global Postural Reeducation as an Alternative Therapy Applied to Alzheimer's Patients in Nursing Homes? A Pioneer Randomized Controlled Trial. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 48(3-4), 172-179.
- Tublin, J. M., Adelstein, J. M., Del Monte, F., Combs, C. K., & Wold, L. E. (2019). Getting to the heart of Alzheimer disease. *Circulation research*, 124(1), 142-149.

- Vagetti, G. C., Barbosa Filho, V. C., Moreira, N. B., Oliveira, V. d., Mazzardo, O., & Campos, W. d. (2014). Association between physical activity and quality of life in the elderly: a systematic review, 2000-2012. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 36(1), 76-88.
- van der Linde, R. M., Denning, T., Stephan, B. C., Prina, A. M., Evans, E., & Brayne, C. (2016). Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 366-377.
- Venkatraman, V. K., Sanderson, A., Cox, K. L., Ellis, K. A., Steward, C., Phal, P. M., Gorelik, A., Sharman, M. J., Villemagne, V. L., & Lai, M. (2020). Effect of a 24-month physical activity program on brain changes in older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active trial. *Neurobiology of aging*, 89, 132-141.
- Venturelli, M., Scarsini, R., & Schena, F. (2011). Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 26(5), 381-388.
- Veronese, N., Solmi, M., Basso, C., Smith, L., & Soysal, P. (2019). Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: a narrative review. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(9), 1316-1325.
- Vidoni, E. D., Perales, J., Alshehri, M., Giles, A.-M., Siengsukon, C. F., & Burns, J. M. (2019). Aerobic exercise sustains performance of instrumental activities of daily living in early-stage Alzheimer's disease. *Journal of geriatric physical therapy* (2001), 42(3), E129.
- Vreugdenhil, A., Cannell, J., Davies, A., & Razay, G. (2012). A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Scandinavian journal of caring sciences*, 26(1), 12-19.
- Wang, W.-Y., Tan, M.-S., Yu, J.-T., & Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of translational medicine*, 3(10).
- Westerterp, K. R. (2018). Exercise, energy balance and body composition. *European journal of clinical nutrition*, 72(9), 1246-1250.
- Wotton, C. J., & Goldacre, M. J. (2014). Age at obesity and association with subsequent dementia: record linkage study. *Postgraduate medical journal*, 90(1068), 547-551.
- Wragg, R. E., & Jeste, D. V. (1989). Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*.
- Xu, L.-Z., Li, F.-Y., Li, B.-Q., Cao, S.-M., Li, Y., Xu, J., & Jia, J.-P. (2021). Decreased Levels of Insulin-Like Growth Factor-1 Are Associated with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*(Preprint), 1-11.
- Yang, S.-Y., Shan, C.-L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M.-M., Machado, S., Yuan, T.-F., & Wu, T. (2015). The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 14(10), 1292-1297.
- YY Szeto, J., & JG Lewis, S. (2016). Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Current neuropharmacology*, 14(4), 326-338.
- Zhou, S., Zhou, R., Zhong, T., Li, R., Tan, J., & Zhou, H. (2014). Association of smoking and alcohol drinking with dementia risk among elderly men in China. *Current Alzheimer Research*, 11(9), 899-907.

Anexo 1

Convite para a participação em estudo científico

"Body and Brain" é um projeto de investigação, financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (POCI-01-0145-FEDER-031808), que tem por objetivo principal analisar os efeitos de um programa de exercício físico multicomponente em pessoas idosas com comprometimento cognitivo e demência. Este projeto é coordenado pela Professora Doutora M^a Joana Carvalho do Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer da Faculdade de Desporto e atual Pró-Reitora para o Desporto e Qualidade de Vida da Universidade do Porto.

Neste âmbito, convidamo-lo a colaborar neste estudo através da sua participação no programa de exercício físico que decorrerá de setembro de 2019 a junho de 2020, duas vezes por semana (duração de aproximadamente 1 h 15 min por sessão), e da sua participação na realização das seguintes avaliações:

- | | |
|---|--|
| -Questionário de Anamnese | -Avaliação do Consumo de Oxigénio* |
| -Avaliação da Composição Corporal pela Medida de DEXA* | -Avaliação da Pressão e rigidez Arterial |
| -Avaliação da Força de Preensão Manual | -Avaliação da Função Cognitiva |
| - Avaliação da Aptidão Física e Medidas Antropométricas | -Avaliação do Estadio da Demência |
| -Avaliação da Intensidade das Sessões de Treino | -Avaliação da Qualidade de Vida |
| -Avaliação do Nível de Atividade Física | -Avaliação Ingestão Alimentar |
| -Avaliação da hidratação através da urina | -Avaliação do Risco de Queda |
| -Avaliação de marcadores inflamatórios e neurotróficos (através de recolha sanguínea) | |

(se não consentir a recolha de dados de uma ou mais categorias, por favor, risque a categoria):

Todas as avaliações têm carácter voluntário podendo desistir a qualquer momento.

Garante-se a confidencialidade dos dados recolhidos e o uso exclusivo dos mesmos apenas para fins de investigação (artigos científicos, conferências, seminários, congressos, posters), assim como o anonimato dos participantes. Os dados serão conservados durante o prazo de concretização do projeto e por um período adicional necessário ao tratamento e divulgação dos dados.

Aos interessados em participar será dado um consentimento que deverá ser assinado pelo próprio, caso mantenho as suas capacidades psíquicas, e pela família. Serão considerados o Artigo 152.º e o Artigo 138.º do Código Civil que determinam a inabilitação e a interdição dos indivíduos em situação de incapacidade, e o Artigo 145.º do Código Civil que contempla a determinação de um tutor.

Muito obrigado pela sua colaboração!

Anexo 2

Consentimento Informado, Livre e Esclarecido para participação em investigação

- Participante

De acordo com a Declaração de Helsínquia¹ e Convenção de Oviedo²

Eu, abaixo-assinado e declaro que participo voluntariamente no projeto de investigação "Body and Brain" da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, que tem por objetivo principal analisar os efeitos de um programa de exercício físico multicomponente em pessoas idosas com comprometimento cognitivo e demência coordenado pela Professora Doutora Joana Carvalho. Através da participação no programa de exercício físico que decorrerá de setembro de 2019 a junho de 2020, duas vezes por semana (duração de aproximadamente 1 h 15 min por sessão), e da sua participação na realização das seguintes avaliações:

- | | |
|---|--|
| -Questionário de Anamnese | -Avaliação do Consumo de Oxigénio* |
| -Avaliação da Composição Corporal pela Medida de DEXA* | -Avaliação da Pressão e rigidez Arterial |
| -Avaliação da Força de Preensão Manual | -Avaliação da Função Cognitiva |
| - Avaliação da Aptidão Física e Medidas Antropométricas | -Avaliação do Estadio da Demência |
| -Avaliação da Intensidade das Sessões de Treino | -Avaliação da Qualidade de Vida |
| -Avaliação do Nível de Atividade Física | -Avaliação Ingestão Alimentar |
| -Avaliação da hidratação através da urina | -Avaliação do Risco de Queda |
| -Avaliação de marcadores inflamatórios e neurotróficos (através de recolha sanguínea) | |

(se não consentir a recolha de dados de uma ou mais categorias, por favor, risque a categoria):

Tomei conhecimento que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada pelo responsável desta investigação incidiu sobre os objetivos, procedimentos e implicações do referido estudo e que tais não acarretam riscos evidentes para a minha saúde, podendo eu, em qualquer momento, abandonar a pesquisa caso não me sinta satisfeito.

Data: / /

Assinatura do participante: _____

*Se não for o próprio, indicar o grau de parentesco.

Assinatura da pessoa responsável*: _____

* indicar o grau de parentesco.

Assinatura do investigador: _____

Anexo 3

Anamnese do Idoso

Identificação Sociodemográfica

1. ID: _____
2. Idade: ____ 3. Sexo: Feminino ☐ Masculino ☐
4. Residência (distrito): _____
5. Naturalidade (distrito): _____
6. Estado Civil:
- Solteiro/a ☐ Viúvo/a ☐ Separado/divorciado ☐ Casado/União de facto ☐
7. Nível de Escolaridade:
- Número total de anos que frequentou a escola: _____
8. Principal profissão desempenhada na vida: _____

Diagnóstico de Demência

9. Qual é o diagnóstico e há quanto tempo recebeu o diagnóstico? _____
_____(refira se meses/anos)
10. Qual a especialidade médica do profissional que concedeu o diagnóstico?

11. Qual a unidade de saúde em que é acompanhado?

Mobilidade

16. Necessita ajudar para caminhar? Sempre ☐ Algumas Vezes ☐ Nunca ☐
- 16.1 Caso necessite de auxílio, qual a ajuda técnica que costuma utilizar?
- Bengala ☐ Muleta ☐ Andarilho ☐ Outra, qual? _____

Quedas

17. Teve alguma queda?
- Nos últimos 12 meses? ☐ Nos últimos 6 meses? ☐ Nenhuma queda ☐
18. Tem medo de cair? Sim ☐ Não ☐

18.1 Se sim, deixou de fazer alguma das suas atividades habituais por causa desse medo? Sim ☐ Não ☐

Sono

19. Tem dificuldade em adormecer ou fica muito tempo acordado durante a noite?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

20. Tem o hábito de dormir durante o dia?

Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐

Se sim, durante quanto tempo? _____

Participação em Atividades – Cognitivas, físicas e sociais (por favor, informar em caso de alteração)

Nome da Atividade	Frequência	Duração	Há quanto tempo participa?

Comorbilidades

21. Por favor, assinale escolha a(s) opção(ões) que melhor descreve(m) o seu estado de saúde. Caso não esteja(m) apresentada(s) alguma(s) doença(s) que lhe tenha sido diagnosticada(s), por favor, acrescente nos espaços em branco.

		SIM	NÃO	OBSERVAÇÕES
Cardiovascular	Hipertensão			
	Dislipidemia (Colesterol)			
	Enfarte Miocárdio			
	Insuficiência Cardíaca			
	Doença Vascular Periférica			
	Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Acidente Isquêmico Transitório (AIT)			
	Outra (por favor, especifique)			
Músculo-esquelética	Osteoporose			
	Artrose			
	Artrite Reumatoide			
	Hérnias			
	Dores Lombares			
	Outra (por favor, especifique)			

Pulmonar	DPOC			
	Asma			
	Bronquite Crónica			
	Outra (por favor, especifique)			
Outras	Depressão			
	Ansiedade			
	Diabetes (por favor, especifique)			
	Cancro (por favor, especifique)			
	Tumor (por favor, especifique)			
	Patologia Gastrointestinal (por favor, especifique)			
	Patologia no Fígado (por favor, especifique)			
	Patologia Renal (por favor, especifique)			
	Patologia Tiroideia (por favor, especifique)			
	Prótese (joelho, anca, perna, etc.)			

Medicação - Idoso

Nome do Medicamento - Principio(s) Ativo(s) e Dosagem(ns)	Propósito (Se souber)

Avaliação Aptidão Física e antropométrica

	1ª Avaliação		2ª Avaliação	
DATA				
AVALIADOR				
	Valor	Obs.	Valor	Obs.
Peso (kg) ³				
Altura (m)				
IMC (kg/m ²)				
% Massa Gorda				
% Massa Magra				
Perímetro Cintura (cm) ⁴				

Senior Fitness Test (Rikli & Jones, 1999)

	1ª Avaliação			2ª Avaliação		
DATA						
AVALIADOR						
Membro dominante						
Flexão do Antebraço (reps)						
Levantar e sentar na cadeira (reps)						
Alcançar atrás das costas (cm)						
Sentar e alcançar (cm)						
Caminhar 6 minutos (m)						
Step 2 minutos (rep) – bilateral						
Sentado, caminhar 2,44 e sentar (seg)	1ª Tent	2ª Tent	3ª Tent	1ª Tent	2ª Tent	3ª Tent

³ Os pés colocados em posição paralela, com o peso igualmente distribuído pelos dois pés no centro da plataforma

⁴ Tronco na vertical, imóvel, abdômen relaxado, braços pendentes ao longo do corpo, com as palmas das mãos voltadas para dentro, cabeça ereta, pés unidos e o peso do corpo igualmente distribuído pelos dois pés; A medição deve ser efetuada no ponto médio entre o bordo inferior da última costela palpável e o bordo superior da crista ilíaca: zona mais estreita do abdômen (cintura natural)

Força Preensão Manual⁵

	1ª Avaliação		2ª Avaliação	
MÃO DOMINANTE: _____	Mão Direita	Mão Esquerda	Mão Direita	Mão Esquerda
1ª Tentativa				
2ª Tentativa				
3ª Tentativa				
Média				
Desvio Padrão				
DATA				
AVALIADOR				

⁵ Dizer: “O objetivo deste teste é medir a maior capacidade de força que tem na sua mão. Segure o instrumento com uma mão, rode a manete para ajustar os limites das barras até que a falanginha do dedo indicador fique em ângulo reto. Permaneça de pé, relaxado, com os braços estendidos ao longo do corpo, segure o aparelho com a sua mão direita e faça a força máxima que puder, sem deixar que o braço toque no seu corpo. Durante a medição não abane o instrumento.”

O sujeito deve estar sentado com os ombros em posição neutra e em adução; cotovelo a 90° (ângulo reto) sem apoiar o braço no corpo; antebraço em posição neutra neutro, e pulso entre 0 e 30 ° de dorsiflexão

Anexo 4

Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Cognitiva (*Connor & Schafer, 1998*)

Administração

A aplicação da ADAS deve ocorrer num ambiente sem ruídos, com luz suficiente e sem fontes distrativas, para que o sujeito possa estar o mais atento possível. As instruções devem ser dadas de forma clara e pausada de modo a que o sujeito as ouça perfeitamente. O observador deve ser sensível ao cansaço do sujeito e fazer as pausas necessárias. A aplicação começa com uma breve entrevista para avaliar vários aspetos da linguagem tais como, a linguagem oral (subteste 9), a dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo (subteste 10) e a compreensão da linguagem oral (subteste 11). Após a entrevista, o observador começa por aplicar a tarefa de evocação de palavras (subteste 1), seguida dos restantes subtestes da parte cognitiva (subtestes de 1 a 11) pela ordem indicada na escala.

Os comportamentos não cognitivos são avaliados com base nas informações dadas pelo sujeito ou pelos seus acompanhantes e em função das observações efetuadas na entrevista e do contacto com o doente. A avaliação dos subtestes 1 (choro), 2 (sintomas depressivos), 5 (delírio), 6 (alucinação), 7 (deambulação), 8 (atividade motora aumentada) e 10 (Comportamento alimentar) refere-se aos comportamentos ocorridos na semana anterior à data da entrevista.

Cotação

A escala de classificação é de 0 a 5 (para os subtestes 8 a 11 da ADAS - cognitiva e para os subtestes 1 - 10 da ADAS comportamental), exprimindo o grau de gravidade da alteração. Uma pontuação de 0 corresponde à ausência de alteração ou à ausência de determinado comportamento; a pontuação 1 representa uma alteração muito ligeira; 2, 3 e 4 refletem um nível de alteração ligeira, moderada e moderadamente grave, respetivamente. A pontuação máxima de 5 reflete o grau mais grave de alteração ou uma frequência alta de ocorrência de determinado comportamento. Quanto maior for a pontuação total da ADAS, maior será também o grau de deterioração do sujeito.

ADAS COGNITIVA

1. Tarefa de evocação de palavras

Nesta prova são efetuadas três tentativas para aprender uma lista de 10 palavras de alta frequência (e altamente visualizáveis). As dez palavras impressas em cartões, são apresentadas, uma a uma, pelo observador durante dois segundos cada. Na primeira tentativa o observador fornece a seguinte instrução: “Vou mostrar-lhe cartões com palavras, um de cada vez. Leia cada palavra em voz alta e tente memorizá-la, porque mais tarde vou pedir-lhe para recordar todas as palavras que lhe mostrei”. Depois da apresentação de todas as palavras, o observador pede ao sujeito para tentar recordar o maior número possível de palavras. Fazem-se mais duas aplicações de leitura e evocação.

NOTA: Para sujeitos analfabetos as palavras são lidas em voz alta pelo observador em vez de apresentadas em cartões.

PONTUAÇÃO: Atribui-se 1 ponto a cada resposta errada. Soma-se e divide-se por três, arredondando para o n.º inteiro mais próximo.

1.ª Tentativa			2.ª Tentativa			3.ª Tentativa		
	Recordada	N/Recordada		Recordada	N/Recordada		Recordada	N/Recordada
Casa	☐	☐	Criança	☐	☐	Saia	☐	☐
Barco	☐	☐	Mão	☐	☐	Pente	☐	☐
Saia	☐	☐	Carro	☐	☐	Pão	☐	☐
Mão	☐	☐	Médico	☐	☐	Escola	☐	☐
Escola	☐	☐	Casa	☐	☐	Carro	☐	☐
Pão	☐	☐	Pente	☐	☐	Mão	☐	☐
Criança	☐	☐	Saia	☐	☐	Barco	☐	☐
Médico	☐	☐	Pão	☐	☐	Criança	☐	☐
Carro	☐	☐	Barco	☐	☐	Casa	☐	☐
Pente	☐	☐	Escola	☐	☐	Médico	☐	☐
Total =			Total =			Total =		
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 10)								

2. Nomeação de objetos e dedos

Nesta prova pede-se ao sujeito para dizer o nome de doze objetos reais, de alta, média e baixa frequência, apresentados aleatoriamente. A instrução deve ser: “Como se chama isto? ou Qual é o nome deste objeto?” Se o sujeito não responde, então o observador deve dar ajuda semântica para o objeto; se o sujeito continua sem responder ou comete erros, o observador deve passar para o objeto seguinte.

Em seguida, pede-se ao sujeito para dizer os nomes dos dedos da mão dominante pela seguinte ordem: polegar, mínimo, indicador, médio e anelar.

Objetos	Pistas dadas quando há dificuldade	Correto	Incorreto
Alfinete	Para prender, era usado nas fraldas dos bebés	☐	☐
Caneta	Para escrever	☐	☐
Bola	Para jogar e pode ser um brinquedo	☐	☐
Prego	Para fixar (pendurar)	☐	☐
Cigarro	Para fumar	☐	☐
Copo	Por onde bebemos	☐	☐
Tesoura	Para cortar	☐	☐
Colher	Para comer a sopa	☐	☐
Selo	Para colar nas cartas	☐	☐
Óculos	Para ver melhor	☐	☐
Relógio	Para ver as horas	☐	☐
Anel	Para usar nos dedos	☐	☐
Dedos: Deve nomear os dedos da mão dominante			
	Resposta	Correto	Incorreto
Polegar			
Indicador		☐	☐
Médio		☐	☐
Anelar		☐	☐
Mínimo		☐	☐
Total = _____		☐	☐
Pontuação (itens – nomes de objetos e dedos): 0 = 2 itens incorretamente nomeados 1 = 3 - 5 itens incorretamente nomeados 2 = 6 – 8 itens incorretamente nomeados 3 = 9 – 11 itens incorretamente nomeados 4 = 12 – 14 itens incorretamente nomeados 5 = 15 – 17 itens incorretamente nomeados			
		Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)	

3. Compreensão de ordens

Nesta prova avalia-se a compreensão da linguagem oral em função da capacidade do sujeito para executar 5 ordens. Cada ordem só pode ser repetida uma vez. Se o sujeito não responde ou comete erros à primeira instrução, o observador deve dar a ordem mais uma vez, e passa à próxima ordem. Devem ser aplicadas todas as ordens. As ordens só são consideradas corretas se executadas na totalidade.

Ordens	Correto	Incorreto
1. "Feche a mão".	☐	☐
2. "Aponte para o teto e depois para o chão".	☐	☐
Coloca-se em linha um lápis, um relógio e um cartão		
3. "Ponha o <u>lápis</u> em cima do <u>cartão</u> e depois volte a colocá-lo no <u>lugar onde estava</u> ".	☐	☐
4. "Ponha o <u>relógio</u> do <u>outro lado do lápis</u> e depois <u>vire o cartão</u> ".	☐	☐
5. "Bata <u>duas vezes em cada um dos seus ombros com dois dedos</u> e <u>com os olhos fechados</u> ".	☐	☐
NOTA: Os elementos sublinhados representam etapas únicas, mas cada ordem é cotada como um todo. Pontuação (itens – nomes de objetos e dedos): 0 = 0 Erros, 5 ordens corretas 1 = 1 Ordem incorreta, 4 ordens corretas 2 = 2 Ordens incorretas, 3 ordens corretas 3 = 3 Ordens incorretas, 2 ordens corretas 4 = 4 Ordens incorretas, 1 ordem correta 5 = 5 Ordens incorretas Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)		

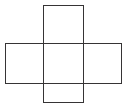
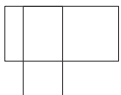
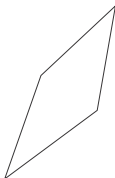
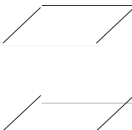
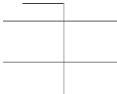
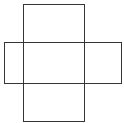
4. Capacidade Construtiva

Esta prova avalia a capacidade de copiar quatro figuras geométricas que vão desde uma figura simples (um círculo) até uma mais complexa (um cubo). As formas devem ser apresentadas individualmente, em folhas de papel planas e brancas (na metade superior de uma folha A4). O observador deve dar ao sujeito um lápis antes de lhe entregar a 1.^a forma. As instruções fornecidas são: “Nesta folha está uma figura. Tente desenhar uma figura parecida, em qualquer parte da folha”. São permitidas duas tentativas. Se o sujeito não consegue reproduzir a figura em duas tentativas passa para a figura seguinte. O desenho é cotado como correto se o sujeito reproduzir todas as características geométricas do original. As diferenças no tamanho não são cotadas como erro, assim como pequenas falhas entre as linhas, desde que a forma esteja bem reproduzida (*ver exemplos a seguir).

NOTA: O uso de borracha não é permitido.

Critérios de pontuação para cada forma

1. Círculo – Curva fechada.
2. Dois retângulos sobrepostos – Cada retângulo deve ter quatro lados e a sobreposição deve ser igual à forma apresentada.
3. Losango – A figura deve ter quatro lados oblíquos e todos os lados devem ser aproximadamente iguais em comprimento.
4. Cubo – A forma deve estar em perspectiva, com a face anterior corretamente orientada, as linhas internas corretamente desenhadas entre os cantos.

Correto		Incorreto		Correto		Incorreto		Correto		Incorreto	
2				3				4			
											
											
Registo		Correto		Incorreto							
☐ Círculo		☐		☐							
☐ Dois rectângulos sobrepostos		☐		☐							
☐ Losango		☐		☐							
☐ Cubo		☐		☐							

Pontuação:

0 = 4 desenhos corretos

1 = 1 desenho incorreto

2 = 2 desenhos incorretos

3 = 3 desenhos incorretos

4 = 4 desenhos incorretos

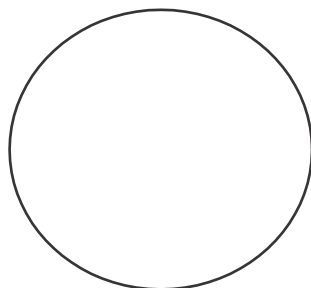
5 = Nenhuma forma, partes da forma, ou palavras em vez de desenho

Pontuação = _____

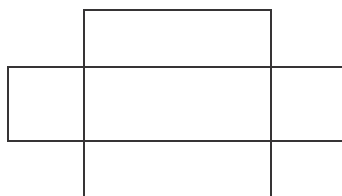
(pontuação máxima de 5)

4. Capacidade Construtiva

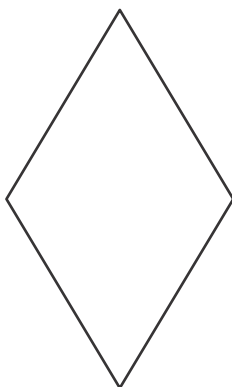
Desenho 1



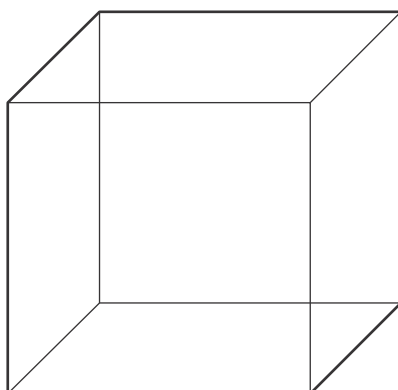
Desenho 2



Desenho 3



Desenho 4



5. Praxia Ideativa

Esta prova avalia a capacidade de o sujeito executar uma sequência de ações complexas e familiares. Em cima da mesa e em frente do sujeito, coloca-se simultaneamente, uma folha de papel A4 e um envelope grande. A instrução deve ser: “Quero que faça de conta que está a enviar uma carta a si próprio. Tome este papel e dobre-o de maneira que caiba dentro do envelope, depois feche-o e escreva o seu nome, a sua morada e indique onde colocaria o selo”. Se o sujeito se esquecer de uma parte do exercício ou se tiver dificuldades, o observador deve repetir a instrução.

NOTA: Só é considerada alteração neste item, quando este reflete apenas dificuldade na execução duma tarefa conhecida e não alterações da memória.

Componentes	Correto	Incorreto
1. Dobrar a carta	☐	☐
2. Pôr a carta dentro do envelope	☐	☐
3. Fechar o envelope	☐	☐
4. Endereçar o envelope	☐	☐
5. Indicar o local do selo	☐	☐
Pontuação: 0 = Todas as etapas executadas 1 = 1 etapa não executada 2 = 2 etapas não executadas 3 = 3 etapas não executadas 4 = 4 etapas não executadas 5 = Todas as etapas não executadas Pontuação = _____ (pontuação máxima de 5)		

6. Orientação

As componentes da orientação são: nome, ano, mês, dia, dia da semana, estação do ano, local e hora (8 itens). Para o local deve ser indicado o nome do local onde o sujeito se encontra no presente momento. Antes de testar a orientação o observador deve ter em atenção as pistas periféricas no ambiente do teste (Ex.: relógio, calendário).

NOTA: Aceitam-se como respostas corretas a indicação do primeiro e último nome, +/- 1 h para as horas, nome incompleto para o local, indicação da próxima estação no período de uma semana antes do seu início, e duas semanas depois do seu fim.

Item	Correto	Incorreto
1. Nome completo	☐	☐
2. Ano	☐	☐
3. Mês	☐	☐
4. Dia	☐	☐
5. Dia da semana	☐	☐
6. Estação do ano	☐	☐
7. Local	☐	☐
8. Hora	☐	☐
Pontuação = _____ (pontuação máxima de 8)		

7. Reconhecimento de palavras

Nesta prova são efetuadas três tentativas para aprender uma lista de 12 palavras. Em cada tentativa, pede-se ao sujeito para ler em voz alta 12 palavras apresentadas em cartões e para as memorizar. Depois estas palavras são misturadas com 12 palavras semelhantes na frequência e na imaginabilidade, e pede-se ao sujeito para decidir se cada uma dessas palavras fazia ou não parte da lista inicial que ouviu. No princípio de cada tentativa, o observador fornece a seguinte instrução: “Vou mostrar-lhe alguns cartões com palavras. Quero que as leia em voz alta e que as tente memorizar”. No fim de cada prova de aprendizagem o observador deve fornecer a seguinte instrução: “Agora vou mostrar-lhe um novo conjunto de palavras. Algumas destas palavras faziam parte da lista inicial que viu outras são novas. Para cada palavra, quero que me diga se essa palavra é nova ou se já a mostrei antes”. O observador mostra a primeira palavra e diz: “Esta palavra é alguma das que lhe mostrei antes, sim ou não?”. As instruções são iguais para as duas primeiras palavras de cada tentativa. Para

as restantes palavras da prova o observador deve dizer: “E agora esta?”. Se o sujeito não responde ou não compreendeu a tarefa, o observador deve repetir a instrução e anotar o n.º de vezes em que repetiu a instrução (subteste 8).

NOTA: Para sujeitos analfabetos as palavras são ditas em voz alta pelo observador em vez do sujeito.

8. Reconhecimento de palavras

As palavras a negrito são as palavras da lista inicial. Os círculos representam as respostas incorretas e os quadrados as respostas corretas.

1.ª Tentativa				2.ª Tentativa				3.ª Tentativa			
	Sim	Não	Rec		Sim	Não	Rec		Sim	Não	Rec
Beijo	☐	☐	☐	Festa	☐	☐	☐	Dança	☐	☐	☐
Papa	☐	☐	☐	Abraço	☐	☐	☐	Festa	☐	☐	☐
Livro	☐	☐	☐	Talho	☐	☐	☐	Passeio	☐	☐	☐
Festa	☐	☐	☐	Praia	☐	☐	☐	Praia	☐	☐	☐
Mão	☐	☐	☐	Carta	☐	☐	☐	Carta	☐	☐	☐
Feira	☐	☐	☐	Braço	☐	☐	☐	Jardim	☐	☐	☐
Praia	☐	☐	☐	Rua	☐	☐	☐	Braço	☐	☐	☐
Carta	☐	☐	☐	Pé	☐	☐	☐	Perna	☐	☐	☐
Braço	☐	☐	☐	Teatro	☐	☐	☐	Museu	☐	☐	☐
Queijo	☐	☐	☐	Museu	☐	☐	☐	Loja	☐	☐	☐
Chuva	☐	☐	☐	Sol	☐	☐	☐	Bife	☐	☐	☐
Museu	☐	☐	☐	Teatro	☐	☐	☐	Água	☐	☐	☐
Sol	☐	☐	☐	Manteiga	☐	☐	☐	Sol	☐	☐	☐
Manteiga	☐	☐	☐	Milho	☐	☐	☐	Manteiga	☐	☐	☐
Semente	☐	☐	☐	Chapéu	☐	☐	☐	Padre	☐	☐	☐
Gravata	☐	☐	☐	Café	☐	☐	☐	Milho	☐	☐	☐
Parque	☐	☐	☐	Avião	☐	☐	☐	Chapéu	☐	☐	☐
Milho	☐	☐	☐	Rio	☐	☐	☐	Rio	☐	☐	☐
Chapéu	☐	☐	☐	Vinho	☐	☐	☐	Vestido	☐	☐	☐
Parque	☐	☐	☐	Pérola	☐	☐	☐	Polícia	☐	☐	☐
Rio	☐	☐	☐	Lenço	☐	☐	☐	Pérola	☐	☐	☐
Pérola	☐	☐	☐	Cão	☐	☐	☐	Gato	☐	☐	☐
Cão	☐	☐	☐	Vaca	☐	☐	☐	Cão	☐	☐	☐
Cavalo	☐	☐	☐	Tinta	☐	☐	☐	Corda	☐	☐	☐

Total de respostas Incorrectas – _____

Total Rec – _____

NOTA: Rec = Recordação da instrução.

Para a pontuação somam-se as respostas incorrectas de cada tentativa, divide-se esse n.º por três e arredonda-se para o n.º inteiro mais próximo.

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 10)

9. Recordar as instruções do teste

Este item avalia a capacidade do sujeito para recordar as instruções da prova de reconhecimento de palavras (subteste 7). Em cada exercício de reconhecimento, pergunta-se ao sujeito, na apresentação das duas primeiras palavras: “Já viu esta palavra antes?” ou “É uma palavra nova?”. Para a terceira palavra pergunta-se: “E agora esta?” Se responder adequadamente, isto é, sim ou não, a recordação das instruções está correta. Se o sujeito não responder, isto significa que as instruções foram esquecidas. Repetem-se as instruções. O procedimento usado para a terceira palavra é repetido para as palavras 4 – 24. Anota-se as falhas de memória para a instrução e depois de sete falhas no máximo, interrompe-se a contagem.

Pontuação:

0 = Sem necessidade de recordar instrução

1 = Defeito muito ligeiro (recordado 1 vez)

2 = Defeito ligeiro (recordado 2 vezes)

3 = Defeito moderado (recordado 3 a 4 vezes)

4 = Defeito moderadamente severo (recordado 5 ou 6 vezes)

5 = Defeito severo (recordado 7 vezes)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

10. Linguagem oral

Este item é uma avaliação global da qualidade do discurso, isto é, clareza, dificuldade em fazer-se entender (expressão). O observador deve considerar todo o discurso produzido pelo sujeito na sessão quando avalia este item. Não são avaliadas neste item o débito do discurso nem a dificuldade em encontrar palavras que irão ser avaliadas no subteste 10. As pontuações mais elevadas (4 – 5) estão reservadas para sujeitos cuja capacidade de expressão esteja de tal modo alterada que impeça o sujeito de comunicar.

Pontuação:

0 = Nenhuma alteração

1 = Alteração muito ligeira (1 situação de dificuldade de expressão)

2 = Alteração ligeira (o sujeito tem dificuldade de expressão entre 25% a 50% do tempo da sessão)

3 = Alteração moderada (o sujeito tem dificuldade de expressão em um pouco mais de 50% do tempo da sessão)

4 = Alteração moderadamente grave (o sujeito tem dificuldade em claramente mais de 50% do tempo)

5 = Alteração grave (Produção de uma ou duas palavras, discurso fluente, mas de conteúdo vazio; mutismo)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

11. Dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo

Este item avalia a dificuldade do sujeito em encontrar as palavras desejada no discurso espontâneo, uso de circunlóquios (explicar a função ou as características de um objeto em vez de dizer o seu nome).

Pontuação:

0 = Nenhuma dificuldade

- 1 = Muito ligeira (1 ou 2 situações)
- 2 = Ligeira (circunlóquios notórios e substituição por sinónimos)
- 3 = Moderada (falta de palavras sem compensação no momento)
- 4 = Moderadamente grave (frequente falta de palavras sem compensação)
- 5 = Grave (falta quase total de palavras com conteúdo; discurso vazio; discurso com produção de uma ou duas palavras)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

12. Compreensão da linguagem oral

Este item avalia a capacidade do sujeito para compreender o discurso. Não abrange as respostas a instruções ou ordens.

Pontuação:

- 0 = Nenhuma dificuldade
- 1 = Muito ligeira (1 situação de dificuldade de compreensão)
- 2 = Ligeira (3 a 5 situações de dificuldade de compreensão)
- 3 = Moderada (o observador tem de repetir várias vezes o que está a dizer)
- 4 = Moderadamente grave (o sujeito só ocasionalmente responde corretamente; isto é, questões do tipo “sim” e / ou “não”)
- 5 = Grave (o sujeito responde de forma inadequada na maioria das vezes; mas não como resultado da pobreza de vocabulário)

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

Anexo 5

Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – ADAS Cognitiva

1. Tarefa de evocação de palavras 1ª Tentativa _____ 2ª Tentativa _____ 3ª Tentativa _____ Pontuação _____	7/8. Reconhecimento de palavras - Indicar o nº de respostas incorretas para cada tentativa 1ª Tentativa ____ 2ª Tentativa ____ 3ª Tentativa ____ Pontuação _____																		
2. Nomeação de objetos e dedos Assinalar cada objeto e dedo incorretamente nomeado <table border="0"> <tr> <td>☐ Alfinete</td> <td>☐ Óculos</td> </tr> <tr> <td>☐ Caneta</td> <td>☐ Relógio</td> </tr> <tr> <td>☐ Bola</td> <td>☐ Anel</td> </tr> <tr> <td>☐ Pregoeiro</td> <td>☐ Polegar</td> </tr> <tr> <td>☐ Cigarro</td> <td>☐ Indicador</td> </tr> <tr> <td>☐ Copo</td> <td>☐ Médio</td> </tr> <tr> <td>☐ Tesoura</td> <td>☐ Anelar</td> </tr> <tr> <td>☐ Colher</td> <td>☐ Mindinho</td> </tr> <tr> <td>☐ Selo</td> <td></td> </tr> </table> Pontuação _____	☐ Alfinete	☐ Óculos	☐ Caneta	☐ Relógio	☐ Bola	☐ Anel	☐ Pregoeiro	☐ Polegar	☐ Cigarro	☐ Indicador	☐ Copo	☐ Médio	☐ Tesoura	☐ Anelar	☐ Colher	☐ Mindinho	☐ Selo		9. Recordar as instruções do teste Indicar o nº de repetições da instrução para cada tentativa 1ª Tentativa ____ 2ª Tentativa ____ 3ª Tentativa ____ Pontuação: 0 = Sem necessidade de recordar instrução 1 = Defeito muito ligeiro (recordado 1 vez) 2 = Defeito ligeiro (recordado 2 vezes) 3 = Defeito moderado (recordado 3 a 4 vezes) 4 = Defeito moderadamente severo (recordado 5-6 vezes) 5 = Defeito severo (recordado 7 vezes) Pontuação _____
☐ Alfinete	☐ Óculos																		
☐ Caneta	☐ Relógio																		
☐ Bola	☐ Anel																		
☐ Pregoeiro	☐ Polegar																		
☐ Cigarro	☐ Indicador																		
☐ Copo	☐ Médio																		
☐ Tesoura	☐ Anelar																		
☐ Colher	☐ Mindinho																		
☐ Selo																			
3. Compreensão de ordens Assinalar cada ordem executada corretamente ☐ Feche a mão ☐ Aponte para o <u>teto</u> e depois para o chão Ponha <u>o lápis em cima do cartão</u> e depois volte a colocá-lo no <u>lugar onde estava</u> ☐ Ponha o relógio do <u>outro lado do lápis</u> e depois <u>vire o cartão</u> ☐ Bata <u>duas vezes em cada um dos seus ombros com dois dedos e com os olhos fechados</u> Pontuação _____	10. Capacidade de linguagem oral Pontuação: 0 = Nenhuma alteração 1 = Alteração muito ligeira 2 = Alteração ligeira 3 = Alteração moderada 4 = Alteração moderadamente grave 5 = Alteração grave Pontuação _____																		
4. Capacidade construtiva Assinalar cada desenho incorreto ☐ Círculo ☐ Dois retângulos ☐ Losango ☐ Cubo Pontuação _____	11. Dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo Pontuação: 0 = Nenhuma dificuldade 1 = Muito ligeira 2 = Ligeira 3 = Moderada 4 = Moderadamente grave 5 = Grave Pontuação _____																		
5. Praxia ideativa Assinalar cada etapa não executada ou executada incorretamente ☐ Dobrar a carta ☐ Pôr a carta dentro do envelope ☐ Fechar o envelope ☐ Endereçar o envelope ☐ Indicar o local do selo Pontuação _____	12. Compreensão da linguagem oral Pontuação: 0 = Nenhuma dificuldade 1 = Muito ligeira 2 = Ligeira 3 = Moderada 4 = Moderadamente grave 5 = Grave Pontuação _____																		
6. Orientação Indicar as componentes incorretas <table border="0"> <tr> <td>☐ Nome completo</td> <td>☐ Ano</td> <td>☐ Mês</td> </tr> <tr> <td>☐ Dia</td> <td>☐ Dia da semana</td> <td>☐ Local</td> </tr> <tr> <td>☐ Estação do ano</td> <td>☐ Hora</td> <td></td> </tr> </table> Pontuação _____	☐ Nome completo	☐ Ano	☐ Mês	☐ Dia	☐ Dia da semana	☐ Local	☐ Estação do ano	☐ Hora		Nota Total – COGNITIVA:									
☐ Nome completo	☐ Ano	☐ Mês																	
☐ Dia	☐ Dia da semana	☐ Local																	
☐ Estação do ano	☐ Hora																		

Anexo 6

Avaliação da Qualidade de Vida

Escala de Qualidade de vida – QOL-AD: Versão Portuguesa (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 2002)

1.	Saúde Física	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
2.	Energia	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
3.	Humor/ Disposição	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
4.	Condições de vida	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
5.	Memória	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
6.	Família	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
7.	Casamento	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
8.	Amigos	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
9.	Em geral, como se sente	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
10.	Capacidade de realizar tarefas em casa	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
11.	Capacidade de fazer coisas para se divertir	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
12.	Dinheiro	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
13.	A vida como um todo	Fraco	Razoável	Bom	Excelente

Fazer um círculo à volta das respostas:

Comentários: _____

Anexo 7

Escala de Qualidade de vida – QOL-AD: Versão Portuguesa, para familiar ou prestador de cuidados (Logsdon et al., 2002)

As questões seguintes dizem respeito à Qualidade de Vida do doente:

Quando pensa sobre a vida do doente, podemos considerar vários aspetos, alguns dos quais estão abaixo mencionados. Por favor, pense em cada um dos itens e classifique a qualidade de vida atual do doente, como ele a consideraria, em cada área usando uma de quatro palavras: **fraco, razoável, bom, excelente**. Classifique estes itens com base na vida do doente no momento presente (ou seja, nas últimas semanas). Se tiver questões acerca de qualquer item, por favor peça ajuda à pessoa que lhe forneceu este questionário.

1.	Saúde Física	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
2.	Energia	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
3.	Humor/ Disposição	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
4.	Condições de vida	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
5.	Memória	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
6.	Família	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
7.	Casamento	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
8.	Amigos	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
9.	Em geral, como se sente	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
10.	Capacidade de realizar tarefas em casa	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
11.	Capacidade de fazer coisas para se divertir	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
12.	Dinheiro	Fraco	Razoável	Bom	Excelente
13.	A vida como um todo	Fraco	Razoável	Bom	Excelente

Faça um círculo à volta das respostas:

Comentários: _____

Anexo 8

Avaliação dos Sintomas Neuropsiquiátricos

Inventário Neuropsiquiátrico (Cummings et al., 1994)

	N/A	Não	Frequente (F)	Gravid. (G)	FxG	Desgaste
Manifestações neuropsiquiátricas						
Delírios	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Alucinações	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Agitação	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Depressão/disforia	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Ansiedade	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Euforia/elação	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Apatia/indiferença	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Desinibição	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Irritabilidade/labilidade	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Comportamento motor aberrante	x	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5
Total NPI					_____	_____