

João Gabriel da Silveira Rodrigues

**EFEITOS DO TREINAMENTO COMBINADO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS
DE DIABÉTICOS TIPO 2**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2018

João Gabriel da Silveira Rodrigues

**EFEITOS DO TREINAMENTO COMBINADO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS
DE DIABÉTICOS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências do Esporte.

Área de Concentração: Treinamento Esportivo

Linha de Pesquisa: Termorregulação, Metabolismo e Fadiga no Exercício e no Treinamento

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Danusa Dias Soares
Co-orientador: Prof. Dr. Washington Pires

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2018

R696e Rodrigues, João Gabriel da Silveira
2018 Efeitos do treinamento combinado nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2.
[manuscrito] / João Gabriel da Silveira Rodrigues – 2018.
126 f., enc.:il.

Orientadora: Danusa Dias Soares
Coorientador: Washington Pires

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 95-109

1. Exercícios físicos - Teses. 2. Diabetes - Teses. 3. Envelhecimento - Teses. 4.
Demência - Teses. 5. Alzheimer, Doença de. I. Soares, Danusa Dias. II. Pires,
Washington. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física,
Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 661.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte

A Dissertação intitulada "**Efeitos do treinamento combinado nas funções cognitivas e nas concentrações basais de bdnf em diabéticos tipo 2**", de autoria do mestrando **João Gabriel da Silveira Rodrigues**, defendida em 13 de junho de 2018, na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, foi submetida à banca examinadora composta pelos professores:

Profa. Dra. Danusa Dias Soares (Orientador)
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Washington Pires
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Maicon Rodrigues de Albuquerque
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Paulo Roberto dos Santos Amorim
Universidade Federal de Viçosa

Belo Horizonte, 13 de junho de 2018.

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) e no Laboratório do Movimento (LABMOV) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, na vigência dos auxílios concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

**Dedico este trabalho à meus familiares, pelo apoio incessante e pela
confiança depositada.**

***“Hook me up a new revolution
Cause this one is a lie
We sat around laughing and watched the last one die”***

FOO FIGHTERS. Learn to fly, RCA Records 1999.

AGRADECIMENTOS

À meus pais, Mara e José Geraldo, responsáveis pelo estímulo inicial e pela continuidade na condução da minha formação profissional e por proporcionarem, dos modos mais amplos, que eu fosse atrás de meus objetivos.

À meus irmãos, Pedro e Mariana, pela tolerância, conselhos, compaixão e por representarem o que representam.

À minha vó Alice, diabética tipo 2, que vivenciou os déficits cognitivos ocasionados pela doença em seus últimos anos de vida; que se foi deste mundo na semana anterior ao início das coletas de dados; e que faria seus 87 anos na semana anterior à que este trabalho é defendido. Se houve algo que me motivou, quase que diariamente, à adentrar nesta linha de pesquisa e à concluir todo esse processo foram as lembranças em seu convívio e de seus ensinamentos. Ressentido que não esteja aqui para comemorar, mas feliz em saber que essa vitória é nossa!

À minha orientadora Dra. Danusa Dias Soares pela autonomia e confiança concedida; por ter acreditado nos anseios de um profissional recém-formado; pelos infundáveis e mais profundos ensinamentos, não só técnico-científicos mas também humanitários e sociais.

Ao professor Dr. Washington Pires, pela paciência e confiança depositada numa orientação ainda na graduação, que me valeu como iniciação científica, em que muitos de seus ensinamentos, perspectivas de análise e interpretação contribuíram grandiosamente para minha formação acadêmica e profissional.

Ao professor Dr. Samuel Pena Wanner pela postura profissional e por intermináveis ensinamentos que me despertaram um imensurável apreço pela academia, pela fisiologia e pela ciência.

Aos colegas do LAFISE (doutores, doutorandos, mestres, mestrandos e alunos de graduação) pelo acolhimento; pelas discussões científicas mais profundas; pela oportunidade em vivenciar a condução de estudos científicos rigorosamente controlados; em suma, por todo os ensinamentos. Não restam dúvidas de que vocês foram essenciais para minha formação.

Aos colegas do Laboratório do Movimento/UFMG pela agradável convivência e por serem complacentes perante o caos implantado durante os meses de coleta.

Aos amigos Bruno Teobaldo, Gabriel Soares, Vinícius Gomes e Pedro Almeida pelo amor à Educação física, pelas incansáveis discussões teóricas em práticas em prol do conhecimento e pela incessante busca pelo melhor. “Está razoável, talvez bom, mas dá pra melhorar. Muito!”.

Aos colegas de outros laboratórios (LAPES, GEDAM) que possibilitaram momentos ímpares de convívio e despertaram um interesse pela ciências do esporte em geral indo além da fisiologia.

Aos alunos de graduação pelas diversas oportunidades de aprendizado bilateral.

Aos alunos da minha turma de graduação (2011/1º - SPARTA) pelo companheirismo, incessantes discussões profissionais e momentos de lazer.

Aos voluntários pela disponibilidade; por terem proporcionado uma grande oportunidade bilateral de aprendizado; por acreditarem na seriedade do trabalho. É tarefa nossa aproximar a ciência de vocês

À todos pertencentes à equipe de pesquisa, desde técnicos em enfermagem, psicólogos, estagiários, alunos iniciação científica. Sem vocês aquela proposta inicial não seria consolidada e executada.

A banca pelos conselhos, dicas e críticas realizados no intuito de refinar esta versão final do trabalho.

Aos professores do PPGCE que além de suas disciplinas lecionam profundas reflexões tão necessários no mundo atual e que auxiliaram em minha formação.

A todos que de alguma forma ajudaram para que aquela idéia inicial, concebida em 2015, se tornasse uma realidade.

Aos amigos que, perto ou longe, incentivaram e forneceram o suporte e energia necessários.

A Bárbara pelo companheirismo; por ser sempre um ouvido amigo; por me fazer ver além do que está frente aos olhos; pelas incontáveis discussões acadêmicas iniciadas nos momentos menos propícios e por me fazer enxergar que havia vida além do mestrado. Palavras não vão explicar o profundo sentimento que tenho.

Por fim, ao povo brasileiro por financiar este estudo e conceder suas dependências necessárias para sua realização. Minha pretensão é que todo os conhecimentos aqui obtidos devem ser, integralmente, destinado à vocês.

Vocês foram essenciais não só na formação de um professor ou pesquisador, mas também na formação de um ser humano.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é fator de risco para o desenvolvimento de disfunções cognitivas, Alzheimer e demências. Diabéticos tipo 2 apresentam menores escores de cognitivos que sujeitos sem a doença, e estes acometimentos cognitivos se dão por alterações no metabolismo da glicose, resistência à insulina e por um estado inflamatório cerebral que poderiam causar alterações na estrutura e conexão cerebral. Também é proposto que diminuição dos níveis circulantes do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína envolvida no crescimento e sobrevivência de neurônios seja envolvido nesta redução cognitiva. O treinamento combinado (TC), treinamento aeróbico associado ao treinamento de força muscular, melhora a cognição e o controle glicêmico de adultos e idosos com DM2. Apesar destes benefícios já descritos, os efeitos do treinamento combinado na cognição de sujeitos com DM2 e nas concentrações de BDNF ainda são incipientes.

OBJETIVO: Analisar os efeitos de oito semanas de TC sobre as funções executivas e nas concentrações de BDNF de diabéticos tipo 2. **MÉTODOS:** 31 sujeitos fisicamente inativos foram divididos em dois grupos: TC ($n=16$, 64 ± 8 anos) e grupo controle ($n=15$, 64 ± 7 anos). O TC foi realizado durante oito semanas em três sessões semanais de 40-60 minutos. Antes e após a intervenção, realizou-se colheita sanguínea para determinação dos níveis plasmáticos de BDNF e de outras variáveis cardiometabólicas (e.g.: insulina e resistina). As funções cognitivas foram acessadas através de instrumentos que avaliaram os subcomponentes das funções executivas, controle inibitório (*Stroop Color Test*), memória de trabalho (*Digit Span*) e flexibilidade cognitiva (*Trail Making Test*). Também avaliou-se a memória de curto e longo-prazo (*Taylor's complex figure test simplified*), a velocidade de processamento (*Digit symbol substitution test*), atenção e concentração e fluência verbal (*Semantic verbal fluency*). **ANÁLISE ESTATÍSTICA:** Os dados apresentaram normalidade e homocedasticidade. Os escores cognitivos pré-intervenção foram subtraídos dos escores pós-intervenção e, em seguida, transformados em escore-Z. Para comparação dos deltas usou-se o teste T-Student não-pareado (bilateral, $\alpha=5\%$) seguido por análises adicionais de tamanho do efeito (*Cohen's d*).

RESULTADOS: Após as oito semanas de intervenção foram observadas melhorias do controle inibitório ($t= -2,27$; $d= 0,87$; $p=0,03$), memória de trabalho ($t= -2,35$; $d= 0,88$; $p=0,02$) e foi observada tendência de melhoria da flexibilidade cognitiva ($t= -1,68$; $d=0,67$; $p=0,10$) e também da atenção/concentração ($t= -1,86$; $d= 0,64$; $p=0,07$). Entretanto, não houve diferenças entre os grupos na alteração do BDNF ($t= 1,48$; $d= 0,4$ e $p=0,14$), porém os valores de BDNF pré-treinamento se associaram às alterações das funções executivas induzidas pelo treinamento combinado ($r= 0,61$; $p<0,01$). A alteração induzida pelo treinamento na função cognitiva global foi associada ao escore obtido no MoCA pré-treinamento ($r= 0,51$; $F: 10,1$; $p <0,001$). Além disso, foram encontrada redução na insulinemia de jejum ($p=0,04$) e tendência de melhorias ($p<0,10$) em parâmetros cardiometabólicos (pressão arterial média, sensibilidade à insulina e resistina). **CONCLUSÃO:** O treinamento combinado promoveu melhorias de grande magnitude no controle inibitório e na memória de trabalho e de média magnitude na flexibilidade cognitiva e na atenção e concentração de diabéticos tipo 2, sinalizando que o TC parece ser uma estratégia eficaz em promover

melhorias na cognição de diabéticos tipo 2. Além disso, sujeitos com menor desempenho no escore global das funções cognitivas pré-treinamento foram os que mais apresentaram melhorias neste após o TC. Embora o TC não tenham promovido alteração nas concentrações plasmáticas basais de BDNF, os efeitos promovidos pelo TC nas funções executivas parece estar relacionado às concentrações de BDNF pré-treinamento. Estas melhorias podem ter sido causadas por uma melhoria do quadro metabólico geral através da redução da insulinemia de jejum, e tendência de redução pressão arterial e resistina e do aumento da sensibilidade à insulina.

Palavras-chave: Cognição; Envelhecimento; Treinamento concorrente; Exercício físico; Déficit cognitivo leve; Demência; Cardiometabólico; Metabolismo

ABSTRACT

BACKGROUND: The type 2 diabetes (T2D) is a risk factor for the development of cognitive impairment, dementia or Alzheimer disease. Type 2 diabetics show worse cognitive scores when paired with subjects without disease. These lower cognitive function can be related to dysfunction in glucose metabolism, insulin resistance and low-grade inflammatory cerebral status which together may affect brain structure and connect. It is also proposed that low levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a protein involved in neuronal growth and survival may be responsible for this cognitive impairment. The combined training (CT) improve cognition and glycemic control in adults and elders with typeT2D. Although these exercise-related benefits, the CT effects on cognition and BDNF concentration remains incipient. **AIM:** To analyze the effects of 8 weeks of CT on cognitive functions and plasmatic BDNF levels of type 2 diabetics. **METHODS:** Thirty-one adults and older (50-79 years old) physical inactively living with T2D were split into two groups (CT: 16 and CONT: 15). The CT was performed on three sessions per week during 8 weeks. Blood samples for analysis of BDNF and others biochemistry parameters were obtained before and after the intervention. The cognitive functions were assessed by paper version tests which evaluate the subcomponents of executive functions (Stroop Color Test, Digit Span, and Trail Making Test). It is also evaluated the short and long-term memory (Taylor's complex figure test simplified), the processing speed (Digit symbol substitution test), the verbal fluency (Semantic verbal fluency) and attention/concentration. **STATISTICAL ANALYSIS:** The data showed normality and homoscedasticity. The cognitive scores pre-intervention were subtracted of post-intervention scores and then, transformed on Z-scores. For the comparison between deltas non-paired T-Student test was used (with two tails, $\alpha=5\%$) followed by additional effects size analysis (Cohen's d). **RESULTS:** After 8 weeks, CT group improve inhibitory control ($t= -2.27$; $d= 0.87$; $p=0.03$), working memory ($t= -2.35$; $d= 0.88$; $p=0.02$) and trend to improve cognitive flexibility ($t= -1.68$; $d=0.67$; $p=0.10$) and attention/concentration ($t= -1.86$; $d= 0.64$; $p=0.07$). However, the groups did not different in BDNF changes ($t= 1.48$; $d= 0.40$; $p=0.14$), but the BDNF values pre-intervention were related with improves in executive functions CT-related ($r= 0.61$; $p<0.01$). These changes induced by CT in global cognitive functions score were related with MoCA score pre-training ($r= 0.51$; $p<0.001$). Furthermore, were found a reduction in insulinemia ($p= 0.04$) and trends to decrease mean arterial pressure, insulin sensitivity and resistin levels. **CONCLUSION:** The combined training promotes large magnitude improvements in inhibitory control and in working memory and medium magnitude improvements in cognitive flexibility and attention/concentration scores of type 2 diabetics. Subjects with lower cognitive functions in baseline shown the higher improvement in global cognition after CT. Although CT did not change BDNF levels, the improvements in executive functions are related to BDNF pre-training levels. We propose that increases in cognitive functions can be promoted by amelioration of health-related metabolic parameters.

Keywords: Cognition; Aging; Concurrent training; Physical exercise; Mild cognitive impairment; Dementia; Cardiometabolic; Metabolism

LISTA DE FIGURAS

MODELO 1. Modelo esquemático das influências de marcadores metabólicos nas disfunções cognitivas observadas no <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2	37
FIGURA 1. Diagrama de fluxo do estudo (<i>CONSORT</i>).....	43
FIGURA 2. Desenho experimental.....	45
FIGURA 3. Cargas internas de treinamento realizadas pelo grupo TC.....	61
FIGURA 4. Efeitos de 8 semanas de treinamento combinado nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2.....	66
FIGURA 5. Associações entre as alterações nos escores cognitivos	68
MODELO 2. Adaptação dos efeitos da intervenção utilizada no modelo esquemático das influências de marcadores metabólicos nas disfunções cognitivas do <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2	87

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Protocolo de treinamento combinado	48
TABELA 2 Parâmetros avaliados pelos instrumentos neuropsicológicos utilizados no estudo.....	55
TABELA 3. Características iniciais dos voluntários.....	59
TABELA 4. Efeitos de 8 semanas de treinamento combinado em parâmetros inflamatórios e metabólicos e cardiovasculares de diabéticos tipo 2.....	62
TABELA 5. Efeitos de 8 semanas de TC no desempenho físico de diabéticos tipo 2.....	64
TABELA 6. Efeitos de 8 semanas de TC nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2.....	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	20
<i>Treinamento da Força Muscular, Treinamento Aeróbico e Treinamento Combinado</i>	22
<i>Papel do exercício físico no controle glicêmico de diabéticos tipo 2.....</i>	24
<i>Função cognitiva.....</i>	25
<i>Interferência de parâmetros relacionados ao metabolismo de carboidratos na função cognitiva de diabéticos tipo 2</i>	29
<i>“Brain-derived neurothropic factor”</i>	30
<i>Diabetes, envelhecimento e déficits cognitivos</i>	32
<i>Alterações estruturais no cérebro em decorrência do envelhecimento e do Diabetes</i>	35
<i>Efeitos do exercício físico na cognição.....</i>	37
<i>Efeitos do exercício físico na cognição de diabéticos tipo 2.....</i>	39
1.2 <i>Justificativas</i>	41
1.3 <i>Objetivos</i>	41
1.3.1 <i>Objetivos Gerais</i>	41
1.3.2 <i>Objetivos Específicos.....</i>	41
1.4 <i>Hipóteses</i>	42
1.4.1 <i>Treinamento físico combinado e função cognitiva</i>	42
1.4.2 <i>O treinamento combinado, citocinas inflamatórias, BDNF, glicemia de jejum e insulinemia</i>	42
2. MÉTODOS.....	43
<i>Amostra.....</i>	43
<i>Cuidados Éticos.....</i>	44
<i>Desenho experimental.....</i>	44
<i>Familiarização e protocolo de treinamento</i>	45
<i>Cuidados pré-sessão de treinamento</i>	47
<i>Punção venosa, colheita sanguínea e análises bioquímicas</i>	48
<i>Avaliação do desempenho físico</i>	50
<i>Pressão Arterial, frequência cardíaca de repouso e no exercício</i>	51
<i>Medidas antropométricas.....</i>	51
<i>Rastreamento cognitivo – Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....</i>	51

<i>Cálculo Amostral</i>	55
<i>Exclusão de Outliers – testes cognitivos e resultados bioquímicos</i>	56
3. RESULTADOS	59
<i>Aderência e dados relativos ao processo de treinamento</i>	60
<i>Parâmetros cardiometabólicos</i>	62
<i>Desempenho físico</i>	63
<i>Função cognitiva</i>	63
<i>Relação entre o BDNF e as funções executivas</i>	67
4. DISCUSSÃO	69
<i>Controle inibitório</i>	70
<i>Memória de trabalho</i>	71
<i>Flexibilidade cognitiva</i>	72
<i>Funções executivas e saúde geral</i>	74
Atenção e concentração	75
<i>Memória visuo-espacial</i>	76
<i>Velocidade de processamento</i>	77
<i>Fluência verbal</i>	78
<i>Efeitos do treinamento nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2</i>	78
<i>Efeitos do treinamento combinado nos lípides sanguíneos</i>	83
<i>Efeitos do treinamento combinado nas concentrações de BDNF</i>	84
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
REFERÊNCIAS	97
ANEXOS	111
APÊNDICES	119

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença heterogênea (AHLQVIST *et al.*, 2018) em que se observa mecanismos disfuncionais na produção de insulina, na resistência tecidual à insulina (destaque para o tecido adiposo, musculoesquelético e cérebro) e inflamação sistêmica, que progressivamente levam ao quadro hiperglicêmico crônico (DE FRONZO *et al.*, 2015). A prevalência do DM2 tem aumentado drasticamente nos últimos anos na população mundial. Estima-se que o DM2 atinja cerca de 8% de toda população mundial, número próximo de 380 milhões de pessoas. Além disso, projeções recentes especulam a incidência de 205 milhões de novos casos do DM2 em duas décadas (IDF, 2014). De acordo com Hu (2011) estes aumentos do número de casos estão intimamente relacionado ao quadro de deterioração metabólica provocado pelo consumo de dietas hipercalóricas e pela redução nos níveis de atividade física que atingem a população atual. Por outro lado, a adoção o estilo de vida saudável poderia prevenir esse aumento crescente da doença (HU, 2011).

As funções cognitivas compreendem uma série de fases do processamento cerebral de informações em que se incluem: percepção, aprendizagem, memória, atenção, vigilância, raciocínio, tempo de reação, solução de problemas, tempo de movimento, velocidade motora, integração sensorial e discriminativa (ANTUNES *et al.*, 2006). As funções cognitivas são vulneráveis ao processo de envelhecimento normal (KNECHT *et al.*, 2009; ERICKSON *et al.*, 2010) que parece ser ainda mais agravado no DM2 (YAFFE *et al.*, 2012; PALTA *et al.*, 2014). Em meta-análise conduzida sob a proposta de comparar os aspectos cognitivos de diabéticos tipo 2 aos de sujeitos sem a doença nos seis domínios mais frequentemente reportados na literatura, foi mostrado que sujeitos com DM2 apresentam menor desempenho nas funções executivas, memória de curto e longo-prazo, velocidade de processamento, atenção e concentração e na função motora (PALTA *et al.*, 2014).

Algumas teorias são postas para tentar justificar as reduções cognitivas observadas em diabéticos tipo 2: redução das concentrações basais do “brain-

derived neurotrophic factor” ou BDNF (GEROLDI; MINORETTI; EMANUELE, 2006; ZHEN *et al.*, 2013); aumento da resistência à insulina cerebral (PARK, CHO; KIM, 2017); efeito da hiperglicemia no cérebro (GOLD *et al.*, 2007; YAFFE *et al.*, 2012) e inflamação crônica de baixo grau no cérebro (CHI *et al.*, 2016). É especulado que alterações fisiológicas no nível celular ocasionem alterações estruturais no cérebro e pode explicar os decréscimos cognitivos observados em diabéticos tipo 2, uma vez que é observada redução do fluxo sanguíneo cerebral (XIA *et al.*, 2015) e, também, alterações na estrutura do cérebro (MANSCHOT *et al.*, 2006; BRUEHL *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2014) e em sua conectividade (FANG *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2018).

Está bem claro na literatura atual que o treinamento físico consiste em uma estratégia não-farmacológica para a promoção de diversos benefícios relacionados à saúde geral do indivíduo diabético (COLBERG *et al.*, 2016; SBD, 2015). Esses benefícios permeiam melhorias cardiometabólicas, com destaque para a manutenção dos níveis almejados de glicemia capilar, hemoglobina glicada, lipídeos sanguíneos e pressão arterial (BALDUCCI *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2012; YAVARI *et al.*, 2012; SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014). Há um consistente corpo de evidências, formados por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas nesta última década, que sugerem o treinamento combinado (TC), a junção do treinamento de força (TF) ao treinamento aeróbico (TA) realizado em uma mesma sessão ou em sessões distintas, como a modalidade de treinamento mais adequada para indivíduos diabéticos do tipo 2 em função de sua eficácia em promover efeitos benéficos no controle glicêmico (CHURCH *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2012; SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014), perfil lipídico (SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014), perfil inflamatório (HOPPS; CANINO; CAIMI, 2011), consumo máximo de oxigênio e na composição corporal (CHURCH *et al.*, 2010). Estas evidências se respaldam no fato do TC promover tanto as adaptações provenientes do TF, como aumentos da força e da massa muscular (BALDUCCI *et al.*, 2012), quanto aquelas obtidas com o TA, como melhorias na capacidade e potência aeróbica (YAVARI *et al.*, 2012; BALDUCCI *et al.*, 2012).

Além dos diversos benefícios promovidos pelo treinamento físico nos parâmetros cardiometabólicos, duas meta-análises relatam o efeito benéfico do exercício físico na função cognitiva tanto de idosos com a cognição preservada (COLCOMBE; KRAMER, 2003) quanto de idosos com comprometimento cognitivo leve (HEYN; ABREU; OTTENBACHER, 2004). Estudos posteriores à estas meta-análises reproduziram estes benefícios tanto em idosos sem comprometimento cognitivo leve (CASSILHAS *et al.*, 2007; PREDOVAN *et al.*, 2012; FORTE *et al.*, 2013; NOUCHI *et al.*, 2014; VAUGHAN *et al.*, 2014) quanto em idosos com esta condição (BAKER *et al.*, 2010a; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et al.*, 2012). Indivíduos engajados em programas de atividades ou exercícios físicos adquirem certa prevenção à agravos cognitivos como a demência (LARSON *et al.*, 2006) e a doença de Alzheimer (BRUCE *et al.*, 2008). Deste modo, a íntima relação entre o exercício físico e a cognição não somente tem se mostrado associada com a prevenção de déficits cognitivos como demências e Alzheimer mas também com uma possível proteção às reduções cognitivas inerentes ao envelhecimento natural ou acentuado por determinadas patologias, como o DM2. Nesse mesmo sentido, o efeito benéfico do exercício físico na cognição também tem sido mostrado em estudos com adultos e idosos diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012; CALLISAYA *et al.*, 2017; ESPELAND *et al.*, 2017). Assim como no ponto de vista cardiometabólico o TC também parece promover maiores melhorias em aspectos cognitivos de idosos quando comparados ao TA ou TF realizado de modo isolado (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Estes maiores benefícios se dão, possivelmente, em virtude da estimulação de duas vias moleculares distintas, propiciadas pelo TA e pelo TF, que estão envolvidas na melhora da cognição (CASSILHAS *et al.*, 2012).

Temos conhecimento de apenas três trabalhos que avaliaram os efeitos do treinamento combinado na cognição, utilizando como amostras de pesquisa indivíduos diabéticos tipo 2 (FIOCCO *et al.*, 2013; KOUR, KOTHIWALE; GOUDAR, 2015; CALLISAYA *et al.*, 2017). Entretanto, nestes estudos existem importantes limitações metodológicas e de análise dos dados que inviabilizam compreender a relação do TC com a cognição de sujeitos com DM2. No trabalho de Fiocco *et al.* (2013) há ausência de grupo controle, fato que não permite a

anulação de um possível efeito de aprendizagem na realização de testes neuropsicológicos em estudos longitudinais. No estudo de Kour, Kothiwale e Goudar (2013) foi utilizado apenas um instrumento para avaliação de aspectos cognitivos, fato que limita análise mais abrangente dos efeitos do exercício físico na cognição. Recentemente, Callisaya *et al.* (2017) em estudo piloto, avaliaram os efeitos de um programa de exercícios físicos em diferentes domínios das funções cognitivas de idosos com DM2. Entretanto, os autores apresentam no artigo apenas a análise descritiva por se tratar de um estudo de viabilidade. Nesse caso, a hipótese de que o exercício físico melhora a cognição ainda não foi testada por meio de testes estatísticos de comparação das médias dos grupos treinado e controle.

Portanto, compreender com mais profundidade o papel de intervenções terapêuticas de baixo-custo, como o exercício físico, na cognição de doentes crônicos possui relevância no atual cenário mundial em que ocorre um aumento consistente da incidência e prevalência de novos casos de diabetes tipo 2 e de demências e Alzheimer. Nesse sentido, a presente investigação objetivou analisar os efeitos de 8 semanas de TC em cinco domínios cognitivos de diabéticos tipo 2 e observar possíveis marcadores fisiológicos subjacentes às melhorias nas funções cognitivas e em outras variáveis cardiometabólicas.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

Diabetes tipo 2

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado como um grupo de distúrbios metabólicos que mostram em comum a hiperglicemia decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina (SBD, 2015). Existem diversas classificações etiológicas para o DM, dentre estas está o DM tipo 2 (DM2), que corresponde à 90-95% dos casos (GROSS *et al.*, 2002; SBD, 2015). Susceptibilidades genéticas ao interagirem com o comportamento sedentário e o estilo de vida moderno são, na maioria das vezes, os responsáveis pelo diagnóstico do DM2 (MALERBI; FRANCO, 1992; HU, 2011). A inatividade física é relatada como agravante da incidência de DM2, sendo estimado que 4 à 10% do total de

diagnósticos se deve à ausência ou limitação da atividade física (LEE *et al.*, 2012).

O diabetes tipo 2 é altamente heterogêneo. Com o objetivo de investigar a existência de subgrupos do DM2, um estudo recente (AHLQVIST *et al.*, 2018) fez uma análise de *cluster* em quase 9000 sujeitos nórdicos recém-diagnosticados com DM2 participantes de cinco diferentes coortes. Como fatores para esse agrupamento foram utilizados um anticorpo que afeta a secreção de insulina (glutamato descarboxilase), a idade no momento do diagnóstico, o IMC, o controle glicêmico (via hemoglobina glicada), a resistência à insulina e a função das células beta-pancreáticas. Como resultados os autores sugerem a existência de cinco subgrupos que apresentam diferentes modos de progressão da doença e com distintos riscos de complicações causadas pelo DM2. Essa nova abordagem separa diferentes fenótipos observados por profissionais que lidam com indivíduos diabéticos tipo 2 e representam um importante avanço para as intervenções multidisciplinares no indivíduo diabético. Permitem assim, portanto, o estabelecimento de estratégias distintas e individuais para o tratamento, proporcionando maior aderência e eficácia do tratamento.

A evolução da desordem no metabolismo da glicose até o diagnóstico do DM2 é um processo normalmente silencioso, pois somente no momento que as células beta-pancreáticas apresentam considerável redução de sua função fisiológica (momento posterior aos estágios iniciais de intolerância à glicose e hiperglicemia pós-prandial) o diagnóstico do DM2 é estabelecido (SBD, 2015). Conforme critério estabelecido em 1997 pela *American Diabetes Association* e posteriormente revisado pela Sociedade Brasileira de Diabetes, em 2015, o diagnóstico do DM é dado caso os valores de glicemia ocasional, em jejum ou 120 minutos após a ingestão de 75g de glicose estejam acima de 200 mg/dl, 126 mg/dl ou 200 mg/dl, respectivamente.

Com o diagnóstico da doença já instalado, a meta do tratamento do indivíduo diabético consiste no combate às anormalidades metabólicas como a hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia, uma vez que a história natural da doença é marcada pelo surgimento de complicações micro (retinopatia,

nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doenças cérebro-vasculares e doença vascular periférica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). As doenças vasculares, no geral, representam a principal causa de morte em pessoas com DM2 (MORISH *et al.*, 2001; DESHPANDE, HARRIS-HAYES; SCHOOTMAN, 2008). Os distúrbios metabólicos que caracterizam o DM (hiperglicemia e resistência à insulina) desencadeiam um estado inflamatório e contribuem para o desenvolvimento das placas de ateroma que se formam na parede dos vasos sanguíneos (PANENI *et al.*, 2013). Conjuntamente estes fatores prejudicam a dinâmica do fluxo sanguíneo aos diversos órgãos do corpo, podendo culminar em situações de hipoperfusão, hipóxia e até morte celular. Por outro lado, tanto o treinamento aeróbico (ZOPPINI *et al.*, 2006) quanto o treinamento de força muscular (COHEN *et al.*, 2008) podem melhorar a função endotelial e contribuir para a redução do risco cardiovascular em pessoas com diabetes tipo 2.

Treinamento da Força Muscular, Treinamento Aeróbico e Treinamento Combinado

O treinamento da força muscular sistematizado e adequadamente prescrito gera adaptações orgânicas variadas, como: aumento da massa corporal magra, massa óssea, área da secção transversa de todos os tipos de fibras muscular, da atividade de enzimas glicolíticas, das reservas musculares de ATP-CP e melhoria da coordenação intra e intermuscular (KOMI *et al.*, 1986). Além disso, o treinamento de força é eficaz na melhoria da capacidade de realização das tarefas cotidianas (VALE *et al.*, 2006). Indivíduos diabéticos apresentam menores valores força muscular em membros inferiores, quando avaliado por dinamometria isocinética, se comparado a seus pares sem a doença (ANDERSEN *et al.*, 2004). Nesse contexto, surgem trabalhos que buscaram investigar os efeitos do treinamento de força em diabéticos tipo 2 e observaram que o TF é eficaz em promover melhorias na condição clínica, como redução da glicemia de jejum e pós-prandial, do perfil lipídico e da pressão arterial (JORGE *et al.*, 2011; YAVARI *et al.*, 2012). Tem sido também relatadas modificações benéficas na aptidão física relacionada à saúde, como melhorias da composição corporal evidenciadas pela redução da gordura corporal e aumentos na massa

muscular e também por melhorias na potência aeróbica de adultos e idosos diabéticos tipo 2 (CAUZA *et al.*, 2005; YAVARI *et al.*, 2012).

Indivíduos diabéticos quando pareados por sexo e idade a sujeitos sem a doença mostram menor potência aeróbica pico (HANSEN *et al.*, 2010). É relatado na literatura que o treinamento aeróbico promove diversas adaptações orgânicas como aumento no consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$), na capacidade oxidativa, nos estoques de glicogênio, na densidade, número e tamanho das mitocôndrias e capilares (HOLLOSZY; COYLE, 1984). Deste modo, uma atividade prolongada de igual intensidade realizada após um período de treinamento resulta em menor exigência metabólica (HOLLOSZY; COYLE, 1984). O TA responde pela maioria do corpo da literatura atual investigando indivíduos diabéticos e uma justificativa para isso seria sua fácil realização e a mínima necessidade de equipamentos, além do seu reconhecido efeito agudo na redução da glicemia capilar (BACCHI *et al.*, 2012a). Estudos que avaliaram períodos entre 3 e 12 meses deste tipo de treinamento encontraram melhorias na condição clínica, evidenciadas por reduções na glicemia pós-prandial, nas concentrações de triglicérides, pressão arterial (CAUZA *et al.*, 2005; JORGE *et al.*, 2011; YAVARI *et al.*, 2012) e na aptidão física relacionada à saúde, representada por reduções da gordura corporal (CAUZA *et al.*, 2005) e por aumentos na potência aeróbica (CAUZA *et al.*, 2005; YAVARI *et al.*, 2012).

O TC é caracterizado como o treinamento de força concomitante ao treinamento aeróbico durante a mesma sessão de treinamento ou em sessões distintas. Revisões sistemáticas e meta-análises publicadas nesta década sugerem o TC como a modalidade de treinamento mais encorajada para indivíduos diabéticos do tipo 2 por conta de sua eficácia em promover efeitos benéficos no controle glicêmico (CHURCH *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2012; SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014), perfil lipídico (SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014), perfil inflamatório (HOPPS, CANINO; CAIMI, 2011), consumo máximo de oxigênio e na composição corporal (CHURCH *et al.*, 2010). Os estudos que analisaram os efeitos do TC em pessoas com DM2 mostram sua eficácia tanto na promoção de adaptações provenientes do TF, como aumentos da força e da massa muscular (BALDUCCI *et al.*, 2012), quanto nas obtidas com o TA, como melhorias na

capacidade e potência aeróbica (YAVARI *et al.*, 2012; BALDUCCI *et al.*, 2012). No estudo de Yavari *et al.* (2012) o TC foi o único tipo de treinamento eficaz em reduzir o índice de massa corpórea.

Estudos que avaliaram os efeitos do treinamento combinado utilizando diferentes configurações da carga de treinamento, como alta e baixa intensidade do TF e o TA semelhante entre os dois grupos (EGGER *et al.*, 2013); alta e baixa intensidade do TA e o TF semelhante entre os dois grupos (BALDUCCI *et al.*, 2012); e alta intensidade e baixa intensidade tanto do TA quanto do TF (TAYLOR *et al.*, 2014) sugerem que as diferentes configurações de intensidade na carga de treinamento não mostram diferenças do ponto de vista estatístico. Portanto, com base nesses estudos, diversas organizações das cargas de treinamento combinado presente nesses protocolos podem ser similarmente eficazes na promoção de melhorias clínicas no diabético tipo 2.

Papel do exercício físico no controle glicêmico de diabéticos tipo 2

O controle glicêmico constitui-se da média glicêmica em determinado intervalo de tempo, e é avaliado através da dosagem de proteínas séricas que se ligam de maneira irreversível à glicose sanguínea de modo que quanto maior a concentração de glicose maior a glicação destas proteínas. As proteínas mais utilizadas para a determinação do controle glicêmico são a frutossamina, que reflete um *pool* glicêmico de 15 dias e a hemoglobina glicada (HbA1c) que reflete um *pool* glicêmico de aproximadamente 60 à 90 dias, sendo que este tempo representa o tempo médio de degradação, ou *turnover*, desta proteína no organismo humano (SBD, 2015).

A manutenção do controle glicêmico em níveis adequados é de fundamental importância no tratamento do indivíduo diabético. A meta para o indivíduo diabético consiste em manter concentrações de Hb1Ac entre 6,5 e 7%. Isso é assumido levando em consideração que o aumento substancial da taxa de incidência de complicações micro (KLEIN, KLEIN; MOSS, 1996), macrovasculares e do risco de morte por todas as causas (STRATTON *et al.*, 2000) estão diretamente associados o aumento da hemoglobina glicada.

Os mecanismos responsáveis pela captação da glicose no momento da geração de trabalho mecânico muscular diferem-se dos mecanismos responsáveis por sua captação em repouso. Com o organismo em exercício, a captação de glicose é independente da insulina, e ocorre via transportador de glicose 4 (GLUT4) (ROSE; RICHTER, 2005). Durante a realização do exercício aeróbico em cicloergômetro o aumento da potência dispendida aumenta a captação de glicose pelo músculo em atividade (ROSE; RICHTER, 2005). O monitoramento contínuo da glicose, realizado por diversas vezes durante uma hora através de um equipamento colocado no interstício celular, mostra que uma única sessão de exercício aeróbico reduz a glicemia de indivíduos diabéticos tipo 2 durante o exercício e nas horas subsequentes (BACCHI *et al.*, 2012A; GILLEN *et al.*, 2012). Também é mostrado que duas semanas de treinamento aeróbico reduzem a área sob a curva da glicemia e aumenta os conteúdos de GLUT4 em amostra do tecido muscular exercitado (LITTLE *et al.*, 2011). Em relação ao treinamento de força, não é observada redução na glicemia durante e nem nas horas subsequentes a sua realização (BACCHI *et al.*, 2012a). Os autores especulam que a não ocorrência dessa redução deve-se a ações hormonais hiperglicemiantes, secretados em resposta ao exercício de força como é o aumento nas concentrações de noradrenalina e do hormônio do crescimento. Embora não sejam observadas reduções agudas na glicemia capilar em resposta ao exercício de força agudo, e também não sejam encontradas reduções crônicas na função das células beta-pancreáticas em resposta a quatro meses de treinamento de força, é mostrado que o exercício de força aumenta a sensibilidade à insulina quando esta é avaliada através da técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (BACCHI *et al.*, 2012B) que consiste na infusão de insulina até uma concentração padronizada enquanto calcula-se a quantidade de glicose necessária para manter a glicemia em valores também padronizados. Assim, quanto maior a taxa de glicose infundida, menor a resistência à insulina.

Função cognitiva

A função cognitiva é compreendida como uma série de fases do processamento cerebral de informações em que se incluem: percepção, aprendizagem, memória, atenção, vigilância, raciocínio, tempo de reação, solução de

problemas, tempo de movimento, velocidade motora, integração sensória e discriminativa (ANTUNES *et al.*, 2006) e pode ser acessada por meio de diversos testes realizados de modo oral, escrito e/ou digital. A separação entre os subcomponentes das funções cognitivas parece ser realizada apenas com fins didáticos, uma vez que abordagens recentes acerca da conectividade cerebral sugerem a existência de redes neurais em que até processos mais básicos como a uma reação de tocar na tela de um eletrônico perante ao aparecimento de um estímulo único parecem ser tomados por redes neurais complexas de ordem superior que participariam dos processos de percepção, interpretação e movimento. Dentre os domínios cognitivos comumente avaliados estão: a memória visuo-espacial e verbal, velocidade de processamento de informações, atenção/concentração, funções executivas e funções motoras (SPREEN; STRAUSS; SHERMAN, 2006).

O modelo de funções executivas proposto por Diamond (2013) cita que as funções executivas se caracterizam como processos mentais “*top-down*” no qual se direciona um comportamento para execução de uma meta, normalmente contrariando um processamento de informação automático, intuitivo e/ou instintivo. As funções executivas são compostas por três sub-conteúdos centrais: controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, que por vezes podem estar interrelacionados dentro de uma determinada tarefa. A partir desses três sub-conteúdos estão alicerçadas as funções executivas de alta-ordem: raciocínio, resolução de problemas e planejamento. As funções executivas estão associadas à diversos parâmetros de saúde geral, como a realização autônoma de atividades de vida diária (JOHNSON; LUI; YAFFE, 2007), estão inversamente associadas ao risco de mortalidade (JOHNSON; LUI; YAFFE, 2007), fragilidade e estão associadas ao risco de perda de funcionalidade (ROSADO-ARTALEJO *et al.*, 2017). Em sujeitos diabéticos tipo 2, as funções cognitivas estão relacionadas com o envolvimento em atividades de autocuidado relacionado ao controle do diabetes de adultos e idosos (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000; FEIL; ZHU; SULTZER, 2012). Além disso, o auto monitoramento da doença (autoadministração da medicação e análises de glicemia capilar ou urina) são menos presentes no grupo com déficit cognitivo leve, quando comparado ao grupo com cognição normal (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000). Em adição, o baixo escore cognitivo também é associado com o aumento da frequência de

consultas ao clínico e da necessidade de assistência no cuidado pessoal de idosos diabéticos (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000). Considerando isto, as funções executivas são importantes para a manutenção da saúde física e mental e também se mostram relevantes tendo em vista o desempenho sócio cognitivo e psicológico.

O controle inibitório (capacidade de inibição que inclui o autocontrole, atenção seletiva e inibição cognitiva) e consiste na capacidade de controlar, de modo autônomo, a atenção, comportamento, pensamento e/ou emoções de modo a mitigar ou anular distratores ou fatores intervenientes externos com o fim de executar o comportamento adequado ou necessário (DIAMOND, 2013). O *Stroop color & word test*, principalmente em sua parte incongruente (cores como “verde” escrito com tinta da cor vermelha) é um instrumento proposto para avaliação do controle inibitório (SPREEN; STRAUSS; SHERMAN, 2006).

A memória de trabalho confere a capacidade de armazenar uma informação nos processos de memória e utilizá-la com algum fim (e.g.: armazenar nomes ditos numa certa ordem e dizê-los em ordem inversa da que foram ditos). Fazer cálculos e raciocínios matemáticos mentalmente, reorganizar uma lista de tarefas, planejar relações entre itens e ideias e tomar decisões com base em experiências passadas são atividades que requerem da memória de trabalho (DIAMOND, 2013). Usualmente existem duas possibilidades para testar a memória de trabalho, verbal e visuo-espacial. No presente estudo, optamos por testar o componente verbal, sendo utilizado o *Digit Span Test – backward*, em que o avaliado deveria repetir a ordem inversa de uma sequência crescente de números que lhe foi dita previamente.

A flexibilidade cognitiva (também conhecida como alternância, flexibilidade mental ou alternância mental) está intimamente relacionada aos processos criativos, é relacionada a memória de trabalho e ao controle inibitório e tem sua maturação mais tardia quando comparado à esses dois citados anteriormente (DIAMOND, 2013). Manifesta-se como a capacidade de mudar a perspectiva de análise da situação ou objeto, e.g.: uma estratégia para resolução de uma tarefa/problema não funciona, reavalia-se e executa-se uma outra estratégia com o fim de obter-se eficácia. Faz-se, portanto, necessário inibir ou desativar a

perspectiva anterior e trabalhar em outra perspectiva. A flexibilidade cognitiva é frequentemente investigada por testes que testem paradigmas como a mudança ou alternância na configuração da tarefa (DIAMOND, 2013). Nesta pesquisa, o instrumento proposto para avaliar este paradigma foi o *Trail Making Test – part B*, no qual o avaliado deveria ligar 25 letras ou números e letras contidos dentro de um círculo e dispostos de modo não organizado na folha de avaliação, alternando entre números e letras, em ordem crescente. Este instrumento foi utilizado por conta de sua ampla aplicação, por ser validado para a população brasileira e possuir dados normativos (CAMPANHOLO *et al.*, 2014).

A atenção consiste num estado seletivo, intensivo e dirigido de processos relacionados à percepção e a concentração representa a capacidade de manutenção do foco atencional sobre estímulos considerados relevantes do meio (SAMULSKI, 2009). A atenção e a concentração parecem estar intimamente relacionadas e no contexto da cognição e envelhecimento tem sido avaliado por instrumentos que se propõe a avaliar estes constructos em um modo integrado ou único. Palta *et al.* (2014) classificam prõpoe, dentre outros, a realização do *Stroop Color – part II* e do *Digit Span – forward*. No presente estudo nós propusemos como medida a acurácia no *Stroop Color – part II* e o número de sequências corretas obtidos no *Digit Span – forward*.

O paradigma da memória comumente é avaliado em seus componentes visuo-espacial e auditório-verbal. O presente estudo analisou apenas o componente visuo-espacial. O motivo desta escolha foi que acreditamos haver uma possível interferência caso ambos os testes fossem realizados em um mesmo dia e pela impossibilidade em acrescentar um dia a mais aos procedimentos de avaliação devido à indisponibiidade de local e da equipe de pesquisa.

A velocidade de processamento consiste no tempo para completar uma tarefa e é comumente avaliada pelo tempo de resposta à uma série de estímulos, o que admite o tempo necessário a perceber, processar e executar as ações demandadas (KAIL; SALTHOUSE, 1994). Esta velocidade de processamento cognitivo atinge seu pico durante a idade adulta e permanece constante até a velhice, onde reduz levemente até a morte (KAIL; SALTHOUSE, 1994). No presente estudo nós propusemos a avaliação da velocidade de processamento através da combinação entre o escore de três diferentes testes cognivos, o

Stroop color part II, Digit Symbol Substitution Test e Trail Making Test - part A, sendo que o primeiro testaria o paradigma do componente verbal da velocidade de processamento e os outros dois o processamento visuo-espacial e motor.

Fluência verbal confere a capacidade de dizer, espontaneamente, palavras dentro de uma determinada categoria proposta, avaliando habilidade linguísticas e associativas (SPREEN; STRAUSS; SHERMAN, 2010). Usualmente usa-se a fluência semântica (alguma categoria de palavras, e.g.: animais, frutas, etc) ou a fonêmica (palavras que se iniciem com uma determinada letra). No presente estudo nós optamos por usar a fluência verbal semântica em vista de que o instrumento utilizado para rastreio cognitivo (MoCA) apresenta como uma de suas subtarefas à fluência fonêmica. No presente estudo adotou-se como escore da fluência verbal o número de acertos, erros e repetições durante 1 minuto de duas categorias semânticas (animais e frutas), e a primeira destas tarefas possui dados normativos para a população brasileira (BRUCKI *et al.*, 1997).

Interferência de parâmetros relacionados ao metabolismo de carboidratos na função cognitiva de diabéticos tipo 2

A interação entre marcadores relacionados ao metabolismo de carboidratos e as funções cognitivas em diabéticos tipo 2 tem se mostrada de modo consistente na literatura. Estudos transversais têm mostrado que diabéticos tipo 2 com controle glicêmico adequado normalmente não apresentam reduções nas funções cognitivas antes dos 70 anos de idade (AWAD; GAGNON; MESSIER, 2004) e diabéticos acima de 70 anos com déficits cognitivos apresentam pior controle glicêmico quando comparados à aqueles sem déficits (MUNSHI *et al.*, 2006). Já em diabéticos tipo 2 com idade entre 45 e 70 anos, as concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada estão diretamente associadas à presença déficits cognitivos (GOLD *et al.*, 2007; YAFFE *et al.*, 2012). Nesta mesma faixa etária, também é relatado que uma menor sensibilidade à insulina e uma menor função das células beta-pancreáticas, após ajuste para idade, gênero e inteligência verbal, está associado à pior desempenho de velocidade de processamento e funções executivas (PEDERSEN *et al.*, 2012). O aumento de uma unidade de desvio-padrão do desempenho das funções executivas foi associado à uma redução próxima de 0,5% na hemoglobina glicada de diabéticos vivendo em ambiente rural (NGUYEN *et al.*, 2010). Deste modo,

parece que os decréscimos na função cognitiva presentes no DM2 sejam resultantes dos distúrbios no metabolismo da glicose causados pela doença e que podem resultar no mau controle glicêmico que, por sua vez, acentuaria o desenvolvimento de um processo aterosclerótico o que, futuramente, poderia causar doença vascular no cérebro (AWAD; GAGNON; MESSIER, 2004).

Estudos longitudinais apresentam evidências que em diabéticos sem uso de insulina a melhoria do controle glicêmico, realizada por um medicamento específico, melhorou a memória verbal, embora não tenham ocorrido alterações na atenção e concentração (GRADMAN *et al.*, 1983). Em contrapartida, a redução dos valores de glicemia de jejum em um período de 12 semanas foi associadas com a melhoria da flexibilidade cognitiva (YANAGAWA *et al.*, 2011). A alteração promovida pelo treinamento aeróbico na sensibilidade à insulina de idosas também se mostrou associada à função executiva (BAKER *et al.*, 2010a). Esses achados ilustram que alterações no controle glicêmico de diabéticos tipo 2 podem exercer influências sobre a função cognitiva.

“Brain-derived neurotrophic factor”

O BDNF é uma proteína integrante da classe das neurotrofinas e possui importante papel no crescimento, sobrevivência e na manutenção de neurônios e também em diversos aspectos relacionados à cognição (BARDE, 1993). O bloqueio da liberação do BDNF ou de sua ligação com seu receptor (Trk β) elimina a potenciação de longo prazo no hipocampo, processo em que ocorre um aumento duradouro da força sináptica entre neurônios e que resulta em estimulá-los de modo síncrono, sendo necessário para a ocorrência da plasticidade sináptica e consolidação da memória (PANG *et al.*, 2004). Por outro lado, induzir farmacologicamente o aumento na produção e liberação do BDNF pode resgatar a potenciação de longo prazo e reverter os decréscimos na memória espacial observados em ratos idosos (SIMMONS *et al.*, 2009). Em suma, a literatura atual tem sugerido que o BDNF parece desempenhar uma importante função nos processos fisiológicos inerentes à memória humana.

A medida sanguínea ou plasmática de BDNF possui forte correlação positiva com a medida central desta substância uma vez que o BDNF ultrapassa a

barreira hematoencefálica, através de um sistema eficiente de transporte (PAN *et al.*, 1998). Além disso, o BDNF sanguíneo possui uma correlação positiva com o BDNF neural (RASMUSSEN *et al.*, 2009), fato que facilita todo o processo de quantificação dos níveis sanguíneos de BDNF, possibilitando sua dosagem na periferia através da colheita sanguínea, sem que haja a necessidade de retirada e análise do tecido cerebral para fazer inferências acerca de sua concentração no cérebro.

Diabéticos tipo 2 não mostram diferenças nas concentrações de BDNF em relação ao sexo ou a etnia (caucasianos e negros) (SWIFT *et al.*, 2012). Porém, quando comparados a seus pares sem a doença, apresentam níveis mais baixos desta neurotrofina (GEROLDI; MINORETTI; EMANUELE, 2006; ZHEN *et al.*, 2013). A redução na produção endógena dessa neurotrofina também está associada com a doença de Alzheimer (TSAI, 2003), condição de grande prevalência em sujeitos diabéticos comparados a sujeitos sem a doença (JANSON *et al.*, 2004). Além disso, baixas concentrações de BDNF sanguíneo também estão associados a déficits cognitivos (ZHEN *et al.*, 2013), especialmente na memória. Esses achados permitem inferir que baixos níveis circulantes do BDNF podem ser admitidos como um fator de risco para a presença de déficits cognitivos no curso natural da doença, especialmente após os 70 anos de idade (AWAD; GAGNON; MESSIER, 2004).

Em modelo animal, o exercício físico promove aumentos do BDNF na região do hipocampo, que é uma área responsável por processamentos cognitivos como a memória e o aprendizado (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004). Os efeitos de uma única sessão de exercício na liberação de BDNF basal foram demonstrados em uma meta-análise que evidenciam a existência de efeito agudo transiente do BDNF (avaliado até 60 minutos após o término do exercício) mostrando aumento moderado (G de *Hedges*= 0,46) dos níveis de BDNF (SZUHANY *et al.*, 2015). Em relação ao treinamento, outra meta-análise demonstrou que os aumentos nas concentrações basais de BDNF ocorrem de modo mais consistente no treinamento aeróbico quando comparado ao treinamento de força muscular. Além disso, neste meta-análise também foi discutido que ainda não é possível afirmar que durações superiores à 12

semanas sejam mais eficientes que durações inferiores à esta; que ocorram diferenças entre sexos na resposta de BDNF basal resultante do treinamento; que haja diferenças entre as concentrações plasmáticas e séricas de BDNF e que a idade ou o IMC influenciem nas alterações promovidas pelo treinamento físico nas concentrações basais de BDNF (DINOFF *et al.*, 2016).

Em relação aos efeitos crônicos do treinamento físico, dez semanas de treinamento com aumentos progressivos de intensidade (50 a 80% de 1-RM), parecem não afetar as concentrações de BDNF sanguíneo (GOEKINT *et al.*, 2010). De maneira semelhante, dez semanas de treinamento de força também não promoveram alterações nas concentrações sanguíneas de BDNF de sujeitos com aproximadamente 50 anos de idade com ou sem a presença de fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (LEVINGER *et al.*, 2008). De modo a avaliar os efeitos dos treinamentos aeróbico, de força e combinado em sujeitos diabéticos tipo 2, Swift *et al.* (2012) randomizaram um grande número de sujeitos em um destes grupos de treinamento e os submeteu à 9 meses de treinamento. Não houve alteração das concentrações sanguíneas de BDNF em nenhum dos grupos quando comparados ao grupo controle, sugerindo que o exercício físico não promova alterações nos níveis sanguíneos de BDNF em diabéticos tipo 2 de 30 a 75 anos.

O BDNF está relacionado com aspectos cognitivos (ZHEN *et al.*, 2013). Estes autores mostraram que baixos níveis de BDNF estão associados a disfunções cognitivas ($r=0,25$), quando avaliadas pelos 12 testes presentes em uma bateria de testes neuropsicológicos que avalia os domínios da memória, função executiva, atenção e linguagem. Esse achado indica que o BDNF pode estar associado aos comprometimentos cognitivos observados em diabéticos tipo 2.

Diabetes, envelhecimento e déficits cognitivos

Admitindo que o pico de incidência do DM ocorra próximo aos 60 anos de idade (GROSS *et al.*, 2002), no momento do diagnóstico muitos diabéticos já são idosos. As funções cognitivas são vulneráveis ao processo de envelhecimento (STERN *et al.*, 2009; ERICKSON *et al.*, 2010) e podem ser agravadas por

doenças metabólicas, como é o caso do DM2 (YAFFE *et al.*, 2012; PALTA *et al.*, 2014). Essa redução das habilidades cognitivas no processo natural do envelhecimento parecem ser seletivas, afetando principalmente as habilidades fluidas, que requerem de processamento cognitivo em um curto tempo de avaliação da tarefa e refletem a manipulação, transformação e uso da informação para seu êxito (e.g.: velocidade de processamento e funções executivas). Por outro lado, o envelhecimento parece não afetar as habilidades cristalizadas, que consistem naquelas acumuladas pelo processamento cognitivo ao longo da vida, tipicamente reportadas como conhecimento (e.g.: fluência verbal) (MURMAN, 2015). Acredita-se que essa redução do funcionamento cognitivo em idosos se deva as alterações estruturais e funcionais ocorrentes em todo o SNC como morte neuronal, perda de sinapses e redes de conectividade disfuncionais (MURMAN, 2015).

Embora os estudos transversais comparando diabéticos tipo 2 à sujeitos sem a doença mostrem que os diabéticos tipo 2 apresentam reduções consistentes na memória (GOLD *et al.*, 2007; BRUEHL *et al.*, 2009; ZHEN *et al.*, 2013; SADANAND; BALACHANDAR; BHARATH, 2016), também são observados valores inferiores em outros domínios cognitivos, como as funções executivas (YAFFE *et al.*, 2012; SADANAND; BALACHANDAR; BHARATH, 2016), atenção (KODL e SEAQUIST, 2008), velocidade de processamento (KOUR; KOTHIWALE; GOUDAR, 2015), velocidade psicomotora, função motora complexa e fluência verbal (KODL; SEAQUIST, 2008; MARSEGLIA *et al.*, 2016). Uma coorte prospectiva realizada nos Estados Unidos da América acompanhou sujeitos com DM2 por 9 anos e observou que os diabéticos apresentaram maior declínio da função cognitiva, avaliada pelo Mini exame do estado mental e pelo “*Digit Symbol Substitution Test*” quando comparados a sujeitos não diabéticos (YAFFE *et al.*, 2012). Achados semelhantes também foram observados em outra coorte com duração de 12 anos realizada na Holanda, no qual os autores relatam que diabéticos apresentam declínios mais substanciais na velocidade de processamento, funções executivas e memória de atraso (SPAUWEN *et al.*, 2013). Recentes meta-análises também tem caminhado no sentido de elucidar este comprometimento leve-moderado que acomete indivíduos com DM2 (PALTA *et al.*, 2014; VINCENT; HALL, 2015; SADANAND; BALACHANDAR;

BHARATH, 2016). Entretanto é apontado que os critérios para diagnóstico de déficits cognitivos associados ao DM2 presentes na literatura não necessariamente refletem o estado cognitivo do sujeito por conta da sensibilidade, especificidade ou do grau de predição do instrumento utilizado (DONG *et al.*, 2016).

No que tange a relação entre o DM2 e casos de demência e Alzheimer, uma recente meta-análise que avaliou cerca de 100.000 casos de demência presentes em uma população de 2,3 milhões de sujeitos mostrou que diabéticos tipo 2, de ambos os sexos, possuem aproximadamente 60% mais chances de apresentar demência quando comparados à não-diabéticos (CHATTERJEE *et al.*, 2016). Em sujeitos diagnosticados com a doença de Alzheimer 81% apresentam anormalidades no metabolismo da glicose, sendo 35% com glicemia acima de 126 mg/dl e 46% com glicemia entre 110-125 mg/dl (JANSON *et al.*, 2004). Como fatores de risco independentes para o déficit cognitivo e demência em pessoas com DM2 a doença arterial periférica, duração da doença e a idade apresentaram maiores razões das chances e a prática de exercícios físicos, em contrapartida, apresenta papel protetor (BRUCE *et al.*, 2008). Outra coorte prospectiva que acompanhou idosos por 6 anos, observou que o exercício físico também reduz a taxa de incidência de demência. Neste estudo, os sujeitos que praticavam exercício ou atividade física por um tempo mínimo de 15 minutos por no mínimo três sessões semanais exibiram incidência de demência 32% menor quando comparado aos que não se exercitavam nesse volume e frequência estipulados (13/1000 vs. 19,7/1000 casos) (LARSON *et al.*, 2006). Esse fator protetor decorrente da prática de exercícios físicos é justificado pelos autores citando outros estudos que evidenciam os efeitos do exercício no aumento da oferta de oxigênio para o cérebro, melhora da microcirculação, indução do crescimento dos fibroblastos no hipocampo, redução do dano celular nestas áreas.

Tem sido mostrado que diabéticos tipo 2 com controle glicêmico adequado normalmente não mostram reduções nas funções cognitivas antes dos 70 anos de idade (AWAD; GAGNON; MESSIER, 2004) e diabéticos acima de 70 anos com déficits cognitivos apresentam pior controle glicêmico quando comparados

aos sem déficits (MUNSHI *et al.*, 2006). Já em diabéticos tipo 2 com idade entre 45 e 70 anos, as concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada estão negativamente associadas aos déficits cognitivos (GOLD *et al.*, 2007; YAFFE *et al.*, 2012; PEDERSEN *et al.*, 2012). Nesta mesma faixa etária, os baixos escores referentes à função cognitiva em diabéticos tipo 2 de 45 a 70 anos estão relacionados a fatores metabólicos como a hiperinsulinemia, baixos níveis de sensibilidade à insulina, baixa função das células beta-pancreáticas e ao baixo $VO_{2\text{máx}}$ (PEDERSEN *et al.*, 2012). Além disso, sujeitos com pior controle glicêmico possuem maior redução do volume do hipocampo, sendo que a concentração sanguínea de hemoglobina glicada prediz 33% desta variação (GOLD *et al.*, 2007). Deste modo, parece que os decréscimos na função cognitiva presentes no DM2 sejam resultantes dos distúrbios no metabolismo da glicose causados pela doença e que podem resultar no mau controle glicêmico que, por sua vez, acentuaria o desenvolvimento de um processo aterosclerótico o que, futuramente, poderia causar doença vascular no cérebro (AWAD; GAGNON; MESSIER, 2004).

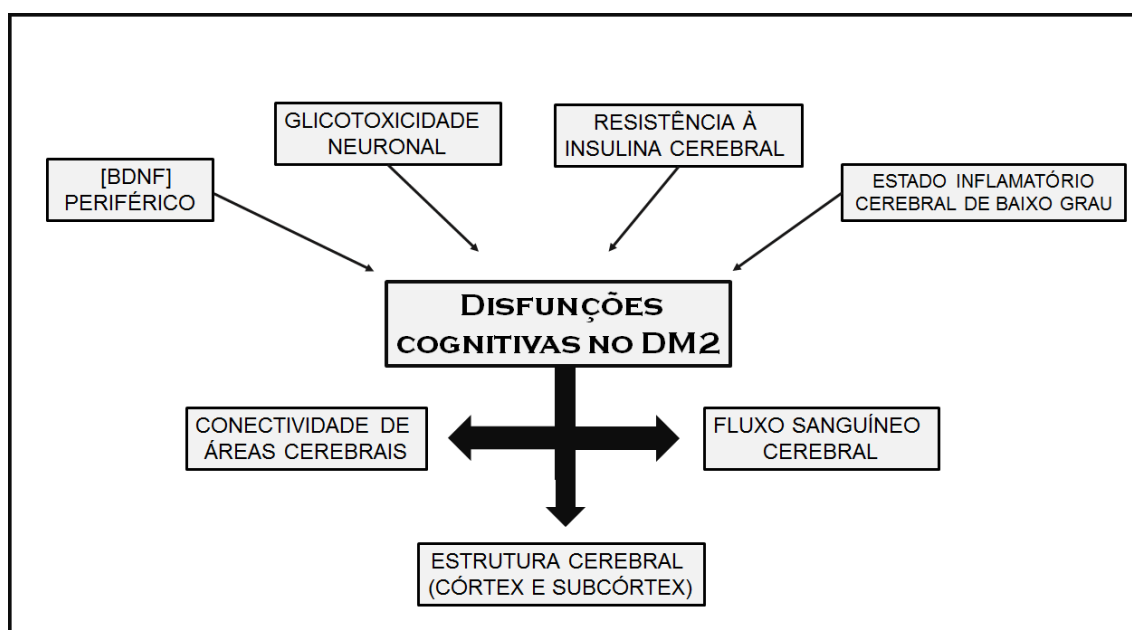
Alterações estruturais no cérebro em decorrência do envelhecimento e do Diabetes

O cérebro humano sofre diversas alterações estruturais durante a vida adulta. Estas alterações são demonstradas por exames de ressonância magnética que mostram diminuição do volume de estruturas como o hipocampo (RAZ *et al.*, 2005; ERICKSON *et al.*, 2010), o córtex entorrinal, o córtex temporal inferior com o decorrer da idade (RAZ *et al.*, 2005) e estas atrofia podem justificar o padrão de redução da cognição observada no seguimento do processo natural do envelhecimento (KNECHT *et al.*, 2009). O BDNF pode participar de algumas destas alterações, pois apresenta-se negativamente associado com a idade, isto é, o envelhecimento causa uma redução nas suas concentrações plasmáticas (ERICKSON *et al.*, 2010). Em uma modelo de associação causal, a redução do BDNF associada à idade precipita a deterioração do hipocampo mas a relação inversa não é observada (ERICKSON *et al.*, 2010). Além disso, os decréscimos na memória presentes no idoso são influenciados pelo volume do hipocampo, pela idade e pelos níveis de BDNF (ERICKSON *et al.*, 2010).

De modo mais célere ao envelhecimento cerebral fisiológico, as alterações metabólicas provenientes do DM2 podem acentuar esta redução, visto que sujeitos diabéticos tipo 2 exibem, em exames de ressonância magnética, maiores lesões na massa branca do cérebro e também atrofia cortical e sub-cortical (MANSCHOT *et al.*, 2006) quando comparado aos seus pares sem a doença. Além disso, sujeitos com DM2 também apresentam menor volume do hipocampo quando comparados a seus pares sem a doença (GOLD *et al.*, 2007; BRUEHL *et al.*, 2009) e esta redução representa, em média, 12% do volume total do hipocampo (BRUEHL *et al.*, 2009). Em ratos com o DM2 induzido, o exercício aeróbico melhorou a memória e o metabolismo da glicose no hipocampo (SHIMA *et al.*, 2016). Além do hipocampo, região importante para processos envolvidos no armazenamento de informações, sujeitos com DM2 também exibem redução no volume do córtex pré-frontal, região importante aos processos relacionados às funções executivas sendo esta redução está coexistente ao controle glicêmico (BRUEHL *et al.*, 2009).

O modelo apresentado abaixo sintetiza as alterações metabólicas presentes no DM2 que podem induzir ao surgimento de disfunções cognitivas.

MODELO 1 – Modelo esquemático sobre as influências de marcadores metabólicos nas disfunções cognitivas observadas no *Diabetes Mellitus* tipo 2



Efeitos do exercício físico na cognição

Além dos efeitos claros do exercício no metabolismo de carboidratos, também tem sido mostrado que atividades físicas e o exercício físico apresentam um importante papel na cognição de adultos e idosos. Nesse sentido, tem sido mostrado que a redução do gasto energético diário se associa diretamente com a presença de déficits cognitivos (MIDDLETON *et al.*, 2011) bem como os baixos níveis de aptidão física também estão associados com piores desempenhos cognitivos em diabéticos tipo 2 (PEDERSEN *et al.*, 2012). No contexto da atividade física, exercício físico, diabetes tipo 2 e cognição, diversos estudos epidemiológicos tem apontado a ausência de exercício como agravante para os comprometimentos cognitivos de idosos diabéticos tipo 2 (VARGAS; LARA; MELLO-CARPES, 2014). Mais ainda, a prática de atividades físicas ou exercícios físicos tem sido entendida como fator de prevenção aos agravos cognitivos como a demência (LARSON *et al.*, 2006) e a doença de Alzheimer (BRUCE *et al.*, 2008).

É consensual na literatura que o treinamento físico promove benefícios nas funções cognitivas de sujeitos hígidos (SMITH *et al.*, 2010), idosos (COLCOMBE; KRAMER, 2003) e de sujeitos com comprometimentos cognitivos (HEYN; ABREU; OTTENBACHER, 2004). Em relação à função cognitiva de idosos, o treinamento físico realizado por tempo superior a 6 meses melhora a função cognitiva deste público, especialmente nas funções executivas, memória e velocidade de processamento (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Achados semelhantes também são relatados em meta-análise que analisou estudos com sujeitos que apresentavam comprometimentos cognitivos como demências e Alzheimer (HEYN; ABREU; OTTENBACHER, 2004). O treinamento combinado também promove maiores melhoras na função cognitiva quando comparado ao treinamento aeróbico ou de força realizados isoladamente (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Em idosos, é mostrado que o treinamento aeróbico aumenta a memória espacial (ERICKSON *et al.*, 2011) e o percentual de aumento da capacidade aeróbica em resposta ao treinamento foi associado positivamente ao aumento do volume do hipocampo (ERICKSON *et al.*, 2011). Ainda nesse sentido da treinabilidade, também foi demonstrado que o aumento da força muscular tanto de membros inferiores quanto de membros superiores, após um

programa de treinamento da força muscular, mostra-se associado ao aumento da função cognitiva global (MAVROS *et al.*, 2016). Em relação ao TC, é mostrado que apenas 4 semanas de treinamento combinado foram suficientes para promover alterações positivas na função cognitiva (funções executivas, memória episódica e velocidade de processamento) de idosos saudáveis (NOUCHI *et al.*, 2014). Deste modo, o treinamento físico, em especial o treinamento combinado (TC) pode ser adotado como estratégia para mitigar as reduções cognitivas observadas no processo de envelhecimento.

Em modelo animal é proposto que o treinamento aeróbico e o treinamento de força promovem melhorias na memória espacial de ratos, as quais são explicadas por vias de sinalização distintas (CASSILHAS *et al.*, 2012), fato que poderia propiciar ao treinamento combinado um estímulo somado no que tange os aspectos fisiológicos envolvidos na cognição. De fato, a meta-análise de Colcombe e Kramer (2003) mostrou que o TC apresentou maior tamanho do efeito em parâmetros relacionados a cognição de idosos quando comparado ao TA isolado (TC: $d= 0,59$ x TA: $d= 0,41$).

Somado a isso, estudos recentes têm mostrado que o $VO_{2máx}$ está diretamente associada à atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento, memória e funções executivas de idosos (NEWSON; KEMPS, 2007) e à memória, velocidade de processamento e funções executivas de diabéticos tipo 2 (PEDERSEN *et al.*, 2012). Adultos e idosos que apresentaram maiores melhorias na força muscular após um programa de exercícios físicos apresentaram maiores aumentos do escore cognitivo geral, composto pelos domínios do funcionamento executivo e memória (MAVROS *et al.*, 2016). Foi também mostrado que as alterações no $VO_{2máx}$ estão associadas à alterações no escore cognitivo global, composto pela memória visuo-espacial e auditório-verbal, funções executivas e velocidade de processamento de diabéticos tipo 2 submetidos ao treinamento combinado (CALLISAYA *et al.*, 2017). Embora os mecanismos que explicam a relação entre a função cognitiva e as capacidades físicas ainda permaneçam pouco elucidados, é possível que haja uma resposta concomitantes destas no sentido da treinabilidade, pois em resposta ao processo de treinamento, sujeitos que apresentam maiores melhorias no desempenho

físico, quando avaliado por parâmetros mecânicos, parecem apresentar também maiores melhorias também em aspectos cognitivos (MAVROS *et al.*, 2016; CALLISAYA *et al.*, 2017). Uma possível justificativa para o fato é que a maior alteração da maquinaria metabólica destinada à gerar maior trabalho mecânico pode, também, promover melhor funcionamento de determinadas vias de sinalização relacionadas à processos cognitivos.

Efeitos do exercício físico na cognição de diabéticos tipo 2

O estudo transversal de Vargas; Lara e Mello-Carpes (2014) desenvolvido na região Sul do Brasil, comparou 158 idosos que foram divididos em 4 grupos (diabético e não-diabético e cruzaram com os que eram praticantes de atividade física e cognitiva realizada em grupo e os não praticantes), obtendo quatro grupos de sujeitos. Os autores encontraram que o grupo de diabéticos não-praticantes de atividade física apresentou redução nos escores do mini-exame do estado mental e do teste de recordação livre de palavras imediata quando comparado ao grupo não diabético praticante de exercício. Entre os demais grupos não foram observadas diferenças em relação aos domínios cognitivos. Os autores indicam que a associação do DM com uma possível privação da prática de exercícios físicos e atividades cognitivas e/ou recreativas pode prejudicar a função cognitiva de idosos. Os estudos conduzidos com diabéticos tipo 2 apresentam algumas limitações metodológicas que não permitem o entendimento acerca dos efeitos do exercício físico na cognição de sujeitos com DM2. O estudo de Kour; Kothwale e Godar (2015) avaliou adultos jovens, média de 35 anos, e as funções executivas foram avaliadas por um único teste (*Stroop Color Test*). Além disso, a análise estatística adotada não permite a observação clara dos efeitos do treinamento (não foi considerado o fator tempo, apenas o fator grupo). Já no estudo de Fiocco *et al.* (2013) participaram sujeitos com menos de 70 anos e os autores encontraram reduções no desempenho de fluência verbal e memória episódica, entretanto, em nossa análise, estes achados têm reprodutibilidade questionada, pela ausência de grupo controle no estudo, fato que não permite inferir se o treinamento físico causaria reduções mais pronunciadas nestes aspectos cognitivos quando comparado ao envelhecimento inativo. Já o estudo de Callisaya *et al.* (2017) em que adultos e idosos australianos foram submetidos a seis meses de treinamento combinado

apresenta uma importante limitação que é o fato dos autores não apresentarem estatística inferencial, limitando, assim, as conclusões acerca dos efeitos do treinamento em sujeitos diabéticos tipo 2. Além disso, nos dois primeiros estudos citados, a análise cognitiva utilizada não reflete com amplitude os domínios cognitivos mais utilizados em testes neuropsicológicos que avaliam as funções cognitivas de pessoas com DM2 (PALTA *et al.*, 2014).

1.2 Justificativas

Tem-se conhecimento que diversos aspectos fisiológicos estão negativamente alterados em decorrência de doenças crônicas, como o DM. O entendimento da fisiologia do exercício nestes grupos possui é de grande importância levando-se em consideração o crescente aumento da prevalência destas doenças no cenário nacional e internacional. Além disso, do ponto de vista da saúde pública, intervenções de baixo custo, como é o caso do exercício físico, objetivando a atenuar ou mitigar as comorbidades associadas às doenças crônicas não-transmissíveis, aqui no caso o DM2, e os custos a ela associados, possuem relevância clínica e econômica no Brasil e no mundo. Neste contexto, a compreensão dos aspectos cerebrais, quer sejam estruturais ou funcionais, associados ao DM2 têm sido pouco estudados quando comparados, por exemplo, a fatores cardiometabólicos.

O estudo dos efeitos do DM na cognição é citado pelo *National Institute of Health of United States*, em 2011, como uma meta estratégica para os estudos no contexto do Diabetes Mellitus nesta década (NIH, 2011. p.253). Alinhada a esta perspectiva, na presente pesquisa é proposta uma análise integrada dos efeitos do treinamento combinado na função cognitiva, nas concentrações sanguíneas de BDNF sanguíneo e no perfil inflamatório de diabéticos tipo 2 com o objetivo de elucidar a interação entre estas variáveis em resposta a um programa de treinamento combinado.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivos Gerais

Verificar o impacto de um programa de treinamento físico combinado nas funções cognitivas e nas concentrações sanguíneas de BDNF de diabéticos tipo 2.

1.3.2 Objetivos Específicos

Verificar os efeitos do treinamento físico combinado realizado por indivíduos com DM2:

- na função cognitiva
- nos parâmetros metabólicos, inflamatórios e neurotróficos (glicemia de jejum e insulinemia, citocinas inflamatórias e BDNF)

1.4 Hipóteses

1.4.1 Treinamento físico combinado e função cognitiva

H₀: O TC não influenciará a função cognitiva dos sujeitos diabéticos tipo 2.

H₁: O TC irá melhorar a função cognitiva dos sujeitos diabéticos tipo 2.

1.4.2 O treinamento combinado, citocinas inflamatórias, BDNF, glicemia de jejum e insulinemia

H₀: O treinamento combinado não influenciará a concentração plasmática de citocinas, de BDNF, glicemia de jejum e insulinemia de diabéticos tipo 2.

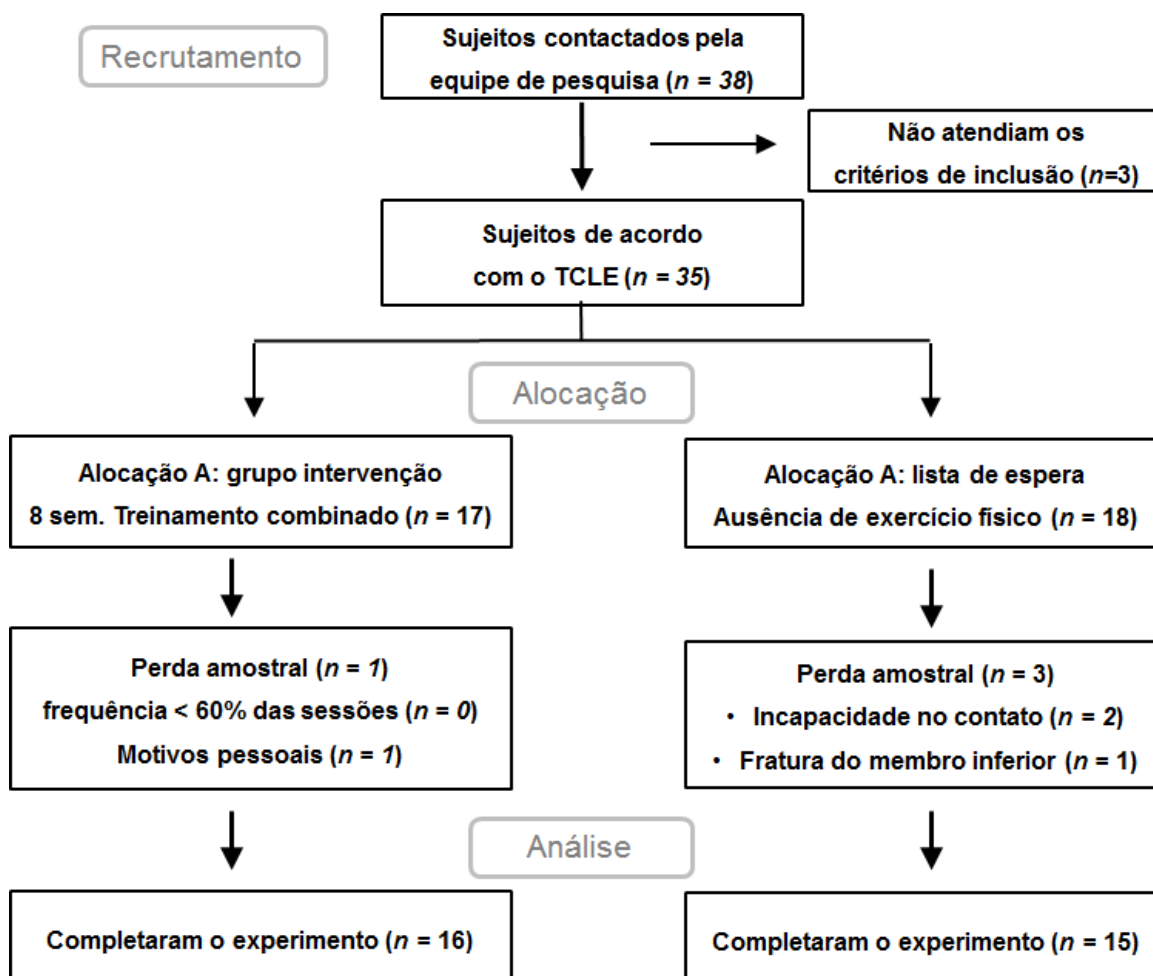
H₁: O treinamento combinado influenciará positivamente a concentração plasmática de citocinas, de BDNF, da glicemia de jejum e insulinemia de diabéticos tipo 2.

2. MÉTODOS

Amostra

Participaram do estudo 35 sujeitos com DM2 (28 mulheres e 7 homens) com 64 ± 7 anos, selecionados a partir de divulgação no Laboratório do Movimento/UFMG (FIGURA 1), porém ao final da intervenção 31 sujeitos passaram pelos procedimentos de coletas de dados e apenas estes foram incluídos nas análises (TABELA 1). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de DM2 há pelo menos 2 anos; idade entre 50 e 79 anos; não ter realizado treinamento físico sistematizado nos últimos 3 meses; ausência de processo inflamatório, doença infectocontagiosa ou lesão musculoesquelética no momento do recrutamento. Adotou-se como critérios de exclusão: frequência menor que 60% nas 24 sessões de treinamento e o surgimento de qualquer condição musculoesquelética que inviabilizasse a continuidade do treinamento.

FIGURA 1. Diagrama de fluxo do estudo (CONSORT)



Cuidados Éticos

Esta pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob parecer 2.067.044 (CAAE: 66804817.8.0000.5149) e foi conduzido em concordância à Declaração de Helsinque (2013) e às normas do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas com seres humanos (466/2012). A presente investigação também foi registrada e aprovada no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos sob o número RBR86hfv5. Antes do início do estudo os sujeitos foram convidados a preencher o TCLE fornecendo seu consentimento acerca de sua participação no estudo. Ao final da pesquisa, os voluntários alocados no grupo controle foram convidados a realizar o protocolo de treinamento desta intervenção (sendo que 8 dos 18 sujeitos, ao final de todo o processo, manifestaram interesse em realizar os exercícios físicos).

Desenho experimental

O recrutamento dos voluntários se deu mediante contato telefônico com sujeitos incluídos em na lista de espera de um projeto de extensão universitária realizado no Laboratório do Movimento (UFMG), local onde foram realizadas as sessões de treinamento. Neste contato foi determinada a elegibilidade dos participantes baseada na adequação aos critérios de inclusão e exclusão do estudo e a disponibilidade individual para realização do período de avaliação e treinamento.

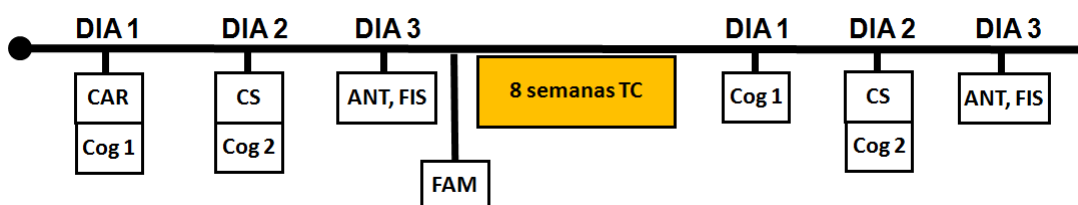
Admitindo a elegibilidade do sujeito para a pesquisa foi agendada uma série de três encontros com a equipe de pesquisa (que durou de 5 à 30 dias até o início do período de treinamento) para a caracterização inicial. O período de coleta de dados desta investigação durou 6 meses (maio a outubro de 2017). Este contato inicial foi realizado em maio de 2017, o treinamento físico foi iniciado em julho e finalizado em setembro do mesmo ano, o término dos procedimentos de avaliação se deu em outubro de 2017.

No primeiro encontro com os pesquisadores os sujeitos preencheram um questionário com informações sobre a vida diária, histórico laboral e também sobre seu estado de saúde atual seguido por uma bateria de testes cognitivos. Além destes, para quantificar o nível de atividade física diária dos voluntários utilizamos a tradução do *Active Australia Questionnaire*, considerando sujeitos com mais de 150min de atividades semanais como ativos e os com menos de

150 minutos como inativos. Todos os formulários, questionários e instrumentos utilizados estão inclusos na seção “Anexos e Apêndices” deste documento. No segundo encontro com a equipe de pesquisa foi realizada a coleta sanguínea em jejum de 12 horas, as avaliações da pressão arterial e frequência cardíaca de repouso e outra bateria de testes cognitivos. No último encontro foram realizadas as avaliações antropométricas e uma bateria de testes para avaliação da capacidade funcional. Após estes procedimentos de caracterização inicial os sujeitos realizaram 8 semanas de treinamento combinado ou foram orientados em não alterar sua rotina de vida habitual, envolvendo alimentação, exercícios físicos e atividades cognitivas. A alocação dos voluntários nos grupos treinamento e controle se deu mediante dois critérios principais: facilidade de acesso dos participantes e disponibilidade de tempo para realizar a intervenção, de modo que as características iniciais dos grupos não fossem diferentes entre si. Este procedimento foi utilizado com o objetivo de aumentar a aderência ao treinamento.

Finalizado o período de 8 semanas de treinamento foram realizados três dias de encontro com a equipe de pesquisa, com intervalo mínimo de 48 horas entre eles. No primeiro encontro (72 horas após a última sessão de treinamento) foram realizados os testes cognitivos e foram concedidas informações sobre o preenchimento dos registros medicamentosos e alimentares. No segundo dia, foi realizada a coleta sanguínea em jejum de 12h seguida pela realização de testes cognitivos. Já no terceiro encontro, foram realizadas as avaliações antropométricas e os testes de capacidades físicas (FIGURA 2).

FIGURA 2. Desenho experimental. Onde, CAR: caracterização dos voluntários, CS: colheita sanguínea, Cog: testes cognitivos, ANT: antropometria, FIS: testes de desempenho físico.



Familiarização e protocolo de treinamento

Após todos os voluntários realizarem o procedimento de familiarização e habituação ao treinamento composto por duas a cinco sessões de treinamento, na qual foi realizada no primeiro dia uma série submáxima de 10-15 repetições e nos demais dias uma série máxima, em cada um dos exercícios utilizados no treinamento seguido por 15 minutos de caminhada em esteira. O objetivo deste procedimento foi realizar as correções necessárias à técnica de execução dos seis exercícios (pulley anterior, leg press horizontal, supino com barra, panturrilha na máquina, desenvolvimento lateral com halter e flexão de tronco) utilizados no processo de treinamento e também de propiciar adaptações neuromusculares iniciais que propiciassem à execução de um treinamento de força dentro da faixa adequada de repetições proposta.

O protocolo de treinamento combinado progressivo foi realizado em três sessões semanais em dias não consecutivos e foi composto pelo exercício aeróbico realizado em esteira rolante somado ao exercício de força realizado na musculação (TABELA 2). A carga de treinamento proposta foi similar a adotada no estudo de Cadore *et al.* (2010) com indivíduos adultos e idosos sedentários, no qual não foram relatados efeitos adversos musculoesqueléticos sob a administração de um programa de treinamento de força progressivo realizado em três sessões semanais por 12 semanas, em que eram realizadas duas à três séries de 6-20 repetições máximas em nove exercícios adotando 90 à 120 segundos de intervalo. Além disso, a carga de treinamento proposta está alinhada com as recentes proposições da American Diabetes Association para o exercício físico em indivíduos diabéticos (COLBERG *et al.*, 2016). A estrutura do treinamento foi planejada em quatro microciclos de duas semanas cada. Em cada microciclo foram realizados aumentos alternados no volume e/ou na intensidade do treinamento com o objetivo de promover estímulos progressivos objetivando ocasionar adaptações orgânicas referentes ao treinamento da força muscular e da capacidade aeróbica.

As sessões de treinamento aconteceram sempre no período da tarde, sendo que o grupo que realizou o treinamento combinado progressivo foi dividido em dois (6-10 pessoas em cada horário) de acordo com seu horário de início (14 e 15h). As sessões eram acompanhadas por profissionais em educação física e

estudantes de graduação do curso que supervisionaram no máximo dois alunos durante cada horário de execução do treinamento.

Foram realizadas 284 sessões de treinamento, resultando em uma média de 18 ± 3 sessões por voluntário. O número de sessões realizados por cada voluntário variou entre 14 e 24 sessões, refletindo aderência de 60 à 100%. Durante a execução de alguns dos exercícios presentes no treinamento um dos voluntários apresentou dor na articulação do ombro e outro dor na articulação do joelho na realização dos exercícios. Nestes casos, os exercícios nos quais os voluntários apresentavam percepção de dor eram retirados do treinamento e o restante do protocolo seguido normalmente.

Cuidados pré-sessão de treinamento

Previamente ao início da sessão de treinamento foi avaliada a glicemia capilar pelo glicosímetro Accu-Chek Active® (Roche, Basel, Switzerland). A sessão de treinamento era iniciada se o indivíduo apresentasse valores superiores à 90 e inferiores à 350 mg/dl. Na condição de <90 mg/dl era ingerido 200ml de refrigerante (contendo 15-25 gramas de carboidratos) se acima de >350 mg/dl o sujeito permanecia em repouso e ingeria 200ml de água. Em ambos os casos era realizada uma nova avaliação da glicemia capilar em 20 minutos e caso os valores de glicemia estivessem adequados a sessão era iniciada e caso não se apresentassem como adequados a sessão de treinamento era cancelada.

TABELA 1. Protocolo de treinamento combinado. No qual, vTC6: velocidade no teste de caminhada de 6 minutos, RMs: repetições máximas; dur: duração da repetição

Semana	Treinamento aeróbico	Treinamento de força
1 e 2^a	20 min à 100% vTC6min	2 x 13-15 RMs, i= 60 seg, dur. livre
3 e 4^a	20 min à 105% vTC6min	3 x 13-15 RMs, i= 60 seg, dur. livre
5 e 6^a	25 min à 105% vTC6min	3 x 10-12 RMs, i= 60 seg, dur. livre
7 e 8^a	25 min à 105-110% vTC6min	3 x 8-10 RMs, i= 60 seg, dur. livre

Punção venosa, colheita sanguínea e análises bioquímicas

As colheitas sanguíneas foram realizadas em ambiente previamente preparado para este fim. De modo a excluir os efeitos da última sessão de treinamento nos parâmetros sanguíneos avaliados, as amostras de sangue venoso foram colhidas após ser confirmado o tempo mínimo de 72 e máximo de 168 horas da realização da última sessão de treinamento. A punção venosa nos momentos pré e pós-treinamento foi feita com os sujeitos sob jejum de 12 horas e realizada por um mesmo avaliador experiente, seguindo procedimentos padronizados, a partir da veia mais proeminente do antebraço dos voluntários, garroteada. A punção foi realizada com agulha de coleta à vácuo (Flashback 25x8 21G1, VACUPLAST®, Cingapura) conectada à um canhão de inserção onde inseriu-se dois tubos com anticoagulantes de coleta à vácuo, um com 10 ml (Heparina de Lítio, VACUPLAST®, Cingapura) seguido por um outro tubo de 4ml (EDTA K2, VACUPLAST®, Cingapura). Após o procedimento de colheita sanguínea as amostras foram mantidas em caixa térmica próximos à uma bolsa de gelo artificial, por onde permaneceram de 1 à 4 horas até que fossem destinadas à centrifugação (para os tubos de 10ml: 10 min à 3500rpm em temperatura ambiente e para os tubos de 4ml os mesmos 10min porém em temperatura de 4°C) e posterior armazenamento do plasma em alíquotas que foram mantidas sob refrigeração em temperatura de -80°C até o momento da análise.

No momento da análise, as amostras foram retiradas do freezer -80°C e mantidas em gelo artificial por 30 minutos e, na sequência, foram retiradas do gelo e mantidas à temperatura ambiente até seu descongelamento. Em seguida, as amostras foram homogeneizadas em vórtex por 5 à 10 segundos para o procedimento de pipetagem na placa para a realização do ensaio imunoenzimático (ELISA sanduíche), utilizando-se kits R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA) n° de catálogo DY398 (Leptina humana), DY1359 (Resistina humana) e DY398 DuoSet (BDNF).

No dia anterior à pipetagem do plasma na placa NUNC, foram diluídos 55,5 µL do anticorpo de captura para as proteínas Leptina, Resistina e BDNF em 10 ml de PBS (*Phosphate Buffered Saline*). Na sequência, foi pipetado 100 µL desta solução em cada poço da placa NUNC e a placa foi incubada por 12 horas na geladeira à 4° C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por

inversão e lavagem em PBS–Tween 0,1% (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA). Em seguida, bloqueou-se as placas com uma solução contendo BSA (*Bovine Albumin Serum*) 0,1% (Sigma-Aldrich), durante uma hora à temperatura ambiente (200 µL/poço). Na sequência, retirou-se todo o conteúdo da placa e as lavou em solução contendo PBS (Tween 0,1%). Após nova em cada poço foi adicionado 100 µL da amostra, do branco ou da proteína padrão de acordo com o protocolo para cada uma das citocinas. As placas foram novamente incubadas por pelo menos 12 horas à 4°C.

No dia seguinte, as placas foram relavadas (PBS - Tween 0,1%) e depois diluiu-se 55 µL do anticorpo de detecção em 10ml de BSA 0,1%. Após esta terceira lavagem, incubou-se as placas, por agitação, com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após nova lavagem (PBS–Tween 0,1%), acrescentou-se 50 µL/poço de estreptavidina diluída em 10 ml de solução com BSA 0,1%. Na sequência, as placas foram incubadas por 20 minutos à temperatura ambiente, sob agitação e lavadas novamente (PBS–Tween 0,1%). Após a lavagem, adicionou-se 4mg do cromógeno Ø-fenileno-diamina dihidroclorato (OPD) em 10ml tampão citrato (Sigma-Aldrich) e 2 µL de peróxido de hidrogênio às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo 50 µL da solução *stop* contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no comprimento de onda (λ) de 490 nM (SOFTmax Pro – versão 2.2.1). Essa análise foi realizada no Laboratório de Imunometabolismo da Escola de Enfermagem/UFMG.

As análises dos triglicerídes plasmáticos, colesterol total e suas frações (HDL e LDL) e foram realizadas através da técnica enzimática-colorimétrica, seguindo as orientações do fabricante, e sua leitura foi feita em espectrofotômetro com comprimento de onda específico para cada teste (490 à 630 nM) do Laboratório de Fisiologia do Exercício/UFMG. O VLDL foi calculado à partir da equação de Friedewald: $VLDL(mg/dl) = triglicerídes(mg/dl) / 5$. Para as leituras foram utilizados os kits reagentes específicos para cada um destes marcadores (GOLD ANALISA) com n° de catálogo 460, 400, 401, e 459M, respectivamente. O armazenamento das amostras e sua preparação foi realizado de modo idêntico as análises conduzidas com a técnica de ELISA.

A glicemia em jejum foi avaliada por amostra de sangue capilar, com as mãos secas posteriormente à serem lavadas com água e sabão, inserido em tira reagente específica interpretada pelo glicosímetro calibrado Accu-Chek Active® (Roche, Basel, Switzerland).

As dosagens de insulina e frutossamina foram realizadas em plasmas heparinizado através das técnicas de quimioluminescência (Centaur, Siemens) e enzimática-colorimétrica (ADVIA 2400, Siemens), respectivamente. Estas dosagens foram feitas em duplicata e para cálculo da reprodutibilidade das medidas usou-se o coeficiente correlação intraclasse (CCI), e as análises apresentaram adequada reprodutibilidade, mostrando um CCI de 0,74 e 0,90, respectivamente. Para cálculo do índice de sensibilidade à insulina usou-se o índice HOMA-IR: $Glicemia\ de\ jejum\ (mmol/L) \times insulina\ de\ jejum\ (\mu UI/ml)$.

Avaliação do desempenho físico

A capacidade funcional foi avaliada por adaptação da bateria *Senior Fitness Test* (RIKLI; JONES, 2013) em que realizou-se dois testes físicos para a avaliação da força muscular. O teste de sentar e levantar (SL) que consistia no número de movimentos de sentar e levantar durante 30 segundos e o teste de flexão de cotovelos (FC) que consistia na quantidade de repetições do movimento de flexão do cotovelo, realizado com o braço dominante e com resistência adicional de 2kg para mulheres e 4kg para homens. Para estimar a capacidade aeróbica dos sujeitos, usou-se o teste de caminhada de seis minutos (TC6), realizado em formato vai-e-vem em um percurso *indoor* de 30 metros, delimitados por cones.

Para ambos os testes foi realizado um procedimento de familiarização onde eram realizadas cerca de 5 repetições em que após inspeção visual os integrantes da equipe de pesquisa realizaram os ajustes necessários para uma execução adequada destes.

Os testes para avaliação da força muscular foram realizados de modo intercalado, por duas vezes cada, após pausa de mínimo o dobro do seu tempo de realização. Os testes de força muscular apresentaram bom coeficiente de reprodutibilidade, SL: (CCI= 0,93 pré e 0,97 pós-treinamento) e FC: (CCI= 0,85

pré e 0,94 pós-treinamento). Admitiu-se como número de repetições no teste o número de contrações concêntricas realizadas nos 30 segundos.

Pressão Arterial, frequência cardíaca de repouso e no exercício

A pressão arterial foi avaliada por monitor de pressão arterial digital HEM-7113® (Omron, Kyoto, Japan) validado (TOPOUCHIAN *et al.*, 2011). Foram realizadas duas medidas, a primeira após 5 minutos do voluntário em repouso assentado e a segunda com o voluntário após 10 minutos, sendo considerado para análise o valor médio entre elas. A pressão arterial média foi calculada utilizando a equação: $PAM = (2 * (PAD + PAS) / 3)$. A frequência cardíaca no exercício foi avaliada utilizando um oxímetro de pulso e avaliada em todas as sessões de treinamento ao décimo e vigésimo minutos para uma inferência da demanda cardiorrespiratória referente à sessão.

Medidas antropométricas

A avaliação antropométrica foi realizada em duas medidas admitindo-se para cálculo o valor médio entre elas. O índice de massa corporal foi determinado a partir da divisão do peso corpóreo pela altura em metros². A circunferência de cintura foi avaliada acima da cicatriz umbilical e a razão cintura-altura foi calculada pela divisão entre estes dois parâmetros.

Rastreio cognitivo – Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Com o objetivo de rastrear o estado cognitivo dos voluntários e classificá-los com relação a presença de déficits cognitivos leves ou demência foi utilizado o instrumento *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) validado, específico e sensível para a triagem do comprometimento cognitivo (NASSREDINE *et al.*, 2005) e traduzido para a língua portuguesa (BERTOLUCCI; SARMENTO; WAJMAN, 2008). Em revisão sistemática recente sugere-se MoCA em comparação ao Mini-exame do estado mental (MEEM) para o rastreio cognitivo de diabéticos tipo 2 (DONG *et al.*, 2016). O MoCA é um instrumento curto, sua aplicação dura cerca de 15 minutos, e são acessados diversos domínios

cognitivos (atenção e concentração, funções executivas, memória, entre outras). O escore máximo é 30 pontos e sujeitos com 12 anos de escolaridade ou menos recebem um ponto no escore total. Resultados iguais ou inferiores a 26 representam o comprometimento cognitivo leve (NASSREDINE *et al.*, 2005) e iguais ou inferiores a 19, demência (TRZEPACZ *et al.*, 2015).

Testes cognitivos

Todos os testes foram realizados ambiente previamente preparado com baixos níveis de ruído e adequada condição de luminosidade. Tanto no início do estudo quanto no final deste, os instrumentos foram aplicados no horário da manhã (entre 7 e 10h) de modo à mitigar possíveis interferências relacionadas ao horário do dia. O teste foi aplicado com o voluntário assentado e em cima da mesa continha apenas uma caneta, cronômetro e a bateria de testes fixada à uma prancheta. Previamente ao início dos testes, os voluntários foram perguntados se apresentavam alguma limitação ou qualquer outro impedimento para compreender a orientação acerca de cada uma das tarefa contidas nos testes. O avaliador forneceu orientações padronizadas acerca da execução de cada teste e, no momento após a intervenção, este foi blindado em relação ao resultado obtido no pré-treinamento.

Baseado nos domínios da função cognitiva propostos por Spreen, Strauss e Sherman (2006), foram avaliados os domínios da memória visual (através da *Taylor's complex figure test - modified*) (de Paula *et al.*, 2016), atenção e concentração (através do *Digit span forward* e da acurácia no *Stroop color part II*), velocidade de processamento (através do *Digit symbol substitution* e *Trail making test part A*), memória de trabalho (*Digit Span reverse*), flexibilidade cognitiva (*Trail making test part B*) e controle inibitório (tempo composto no *Stroop color part II e III*). Estes testes foram selecionados à partir de sua ampla aplicabilidade em adultos e idosos diabéticos tipo 2 (PALTA *et al.*, 2014) e por serem validados e padronizados no contexto das avaliações neuropsicológicas (RABIN; BARR; BURTON, 2005). Somado a estes também foram realizados os testes de fluência verbal semântica e alternada entre duas categorias semânticas similar ao proposto por COSTA *et al.* (2014). Na tabela 3 consta a

descrição de cada subcomponente de cada um dos testes aplicados e dos constructos avaliados.

Os testes foram divididos em dois blocos (FIGURA 2), o primeiro consistia no instrumento de rastreio cognitivo *Montreal Cognitive Assessment* realizado apenas no momento pré-intervenção, seguido pelo testes *Taylor's Complex Figure Test* versão simplificada (de Paula *et al.*, 2016), *Trail Making Test* e o *Verbal Fluency Test*. No segundo bloco foram realizados os *Digit Symbol Substitution Test*, *Digit Span Test* e *Stroop Color Test*. A ordem de aplicação dos testes foi a mesma para cada voluntário nos dois momentos de avaliação.

Transformação dos dados referentes à função cognitiva

A alteração proporcionada pela intervenção na função cognitiva foi calculada baseada nas diferenças ocasionadas pela intervenção em ambos os grupos em unidades de desvio padrão. Inicialmente, foi realizada a subtração dos dados individuais momento pós-intervenção pelo momento pré-intervenção. Em seguida, os valores obtidos foram transformados em escore-Z através da equação: $Z = \frac{x-X}{\sigma}$, onde x: média individual, X: média amostral e σ : desvio padrão do grupo. A transformação gerou valores entre -4 e 4, representando o grau de afastamento do sujeito em relação à média da amostra em unidades de desvio-padrão (i. e: em uma situação hipotética que o sujeito apresentou média 1, a média e o desvio-padrão amostral sejam 2 e 1, respectivamente, o escore Z desse indivíduo será -1. Esse procedimento foi realizado para cada sujeito e para cada um dos testes cognitivos de modo que se um dos testes apresentasse escore composto (ex: erro e acertos ou tempo, erros e acertos) a média entre estes escores era reportada como o desempenho do teste (ex: (Z-escore erro + Z-escore tempo)/2 e (Z-escore tempo + Z-escore erro + Z-escore acertos)/3, respectivamente). Os testes em que a redução do tempo representaria a melhoria do desempenho (*Stroop color* e *Trail making test*) foram multiplicados por -1 a fim de se obter um modo de avaliação em valores positivos indicassem desempenho favorável ao grupo submetido ao TC.

A função cognitiva global, foi avaliada pelo escore-Z e consistiu na média dos escores-Z obtidos nos cinco testes realizados (*Taylor's complex figure modified*

test, Trail making test, Verbal fluency test, Digit symbol substitution test, Stroop color test, Span digit test), procedimento comumente realizado em outros trabalhos (KNECHT *et al.*, 2009; VAUGHAN *et al.*, 2014; SINK *et al.*, 2015 e ESPELAND *et al.*, 2017; CALLISAYA *et al.*, 2017). Para o cálculo da memória usou-se a equação $(z\text{-escore } CFT\text{-SIMP-5min} + z\text{-escore } CFT\text{-SIMP-30min}) / 2$. A velocidade de processamento foi calculada pela equação $((z\text{-escore } DSS \text{ erros} + z\text{-escore } DSS \text{ acertos}) / 2 + z\text{-escore tempo } TMT\text{-A} + z\text{-escore tempo } SC\text{-part } 2) / 3$. A fluência verbal foi calculada por: $((z\text{-escore } VF \text{ erros} + z\text{-escore } VF \text{ acertos} + z\text{-escore } VF \text{ repetições}) / 3)$. A atenção/concentração foi calculada por: $(z\text{-escore acurácia } SC\text{-part } 2 + n^{\circ} \text{ sequência } DS\text{-backward}) / 2$.

A determinação do escore de funções executivas se deu em procedimento semelhante ao realizado para a função cognitiva global (pós – pré-intervenção), porém neste caso foram utilizados subdivisões do “*Stroop Color*” (parte incongruente – controle inibitório), “*Digit Span*” (parte inversa – memória de trabalho) e também pelo “*Trail Making Test*” (parte alternada – flexibilidade cognitiva) conforme constructo abordado no modelo de função executiva proposto por Diamond (2013). Para o cálculo das subdivisões das funções executivas, utilizou-se um escore baseado na interferência que concede maior relatividade à medida, uma vez que baseia-se num valor prévio individual. No “*Stroop Color*” utilizou-se o escore composto baseado no número de erros e de acertos pela equação: $\text{tempo total (seg)} + (2 \times \text{tempo médio por palavra}) \times (n^{\circ} \text{ erros})$.

A interferência “*Stroop Color*” foi calculada pela subtração do escore congruente pelo escore incongruente. A interferência “*Digit Span*” foi determinada à partir da subtração do escore inverso (*DS-backward*) do escore direto (*DS-forward*) e a interferência “*Trail Making Test*” foi determinada à partir da subtração do tempo na parte alternada (*TMT-part B*) do tempo na parte direta (*TMT-part A*). Um menor valor de interferência, em todos os testes, foi admitido como maior desempenho (LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et al.*, 2012). Deste modo, os escores de interferência foram: para a memória de trabalho: (z-escore interferência *DS*), para o controle inibitório: (z-escore interferência *SC*) e a flexibilidade cognitiva através do (z-escore interferência *TMT*). O escore global das funções executivas deu-se à partir da média dos escores de interferência da

memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (*Z-escore F.E global* = *z-escore interferência (SC + DS + TMT)/3*).

A alteração induzida pelo treinamento em cada um dos grupos foi calculada pelo: *escore-Z médio pós-treinamento - escore-Z médio pré-treinamento* e, posteriormente, os valores que representam a alteração da função cognitiva foram expressos pelo valor da alteração do grupo controle subtraído do valor da alteração do grupo treinamento, indicando que valores negativos representariam efeito do treinamento combinado e valores positivos indicariam efeito negativo do treinamento combinado. Estes valores foram expressos em unidades de desvio padrão e seu respectivo intervalo de confiança, fixado em 95%, cujo cálculo se deu pela equação: $IC = x \pm 1,96 \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, onde *x*: média individual, σ : desvio-padrão e *n*: número de observações.

TABELA 2. Parâmetros avaliados pelos instrumentos neuropsicológicos utilizados no estudo

Instrumento	Parâmetro Avaliado
<i>MoCA Test</i>	Rastreio cognitivo Cópia
<i>Taylor's Complex Figure mod.</i>	Rec. Imediata (5min): memória de curto Rec. Tardia (30min): memória longo prazo
<i>Trail Making Test</i>	A: vel. processamento B: flex. Cognitiva
<i>Verbal Fluency</i>	Linguagens e flexibilidade cognitiva
<i>Digit Symbol Substitution</i>	Velocidade de processamento
<i>Span-Digit Test</i>	Direto: atenção Inverso: memória de trabalho
<i>Stroop Color Test</i>	II: congruente (vel. processamento) III: incongruente (controle inibitório)

Cálculo Amostral

Para cálculo do tamanho amostral utilizou-se o software GPower v3.0.10 onde definiu-se previamente os parâmetros baseados na variável principal do estudo

que é a função executiva global (em escore-Z). Estes parâmetros pré-definidos: diferenças entre médias de dois grupos independentes para um $\alpha=0,05$, poder $(1-\beta)=0,8$, taxa de alocação dos grupos de 1:1 e objetivou-se encontrar um efeito grande (d de Cohen = 1) em teste unicaudal ($\alpha=5\%$ unilateral), presumindo-se que o treinamento combinado melhoraria as funções executivas. O efeito a ser observado proposto ($d=1$) foi baseado em obter-se uma diferença entre as médias amostrais dos grupos treinamento e controle (à partir da subtração dos valores pré-intervenção dos valores pós-intervenção) de 1,0 desvios-padrão. Com isso, obteve-se tamanho amostral de 14 sujeitos em cada grupo. Admitindo perda amostral de 20%, a amostra inicial foi ajustada para 17 voluntários em cada grupo. A descrição da saída dos cálculos amostrais realizada no software Gpower® 3.0.10 encontra-se na seção anexos. A função executiva global foi determinada como a variável mais importante do estudo devido à estudos prévios que envolveram protocolos de exercício físico demonstrarem efeitos claros do treinamento físico nestas variáveis tanto em idosos típicos (BAKER *et al.*, 2010a; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NOUCHI *et al.*, 2014; VAUGHAN *et al.*, 2014) quanto em idosos diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012).

Exclusão de Outliers – testes cognitivos e resultados bioquímicos

De modo à evitar interferência de valores extremos nos resultados obtidos no presente estudo, realizou-se inspeção visual seguida por transformação Z dos deltas (variação pós - pré-treinamento) obtidos em cada constructo das funções cognitivas. Foram admitidos como *outliers* para uma determinada variável aqueles que apresentassem valores que se distanciassem da média do grupo em mais de duas unidades de desvio-padrão (Z-escore >2). Para as variáveis bioquímicas, utilizou-se análise semelhantemente àquela realizada para as funções cognitivas, através dos deltas, porém este procedimento também foi realizado em cada um dos momentos (pré e pós-8 semanas). Em ambos os casos, quando observado algum *outlier* nas medidas do delta, do pré ou pós-8 semanas, o sujeito teria seu valor excluído na análise desta variável.

Análise Estatística

As características iniciais da amostra estão descritas em média \pm desvio padrão e em medidas de frequência absoluta ou relativa. O teste de *Shapiro-Wilk* foi realizado para verificação da normalidade da distribuição dos dados. Quanto o pressuposto da normalidade dos dados foi atendido realizou-se análises paramétricas e quando não atendido realizou-se análises não paramétricas. A correlação de Pearson foi usada para mensurar a associação entre o MoCA score e o score-Z cognitivo global e também em sua alteração provinda do treinamento combinado. Além disso, também foram realizadas correlações entre os valores plasmáticos basais de BDNF pré-treinamento com a alteração do score-Z das funções executivas. O CCI foi utilizado para calcular a reprodutibilidade dos testes utilizados para avaliação da força muscular e adotou-se como boa reprodutibilidade um CCI $< 0,75$.

Para a comparação entre a variação entre os escores cognitivos pré e pós-intervenção dos grupos treinamento e controle, foi realizado o teste T-Student para amostras independentes admitindo um nível de significância de 5% (bilateral). Foi realizada uma ANOVA two-way (grupo x tempo) para comparação dos valores obtidos em ambos os grupos antes e após a intervenção nos parâmetros cardiometabólicos. Assumiu-se como diferença estatística valores de α menores que 0,05 e como tendência valores de 0,051 até 0,15. Quando encontradas diferenças entre as médias, usou-se o *post-hoc* de Tukey de modo à detectar onde estariam as diferenças.

Adicionalmente, realizou-se a análise do tamanho do efeito que possibilita uma simples identificação e interpretação geral da magnitude do efeito da intervenção em contextos práticos. Essa análise foi realizada comparando as alterações médias no score-Z cognitivo global entre os grupos através da equação: $Cohen's\ d = \frac{x^1 - x^2}{\sigma\ agrupado}$, onde x^1 e x^2 : média da alteração da função cognitiva no grupo treinamento e controle, respectivamente; σ : desvio-padrão agrupado das amostras (FRITZ; MORRIS; RICHLER, 2012). O intervalo de confiança do tamanho do efeito foi calculado pela equação: IC (95%) = $d \pm (1,96 * \sigma)$, sendo que o σ foi obtido previamente por outra equação proposta por Hedges e Olkin's (1985) baseada na distribuição d : $s^2d = \frac{n^1 - n^2}{n^1 n^2} + \frac{d^2}{2(n^1 + n^2)}$, onde s^2 : variância ou σ^2 , n^1 e n^2 : número de indivíduos do grupo treinamento e controle, respectivamente (FRITZ; MORRIS; RICHLER, 2012). Como classificação da

magnitude dos efeitos, usou-se critério estabelecido por Cohen (1988) para avaliação dos efeitos do treinamento de força em sujeitos destreinados, sendo admitido como efeito trivial: $d < 0,20$, efeito pequeno: $d = 0,20$ a $0,49$, efeito médio: $d = 0,50$ a $0,79$ e efeito grande: $d > 0,8$.

A tabulação dos dados, os cálculos referentes à estatística descritiva, a transformação em escore-Z e ao tamanho do efeito foram realizados no Microsoft Office Excel 2013 e o software SigmaPlot v.11.0 foi usado para a confecção dos gráficos e análises estatísticas inferenciais.

3. RESULTADOS

Trinta e um sujeitos foram incluídos nas análises finais, cujas características estão exibidas na tabela 3.

TABELA 3. Características iniciais dos voluntários que finalizaram o processo de treinamento. Dados expressos em média \pm DP ou em frequência relativa (% do total do grupo). Onde, TC: treinamento combinado, CONT: grupo controle, ARA: antagonista do receptor de angiotensina, ECA: enzima conversora de angiotensina e AINS: anti-inflamatórios não-esteróides.

Parâmetros	TC (n= 16)	CONT (n= 15)	<i>p value</i>
Idade (anos)	63.9 \pm 7.7	63.3 \pm 7.8	0.98
Sexo (H/M)	6/10	1/14	
Tempo de diagnóstico (anos)	11.3 \pm 7.7	14 \pm 10.1	0.50
<i>Menor que 5 anos</i>	13%	13%	
<i>6 à 10 anos</i>	25%	33%	
<i>11 à 15 anos</i>	25%	20%	
<i>Maior que 15 anos</i>	31%	33%	
Educação formal (anos)	9.4 \pm 4.7	8.9 \pm 5.1	0.53
Massa corpórea (kg)	72.3 \pm 11.3	75.3 \pm 17.5	0.57
IMC (kg·m ⁻²)	28.2 \pm 3.6	29.8 \pm 5.7	0.35
<i>Obesos (IMC>30)/ Sobrepeso (IMC 25-30)</i>	38 / 44%	46/ 40%	
Circunferência de cintura (cm)	93.2 \pm 9.8	93.6 \pm 11.4	0.93
Razão cintura/altura	0.6 \pm 0.05	0.62 \pm 0.06	0.59
Glicemia em Jejum (mg/dL)	143 \pm 36	139 \pm 38	0.57
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	127 \pm 14	132 \pm 18	0.35
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	70 \pm 7	71 \pm 9	0.61
Frequência cardíaca repouso (bpm)	70 \pm 9	72 \pm 12	0.45
HOMA-IR	3.8 \pm 2.9	5.1 \pm 3.6	0.34
Frutosamina (μ mol/l)	249 \pm 61	259 \pm 54	0.65
Colesterol Total (mg/dL)	189 \pm 42	191 \pm 40	0.89
LDL-c/ HDL-c (razão)	1.7 \pm 1.0	2.0 \pm 1.2	0.34
Triglicérides (mg/dL)	250 \pm 148	218 \pm 67	0.43
Teste de caminhada de 6-min (m)	527 \pm 88	516 \pm 80	0.73
MoCA score	20.3 \pm 5.4	21.8 \pm 3.9	0.7
<i>Déficit cognitivo severo (<18)</i>	25%	20%	
<i>Déficit cognitivo leve (19-25)</i>	44%	47%	
<i>Cognição preservada (>25)</i>	31%	33%	
Vivendo sozinho	31%	31%	

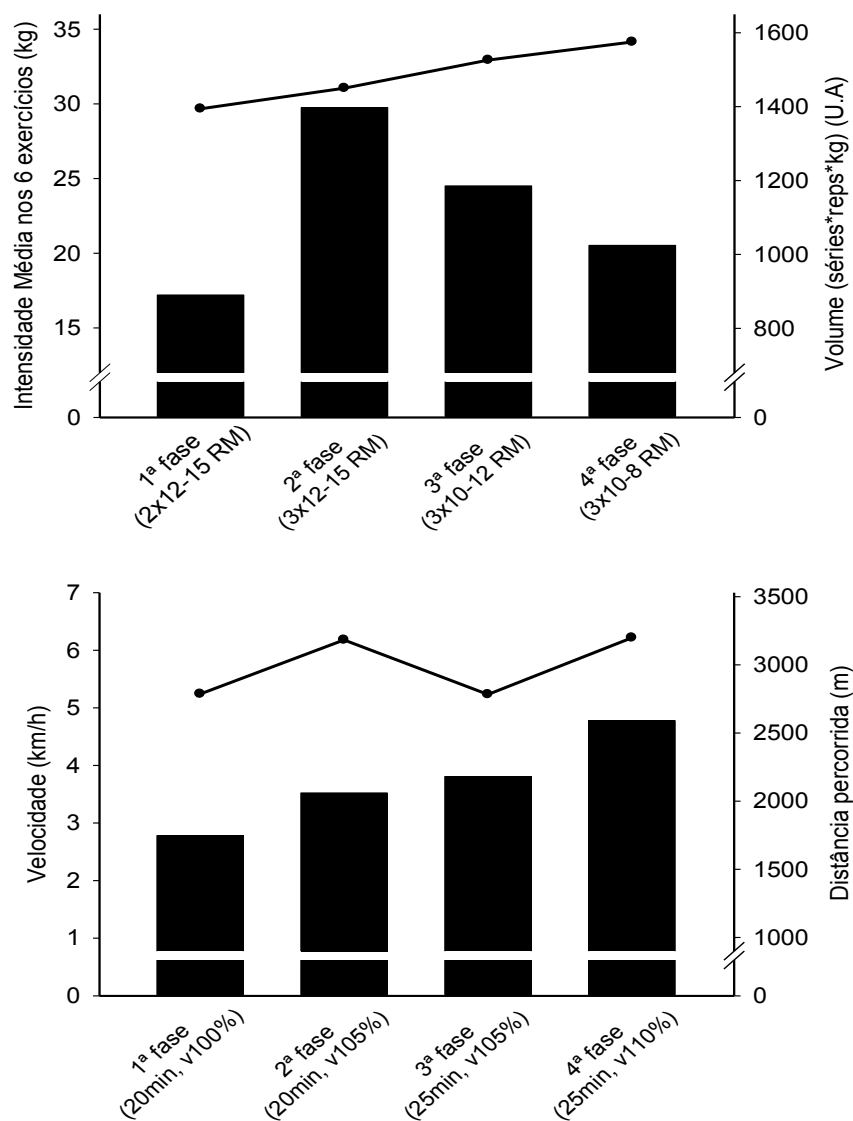
Consumo de álcool auto-relatado	12,5%	0%
Negros/ Pardos/ Caucasianos	19 / 43 / 38%	40 / 40 / 20%
Hipertensos (%)	71	89
Dislipidêmicos (%)	57	78
Número total de medicamentos	3.9 ± 1.8	4.1 ± 3.4
Insulina (%)	31 (5/16)	53 (8/15)
Biguanidas (%)	88 (14/16)	60 (9/15)
Sulfonilureias (%)	19 (3/16)	22 (2/15)
Tiazolidinedionas (%)	31 (5/16)	20 (3/15)
Beta-bloqueadores (%)	25 (4/16)	27 (4/15)
ARA (%)	19 (3/16)	40 (6/15)
Inibidores da ECA (%)	13 (2/16)	13 (2/15)
Diuréticos tiazídicos (%)	31 (5/16)	20 (3/15)
Bloqueadores canais de cálcio (%)	13 (2/16)	0 (0/15)
Estatinas (%)	44 (7/16)	60 (9/15)
Anti-depressivos (%)	31 (5/16)	20 (3/15)
AINSS (%)	25 (4/16)	20 (3/15)

Aderência e dados relativos ao processo de treinamento

Durante o período 8 semanas de treinamento foram realizadas 284 sessões de treinamento, correspondendo à 18 (± 3) sessões realizadas por voluntário, caracterizando uma adesão de 74% ($\pm 13\%$) às sessões de treinamento. A caracterização das cargas de treinamento do presente estudo ilustra os aumentos no volume e intensidade tanto do treinamento de força muscular (painel superior) quanto do treinamento aeróbico (painel inferior) (FIGURA 3). A intensidade do treinamento foi determinada à partir da média de peso utilizado nos 6 exercícios contidos no treinamento e o volume do treinamento foi calculado através do valor médio do número de séries, multiplicado pelo número de repetições e pela intensidade. Posteriormente foi realizada a média de 6 sessões de treinamento como correspondente a uma fase de treinamento (1ª fase: sessão 1 à 6ª, 2ª fase: sessão 7 à 12ª, 3ª fase: 13 à 18ª e 4ª fase: 19 à 24ª sessão de treinamento). A intensidade do treinamento aeróbico foi determinada à partir do tempo gasto para percorrer a distância em cada sessão de treinamento, resultando num valor de velocidade média. Como volume de treinamento foi considerada a distância total da sessão.

Tanto no TA quanto no TF foi possível observar aumentos progressivos tanto na intensidade e no volume do treinamento, sendo o pico de intensidade obtido na última fase do treinamento. A frequência cardíaca (FC) dos voluntários que não faziam uso de medicação beta-bloqueadora foi monitorada para se obter uma resposta adicional da demanda cardiovascular imposta pelo exercício aeróbico. A FC avaliada no décimo e vigésimo minuto da sessão de treinamento foi maior na fase final do treinamento (FIGURA 3). De modo semelhante à FC, os valores exibidos nas escalas perceptivas também foram maiores na última fase de treinamento se comparada as anteriores (FIGURA 3)

FIGURA 3. Cargas externas de treinamento realizadas pelo grupo TC. Painel superior: treinamento da força muscular e Painel inferior: treinamento aeróbico. Onde: RM: repetições máximas, v: velocidade percorrida no teste de caminhada de 6 minutos.



Parâmetros cardiometabólicos

A tabela 4 exibe os efeitos da intervenção nos parâmetros cardiometabólicos. Houve tendência de interação grupo-tempo na pressão arterial média ($p=0,09$), indicando redução de 8% no grupo TC. Houve efeito de tempo para o colesterol total, HDL e frutossamina, indicando que estes dois primeiros parâmetros reduziram e as concentrações de frutossamina aumentaram em comparação ao momento pré. Não foram observados efeitos nas concentrações plasmáticas de peso corporal, LDL, VLDL e leptina, por outro lado, as concentrações de resistina tenderam a ser menores no grupo TC ($p=0,08$).

Tabela 4: Efeitos de 8 semanas de treinamento combinado em parâmetros inflamatórios e metabólicos e cardiovasculares de diabéticos tipo 2. Onde, HOMA-IR: índice de sensibilidade à insulina, PAM: pressão arterial média, LDL-c: colesterol LDL, HDL-c: colesterol HDL e VLDL-c: colesterol VLDL e BDNF: *brain-derived neurothropic factor*. G: efeito de grupo, T: efeito de tempo; GxT: interação grupo x tempo. ns: $p>0,05$.

	TC (n=16)		CONT (n=15)		ANOVA two-way	
	Pré	Pós	Pré	Pós	F	p
Peso corporal (kg)	72,3 (11,3)	72,4 (11,0)	75,3 (17,5)	75,3 (17,4)	Ns	ns
Insulina de jejum (uI/L)	10,8 (6,0)	9,9 (4,0)	14,8 (6,7)	18,8 (8,9)	4,6 GxT	,04
Glicemia de jejum (mg/dl)	143 (36)	144 (57)	133 (42)	124 (45)	Ns	ns
HOMA-IR	3,8 (2,8)	3,4 (2,4)	5,1 (3,6)	5,9 (4,4)	3,0 GxT	,09
Frutossamina (mmol/ml)	250 (61)	267 (56)	259 (154)	277 (59)	7,4 for T	,01
PAM (mmHg)	89 (7,9)	82 (9,8)	89 (10,2)	88 (11,0)	3,1 GxT	,09
Frequência cardíaca (bpm)	70 (9)	69 (12)	73 (12)	71 (8)	Ns	ns
Triglicerídes (mg/dl)	250 (148)	219 (65)	220 (68)	221 (105)	Ns	ns
Colesterol total (mg/dl)	189 (42)	154 (26)	191 (40)	165 (46)	10,1 for T	,004
LDL-c (mg/dl)	89 (41)	90 (27)	101 (52)	94 (45)	Ns	ns
HDL-c (mg/dl)	43 (12)	41 (8)	55 (12)	48 (14)	10,0 for T	,004
VLDL-c (mg/dl)	50 (30)	44 (13)	44 (14)	44 (21)	Ns	ns
Leptina (pg/ml)	50 (30)	44 (13)	44 (14)	44 (21)	Ns	ns
Resistina (pg/ml)	726 (250)	663 (179)	837 (287)	907 (319)	3,2 GxT	,08
BDNF(pg/ml)	179 (88)	143 (79)	161 (77)	150 (70)	Ns	ns

Em uma análise geral dos parâmetros cardiometabólicos, o grupo que realizou as oito semanas de treinamento combinado apresentou redução das concentrações plasmáticas de insulina e tendência de redução da pressão arterial média, do índice HOMA-IR de resistência à insulina e também das

concentrações plasmáticas de resistina, embora não tenha sido observadas alterações no peso corporal. Além disso, as concentrações de colesterol total e HDL apresentaram reduções em ambos os grupos. Esses achados podem ser justificados pelo fato de que 57% do grupo treinamento e 78% do grupo controle eram tratados com estatinas, medicação que reduz o colesterol total e aumenta o HDL, embora tenham sido observadas reduções neste.

Desempenho físico

O efeito do treinamento foi confirmado pelas medidas de desempenho físico (TABELA 5), sendo observados aumento no desempenho no Teste de caminhada de 6 minutos (+6%), Teste de sentar-e-levantar (19%) e no teste de flexão de cotovelos (26%). Ademais, observamos que todos os sujeitos alocados no grupo TC melhoraram o desempenho em ambos testes de força.

Função cognitiva

Os escores brutos obtidos nos testes estão expressos na tabela 6. A análise de variância do desempenho nos testes levando em consideração os fatores grupo (TC e CONT) e tempo (pré vs. pós) não mostrou resultado em nenhuma das variáveis avaliadas, possivelmente em virtude da grande variabilidade dos resultados (20-50%). Com o intuito de propiciar uma interpretação mais ampla acerca dos efeitos do treinamento combinado nas funções cognitivas, optamos por analisá-las de modo combinado através de transformação dos dados em escores-Z. Este procedimento permitiu combinar vários parâmetros de diferentes instrumentos em uma análise global dos sub-domínios do funcionamento cognitivo. Esta análise tem sido utilizada em diversos estudos longitudinais que avaliam aspectos cognitivos (KNECHT *et al.*, 2009; VAUGHAN *et al.*, 2014; SINK *et al.*, 2015 e ESPELAND *et al.*, 2017; CALLISAYA *et al.*, 2017). Esse procedimento permite a comparação entre o desempenho individual em diferentes testes através da transformação dos dados brutos em dados referentes à variação do desempenho entre o desempenho pós-intervenção subtraído pelo desempenho pré-intervenção cujos valores positivos indicam efeito favorável ao grupo treinamento e valores negativos efeito favorável ao grupo controle. Esta proposta parece ser condizente para a avaliação das funções executivas uma vez que o escore Z-global no momento pré-intervenção

se correlacionou ($r = 0,51$; $r^2 = 0,26$; $p < 0,001$) ao desempenho obtido no MoCA, instrumento utilizado para rastreio cognitivo (FIGURA 5, painel A).

TABELA 5. Efeitos de 8 semanas de TC no desempenho físico de diabéticos tipo 2. TC6: teste de caminhada de seis minutos, SL: teste de sentar e levantar, FC: teste de flexão de cotovelos, G: efeito de grupo, T: efeito de tempo; GxT: interação grupo x tempo. *ns*: $p > 0,05$.

	TC (n=16)		CONT (n=15)		ANOVA two-way	
	Pós	Pré	Pós	Pós	F	P
TC6 (m)	532 (94)	567 (100)	501 (88)	497 (80)	4.6 (GxT)	.04
SL (reps/30seg)	13,4 (5,6)	16,5 (3,8)	12,5 (3,2)	13,3 (6,1)	7.1 (GxT)	.01
FC (reps/30seg)	13,9 (4,9)	18,7 (4,7)	15,3 (4,8)	17,1 (4,3)	5.4 (GxT)	.03

Tabela 6: Efeitos de 8 semanas de treinamento combinado nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2. G: efeito de grupo, T: efeito de tempo; GxT: interação grupo x tempo.

Instrumento	TC (n=16)		CONT (n=15)		ANOVA two-way	
	Pós	Pré	Pós	Pós	F	p
Figura complexa Taylor's mod. - cópia	20,0 (6,6)	20,9 (6,5)	21,6 (4,3)	21,4 (4,0)	<i>Ns</i>	<i>ns</i>
5 min (memória curto-prazo)	14,8 (7,6)	16,1 (7,7)	16,0 (3,2)	17,0 (6,1)	<i>Ns</i>	<i>ns</i>
30 min (memória longo-prazo)	13,8 (6,9)	15,7 (8,4)	14,2 (4,7)	16,0 (6,1)	8.22 (T)	.008
Trail Making Test - parte A (s)	99,5 (50,0)	77 (35,7)	78,8 (31,8)	73,7 (36,8)	12.8 (T)	.002
parte B (s)	200 (86,4)	142 (51)	133 (36)	122 (47)	4.6 (T)	.047
Fluência verbal - categoria 1	13,5 (4,0)	13,7 (3,1)	14,9 (3,3)	15,5 (5,4)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
categoria 2	12,1 (4,1)	12,4 (3,6)	13,8 (3,3)	13,9 (2,9)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Alternada	12,8 (4,5)	12,7 (3,7)	15,2 (4,3)	15,7 (4,1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Digit Symbol Substitution – acertos	16,8 (10,9)	18,1 (11,5)	17,2 (9,9)	18,2 (10,4)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Erros	1,3 (1,3)	0,9 (1,1)	1,2 (1,5)	0,9 (1,2)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Span Digit Test - direto – sequências	8,1 (2,6)	8,8 (2,5)	8,5 (3,0)	8,3 (2,1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Span máx.	5,6 (1,6)	6,1 (1,6)	5,4 (1,6)	5,9 (1,1)	4.03 (T)	.058
inverso – sequências	3,9 (1,5)	4,6 (1,5)	5,4 (1,8)	5,3 (1,9)	5.02 (G)	.034
Span máx.	3,1 (0,9)	3,9 (0,8)	3,8 (1,2)	4,1 (1,2)	8(G);7(T)	.009
Stroop Color Test – congruente (s)	49 (20,5)	38 (16,4)	59 (52,6)	37 (32,1)	12.2 (T)	.003
congruente (erros)	3,3 (6,4)	0,2 (0,4)	1,6 (4,3)	1,3 (3,2)	<i>ns</i>	<i>ns</i>
incongruente (s)	68,8 (23,6)	50 (12,7)	76,1 (36,1)	58,8 (26)	20.9 (T)	.001
incongruente (erros)	5,4 (7,8)	1,8 (3,4)	2,4 (3,2)	2,6 (5,6)	<i>ns</i>	<i>ns</i>

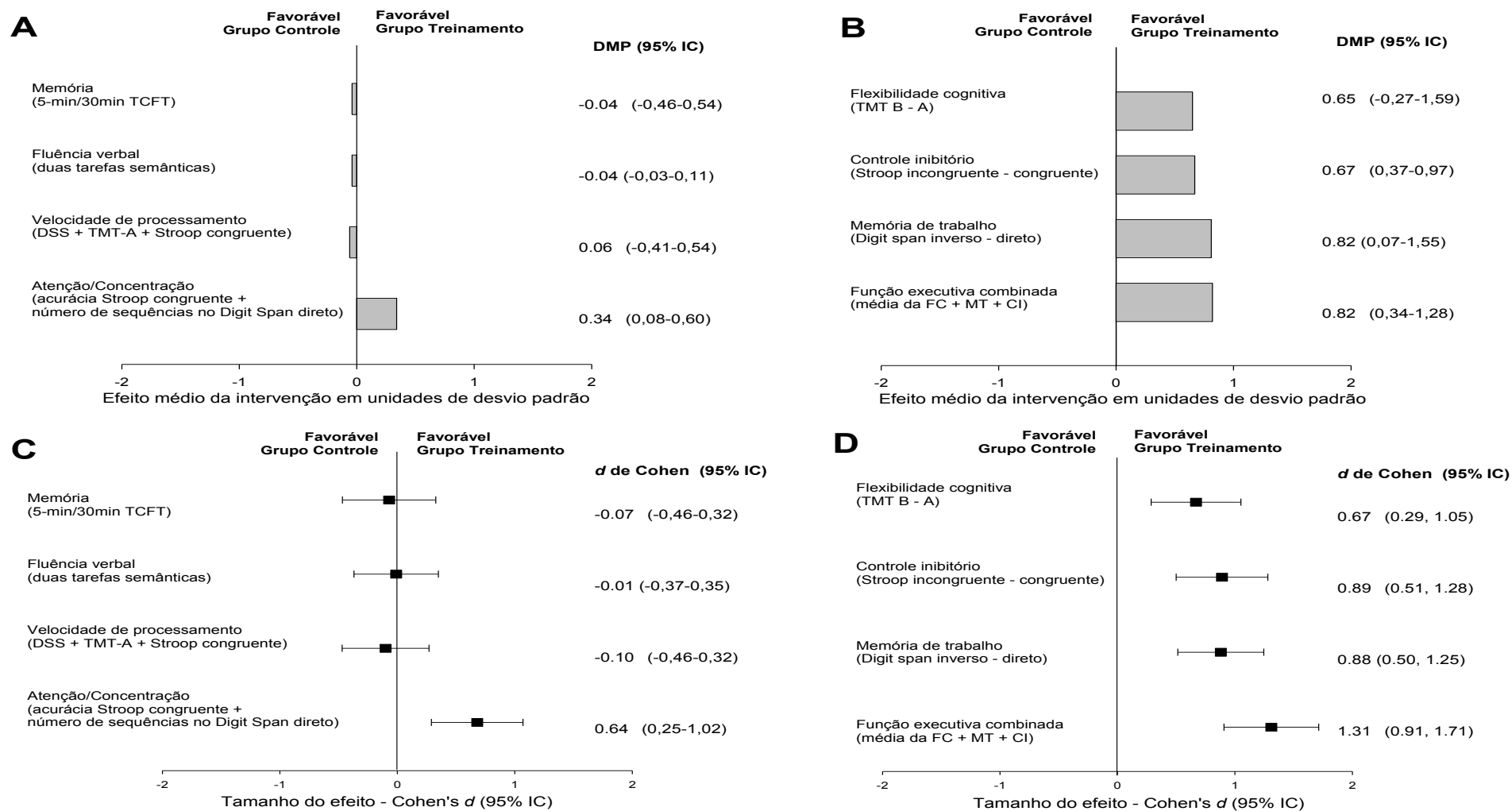
A figura 4 (painéis A e B) ilustra os efeitos da intervenção nos diferentes domínios cognitivos. Das funções executivas avaliadas, a variação nos escores de memória de trabalho ($t_{1,26} = 2,27$; $p=0,03$) e controle inibitório ($t_{1,27} = 2,26$; $p=0,03$) foram maiores no grupo TC. A flexibilidade cognitiva ($t_{1,20} = 1,48$; $p=0,15$) e a atenção e concentração ($t_{1,29} = 1,86$; $p=0,07$) apresentaram tendência em ser maiores no grupo TC. Além disso, o escore combinado de função executiva também melhorou no grupo TC ($t_{1,29} = 3,57$; $p<0,001$).

Não houve alterações significativas nos escores combinados de memória ($t_{1,25} = 0,18$; $p=0,86$), fluência verbal ($t_{1,30} = 1,15$; $p=0,25$) e velocidade de processamento ($t_{1,30} = 0,28$; $p=0,77$), assim como nenhuma variável apresentou efeito favorável ao grupo controle.

Com o objetivo de obter a relevância clínica para os achados, realizamos o cálculo do tamanho do efeito (Figura 4, painéis C e D) através da proposta de Cohen conforme descrito em Fritz, Morris e Richler (2012). Para as variáveis nas quais foram observadas tendências encontrou-se tamanho do efeito moderado ($d = 0,64$ e $d = 0,67$ para atenção/concentração e flexibilidade cognitiva, respectivamente), para a memória de trabalho ($d = 0,88$) e o controle inibitório ($d = 0,87$) houve efeito grande e para a função cognitiva combinada ($d = 1,31$) houve efeito muito grande. A análise do tamanho do efeito nestas variáveis nos permite inferir que, do ponto de vista clínico, o treinamento combinado pode trazer importantes modificações nestes domínios cognitivos nos indivíduos diabéticos, podendo se traduzir em melhorias na sua cognição.

Adicionalmente, nós observamos que as alterações induzidas pelo treinamento combinado na função cognitiva global (escore-Z composto pelo desempenho nos seis testes cognitivos aplicados mostraram-se inversamente associados ($r = 0,38$; $F = 4,8$; $p < 0,05$) ao escore obtido no MoCA, onde menores valores obtidos numa análise integrada dos parâmetros de todos os testes cognitivos coexistiram à maiores alterações nas funções cognitivas (FIGURA 5, painel B). Esses achados evidenciam que diabéticos tipo 2 inativos fisicamente que apresentem menores níveis cognitivos gerais parecem obter os maiores benefícios com a prática do treinamento combinado.

FIGURA 4. Efeitos de 8 semanas de treinamento combinado nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2. TCFT: *Taylor complex figure test*; TMT: *Trail making test*; DSS: *Digit symbol substitution*. DMP: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança. A: efeito do treinamento combinado na memória, fluência verbal, velocidade de processamento e atenção/concentração, B: efeito do treinamento combinado na flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, controle inibitório e na combinação das funções executivas, C: tamanho do efeito das médias obtidas no gráfico A, D: tamanho do efeito das médias obtidas no gráfico B.



Relação entre o BDNF e as funções executivas

As concentrações plasmáticas basais de BDNF não apresentaram alteração em nenhum dos grupos quando comparado o momento pós-treinamento ao pré-treinamento (TABELA 4). Interessantemente, ao correlacionar as concentrações plasmáticas basais de BDNF pré-treinamento com a as alterações induzidas pelo treinamento nas funções executivas (FIGURA 5, painel C) observamos uma correlação entre estas variáveis ($r = 0,61$; $r^2 = 0,38$; $p < 0,01$). Assim, é plausível inferir que sujeitos com maiores concentrações basais de BDNF previamente ao treinamento físico parecem apresentar maiores melhorias do funcionamento executivo em resposta ao treinamento combinado.

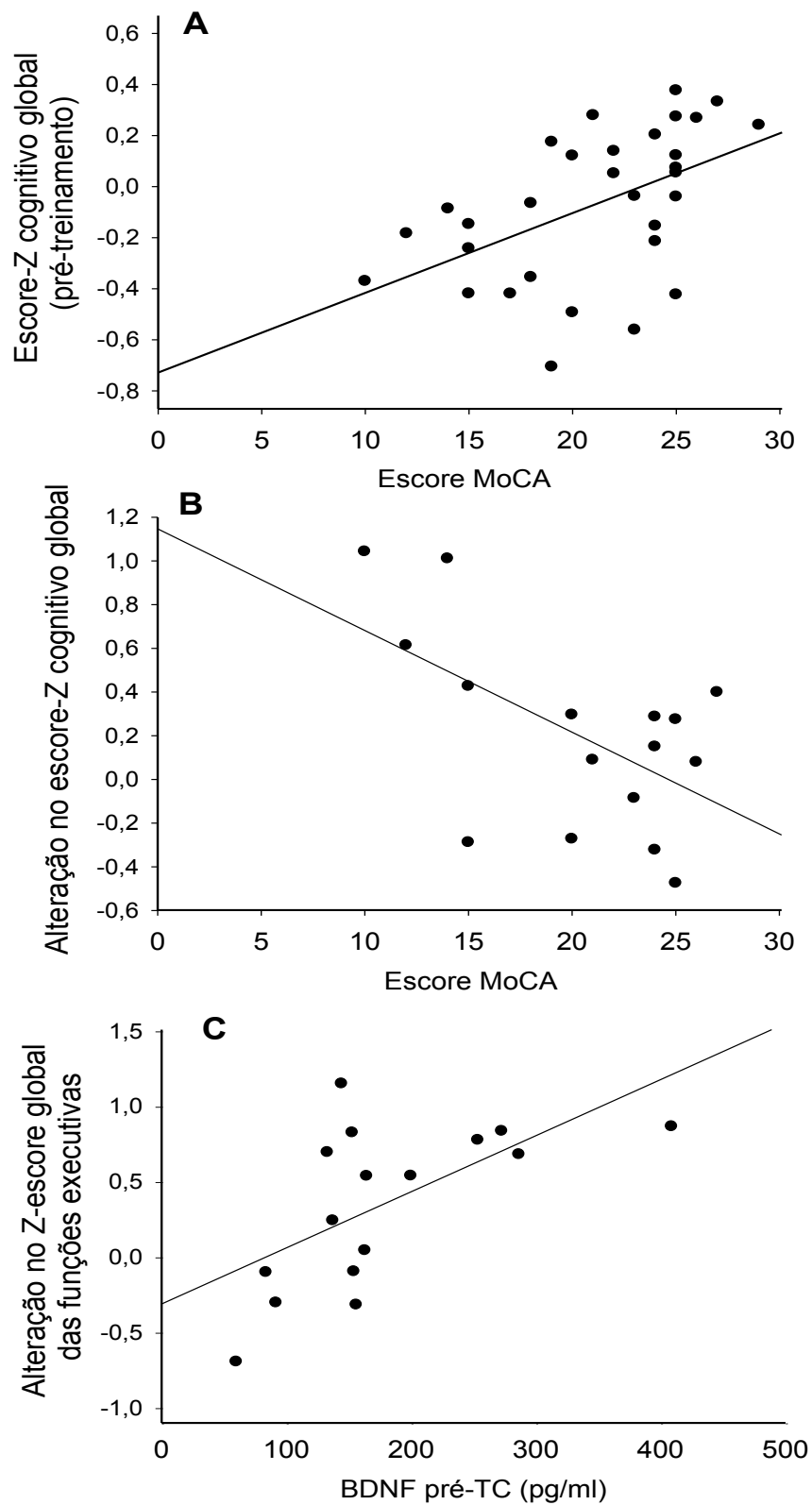


FIGURA 5. Associações entre as alterações nos escores cognitivos (A) Associação entre a função cognitiva global (escore-Z) e o escore MoCA (B) Associação entre a alteração da função cognitiva global (escore-Z) e o escore MoCA. (C) Associação entre a alteração da função executiva e as concentrações basais de BDNF.

4. DISCUSSÃO

No presente estudo foi mostrado que o treinamento combinado é uma estratégia eficaz em promover o aprimoramento cognitivo de diabéticos tipo 2, sendo os principais efeitos observados nas funções executivas e na atenção e concentração. Admitindo que o DM2 é uma doença heterogênea em relação à sua etiologia e seus comprometimentos orgânicos (AHLQVIST *et al.*, 2018), decidimos não utilizar uma lista muito extensa de critérios de inclusão e exclusão no presente estudo (*e.g.*: uso de medicação beta-bloqueadora, anti-depressivos, insulina e também a admissão de sujeitos tanto com cognição normal quanto com déficit cognitivo leve e demência) o que conferiu, em nossa concepção, grande validade ecológica e posterior reprodutibilidade dos resultados obtidos. Nossos resultados confirmam os achados de outras investigações que demonstram o efeito benéfico do exercício físico em domínios específicos da cognição de idosos sem indícios (CASSILHAS *et al.*, 2007; PREDOVAN *et al.*, 2012; FORTE *et al.*, 2013; NOUCHI *et al.*, 2014; VAUGHAN *et al.*, 2014; ESPELAND *et al.*, 2017) e com comprometimento cognitivo leve (BAKER *et al.*, 2010a; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et al.*, 2012) e também de adultos e idosos diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012; CALLISAYA *et al.*, 2017). Estes efeitos podem ter sido mediados pelo restabelecimento de parâmetros metabólicos e cardiovasculares, evidenciada por redução da concentração plasmática basal de insulina e tendência de redução nas concentrações plasmáticas de resistina, na pressão arterial e melhoria da resistência à insulina.

A respeito da ampliação dos domínios contidos dentro das funções cognitivas, nós buscamos estruturar os resultados da literatura em acordo com a proposta utilizada no presente estudo que segue a orientação do *Compendium of Neuropsychological Tests* (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006), conforme proposição constante na seção “Métodos – Testes cognitivos” da presente dissertação, admitindo que as funções cognitivas estariam resumidas em 5 constructos (memória visuo-espacial, velocidade de processamento, fluência verbal, atenção/concentração e funções executivas e suas componentes). Com o objetivo de aproximar os resultados do presente estudo à literatura, adotamos

o modelo de funções executivas proposto por Diamond (2013). Neste, as funções executivas são compostas por três sub-conteúdos centrais: controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, que por vezes podem estar interrelacionados dentro de uma determinada tarefa. Além disso, foi criado um escore-Z global para as funções executivas como uma proposta de análise combinada dos três subcomponentes (memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva).

Controle inibitório

No presente estudo, o treinamento combinado promoveu grande magnitude de melhora do controle inibitório ($d = 0,89$), achado que está alinhado com a presente literatura acerca do treinamento físico (BAKER *et al.*, 2010a; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NOUCHI *et al.*, 2014). Os efeitos dos diferentes tipos de treinamento físico no controle inibitório ainda apresentam resultados controversos, sendo que intervenções com o TA (BAKER *et al.*, 2010a; NAGAMATSU *et al.*, 2012) e com o TF (LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et al.*, 2012) mostram resultados controversos. Idosos sem comprometimento cognitivo demonstraram melhorar o escore de interferência *Stroop*, calculado pela diferença entre o tempo para a realização da parte incongruente subtraído do tempo para a realização da parte congruente. Estes incrementos foram observados em grupos que realizaram uma ou duas sessões de TF semanais por 1 ano (LIU-AMBROSE *et al.*, 2010). Em contrapartida, em idosos com comprometimento cognitivo leve apenas o TF melhorou o escore de interferência *Stroop* em comparação à uma intervenção controle (exercícios de alongamento e equilíbrio), entretanto o treinamento aeróbico não apresentou alterações significativas (NAGAMATSU *et al.*, 2012). Em contrapartida, o tempo de latência entre o aparecimento do estímulo incongruente no *Stroop Color – part II* reduziu no grupo que realizou o TA (BAKER *et al.*, 2010a) sugerindo que o aumento da frequência de treinamento semanal (4 vs. 2) em seis meses de treinamento combinado parecem melhorar o controle inibitório.

Um tanto paradoxal é a carência de intervenções observadas na literatura que utilizaram o treinamento combinado, sugestão de treinamento sugerida por ser a que mais promoveria efeitos benéficos à cognição de idosos (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Ao nosso conhecimento, apenas o ensaio clínico randomizado e controlado de Nouchi *et al.* (2014) submeteu orientais sem comprometimentos cognitivos, mais de 60 anos de idade à quatro semanas de TC. Este protocolo de TC foi realizado em três sessões semanais e composto por duas séries (30 segundos em cada exercício) realizadas em 12 exercícios em formato de circuito, com atividades aeróbicas nos intervalos (30 segundos entre o término de um exercício e o início de outro) nas quais deviam ser mantidos de 60 à 80% da frequência cardíaca máxima. A duração total do treinamento foi de 24 minutos acrescidos de 6 minutos de exercícios de alongamentos gerais. Na análise das variações promovidas pela intervenção nos escores cognitivos (deltas: pós – pré) os autores mostram que o TC, ainda que realizado por apenas quatro semanas, melhorou as medidas de desempenho no *Stroop Color Test – incongruent*, com tamanho do efeito médio ($d = 0,66$).

Um outro estudo que analisou o efeito de um treinamento multicomponente (exercícios de cunho aeróbico, força muscular, coordenativo e equilíbrio) encontrou após análise de mediação que este tipo de treinamento afeta diretamente a capacidade inibitória (FORTE *et al.*, 2013). Somado à isso, os autores também encontraram que os ganhos de força muscular no teste de 1-RM parece mediar os efeitos do TF no controle inibitório.

Memória de trabalho

No presente estudo, o TC induziu melhorias nos escores de memória de trabalho. Em sujeitos sem disfunções cognitivas (LIU-AMBROSE *et al.*, 2010) 52 semanas de TF não promoveram melhorias nos escores de interferência da memória de trabalho (*Digit Span forward – backward*). Em sujeitos com comprometimento cognitivo leve, tanto o TA quanto o TF não melhoraram a memória de trabalho se comparados à alongamentos e exercícios de equilíbrio quando realizados por 24 semanas (NAGAMATSU *et al.*, 2012). Sujeitos

brasileiros sem indícios de demências também não apresentaram melhoria da memória de trabalho após 24 semanas de treinamento de força (CASSILHAS *et al.*, 2007). O treinamento combinado também não alterou o *Digit Span – backward* ($d = 0,06$) (NOUCHI, *et al.*, 2014). Por outro lado, quando realizado o teste de memória de trabalho Cubos de Corsi (paradigma visuo-espacial), no qual uma sequência é realizada pelo avaliador com um cubo de madeira e o avaliado deve repetí-la de modo inverso, houve melhoria do desempenho tanto no grupo que realizou o TF em alta intensidade quanto o que realizou em intensidade moderada. Concluiu-se, portanto, que o treinamento de força pode melhorar a memória de trabalho de um modo seletivo (CASSILHAS *et al.*, 2007).

No presente estudo o treinamento combinado aumentou a memória de trabalho, com grande magnitude de efeito ($d = 0,88$). Esses achados são contrários aos relatados na literatura (CASSILHAS *et al.*, 2007; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et al.*, 2012; NOUCHI, *et al.*, 2014). Acreditamos que esta discrepância de resultados deve-se ao fato que a amostra do presente estudo apresenta menor nível de escolaridade bem como menores escores cognitivos se comparada aos demais estudos aqui citados. Possivelmente, amostra do presente estudo, comparada àquelas dos estudos citados, pode ter um grau mais elevado de comprometimento cognitivo, o que pode ter possibilitado ao exercício físico a promoção de maior efeito benéfico sobre a memória de trabalho.

Flexibilidade cognitiva

Na presente investigação nós encontramos tendência de aumento do desempenho (z-escore, TC: $0,26 \pm 1,10$ vs. CONTROLE: $0,39 \pm 0,70$; $p = 0,15$) no *Trail Making Test*, avaliado pelo escore de interferência (TMT B – TMT A) que indica melhora da flexibilidade cognitiva. Entretanto, a análise de tamanho do efeito, que nos permite uma interpretação acerca da significância clínica desta variável, demonstrou efeito de magnitude média ($d = 0,67$). Uma possível justificativa para o fato de não termos encontrado diferença significativa no TMT é que o instrumento utilizado parece ter apresentado um grau de dificuldade elevado para alguns participantes, considerando quatro e seis sujeitos não

conseguiram realizar a tarefa nos grupos treinamento e controle, representando 25% e 40% do total do grupo. Adicionalmente, para os sujeitos que não foram capazes de executar o *Trail Making test – part B*, realizamos o teste de fluência verbal para testar o paradigma da flexibilidade cognitiva. Neste, o sujeito deveria falar de modo alternado o nome de uma fruta e um animal e não foi verificada diferença na alteração proporcionada pelas diferentes condições (treinamento ou controle) entre os grupos (z-escore, TC: $0,04 \pm 1,00$ vs. CONTROLE: $0,12 \pm 0,58$; $p= 0,89$).

Idosos com (BAKER *et al.*, 2010a) e sem comprometimento cognitivo leve (VAUGHAN *et al.*, 2014) apresentaram melhoria da flexibilidade cognitiva após a realização do treinamento aeróbico. O treinamento aeróbico aumentou o desempenho (reduziu o tempo) no *Trail Making Test – part B* quando comparado ao momento pré-treinamento, sendo que este efeito não foi observado no grupo controle (BAKER *et al.*, 2010a). Um outro estudo que realizou um protocolo de 16 semanas de treinamento treinamento multicomponente em duas sessões semanais, composto por exercícios aeróbicos acrescidos de exercícios de força muscular, coordenação, equilíbrio e agilidade mostrou melhoria do desempenho no grupo treinamento através da diferença média padronizada, análise semelhante a usada no presente trabalho (VAUGHAN *et al.*, 2014).

Um outro estudo, que testou o paradigma da flexibilidade cognitiva através de uma adaptação do *Stroop Color test* na qual realizou-se estímulos mistos (congruentes e incongruentes), o grupo que realizou um protocolo de 12 semanas de exercício aeróbicos (caminhada e dança) realizados com volume progressivo melhorou o tempo para a realização desta tarefa e apresentou menor número de erros após o treinamento (PREDOVAN *et al.*, 2012), evidenciando o efeito do exercício na melhoria da flexibilidade cognitiva de idosos. Entretanto, uma limitação deste estudo é a ausência de informações que garantam a reprodutibilidade dos achados, uma vez que não foram mencionados os componentes da carga de treinamento utilizados (intensidade, duração, volume e densidade). O que permite inferir que o exercício físico apresenta efeito benéfico à flexibilidade cognitiva de idosos.

Funções executivas e saúde geral

As funções executivas (FE) estão associadas à diversos parâmetros de saúde geral de idosos com (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000; FEIL; ZHU; SULTZER, 2012) ou sem DM2 (HALL; ELIAS; CROSSLEY, 2006; JOHNSON, LUI; YAFFE, 2007; ROSADO-ARTALEJO *et al.*, 2017). As FE parecem influenciar a relação sócio-cognitiva individual mais que as funções cognitivas gerais, sendo preditoras de tendências ao comportamento saudável em adultos e idosos (HALL; ELIAS; CROSSLEY, 2006). É relatado na literatura que o número de erros na tarefa *Stroop Color*, um dos instrumentos de avaliação de um subcomponente das funções executivas, o controle inibitório, associaram-se positivamente com o comportamento de risco para a saúde (fumo, consumo de álcool e dificuldades no sono), sendo os achados justificados pela relação entre o controle inibitório e a capacidade de auto-controle ou auto-regulação (HALL; ELIAS; CROSSLEY, 2006). As funções executivas também parecem ser importantes para a execução autônoma das atividades de vida diária. Em uma coorte longitudinal foi mostrado que mulheres com menor desempenho no “*TMT - part B*” apresentaram maior dependência na execução de atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida diária e este menor desempenho se manteve em reavaliação após seis anos (JOHNSON; LUI; YAFFE, 2007). Neste estudo (JOHNSON; LUI; YAFFE, 2007) também foi demonstrado que mulheres com pior função executiva apresentaram cerca de 1,5 vezes maior risco de mortalidade quando comparadas as de função cognitiva normal. Entretanto, esta associação não foi observada para o mini-exame do estado mental, instrumento para rastrear o funcionamento cognitivo geral, denotando, com isso, que as funções executivas representariam maior relevância como indutora ao aumento do risco de mortalidade se comparada ao rastreio cognitivo geral. Este achado também foi demonstrado em idosos de ambos os sexos que foram submetidos à testes de funções executivas e tiveram acessadas suas condições de saúde (morte, hospitalização, fragilidade, perda de funcionalidade) (ROSADO-ARTALEJO *et al.*, 2017). Quando divididos em quintis, no prolongamento do estudo, o quintil de menor desempenho apresentou maior risco para as

condições de saúde, excetuando-se hospitalizações. Além disso, também foi mostrado que as disfunções executivas são boas preditoras da fragilidade e também estão associados ao risco de perda de funcionalidade (ROSADO-ARTALEJO *et al.*, 2017). Em sujeitos diabéticos tipo 2, as funções cognitivas são admitidas como um importante fator relacionado ao envolvimento em atividades de auto-cuidado relacionado ao controle do diabetes em adultos e idosos (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000; FEIL; ZHU; SULTZER, 2012). Dentre estas atividades de auto-cuidado se destacam a prática de exercícios físicos e a dieta alimentar que representam as principais estratégias para o tratamento não farmacológico da doença e estão, de modo notável, menos presentes nos sujeitos com maior comprometimento cognitivo (FEIL; ZHU; SULTZER, 2012). Além disso, o auto-monitoramento da doença (auto-administração da medicação e análises de glicemia capilar ou urina) estava menos presente no grupo classificado como déficit cognitivo leve (<23 no *Mini-mental State Examination*) quando comparado aos sujeitos com cognição normal. Em adição, o baixo escore cognitivo também foi associado à redução da habilidade de realização de tarefas do dia-a-dia, ao aumento da frequência de consultas ao clínico e ao aumento da necessidade de assistência no cuidado pessoal de idosos diabéticos (SINCLAIR; GIRLING; BAYER, 2000). Deste modo, considerando que as funções cognitivas influenciem hábitos pessoais de risco à saúde e relacionados ao controle de uma doença crônica, é possível especular que ações terapêuticas que proporcionem melhoria das funções cognitivas, como o treinamento combinado utilizado no presente estudo, podem ser benéficas ao controle da doença e à aspectos relacionados à vida de um modo geral ao promover maior autonomia, melhores escolhas de saúde, menores propensões ao surgimento de outras doenças psicológicas associadas e um melhor manejo da doença pelo paciente diabético.

Atenção e concentração

No presente estudo, oito semanas de TC melhoraram à atenção e concentração de diabéticos tipo 2. Tem sido mostrado que o treinamento de força, realizado em moderada ou alta intensidade, melhorou os escores de

atenção/concentração, quando avaliado pelo *Digit Span – forward* (CASSILHAS *et al.*, 2007). Resultados similares também são relatados para o treinamento combinado, sendo que Nouchi *et al.* (2014) encontraram melhoria de grande magnitude no *Stroop Color Test - part II* ($d = 1,03$) embora não tenham encontrado alterações no *Digit Span – forward* na análise dos deltas. Um outro estudo que analisou o treinamento multimodal (treinamento combinado acrescido de treinamento de agilidade, equilíbrio e flexibilidade), também relata melhorias de grande magnitude ($d = 0,97$) numa versão para idosos do *Stroop Color Test - part II* (VAUGHAN *et al.*, 2014). Ambos estudos foram realizados com sujeitos que não apresentavam indícios de déficit cognitivo leve ou demência. Já o presente estudo demonstrou efeito de magnitude média do TC na atenção/concentração ($d = 0,64$) concordando com os achados descritos na literatura, evidenciando o papel desta configuração de exercício físico (combinação do treinamento aeróbico e de força muscular) em promover benefícios na habilidade de atenção e concentração de uma amostra heterogênea de adultos e idosos diabéticos tipo 2.

Memória visuo-espacial

Na presente investigação não foram observadas alterações nos escores de memória visuo-espacial de curto e longo-prazo. É relatado que brasileiros submetidos à dezesseis semanas de treinamento de força, independente da intensidade do treinamento, melhoraram os escores de memória visuo-espacial quando avaliado pelo instrumento *Rey's complex figure test* (CASSILHAS *et al.*, 2007). No presente estudo após as oito semanas de treinamento combinado 23% dos participantes obtiveram desempenho máximo (*i.e* efeito teto) no *Taylor's complex figure test simplified test*. Este instrumento, por se tratar da versão simplificada do *Taylor's complex figure test*, apresenta menor grau de complexidade que o utilizado no estudo de Cassilhas *et al.* (2007). Aumentos seletivos do hipocampo anterior direito e esquerdo têm sido relacionados a aumentos nas concentrações basais de BDNF e ao desempenho em uma tarefa que envolve memória espacial após um ano de treinamento aeróbico (ERICKSON *et al.*, 2011). Considerando que em nosso estudo não houve

alteração das concentrações plasmáticas basais de BDNF, estes fatos podem ajudar a explicar, a ausência de alterações nos escores de memória visuo-espacial de curto e longo-prazo. Entretanto, cabe salientar que, em função da existência de resultados contraditórios, os efeitos do exercício físico na memória visuo-espacial de curto e longo-prazo ainda necessitam ser mais investigados.

Velocidade de processamento

Na presente investigação, baseado na proposta contida em PALTA *et al.* (2014), nós realizamos uma análise integrada de três testes para o paradigma da velocidade de processamento, uma análise até então ainda não apresentada por estudos que envolveram o treinamento físico de idosos, e não encontramos efeitos significativos da intervenção na velocidade de processamento. Há de se destacar que ao comparar os valores pré-intervenção da presente amostra aos valores pré-intervenção da investigação de Nouchi *et al.* (2014) que encontrou aumentos no desempenho do *Digit Symbol Substitution Test*, nós observamos que a amostra deste estudo apresentou pior desempenho (aproximadamente 17 acertos para 90 segundos vs. 35 acertos para 120 segundos).

Sujeitos de 58 à 83 anos, de ambos os sexos, com déficit cognitivo leve melhoraram seu desempenho no *Digit Symbol Substitution Test* velocidade de processamento após seis meses de treinamento aeróbico, sendo que a magnitude dos efeitos nas mulheres foi maior que nos homens (BAKER *et al.*, 2010a). Em contrapartida, sujeitos com mais de 55 anos submetidos à seis meses de treinamento de força, em alta intensidade, não mostraram alterações no *Digit Symbol Substitution Test* (MAVROS *et al.*, 2016). Doze semanas de treinamento aeróbico não promoveram alterações no desempenho do *Stroop Color part I* (PREDOVAN *et al.*, 2012). Ao comparar 3 diferentes intervenções (treinamento de força, treinamento aeróbico, treinamento postural e de equilíbrio) e um grupo que não sofreu intervenção por parte dos pesquisadores, não foram encontradas alterações em nenhum dos grupos para o *Trail Making Test - part A* (IULIANO *et al.*, 2015). Já com relação à combinação do TA ao TF, quatro semanas de treinamento promoveram melhoria de grande magnitude no *Digit*

Symbol Substitution Test ($d = 0,97$) embora não tenham sido encontradas alterações no *Stroop color part I* ($d = 0,18$) (NOUCHI *et al.*, 2014). Estes resultados demonstram que as melhorias induzidas pelo treinamento podem ser teste-específicas. Duas intervenções que testaram o *Digit Symbol Substitution Test* apresentaram melhoria significativa no desempenho, enquanto uma outra intervenção não mostrou alterações (MAVROS *et al.*, 2016) e as que testaram o *Stroop color part I* e o *Trail Making Test - part A* não encontraram efeitos.

Fluência verbal

No presente estudo, foi demonstrado que oito semanas de TC não alteraram a fluência verbal de diabéticos tipo 2. Baker *et al.* (2010a) encontraram que idosos com comprometimento cognitivo leve apresentam aumento da fluência verbal categórica e semântica em resposta à 6 meses de treinamento aeróbico e em diabéticos tipo 2 submetidos ao mesmo protocolo de treinamento foi encontrado efeito médio do treinamento na fluência verbal (BAKER *et al.*, 2010b). Entretanto, em 4 semanas de treinamento combinado não foi verificado efeito benéfico no desempenho de fluência verbal categórica ou semântica (NOUCHI *et al.*, 2014). Deste modo, em conjunto aos resultados do presente estudo, é possível inferir que intervenções realizadas por tempo mais prolongado parecem induzir efeitos mais consistentes na fluência verbal de idosos típicos (BAKER *et al.*, 2010a) e diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b) se comparado à intervenções mais curtas onde esses efeitos não são observados (NOUCHI *et al.*, 2014).

Efeitos do treinamento nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2

Os efeitos de programas de exercício com a descrição adequada dos componentes da carga de treinamento na cognição de sujeitos diabéticos tipo 2 parecem ser semelhantes aos observados em idosos sem a doença. Em um panorama geral, os estudos reportam efetividade do treinamento físico na promoção de melhorias nas funções executivas de idosos típicos (CASSILHAS *et al.*, 2007; BAKER *et al.*, 2010a; LIU-AMBROSE *et al.*, 2010; NAGAMATSU *et*

al., 2012; PREDOVAN *et al.*, 2012; FORTE *et al.*, 2013; NOUCHI *et al.*, 2014; VAUGHAN *et al.*, 2014; ESPELAND *et al.*, 2017) e semelhantemente ao presente estudo de idosos diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012; CALLISAYA *et al.*, 2017). O presente estudo também encontrou melhorias na atenção e concentração, na literatura estes efeitos foram menos investigados mas também tem sido reportadas em idosos sem DM2 (CASSILHAS *et al.*, 2007; VAUGHAN *et al.*, 2014). No presente estudo não encontrou-se efeito do exercício na fluência verbal e a literatura achados controversos em que dois estudos sinalizam não ocorrer efeito benéfico do treinamento físico (BAKER *et al.*, 2010a; BAKER *et al.*, 2010b) enquanto um estudo demonstra não haver quaisquer alteração da fluência verbal induzida pelo treinamento físico (NOUCHI *et al.*, 2014). A velocidade de processamento (BAKER *et al.*, 2010a; PREDOVAN *et al.*, 2012; NOUCHI *et al.*, 2014; IULIANO *et al.*, 2015) ainda apresenta achados controversos em idosos. Já a memória visuo-espacial ainda foi pouco investigado em idosos típicos (CASSILHAS *et al.*, 2007) e não foi investigada em idosos diabéticos tipo 2.

A maior parte dos estudos envolvendo a cognição e diabéticos tipo 2 apresentam importantes limitações e diferenças metodológicas que não permitem fazer uma comparação adequada destes achados com o do presente estudo. Em recente revisão sistemática acerca da atividade física, função cognitiva e diabetes tipo 2 ou seus quadros iniciais (resistência insulínica ou intolerância à glicose), foi reportado que a quantidade de investigações sobre a temática ainda é escassa e que a elucidação sobre possíveis mecanismos que justifiquem os efeitos do exercício ou atividade física sobre a cognição ainda necessitam ser explorados (ZHAO *et al.*, 2018). De fato, a elaboração de trabalhos de revisão sobre o tema emerge em um contexto ainda pouco investigado, considerando que todos os trabalhos acerca da temática tenham sido publicado na década de 2010. Para discutirmos nossos achados, relacionando-os com os já publicados, fizemos um levantamento bibliográfico cuidadoso sobre o tema e encontramos dez trabalhos em que ao menos um grupo de sujeitos pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2 sofreu intervenção exclusiva de exercícios físicos (BAKER *et al.*, 2010b; YANAGAWA *et al.*, 2011; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012; FIOCCO *et al.*, 2013; KOUR,

KOTHIWALE; GOUDAR, 2015; ESPELAND *et al.*, 2016; CALLISAYA *et al.*, 2017; SHELLINGTON *et al.*, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2017; JUNIOR *et al.*, 2018). Porém, para comparar e relacionar nossos achados com a literatura atual, adotamos como estratégia utilizar apenas trabalhos com público-alvo semelhante ao presente estudo (sujeitos com 50 à 80 anos de idade), intervenção similar (TA, TF ou TC) e com adequada descrição das cargas de treinamento (intensidade, volume e frequência, em parâmetros perceptivos, fisiológicos ou mecânicos) além de efeito claro de treinamento (demonstrado por aumentos na capacidade aeróbica, ou algum outro parâmetro mecânico para sua avaliação e força muscular) e também investigações que utilizaram instrumentos para avaliação das funções cognitivas de modo semelhante (adotando o uso de caneta e papel ao invés de *softwares* eletrônicos). Com isso, decidimos não comparar nossos achados com os de sete trabalhos da literatura (YANAGAWA *et al.*, 2011; FIOCCO *et al.*, 2013; KOUR; KOTHIWALE; GOUDAR, 2015; ESPELAND *et al.*, 2016; SHELLINGTON *et al.*, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2017; JUNIOR *et al.*, 2018) cujos motivos estão expostos a seguir. Com essa medida, restaram apenas três que são descritos detalhadamente logo abaixo (BAKER *et al.*, 2010b; ANDERSON-HANLEY *et al.*, 2012; CALLISAYA *et al.*, 2017).

A investigação de Yanagawa *et al.* (2011) foi realizada em equipamento específico simulador de cavalgada, sendo de custo expensivo e não tendo sido reportados no estudo. Shellington *et al.* (2017) realizou estudo utilizando o “*square stepping exercise*” uma forma de exercício multimodal no qual os indivíduos seguiam comando previamente padronizados na realização das atividades e que por envolverem exigência cognitiva em sua execução superior à exercícios cíclicos, podem ter apresentado efeito confundidor. Fiocco *et al.* (2013) realizaram um estudo com 24 semanas de treinamento combinado, no qual não havia grupo controle e os sujeitos faziam a maior parte do exercício em sua residência, sem a supervisão de profissionais capacitados à orientação e supervisão do treinamento, situação que reduz o controle experimental acerca da configuração do treinamento físico. Além disso, a ausência do grupo controle não neutraliza um possível efeito de aprendizagem presente em testes cognitivos. Já no estudo de Teixeira *et al.* (2017) os instrumentos para avaliação

cognitiva utilizados foram realizados em formato digital, limitando a comparação dos resultados obtidos aos do presente estudo em que foram realizadas avaliações no formato caneta e papel. Finalmente, Espeland *et al.* (2016) e Júnior *et al.* (2018) realizaram estudos com intervenção multimodal, focada em exercícios aeróbicos, de força muscular, alongamentos e de equilíbrio.

Portanto, a discussão do presente estudo com os achados da literatura se limitará apenas aos trabalhos de Baker *et al.* (2010b) em que sujeitos insulino-resistentes ou intolerantes à glicose foram submetidos à 24 semanas de treinamento aeróbico em cicloergômetro, de Anderson-Hanley *et al.* (2012) no qual idosos diabéticos tipo 2 foram submetidos à 12 semanas de treinamento aeróbico em cicloergômetro, e ao trabalho de Callisaya *et al.* (2017), em que foi realizado o treinamento combinado com adultos e idosos diabéticos tipo 2.

O estudo de Baker *et al.* (2010b) se diferencia do presente estudo por utilizar como amostra sujeitos pré-diabéticos ou recém-diagnosticados com o DM2 e sem indícios de déficits cognitivos. Além disso, também houve maior tempo de intervenção (6 meses vs. 8 semanas). Assim como no presente estudo, no estudo Baker *et al.* (2010b) foram observadas diferenças entre as frequências de cada sexo dentro dos grupos (49% vs. 11% e no presente estudo 38% e 7 % de homens nos grupos intervenção e controle, respectivamente). Entretanto, apesar desta diferença entre as amostras, os efeitos induzidos pelo treinamento nas funções cognitivas foram semelhantes aos do presente estudo, sendo observadas melhorias na flexibilidade cognitiva (*Trail Making Test – part. B*) e no controle inibitório (interferência *Stroop*) e tendência de melhoria da memória de trabalho (porém em teste diferente do presente estudo, mas que testava o paradigma de modo visuo-espacial e em formato eletrônico). As melhorias observadas apresentaram magnitude média. Além disso, os autores não observaram efeitos de na fluência verbal e na memória declarativa auditório-verbal de curto e longo prazo.

Por sua vez, Anderson-Hanley *et al.* (2012) submeteram diabéticos tipo 2 ao treinamento aeróbico, com duas à cinco sessões semanais de 45 minutos realizadas em cicloergômetro por 12 semanas. Os autores não explicitam informações relativas ao estado cognitivo geral dos participantes no momento de

início da pesquisa, embora exibam que eles possuem média de 12 anos de escolaridade. Diabéticos tipo 2 apresentaram aumento do desempenho em um teste de flexibilidade cognitiva, semelhante ao *Trail Making Test*, porém realizado com cores e números ao invés de letras e números, o que possivelmente reduz a complexidade do instrumento em comparação ao *Trail Making Test*. Por outro lado, diferentemente do nosso estudo e dos demais realizados com diabéticos tipo 2 (BAKER *et al.*, 2010b; CALLISAYA *et al.*, 2017) os autores não observaram efeitos no controle inibitório, avaliado pelo *Stroop Color part II* e na memória de trabalho, avaliada pelo *Digit Span – backward*. Esse fato pode ter se dado em virtude de diferenças na análise dos dados, sendo que nestes estudos foi considerado o desempenho bruto do teste e no presente estudo o escore de interferência para os valores de controle obtidos no *Stroop Color Part II* e no *Digit Span – forward*.

Por fim, Callisaya *et al.* (2017) conduziram uma intervenção semelhante à do presente estudo (treinamento combinado, composto por 30 minutos de TF e 30 minutos de TA, ambos prescritos por parâmetros perceptivos de intensidade), realizada por tempo mais prolongado (6 meses) entretanto, com menor frequência (2 sessões/semanais) em que participaram diabéticos tipo 2, inativos fisicamente, com IMC médio acima de 30 e sem indícios de déficits cognitivos. A amostra apresenta diferenças em relação ao presente estudo por ter maior nível de escolaridade (média de 13 vs. 9 anos do presente estudo) e por ser em maioria masculina e por apresentar frequência diferente de homens e mulheres entre os grupos (42% de homens no grupo e 63% no grupo controle). Por outro lado, o tempo de diagnóstico do DM2 desta amostra é semelhante à do presente estudo (13 anos). Neste trabalho, os autores não apresentaram estatística inferencial para a comparação de médias, apenas descritiva (média e IC 95%) o que não é incomum por se tratar de um estudo de viabilidade. Apesar disso, ao realizar análise dos intervalos de confiança das DMP, assim como realizado no presente estudo, os autores reportam, baseado numa inspeção visual dos dados e intervalos de confiança, que o grupo treinado apresentou melhorias no controle inibitório (interferência *Stroop*), flexibilidade cognitiva (*Trail making test part. B – A*), *Digit Symbol Substitution Test* e *Digit Span*, embora nesse último não

retratam se era a parte reversa ou direta, fluência verbal, memória verbal e visual também melhoraram (CALLISAYA *et al.*, 2017)

De um modo geral, os achados do presente estudo vão ao encontro daqueles obtidos com pré-diabéticos e diabéticos tipo 2, no que concerne melhoras no controle inibitório (BAKER *et al.*, 2010b; CALLISAYA *et al.*, 2017), memória de trabalho (BAKER *et al.*, 2010b; CALLISAYA *et al.*, 2017) e na flexibilidade cognitiva (BAKER *et al.*, 2010b; CALLISAYA *et al.*, 2017). Entretanto, apenas o presente estudo evidenciou melhora nos níveis de atenção e concentração, sendo este achado de importante relevância considerando que indivíduos diabéticos tipo 2 parecem apresentar declínio mais acentuado dessas funções no envelhecimento já que apresentam menor desempenho nos testes *Digit Span backward* e *Stroop Color part II* que seus pares, como destacado por Palta *et al.* (2014). Como os processos atencionais são importantes para as funções executivas (DIAMOND, 2013). Em conjunto, nossos achados indicam que o exercício físico com adequados parâmetros de controle da carga de treinamento apresenta-se como uma estratégia eficaz para a melhoria das funções cognitivas de diabéticos tipo 2, em especial dos subcomponentes das funções executivas e da atenção/concentração. Por outro lado, embora sujeitos diabéticos apresentem menores escores de memória visuo-espacial e velocidade de processamento, quando comparados à sujeitos sem a doença, o presente estudo não encontrou evidência de eficácia do treinamento combinado em contrapor essa redução, entretanto os estudos com diabéticos não avaliaram a velocidade de processamento.

Efeitos do treinamento combinado nos lípides sanguíneos

Sabidamente o exercício físico melhora a saúde cardiovascular de um modo geral. Ainda que protocolos de treinamento combinado sejam consistentes em promover redução do colesterol total e triglicerídeos (JORGE *et al.*, 2011; BALDUCCI *et al.*, 2012; YAVARI *et al.*, 2012) no presente estudo não foram encontradas reduções nestes parâmetros. Embora os estudos de Jorge *et al.* (2011) e de Yavari *et al.* (2012) tenham apresentado sujeitos diabéticos tipo 2

aparentemente razoavelmente controlados do ponto de vista clínico (atingindo níveis de triglicerídeos, colesterol total e frações dentro dos parâmetros recomendados) nós acreditamos que 8 semanas de TC parecem não ter sido suficientes para ter promover adaptações orgânicas no sentido de promover melhorias nestes parâmetros cardiometabólicos avaliados.

Efeitos do treinamento combinado nas concentrações de BDNF

No presente estudo, foi observado que oito semanas de treinamento combinado não promoveram alterações nas concentrações basais de BDNF. Adultos e idosos com elevados fatores de risco para a síndrome metabólica podem apresentar maiores concentrações basais de BDNF quando comparados aos sujeitos com baixos níveis destes fatores de risco (LEVINGER *et al.*, 2008). Além disso, também foi mostrado que as concentrações de BDNF neste público estão positivamente associadas às concentrações sanguíneas de triglicerídeos, glicemia de jejum, e insulina (LEVINGER *et al.*, 2008). Esses achados reforçam a hipótese neurotrófica da síndrome metabólica, segundo a qual, o aumento das concentrações basais de BDNF presentes em sujeitos com comprometimento metabólico está relacionado ao aumentos dos níveis de fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica o que seria resultante de um mecanismo de defesa fisiológico para manutenção da saúde cerebral (HRISTOVA *et al.*, 2013). Entretanto, após esse estágio inicial de aumento da secreção do BDNF seguiria-se um caso de redução de sua produção com a progressão do comprometimento metabólico o que foi evidenciado por trabalhos que mostram as alterações do BDNF em diabéticos tipo 2 (GEROLDI; MINORETTI; EMANUELE, 2006; ZHEN *et al.*, 2013). Destaca-se, nesse sentido, que os sujeitos avaliados no presente estudo, embora não apresentem diferenças entre grupos em relação ao tempo de diagnóstico (TABELA 1), apresentam heterogeneidade clínica em relação ao tempo de doença (2 à 30 anos de diagnóstico). Assim, podem estar em fases distintas no que tange ao estágio de progressão da doença, fato que pode justificar as diferentes respostas observadas no grupo que realizou o treinamento combinado, no qual observou-

se desde redução de 81% até aumentos de 108% nas concentrações plasmáticas basais de BDNF.

Quanto aos efeitos do exercício de força muscular nas concentrações basais de BDNF, esses não parecem ser semelhantes aos causados pelo exercício aeróbico, sendo que adultos jovens submetidos à uma sessão de exercício não apresentaram aumentos nas concentrações séricas de BDNF após o exercício. Além disso, 10 semanas de treinamento de força, realizados em 3 séries de 10 repetições com 50 à 80% de 1-RM, também não foram suficientes para aumentar as concentrações basais de BDNF quando estas foram avaliadas na sexta em comparação com a décima semana de treinamento (GOEKINT *et al.*, 2010). Essa ausência de alteração nas concentrações basais de BDNF em resposta ao treinamento de força também foram encontradas em idosos (FORTI *et al.*, 2014), e em sujeitos com fatores de risco para comprometimentos metabólicos (LEVINGER *et al.*, 2008) e em diabéticos tipo 2 (SWIFT *et al.*, 2012).

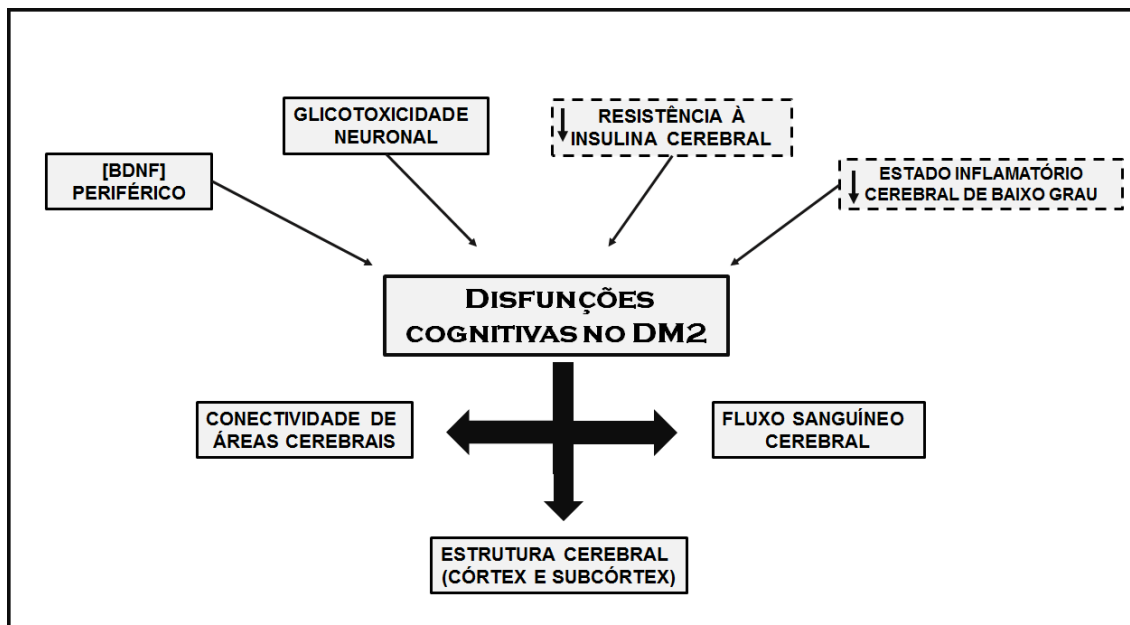
Outro tipo de exercício físico utilizados em investigações conduzidas com o público idoso tem sido a intervenção multimodal (exercícios de cunho aeróbico, força muscular, coordenativos e para equilíbrio). Nestas, tem-se observado aumentos nas concentrações basais de BDNF plasmático (NASCIMENTO *et al.*, 2014; VAUGHAN *et al.*, 2014). Entretanto, apesar das intervenções multimodais compartilharem alguns aspectos com a intervenção realizada no presente estudo, elas se diferenciam pelo fato destas intervenções possuírem uma maior solicitação cognitivo-motora que poderia influenciar os resultados. Por outro lado, o foco da presente intervenção é o desenvolvimento das capacidades aeróbica ou cardiopulmonar e da força muscular, e nesse sentido, o presente estudo concorda com outro estudo presente na literatura indicando que o treinamento combinado não promove alterações nas concentrações basais de BDNF de diabéticos tipo 2 e nem efeito isolado da intervenção (comparando isoladamente o valor pós-treinamento ao valor pré-treinamento de cada grupo) excluindo os *outliers* (SWIFT *et al.*, 2012). Somado à este fato, o diabético tipo 2 parece não apresentar aumento das concentrações basais BDNF em resposta ao treinamento físico, não sendo encontrados efeitos para o TA (BAKER *et al.*, 2010b; SWIFT *et al.*, 2012) e TF realizados de modo isolado (SWIFT *et al.*, 2012).

Hipóteses para a melhoria das cognição induzida pelo treinamento combinado

As funções cognitivas são vulneráveis ao processo de envelhecimento (STERN *et al.*, 2009) que pode ser mais agravado ainda em virtude do DM2 (PALTA *et al.*, 2014). Dentro da fisiologia, alguns mecanismos e linhas de evidências tem sido propostos para justificar as melhorias induzidas pelo exercício físico na cognição. Entre eles estão: as hipóteses neurotróficas, a redução da resistência à insulina cerebral, o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, as alterações na estrutura do cérebro e em sua conectividade, os efeito da glicemia no cérebro e a melhoria do estado inflamatório geral (cerebral).

A adaptação do modelo esquemático citado na introdução acerca das alterações fisiológicas observadas no presente estudo, em especial das tendências de redução da resistência insulínica cerebral e das concentrações de resistina, que podem ter proporcionado a melhoria de diversos aspectos cognitivos observados é descrita no esquema abaixo.

MODELO 2 – Modelo esquemático sobre as influências de marcadores metabólicos nas disfunções cognitivas observadas no *Diabetes Mellitus* tipo 2



Hipótese neurotrófica

O exercício promove aumento da liberação de diversas neurotrofinas, das quais se apresenta o BDNF que possui importante função na plasticidade sináptica e cognição (VAYMAN; ZING; GOMEZ-PINILLA, 2004). Acerca da hipótese neurotrófica é mostrado em modelo animal que tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento da força muscular promoveriam melhorias na memória espacial de ratos, entretanto os mecanismos responsáveis por esse aprimoramento do desempenho são diferentes entre estas intervenções. No caso do treinamento aeróbico seria resultante da cascata de eventos metabólicos associadas ao BDNF e o treinamento de força pela cascata de eventos relacionados ao *Insulin growth-factor 1* (IGF-1) (CASSILHAS *et al.*, 2012). No entanto, no presente estudo, apesar das melhorias observadas nos aspectos cognitivos não foram encontradas alterações nas concentrações plasmáticas basais de BDNF, corroborando com dados prévios da literatura envolvendo diabéticos tipo 2 submetidos à 6 meses de treinamento aeróbico (BAKER *et al.*, 2010b). Sendo assim, é plausível sugerir que as alterações nas concentrações basais de BDNF possam não refletir as alterações cognitivas induzidas pelo treinamento físico em diabéticos tipo 2, sendo que estas parecem estar relacionadas à outros fatores.

De um modo inédito, o presente estudo encontrou associação entre o aumento dos escores de funções executivas induzidos pelo treinamento combinado e os níveis de BDNF pré-treinamento (FIGURA 5, painel C). Em recente revisão sobre a temática (ASSIS; ALMONDES, 2017) é citado apenas um relato na literatura sobre a investigação da relação das concentrações basais de BDNF com as funções executivas. Nesse estudo os autores reportam que após um ano de caminhada, sendo que da semana 8 à 56 não houveram progressões consistentes na carga de treinamento (40 minutos de 60-75% da frequência cardíaca de reserva) (LECKIE *et al.*, 2014). Além disso, as sessões não eram realizadas com o acompanhamento profissional, fato que poderia ter atenuado ou impedido as adaptações progressivas causadas pelo treinamento físico, visto que ao final da intervenção o grupo treinado apresentou aumento menor que 5% do $VO_{2máx}$. Entretanto, os autores reportam que o BDNF media a relação entre o treinamento e o aumento da flexibilidade cognitiva, sendo que esta mediação aumenta com o aumento da idade e torna-se significativamente relevante entre os sujeitos com mais de 70 anos de idade. Entretanto, os mecanismos que pareçam justificar essa relação ainda são putativos e incertos.

Hipótese da resistência à insulina cerebral

Outro possível mecanismo que pode justificar as melhorias obtidas na função cognitiva no presente estudo é a redução das concentrações basais de insulina sob jejum de 12 horas no grupo treinamento. Nós encontramos redução da insulina de jejum e tendência de melhoria da resistência insulínica (via índice HOMA-IR). Esses achados são semelhantes aos encontrados em outros estudos com 6 (TAN *et al.*, 2012) e 12 meses de TC (BALDUCCI *et al.*, 2012).

Não só a hiperglicemia parece ter efeitos deletérios sob o cérebro (KODL; SEAQUIST, 2008) mas também a insulina que participa de diversos processos fisiológicos no tecido cerebral. Esse papel da insulina na cognição parece ser reforçado pela presença de receptores em regiões importantes para processos cognitivos como o córtex pré-frontal, região envolvida no funcionamento executivo, no caudado putâmen e no hipocampo, regiões envolvidas em

processos de aprendizagem e memória (KLEINRIDDERS *et al.*, 2014). Com sua função afetada (via resistência tecidual à insulina) pode ser propiciado o acúmulo da proteína beta-amilóide, já que ambas são degradadas pela enzima degradadora de insulina. A proteína beta-amilóide tem sido relacionada à disfunções cognitivas e ao Alzheimer (ver revisão em KODL; SEAQUIST, 2008). Considerando que com a redução da ligação insulina-receptor observada nos casos de resistência tecidual à insulina ocorre aumento das quantidades de insulina livre, esta poderia competir pela enzima degradadora de insulina, reduzindo sua disponibilidade e causando acúmulo da proteína beta-amilóide.

Em modelo animal é descrito que a dieta hipercalórica causa redução cognitiva. Os autores justificam os achados pelo fato da resistência à insulina também promover redução da função mitocondrial e também apoptose celular no hipocampo (PARK; CHO; KIM, 2017). Em contrapartida, o treinamento aeróbico suprimiu a redução da função mitocondrial e da apoptose celular podendo prevenir ou restaurar as reduções de memória observadas em roedores jovens submetidos à dieta hipercalórica (PARK; CHO; KIM, 2017). Em humanos, é reportada tendência de redução das concentrações sanguíneas da proteína beta-amilóide 42 de idosos (BAKER *et al.*, 2010a) e de diabéticos tipo 2 em resposta ao treinamento aeróbico (BAKER *et al.*, 2010b). Somados, os resultados de estudos em humanos evidenciaram que o treinamento reduz as concentrações sanguíneas de insulina (BALDUCCI *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 2012) e da proteína beta-amilóide (BAKER *et al.*, 2010a), permitindo inferir que o exercício físico parece ser uma estratégia eficaz para aprimorar a função da insulina no cérebro de indivíduos idosos e causar benéficos à sua cognição.

Hipótese da estado inflamatório crônico de baixo grau no cérebro

Marcadores relacionados à inflamação sistêmica podem ultrapassar a barreira hemato-encefálica e adentrar no sistema nervoso central. Em modelo animal de ratos com DM2 induzido por dieta, esse fato pode ser ainda mais exacerbado visto que são observadas disfunções na barreira hemato-encefálica anteriormente à reduções cognitivas, indicando uma possível causalidade

(TAKECHI *et al.*, 2017). Já no sistema nervoso central, estes marcadores exercem diferentes efeitos orgânicos que resultam em neuroinflamação e podem resultar em neurodegeneração e declínio cognitivo (TAKECHI *et al.*, 2017).

Em humanos, tem sido relatado que marcadores inflamatórios podem prever a redução em alguns domínios da cognição de idosos (CHI *et al.*, 2016) e o exercício físico apresenta reconhecida função anti-inflamatória, atenuando as concentrações sanguíneas de diversas citocinas pró-inflamatórias e aumentando as concentrações de citocinas anti-inflamatórias (BALDUCCI *et al.*, 2010). A resistina é uma adipocina pró-inflamatória encontrada em macrófagos e adipócitos e que induz a expressão de outras citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral-alfa. No presente estudo, o grupo submetido ao TC apresentou tendência de redução da resistina e este achado corrobora com outro estudo que realizou 12 meses de TC e também encontrou redução nas concentrações de resistina (BALDUCCI *et al.*, 2010), sendo que tanto neste estudo quanto na presente investigação também não houve redução da massa corporal, o que poderia ser um fator confundidor para essa redução. Nesse sentido, é possível especular que a redução nas concentrações plasmáticas basais de resistina possam ter exercido influência na melhoria da cognição observada no presente estudo.

Hipótese da hiperglicemia cerebral

A relação entre níveis glicêmicos elevados e a presença de déficits cognitivos tem sido amplamente relatada na literatura. Diabéticos tipo 2 apresentam 60% mais chance de desenvolver demências (CHATERJEE *et al.*, 2016) e dos já diagnosticados com Alzheimer, 4/5 destes apresentam alterações na glicemia de jejum acima dos valores considerados adequados (JANSON *et al.*, 2004). Esta relação também é mostrada para a hemoglobina glicada, que mostra-se inversamente associada à escores cognitivos (YAFFE *et al.*, 2012; PEDERSEN *et al.*, 2012) e pode acelerar o declínio cognitivo associado ao envelhecimento após 6 anos (YAFFE *et al.*, 2012).

É mostrado que níveis glicêmicos elevados estão relacionados com alterações em algumas estruturas cerebrais (BRUEHL *et al.*, 2009) e também em algumas conectividades cerebrais (LIU *et al.*, 2017) de diabéticos tipo 2. Esta relação pode ser advinda da formação de produtos finais de glicação avançada, que representam subprodutos do metabolismo orgânico, em especial do de carboidratos, que atuam na reação de glicação, onde grupo carbonilas reativos (da glicose) ligam-se à grupo amino-primários formando proteínas glicadas com a hemoglobina glicada e a frutosamina. Estas reações ocorrem espontaneamente e de modo lento em sujeitos não-diabéticos, entretanto, sob condições de hiperglicemia a formação destes produtos ocorre em taxas exponencialmente mais altas (BARBOSA *et al.*, 2008). Estes produtos finais de glicação avançada podem promover alterações nas funções celulares por três mecanismos: alteração em estruturas envolvidadas na transcrição gênica, a interação com proteínas da matrix extracelular que modificaria a relação entre moléculas da matrix e a célula e através da modificação de proteínas e lipídeos sanguíneos, podendo induzir a síntese de citocinas inflamatórias (BARBOSA *et al.*, 2008).

Tem sido mostrado que o treinamento combinado exerce importantes efeitos no metabolismo de carboidratos, em destaque a redução glicemia capilar, hemoglobina glicada e redução da glicemia duas horas após sobrecarga de glicose (JORGE *et al.*, 2011; BALDUCCI *et al.*, 2012; YAVARI *et al.*, 2012).

No presente estudo nós não observamos alterações na glicemia de jejum e encontramos aumento das concentrações de frutosamina ao comparar o momento pré-treinamento do momento pós-treinamento. Esses achados parecem, ainda, inconclusivos para nós. Uma possível justificativa é que optamos por realizar a colheita sanguínea cerca de 120h após a última sessão de exercício, de modo a não observar os efeitos agudos induzidos pela última sessão de treinamento nas variáveis cardiometabólicas. Considerando que a dosagem da frutosamina reflete um *pool* glicêmico de 15 dias, em vista disso, nós optamos por realizar a dosagem desta proteína acreditando ser mais adequada na presente intervenção, com duração de 8 semanas. Porém, estes cinco dias de inatividade física podem ter influenciado no aumento observado

em sua concentração, considerando que previamente foi demonstrado que 8 semanas de treinamento aeróbico promovem redução nas concentrações plasmáticas de frutossamina (MOURA *et al.*, 2014). Deste modo, no presente estudo, as melhorias cognitivas proporcionadas pelo TC não parecem ter sido influenciadas por alterações nos níveis glicêmicos de jejum e pelas concentrações de frutossamina.

Hipótese do fluxo sanguíneo cerebral

A manutenção de um fluxo sanguíneo cerebral adequado é essencial para o fornecimento constante de suprimentos (e.g.: oxigênio e nutrientes) para o metabolismo do tecido cerebral. Também é proposto que o exercício físico exerça alterações no fluxo sanguíneo cerebral, sendo que sujeitos com maior aptidão aeróbica apresentam fluxo sanguíneo cerebral aumentado em repouso (MURRELL *et al.*, 2013). Diabéticos tipo 2 apresentam redução do fluxo sanguíneo cerebral quando comparados à sujeitos sem a doença, quando avaliados por ressonância magnética funcional de perfusão (XIA *et al.*, 2015). Adultos e idosos, com sobrepeso e obesidade e diagnóstico de DM2 foram submetidos à cerca de 10 anos de duas intervenções, uma com mudança intensiva de estilo de vida (dieta e prática de atividades e exercícios físicos) e a outra consistia em um programa de educação para o Diabetes. O fluxo sanguíneo cerebral total foi maior no grupo submetido à mudança do estilo de vida e neste grupo, o aumento do fluxo sanguíneo cerebral tendeu à se associar com o aumento do nível de atividade física (ESPELAND *et al.*, 2017).

A pressão arterial sistólica e diastólica de diabéticos tipo 2 está associada ao fluxo sanguíneo cerebral em uma área específica do cérebro, a área *precuneus* (XIA *et al.*, 2015). Além disso, o fluxo sanguíneo cerebral em áreas específicas do cérebro de diabéticos tipo 2 também está associado com um melhor desempenho em teste de memória visuo-espacial de longo prazo, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento (XIA *et al.*, 2015). É proposto que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, resultante do treinamento aeróbico, pode induzir ao aumento da síntese de IGF-1 no hipocampo (GILLESPIE *et al.*, 1997)

que, em modelo animal, mostrou-se estar envolvido no aprimoramento de processos cognitivos (CASSILHAS *et al.*, 2012). Embora o presente estudo não tenha acessado medidas de fluxo sanguíneo cerebral, foram obtidas tendências de reduções na pressão arterial média, denotando uma possível melhoria do sistema cardiovascular como um todo e sendo possível especular que o treinamento físico possa ter promovido aumento do fluxo sanguíneo cerebral que poderiam influenciar um melhor desempenho cognitivo.

Hipótese da alteração da estrutura e conectividade cerebral

Diabéticos tipo 2 parecem apresentar lesões na substância branca cerebral, região mais clara localizada no interior do cérebro onde há predominância de axônios mielinizados e células da glia que conectam estruturas da massa cinzenta (MANSCHOT *et al.*, 2006). Também são mostradas atrofia cortical e sub-cortical e infartos silenciosos (obstrução do fluxo sanguíneo, diferentemente do acidente vascular encefálico onde há um bloqueio do fluxo sanguíneo) em adultos e idosos com DM2 quando pareados à sujeitos sem a doença (MANSCHOT *et al.*, 2006). Nesse sentido, diabéticos tipo 2 parecem apresentar redução do volume do hipocampo e do córtex pré-frontal (BRUEH *et al.*, 2009), regiões importantes para a memória de longo-prazo e para o funcionamento executivo, respectivamente. Essas alterações na integridade da substância branca também estão presentes em DM2 sem indícios de déficits cognitivos (SUN *et al.*, 2018).

Os infartos silenciosos e a atrofia cerebral estão inversamente associados à função cognitiva de diabéticos tipo 2 (MANSCHOT *et al.*, 2006) e a integridade da substância branca também está diretamente associada ao funcionamento executivo (ZHANG *et al.*, 2014). Considerando isso, parece que a presença de maiores alterações na estrutura do cérebro coexistem à menores escores cognitivos.

Em roedores tem sido mostrado que a sinapsina, proteína essencial para a transmissão sináptica e liberação de neurotransmissores, e a sinaptofisina, proteína envolvida na formação de poros na vesícula de fusão com a membrana

plasmática, parecem estar aumentadas tanto em resposta ao treinamento aeróbico quanto em resposta ao treinamento de força muscular (CASSILHAS *et al.*, 2012). Em humanos tem sido mostrados aumentos bilaterais do hipocampo após um ano de treinamento aeróbico (ERICKSON *et al.*, 2010) e o mesmo período de treinamento de força muscular reduziu a progressão das lesões da substância branca inerentes ao envelhecimento em mulheres idosas (BOLANDZADEH *et al.*, 2015), e esta progressão das lesões tendeu em se associar as alterações nas funções executivas (BOLANDZADEH *et al.*, 2015).

Tem sido mostrado que a conectividade de diversas áreas cerebrais parece ser afetadas em função do DM2. Entre estas áreas se destaca a alteração em circuitos cerebelares e cérebro-cerebelares, envolvidos no funcionamento cognitivo e motor, e que pareceram ser mais agravadas em função da duração da doença (FANG *et al.*, 2017). Sujeitos diabéticos tipo 2 apresentam rupturas extensivas na massa branca do corpo caloso, a maior estrutura de substância branca do sistema nervoso central, e também exibem redução da conectividade funcional do hipocampo, funções que parecem estar intimamente relacionadas. Assim, as alterações nestas redes funcionais e na conectividade podem refletir informações aberrantes presentes no cérebro do DM2, mesmo em sujeitos em fase inicial da doença (em média sete anos de diagnóstico) sem qualquer indício de redução cognitiva (SUN *et al.*, 2018).

Em contrapartida, embora ainda sejam putativos os efeitos do treinamento físicos na indução de alterações benéficas na integridade, relacionamento e conectividade cerebral, o exercício físicos pode exercer efeitos interessantes na conectividade de algumas redes cerebrais (LEGGET *et al.*, 2016).

Considerando os efeitos positivos do exercício físico na estrutura cerebral e na especulação de efeitos benéficos também na conectividade cerebral, é possível especular que no presente estudo possam ter ocorrido alterações na estrutura e conectividade cerebral que justifiquem as melhoria promovidas pelo treinamento combinado nas funções executivas e na atenção/concentração.

Sob uma visão ampla e geral, nossos achados indicam que o treinamento combinado promove diversos efeitos benéficos no metabolismo de diabéticos tipo 2, como tendência de redução da insulina de jejum, melhoria da sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial média e da resistina. Acreditamos que estes benefícios, quando somados, podem ter apresentado influência na melhoria da cognição de diabéticos tipo 2, em especial das funções executivas e da atenção e concentração.

Limitações do Estudo

Apesar de não termos encontrado diferença entre os grupos em relação aos parâmetros cognitivos prévios, uma randomização com sujeitos equiparados pelo grau de disfunção do metabolismo de carboidratos e por sexo proporcionaria um melhor controle experimental reduzindo possíveis interferências que estas diferenças nestes parâmetros possam ter propiciado.

Sugestões para Estudos Futuros

Investigar a relação de dose-resposta de diferentes cargas de treinamento combinado com o desfecho primário da melhoria da cognição. Também seriam aconselhadas análises dos efeitos do exercício na cognição de sujeitos com diferentes níveis cognitivos prévios e de comprometimento metabólico. A observação das respostas induzidas pelo treinamento físico à partir de novas técnicas experimentais como a análises de expressão de genes relacionados à produção de neurotrofinas e de outros fatores relacionados a prevenção de agravos cerebrais futuros.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O treinamento combinado provoca melhoras nas funções cognitivas de diabéticos tipo 2 e estas parecem ser domínio-específicas. Estas alterações não parecem ser mediadas por alterações nas concentrações plasmáticas basais de BDNF que em contrapartida se relacionam aos aumentos induzidos pelo exercício nas funções executivas. Além disso, diabéticos tipo 2 com menores níveis de cognição global parecem ser os que apresentam maiores benefícios proporcionados pelo treinamento combinado em sua cognição.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSEN, H. *et al.* Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 53, n. 6, p. 1543-1548, 2004.
2. ANDERSON-HANLEY, C. *et al.* Neuropsychological benefits of stationary bike exercise and a cybercycle exergame for older adults with diabetes: an exploratory analysis. *J Diabetes Sci Technol*, v. 6, n. 4, p. 849-857, 2012.
3. ANTUNES, H. *et al.* Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 12, n. 2, p. 108-114, 2006.
4. ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. *Current molecular medicine*. v.5, n.3, p. 333-339, 2005.
5. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.166, n.1 p.111, 2002.
6. AWAD, N., GAGNON, M. e MESSIER, C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. v.26, n.8, p. 1044-1080, 2004.
7. BACCHI, E. *et al.* Differences in the acute effects of aerobic and resistance exercise in subjects with type 2 diabetes: Results from the RAED2 randomized trial. *PloS one*. v.7, n.12, 2012.
8. BACCHI, E. *et al.* Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects. *Diabetes care*. v.35, n.4, p. 676-682, 2012).
9. BALDUCCI, S. *et al.* Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. v. 20, n.8, p.608-617, 2010.
10. Balducci, S. *et al.* Effect of high-versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PloS one* v.7, n.11, 2012.
11. BAKER, L. *et al.* Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.22, n.2, p. 569-579, 2010a.

12. BAKER, L. *et al.* Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, v.67, n.1, p. 71-79, 2010b
13. BARBOSA, J. *et al.* O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.52, n.6, 2008.
14. BANERJI, M. *et al.* Body Composition, Visceral Fat, Leptin, and Insulin Resistance in Asian Indian Men 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 84, n.1, p.137-144, 1999.
15. BARDE, Y-A. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in clinical and biological research*, v.390, p. 45-56, 1993.
16. BERTOLUCCI, P. SARMENTO, A. e WAJMAN, J. P4-062: Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results. *Alzheimer's & Dementia*, v.4, n.4, 2008.
17. BOLANDZADEH, N. *et al.* Resistance training and white matter lesion progression in older women: Exploratory analysis of a 12-month randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.63, n.10, p. 2052-2060, 2015.
18. BOYUK, B. *et al.* Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, 2014.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Caderno de atenção básica à saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de atenção básica, 2006.
20. BRUCE, G. *et al.* Predictors of cognitive decline in older people with diabetes. *Diabetes Care*, 2008.
21. BRUCKI, S. *et al.* Normative data: category verbal fluency. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 55, n.1, p. 56-61, 1997.
22. BRUEHL, H. *et al.* Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain research*, p.186-194, 2009.
23. CADORE, E. *et al.* Physiological effects of concurrent training in elderly men. *International Journal of Sports Medicine*, v.31, n.10, p.689, 2010.
24. CALLISAYA, M. *et al.* Feasibility of a multi-modal exercise program on cognition in older adults with Type 2 diabetes—a pilot randomised controlled trial. *BMC geriatrics*, v.17, n.1, p. 237, 2017.

25. CASSILHAS, R. *et al.* The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v.39, n.8, p. 1401-1407, 2007.
26. CASSILHAS, R. *et al.* Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* v.20, n.2, p. 309-317, 2012.
27. CAUZA, E. *et al.* The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, v. 86, n.8, p.1527-1533, 2005.
28. CHATTERJEE, S. *et al.* Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes care*, v. 39, n.2, p. 300-307, 2016.
29. CHI, G. *et al.* Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v.72, n.6, p. 796-803, 2016.
30. CHURCH, T. *et al.* Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama* v. 304, n. 20, p. 2253-2262, 2010.
31. COHEN, N. *et al.* Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.79, n.3. p. 405-411, 2008.
32. COHEN, Jacob. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 2nd edn., 1988.
33. COLBERG, S., *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* , v.39, n.11, p. 2065-2079, 2016
34. COLCOMBE, S. e KRAMER, A. Fitness effects on the cognitive function of older adults a meta-analytic study. *Psychological science*, v.14, n.2, p. 125-130, 2003
35. DAOUSI, C. *et al.* Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgraduate Medical Journal*, p. 280-284, 2006.
36. DANDONA, P. *et al.* The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related

complications in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.88, n.6, p. 2422-2429, 2003.

37. PAULA, J., *et al.* Validity and reliability of a simplified version of the Taylor Complex Figure Test for the assessment of older adults with low formal education. *Dementia & Neuropsychologia*, v.10, n.1, p. 52-57, 2016.
38. VALE, R. *et al.* Efeitos do treinamento resistido na força máxima, na flexibilidade e na autonomia funcional de mulheres idosas. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, v.8, n.4, p. 52-58, 2006.
39. DEFRONZO, R. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 2015.
40. DESHPANDE, A., HARRIS-HAYES, M. e SCHOOTMAN, M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*, v. 88, n.11, p. 1254-1264, 2008.
41. DONG, Y. *et al.* The utility of brief cognitive tests for patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, v.17, n.10, p. 889-895, 2016.
42. DINOFF, A. *et al.* The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PLoS One*, v.11, n.9, 2016.
43. DONATH, M. and Shoelson, S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* v.11 n.2 , p. 98-107, 2011.
44. DONG, Y. *et al.* The utility of brief cognitive tests for patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 17, n.10, p. 889-895, 2016.
45. EGGER, A. *et al.* Different types of resistance training in type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control, muscle mass and strength. *European Journal of Preventive Cardiology*, v.20, n.6, p. 1051-1060, 2013.
46. ESPELAND, M. *et al.* Effects of physical activity intervention on physical and cognitive function in sedentary adults with and without diabetes. *The Journals of Gerontology: Series A*, v.72, n.6, p. 861-866, 2017
47. ESPELAND, M. *et al.* Long Term Effect of Intensive Lifestyle Intervention on Cerebral Blood Flow. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.66, n.1, p. 120-126, 2018.
48. ERICKSON, K. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n.15, p. 5368-5375, 2010.

49. ERICKSON, K. *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n.7, p. 3017-3022, 2011.
50. FANG, P. *et al.* Changes in the cerebellar and cerebro-cerebellar circuit in type 2 diabetes. *Brain research bulletin*, p.95-100, 2017.
51. FEIL, D., ZHU C. e SULTZER, D. The relationship between cognitive impairment and diabetes self-management in a population-based community sample of older adults with Type 2 diabetes. *Journal of behavioral medicine*, v.35, n.2, p. 190-199, 2012.
52. FÈVE, B. e BASTARD, J. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, v.5, n.6, p. 305-311, 2009.
53. FILARDO, R. e PETROSKI, E. Prevalência de sobrepeso e obesidade em homens adultos segundo dois critérios de diagnóstico antropométrico. *Motricidade*, v.3, n.4, p. 46-54, 2007.
54. FIOCCO, A. *et al.* The effects of an exercise and lifestyle intervention program on cardiovascular, metabolic factors and cognitive performance in middle-aged adults with type II diabetes: a pilot study. *Canadian journal of diabetes*, v.37, n.4, p. 214-219, 2013.
55. FORTE, R. *et al.* Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs resistance training. *Clinical interventions in aging*, 2013.
56. FORTI, L. *et al.* Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals. *Age*, v.36, n.5, 2014.
57. FREITAS, L. e GARCIA, L. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v21, n.1, p. 07-19, 2012.
58. FRITZ, C., MORRIS, E. e RICHLER, J. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*, v.141, n.1, 2012.
59. GEROLDI, D.; MINORETTI, P. e EMANUELE, E. Brain-derived neurotrophic factor and the metabolic syndrome: more than just a hypothesis. *Medical hypotheses*, v.67, n.1, p. 195-196, 2006.

60. GILLEN, J. *et al.* Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v.14, n.6, p. 575-577, 2012.
61. GOEKINT, M., *et al.* Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *European journal of applied physiology*, v.110, n.2, p. 285-293, 2010.
62. GRADMAN, T. *et al.* Verbal Learning and/or Memory Improves with Glycemic Control in Older Subjects with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.41, n.12, p. 1305-1312, 1993.
63. GROSS, J. *et al.* Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* v.46, n.1, p. 16-26, 2002.
64. GOLD, S *et al.* Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, v.50, n.4, p. 711-719, 2007.
65. HÄKKINEN, K. *et al.* Neuromuscular adaptations during concurrent strength and endurance training versus strength training. *European Journal of Applied Physiology*, v.89, n.1, p. 42-52, 2003.
66. HALL, P., ELIAS, L., e CROSSLEY, M. Neurocognitive influences on health behavior in a community sample. *Health Psychology*, v.25, n.6, p. 778, 2006.
67. HANSEN, D. *et al.* Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *European Journal of Applied Physiology*, v.109, n.3, p. 397-404, 2010.
68. HAYASHINO, Y. *et al.* Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*, v.63, n.3, p. 431-440, 2013.
69. HEYN, P., ABREU B, e OTTENBACHER, K. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, v.85, n.10, p. 1694-1704, 2004.
70. HOLLOSZY, J. e COYLE, E. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *Journal of Applied Physiology*, v56, n.4, p 831-838

71. HOPPS, E., CANINO, B. e CAIMI, G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetologica*, v. 48, n.3, p. 183-189, 2011.
72. HRISTOVA, M. Metabolic syndrome—from the neurotrophic hypothesis to a theory. *Medical hypotheses*, v.81, n.4, p. 627-634, 2013.
73. HU, F. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes care* v. 34, n.6, p.1249-1257, 2011.
74. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 6th edn - Executive Summary Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2014. Disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas> (acesso: Março 11, 2016).
75. IULIANO, E. *et al.* Effects of different types of physical activity on the cognitive functions and attention in older people: A randomized controlled study. *Experimental gerontology* v.70, p. 105-110, 2015.
76. JANSON, J. *et al.* Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, v.53, n.2, p. 474-481, 2004.
77. JOHNSON, J., LUI, L. e YAFFE, K. Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v.62, n.10, p. 1134-1141, 2007.
78. JORGE, M. *et al.* The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with T2D. *Metabolism* v.60, n.9, p. 1244-1252, 2011.
79. JUNIOR, H. *et al.* Multicomponent Exercise Improves Hemodynamic Parameters and Mobility, but Not Maximal Walking Speed, Transfer Capacity, and Executive Function of Older Type II Diabetic Patients. *BioMed research international*, 2018.
80. KADOGLOU, N. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, v.14, n.6, p. 837-843, 2007.
81. KAIL, R. e SALTHOUSE, T. Processing speed as a mental capacity. *Acta psychologica*, v.86, n.2-3, p. 199-225, 1994
82. KARSTOFT, K. e PEDERSEN, B. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunology and cell biology*, 2016

83. KNECHT, S. *et al.* How much does hypertension affect cognition?: explained variance in cross-sectional analysis of non-demented community-dwelling individuals in the SEARCH study. *Journal of the neurological sciences*, v.283, n.1, p. 149-152, 2009.
84. KOMI, P. Training of muscle strength and power: interaction of neuromotoric, hypertrophic, and mechanical factors. *International Journal of Sports Medicine*, 1986.
85. KODL, C. e SEAQUIST, E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, v. 29, n.4, p. 494-511, 2008.
86. KOUR, H. KOTHIWALE, V. e GOUDAR, S. Effect of two months of structured exercises on executive functions in patients with type 2 diabetes mellitus: Randomized controlled trial. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology* v.2, n.2, p.199, 2015.
87. KLEIN R., KLEIN, B. e MOSS, S. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* v.124, n.1, p. 90-96, 1996.
88. KLEINRIDDEERS, A. *et al.* Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*, v.63, n.7, p. 2232-2243, 2014.
89. KNECHT, S. *et al.* How much does hypertension affect cognition?: explained variance in cross-sectional analysis of non-demented community-dwelling individuals in the SEARCH study. *Journal of the neurological sciences*, v.283, n.1, p. 149-152, 2009.
90. LARSON, E. *et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*, v. 144, n.2, p. 73-81, 2006.
91. LECKIE, R. *et al.* BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in human neuroscience*, v.8, p. 985, 2014.
92. LEE, I., *et al.* Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, p. 219-229, 2012.
93. LEVINGER, I., *et al.* BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals. *Medicine and science in sports and exercise*, v.40, n.3, p. 535, 2008.
94. LITTLE, J. *et al.* Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with

- type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*, v.111, n.6, p. 1554-1560, 2011.
95. LIU, D. *et al.* Altered Brain Functional Hubs and Connectivity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in aging neuroscience*, v.10, 2018.
 96. LIU-AMBROSE, T. *et al.* Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*, v.170, n.2, p. 170-178, 2010.
 97. MALERBI, D. e FRANCO, L. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. *Diabetes Care*, v.15, n.11, p. 1509-1516, 1992.
 98. MALLOY-DINIZ, L. *et al.* The Rey auditory-verbal learning test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.29, n.4, p. 324-329, 2007.
 99. MANSCHOT, S. *et al.* Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, v.55, n.4, p. 1106-1113, 200.
 100. MARSEGLIA, A. *et al.* Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.53, n.3, p. 1069-1078, 2016.
 101. MAVROS, Y. *et al.* Mediation of cognitive function improvements by strength gains after resistance training in older adults with mild cognitive impairment: outcomes of the study of mental and resistance training. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.65, n.3, p. 550-559, 2017.
 102. MEMÓRIA, C. *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v.28, n.1, p. 34-40, 2013.
 103. MIDDLETON, L. *et al.* Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Archives of internal medicine*, v.171, n.14, p. 1251-1257, 2011.
 104. MORRISH, N. *et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, v.44, n.2 p. S14-S21, 2001.
 105. MOURA, B. *et al.* Effect of a short-term exercise program on glycemic control measured by fructosamine test in type 2 diabetes patients. *Diabetology & metabolic syndrome*, v.6, n.1, p.16, 2014.

106. MUNSHI, M. *et al.* Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes care*, v.29, n.8, p. 1794-1799, 2006.
107. MURMAN, D.L. The impact of age on cognition. *Seminars in hearing*, v. 36, n. 3, 2015.
108. MURRELL, C. *et al.* Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: effect of age and 12-week exercise training. *Age*, v.35, n.3, p. 905-920, 2013.
109. NASCIMENTO, C. *et al.* Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Current Alzheimer Research*, v.11, n.8, p. 799-805, 2014.
110. NASREDDINE, Z. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.53, n.4, p. 695-699, 2005.
111. NAGAMATSU, L. *et al.* Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Archives of internal medicine*, v.172, n.8, p. 666-668, 2012.
112. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *Advances and Emerging Opportunities in Diabetes Research: A Strategic Planning Report of the Diabetes Mellitus Interagency Coordinating Committee*, 2011.
113. NEWSON, R., e KEMPS, E. Cardiorespiratory fitness as a predictor of successful cognitive ageing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v28, n.6, p. 949-967, 2006.
114. NGUYEN, H., *et al.* Linking glycemic control and executive function in rural older adults with diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, v.58, n.6, p. 1123-1127, 2010.
115. NOUCHI, R. *et al.* Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: evidence from a randomized controlled trial. *Age*, v.36, n.2, p. 787-799, 2014.
116. OLIVEIRA, C. *et al.* Combined exercise for people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, v.98, n.2, p. 187-198, 2012.
117. PAN, W. *et al.* Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, v.37, n.12, p. 1553-1561, 1998.

118. PANG, P. *et al.* Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, p. 487-491, 2004.
119. PALTA, P. *et al.* Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*, v.20, n.3, p. 278-291, 2014.
120. PANENI, F. *et al.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*, 2013.
121. PEDERSEN, M *et al.* Cognitive functions in middle-aged individuals are related to metabolic disturbances and aerobic capacity: a cross-sectional study. *PLoS One*, v.7, n.12, 2012.
122. PETERSEN, A. e Pedersen, B. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*, v.98, n.4, p. 1154-1162, 2005.
123. PREDOVAN, D. *et al.* The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults. *Journal of aging research* 2012 (2012).
124. RABIN, L., BARR W. e BURTON, L. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, v.20, n.1, p. 33-65, 2005.
125. RASMUSSEN, P. *et al.* Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology*, v.94, n.10, p. 1062-1069, 2009.
126. RAZ, N. *et al.* Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, v.15, n.11, p. 1676-1689, 2005.
127. ROSADO-ARTALEJO, C. *et al.* Global performance of executive function is predictor of risk of frailty and disability in older adults. *The journal of nutrition, health & aging*, v.21, n.9, p. 980-987, 2017.
128. ROCHA, V. *et al.* Adaptação transcultural e confiabilidade do Active Australia Questionnaire para idosos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.23, n.1, p. 46-49, 2018.
129. ROSE, A. e RICHTER, E. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology*, v.20, n.4, p. 260-270, 2005.
130. SADANAND, S., BALACHANDAR R. e BHARATH S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-

- analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*, v.32, n.2, p. 132-142, 2016.
131. SCHWINGSHACKL, L. *et al.* Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*, v.57, n.9, p. 1789-1797, 2014.
132. SHIMA, T. *et al.* Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, p. 1-10, 2016.
133. SIMMONS, D. *et al.* Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.106, n.12, p. 4906-4911, 2009.
134. SINK, K. *et al.* Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE randomized trial. *Jama*, v.314, n.8, p.781-790, 2015.
135. SMITH, P. *et al.* Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*, v.72, n.3, p. 239, 2010,
136. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes- SBD/2015-2016; Disponível em: <www.diabetes.org.br> (acesso: Março 11, 2016).
137. SPAUWEN, P. *et al.* Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change. *Diabetes care*, v.36, n.6, p. 1554-1561, 2013.
138. STERN, Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, v.47, n.10, p. 2015-2028, 2009.
139. STRACHAN, M. *et al.* The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British medical bulletin*, v.88, n.1, p. 131-146, 2008.
140. STRAUSS, E., SHERMAN, E. e SPREEN, O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary*. Oxford University Press, USA, 2006.
141. STRATTON, I., *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, p. 405-412, 2000.

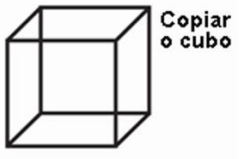
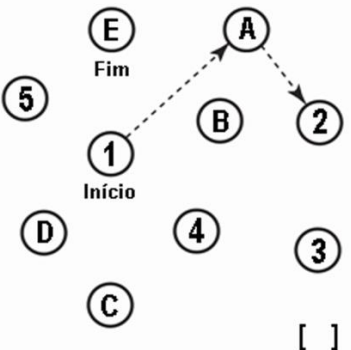

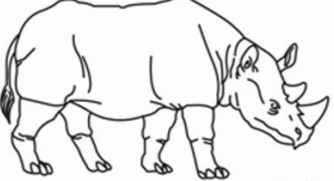
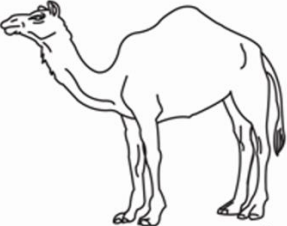
142. SUN, Q. *et al.* Alterations of White Matter Integrity and Hippocampal Functional Connectivity in Type 2 Diabetes Without Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in neuroanatomy*, 2018.
143. SWIFT, D. *et al.* The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. *PLoS one*, v.7, n.8, 2012.
144. TAN, S., LI, W. e WANG, J. Effects of six months of combined aerobic and resistance training for elderly patients with a long history of type 2 diabetes. *Journal of sports science & medicine*, v.11, n.3, p. 495, 2012.
145. TAKECHI, R. *et al.* Blood-brain barrier dysfunction precedes cognitive decline and neurodegeneration in diabetic insulin resistant mouse model: an implication for causal link. *Frontiers in aging neuroscience*, p.399, 2017.
146. TAYLOR, J. *et al.* Effects of moderate-versus high-intensity exercise training on physical fitness and physical function in people with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Physical therapy*, v.94, n.12, p. 1720-1730, 2014.
147. TEIXEIRA, R. *et al.* Evaluating the effects of exercise on cognitive function in hypertensive and diabetic patients using the mental test and training system. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2017.
148. TOPOUCHIAN, J., *et al.* Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vascular health and risk management*, 2011.
149. TSAI, S-J. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease?. *Medical hypotheses*, v.61, n.1, p.110-113, 2003.
150. TRZEPACZ, P. *et al.* Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC geriatrics*, v.15, n.1, p.107, 2015.
151. VARGAS, L.; LARA, M. e MELLO-CARPES, P. Influência da diabetes e da prática de exercício físico e atividades cognitivas e recreativas sobre a função cognitiva e emotividade em grupos de terceira idade. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v.17, n.4, p. 867-878, 2014.
152. VAUGHAN, S. *et al.* The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age and ageing*, v.43, n.5, p. 623-629, 2014.

153. VAYNMAN, S, YING Z., e GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, v.20, n.10, p. 2580-2590, 2004.
154. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília, 2014.
155. VINCENT, C. e HALL, P. Executive function in adults with Type 2 diabetes: a meta-analytic review. *Psychosomatic medicine*, v.77, n.6, p. 631-642, 2015.
156. XIA, W. *et al.* Blood pressure is associated with cerebral blood flow alterations in patients with T2DM as revealed by perfusion functional MRI. *Medicine*, v.94, n.48, 2015.
157. YAFFE, K. *et al.* Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Archives of neurology*, v.69, n.9, p. 1170-1175, 2012.
158. YANAGAWA, M. *et al.* Association between improvements in insulin resistance and changes in cognitive function in elderly diabetic patients with normal cognitive function. *Geriatrics & gerontology international*, v.11, n.3, p. 341-347, 2011.
159. YAVARI, A. *et al.* Effect of aerobic exercise, resistance training or combined training on glycaemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Biology of Sport*, v.29, n.2, p. 135, 2012.
160. ZHANG, J. *et al.* White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, v.63, n.11, p. 3596-3605, 2014.
161. ZHEN, Y. *et al.* Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology*, p.227, n.1, p. 93-100, 2013.
162. ZICCARDI, P. *et al.* Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, v.105, n.7, p. 804-809, 2002.
163. ZOPPINI, G. *et al.* Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v.16, n.8, p. 543-549, 2006.

ANEXOS

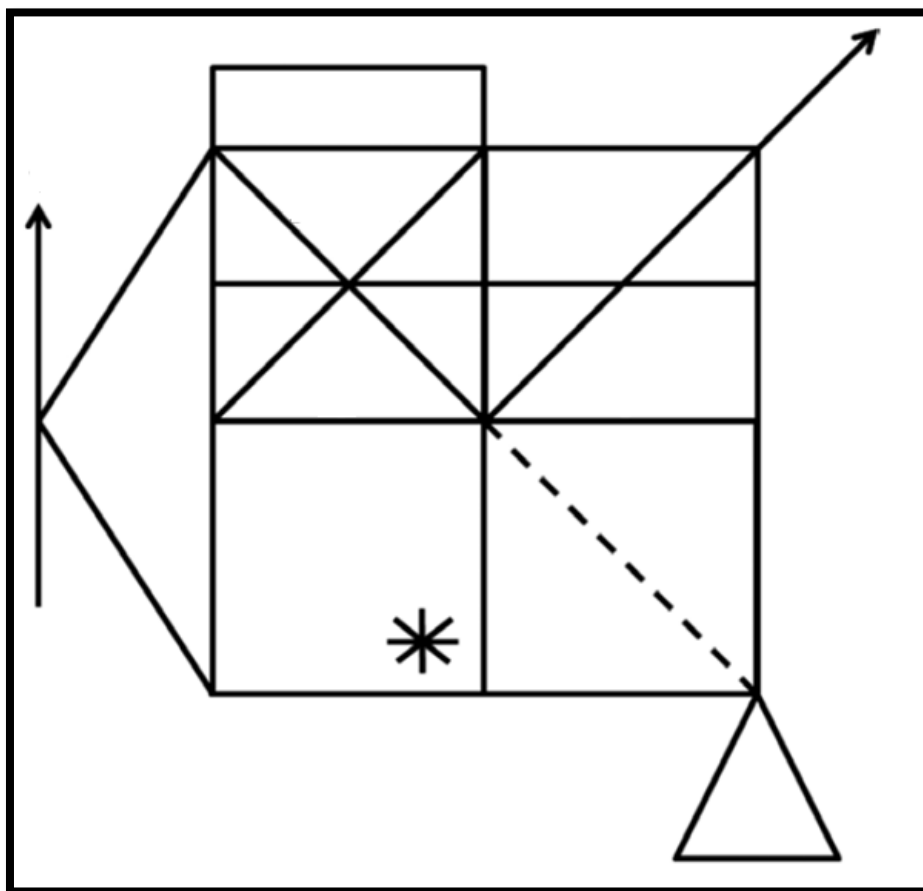
ANEXO I – Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – versão em português

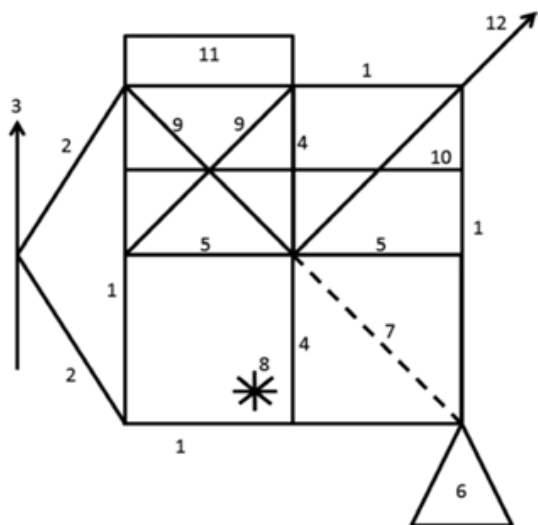
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

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

ANEXO III - Taylor complex figure test – Figura complexa de Taylor simplificada

A figura abaixo proposta por de Paula *et al.* (2016) é apresentada para o avaliado e este deve copiá-la, com a maior quantidade de detalhes possível. A folha é posicionada horizontalmente sobre a mesa com o pequeno triângulo terminal orientado para a direita do avaliado. Não é permitida a alteração da posição do estímulo, sendo permitido girar apenas o papel em branco onde está sendo feito o desenho. Não se pode usar a borracha, apenas lápis. Entre três e cinco minutos após o término da tarefa anterior, é realizada uma segunda parte, denominada de Evocação Imediata, onde o avaliado redesenhará a figura com as mesmas orientações concedidas na parte 1. Trinta minutos após a cópia inicial acontecerá a terceira parte, denominada Evocação Tardia em que o avaliado realizará um novo desenho sem ver esta figura original.





Tarefa	Score
1- Quadrado	
2- Triângulo à esquerda	
3- Seta à esquerda	
4- Linha vertical	
5- Linha horizontal	
6- Triângulo abaixo	
7- Tracejado diagonal	
8- Asterisco	
9- Diagonal	
10- Linha horizontal	
11- Retângulo	
12- Seta	

Escore total cópia: _____

(recordação imediata 3-5min): _____

(recordação tardia 30min): _____

ANEXO IV - Digit span backward e forward – Teste span de dígitos

O teste se consiste em sequências de números de 1 a 9, que serão faladas pelo avaliador e devem ser repetidas pelo sujeito avaliado. Aplica-se primeiro na ordem direta (repetir da forma como ouviu) e, em seguida, na ordem inversa (repetir de trás para frente). Registram-se os acertos (total de sequências repetidas corretamente) e o alcance máximo (maior tamanho de sequência alcançado). Após a aplicação da ordem inversa registre os acertos e o alcance máximo. Ambas avaliações serão interrompidas após dois erros em uma sequência de igual tamanho.

Dígitos (DS)				
2	2-5		1-4	
	7-1		7-2	
3	3-1-6		5-3-9	
	6-1-4		4-1-5	
4	4-7-9-2		8-5-9-3	
	6-4-3-9		3-2-7-9	
5	4-2-7-3-1		1-5-2-8-6	
	7-5-8-3-6		6-1-8-4-3	
6	6-1-9-4-7-3		5-3-6-4-1-8	
	3-9-2-4-8-7		7-2-4-8-5-6	
7	5-9-1-7-4-2-3		8-1-2-9-3-6-5	
	4-1-7-9-3-8-6		4-7-3-8-1-2-8	
8	5-8-1-9-2-6-4-7		9-4-3-7-6-2-5-8	
	3-8-2-9-5-1-7-5		7-2-4-1-9-6-5-3	
9	5-3-8-7-1-2-4-6-9			
	4-2-6-8-1-7-9-3-5			

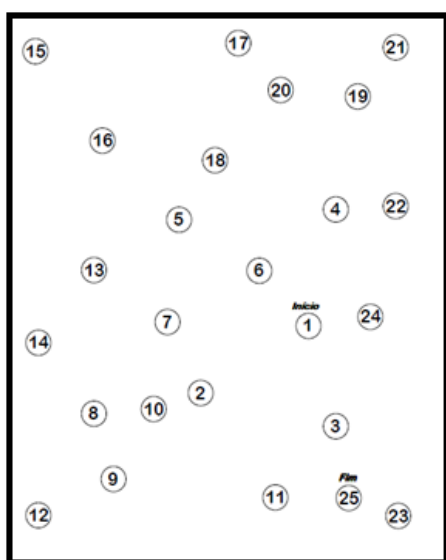
ANEXO V - Digit symbol substitution – Teste de substituição de dígitos

Na figura abaixo para cada símbolo deverá ser atribuído um número de um até nove. O avaliado deve responder, em forma escrita ou verbal, o máximo de decodificações possíveis pelo tempo de 90 segundos. Em cada resposta errada o avaliado deve repetir a casa anterior. Registra-se a quantidade de total de acertos e erros.

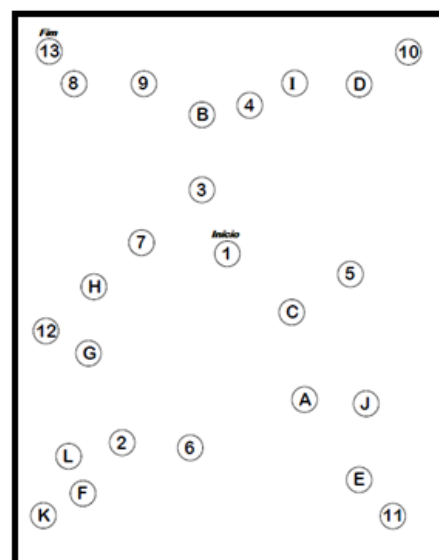
ANEXO VI - Trail making test – Teste de Trilhas

No teste de trilha o avaliado deve escrever, com lápis em papel, a trilha referente a ordem numérica crescente dos números 1 à 15 (parte A) e a ordem alfanumérica (1A, 2B, 3C, 4D, assim por diante) na parte B. A sequência deve ser realizada no menor tempo possível e caso o avaliado erre a ordem, este deverá retornar ao círculo anterior.

PARTE A



PARTE B



<i>O sujeito levanta o lápis</i>	Instrua ao sujeito que mantenha o lápis no papel e que continue para o próximo círculo
<i>O sujeito pergunta se está indo bem/mal</i>	Instrua o sujeito a terminar o teste, tente motivá-lo mas sem oferecer feedback qualitativo
<i>O sujeito não compreende as instruções</i>	Repita as instruções, se necessário. Se o sujeito ainda não entende, guie a mão do participante com a borracha do lápis e verbalize as instruções à medida que move a mão do sujeito através dos itens de prática. Permita então um novo teste. Se é evidente que o sujeito não pode completar o teste, insira uma pontuação máxima de 300 segundos e escreva abaixo "incapaz de realizar a tarefa".
<i>O sujeito levanta ou gira o papel</i>	Instrua o sujeito a manter o papel na posição vertical
<i>O sujeito tenta apagar alguma resposta errada</i>	Instrua o sujeito a riscar a linha errada e continuar do último número/letra
<i>O sujeito torna-se disperso ou tenta sair</i>	Peça ao sujeito que termine o teste primeiro
<i>O sujeito começa do círculo errado</i>	Diga ao sujeito que ele começou do círculo errado, e aponte para o primeiro
<i>O sujeito pula um círculo</i>	Volte o sujeito para o círculo que ele pulou e diga "esse número (ou letra)" vem depois desse (estímulo anterior)"
<i>O sujeito liga um círculo errado</i>	Risque a linha errada, dê um feedback imediato ao sujeito, retratando em qual número/letra ele parou

ANEXO VII - *Stroop color test* – versão papel em português

As palavras (verde, vermelho, azul e amarelo) estão escritas em cores distintas (verde, vermelho, azul e amarelo) como se vê no modelo adaptado abaixo. O avaliado deverá repetir uma sequência de 100 palavras contidas na folha, que estarão dispostas em 10 palavras por linha, no menor tempo e com a menor quantidade de erros. A orientação poderá ser para o estímulo congruente (onde o avaliado falará o que está escrito) ou incongruente (avaliado irá dizer a cor do que está escrito). Em ambos os casos é cronometrado e registrado o tempo total dispendido para a execução da tarefa e o número de erros.

VERDE	VERMELHO	AZUL	VERMELHO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	VERDE	VERMELHO
AMARELO	VERMELHO	AMARELO	VERDE	AMARELO
VERMELHO	AZUL	AZUL	VERDE	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AMARELO	VERDE
AZUL	AMARELO	AZUL	AZUL	AZUL
AMARELO	AMARELO	VERMELHO	AMARELO	AMARELO
VERDE	VERMELHO	VERMELHO	VERDE	VERDE

APÊNDICES

APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DE INFORMAÇÕES DE SAÚDE INICIAL

Nome: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

E-mail: _____ Telefones: () _____ / () _____

Idade (em anos): _____ Escolaridade (em anos, sem considerar repetências): _____

Escola: () Pública () Particular; Faculdade: () Pública () Particular Curso: _____

Profissão (ões): _____

Já se aposentou? () Sim () Não Há quanto tempo (anos): _____

Religião: () Católica () Evangélica () Espírita () Umbanda/Candomblé () Outra religião () Sem religião

Cor de Pele ou etnia: () Branca () Preta () Amarela () Parda () Indígena.

Você mora sozinho ou com familiares? _____ Quantas pessoas? _____

Já foi diagnosticado com algum transtorno psiquiátrico ou neurológico: () Sim () Não

Se sim, qual? _____ Permanece até os dias de hoje? () Sim () Não

Medicações (anotar período do dia e dose): _____

ACTIVE AUSTRALIA QUESTIONNAIRE em português – (ROCHA *et al.*, 2017)

1) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você o senhor (a) caminhou sem parar, por pelo menos 10 minutos, como diversão, exercício ou para ir e voltar de algum lugar?

Vezes ___ **Minutos** ___ **Horas** ___

2) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades vigorosas de jardinagem ou trabalho no quintal, que tenha feito você respirar mais forte ou ficar ofegante?

Vezes ___ **Minutos** ___ **Horas** ___

3) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades físicas vigorosas que o fizeram respirar mais forte ou ficar ofegante? (ex: ginástica, subir e descer escadas/ladeiras, limpeza doméstica pesada, etc.).

Vezes ___ **Minutos** ___ **Horas** ___

4) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades físicas moderadas que você ainda não falou? (dança em geral, natação leve (hidroginástica), limpeza doméstica leve, atividades religiosas...)

Vezes ___ **Minutos** ___ **Horas** ___

APÊNDICE II – QUESTIONÁRIO DE INFORMAÇÕES DE SAÚDE FINAL

Nome: _____ Grupo: _____ Data : ____ / ____ / ____

Insulina: () Sim () Não Medicamentos de uso diário: _____

Houve alteração em sua medicação nestes últimos dois meses: () Sim () Não Quais? _____

Há quanto tempo você tem o diagnóstico do Diabetes? _____ anos

Você fuma? () Sim () Não Frequência: _____ Já fumou? () Sim () Não Há quanto tempo: _____

Você usa bebida alcoólica? () S () N Frequência: _____ Já bebeu? () S () N Há quanto tempo: _____

ACTIVE AUSTRALIA QUESTIONNAIRE em português – (ROCHA *et al.*, 2017)

1) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você o senhor (a) caminhou sem parar, por pelo menos 10 minutos, como diversão, exercício ou para ir e voltar de algum lugar?

Vezes ____ **Minutos** ____ **Horas** ____

2) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades vigorosas de jardinagem ou trabalho no quintal, que tenha feito você respirar mais forte ou ficar ofegante?

Vezes ____ **Minutos** ____ **Horas** ____

3) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades físicas vigorosas que o fizeram respirar mais forte ou ficar ofegante? (ex: ginástica, subir e descer escadas/ladeiras, limpeza doméstica pesada, etc.).

Vezes ____ **Minutos** ____ **Horas** ____

4) NA ÚLTIMA SEMANA, quantas vezes você fez atividades físicas moderadas que você ainda não falou? (dança em geral, natação leve (hidroginástica), limpeza doméstica leve, atividades religiosas...)

Vezes ____ **Minutos** ____ **Horas** ____

APÊNDICE IV – REGISTRO MEDICAMENTOSO (72 horas)

Registro medicamentoso (Uma folha para cada 24h)	
Data:	
Dia da semana:	
Manhã	Horário:
Princípio Ativo	Dose
Tarde	Horário:
Princípio Ativo	Dose
Noite	Horário:
Princípio Ativo	Dose
Outros: Favor anotar atrás da folha (siga o mesmo padrão)	

APÊNDICE V – PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS – CONTROLE DIÁRIO								
Nome:					Início: ___ / 7 / 2017			
TREINO DE FORÇA								
	Exercícios	Séries x Repetições				Peso	Duração	Pausa
1	Pulley Aberto (Pronado)	2 x 12 à 15 RMs (*sem 1-2)	3 x 12 à 15 RMs (*sem 3-4)	3 x 10 à 12 RMs (*sem 5-6)	3 x 8 à 10 RMs (*sem 7-8)		Livre	60 seg
2	Leg Press (Pés baixos)						Livre	60 seg
3	Supino Reto (Barra)						Livre	60 seg
4	Panturrilha Máquina						Livre	60 seg
5	Desenvolvimento (Halter)						Livre	60 seg
6	Abdominal (Solo)						Livre	60 seg
TREINO AERÓBIO								
Tipo	Duração (min)			Velocidade (km/h)				
Esteira	<u>1-4^a: 20min ; 5-8^a semana: 25min</u>			<u>0-6^a sessão:</u>	<u>7-18^a:</u>	<u>19-24^a:</u>		

APÊNDICE VI – PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

CONTROLE DE VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS E PSICOLÓGICAS NA SESSÃO DE TREINAMENTO											
DATA	GLI A	GLI D	PA A	PA D	FC		OMN I	PSE	DIST	TEMPO	ORDEM
1					10':	20':				20min	()TF ()TA
2			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
3			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
4					10':	20':				20min	()TF ()TA
5			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
6			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
7*					10':	20':				20min	()TF ()TA
8			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
9			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
10					10':	20':				20min	()TF ()TA
11			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
12			XX	XX	10':	20':				20min	()TF ()TA
13*					10':	20':				25min	()TF ()TA
14			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
15			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
16					10':	20':				25min	()TF ()TA
17			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
18			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
19*					10':	20':				25min	()TF ()TA
20			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
21			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
22					10':	20':				25min	()TF ()TA
23			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA
24			XX	XX	10':	20':				25min	()TF ()TA

APÊNDICE VII - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado senhor/senhora, você está sendo convidado em participar da pesquisa intitulada “**Efeitos do treinamento físico na função cognitiva de diabéticos tipo 2**” que irá analisar os efeitos do exercício físico na melhoria da cognição de diabéticos tipo 2. A meta no tratamento do *Diabetes tipo 2* consiste em manter níveis adequados de glicose sanguínea, colesterol e pressão arterial para prevenir ou retardar complicações crônicas provenientes do mal controle da doença e o exercício físico pode auxiliar nestes objetivos.

Com isto, será realizado o treinamento de força muscular somado ao treinamento aeróbico realizado em 1 hora diária, em 3 dias da semana durante 3 meses. Todas as sessões de treinamento ocorrerão no Laboratório do Movimento localizado na área externa da Faculdade de Medicina da UFMG. Antes e após o período de treinamento serão aplicados por psicólogos testes cognitivos para avaliar o estado cognitivo global e também as funções cognitivas como a memória, velocidade de processamento e atenção. A coleta de sangue será realizada por um profissional registrado e treinado para este procedimento. Também serão realizados testes de desempenho aeróbico e força muscular e também todo o período de treinamento será monitorado por profissionais em Educação Física. Estes procedimento de avaliação prévia treinamento será realizado em 3 dias com duração diária de 1 hora.

Após as medidas iniciais haverá um sorteio que dividirá todos os participantes em dois grupos (treinamento e controle), sendo que o grupo controle não irá sofrer qualquer intervenção em seus hábitos diários por parte dos pesquisadores. Finalizadas as 12 semanas e caso haja benefícios no grupo que realizou o treinamento, será oferecido ao grupo controle a mesma intervenção oferecida ao grupo treinamento.

Benefícios: O exercício físico promove benefícios à saúde do diabético. Destacam-se a melhoria do controle metabólico, redução da gordura corporal, controle da glicose e lipídeos e também benefícios referentes à qualidade de vida e funcionalidade.

Riscos: Os procedimentos de avaliação (testes cognitivos, colheita sanguínea e testes de desempenho) serão realizados por profissionais previamente treinados e com experiência na realização destes procedimentos. Dentre estes a colheita sanguínea potencialmente pode gerar mais riscos à saúde, porém, esta será realizada em acordo as recomendações do Ministério da Saúde com o fim de minimizar quaisquer riscos de infecção ou lesão advinda da punção venosa. Em relação ao treinamento, sua prática possui como risco o surgimento de eventos musculoesquelético adversos como dor, inflamação e disfunção. Respaldados da teoria do treinamento esportivo, serão adotados estratégias para melhor assimilação das tarefas propostas objetivando atenuar e evitar qualquer evento adverso proveniente do treinamento. O risco de hipoglicemia durante e após o exercício físico será prevenido por meio de aferições no início, durante e no final de cada sessão de treinamento.

Caso se façam necessários ajustes na medicação hipoglicêmica a fim de resguardar potenciais hipoglicemias advindas do treinamento será enviado pela equipe de pesquisa uma carta ao médico de referência de cada participante com o relato da situação. Havendo qualquer alteração em sua condição de saúde momentânea, procurar o Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) no telefone 192.

Cuidados Éticos: O projeto respeitará as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (res. 466/2012). Surgindo dúvidas sobre quaisquer aspectos éticos da pesquisa, pode-se contactar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais no endereço: Unid. Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005, telefone: (031) 3409-4592 ou coep@prpq.ufmg.br. As informações individuais serão exclusivas para a equipe de pesquisa e os participantes podem recusar-se em participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalização ou prejuízo. Surgindo qualquer dúvida antes e durante o curso da pesquisa com o professor João Gabriel S. Rodrigues, por meio de contato telefônico ou e-mail: (031) 9.8391.1654 ou joagabrielsrod@gmail.com.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li descrevendo o estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do Projeto, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e os gastos com transporte serão ressarcidos pela equipe de pesquisa. Este termo será assinado em duas vias, uma ficando com o participante a outra com a equipe de pesquisa.

Eu _____, declaro ciência das informações supracitadas referentes ao **Projeto de Pesquisa**. Portanto, manifesto interesse em participar e livremente dou o meu consentimento.

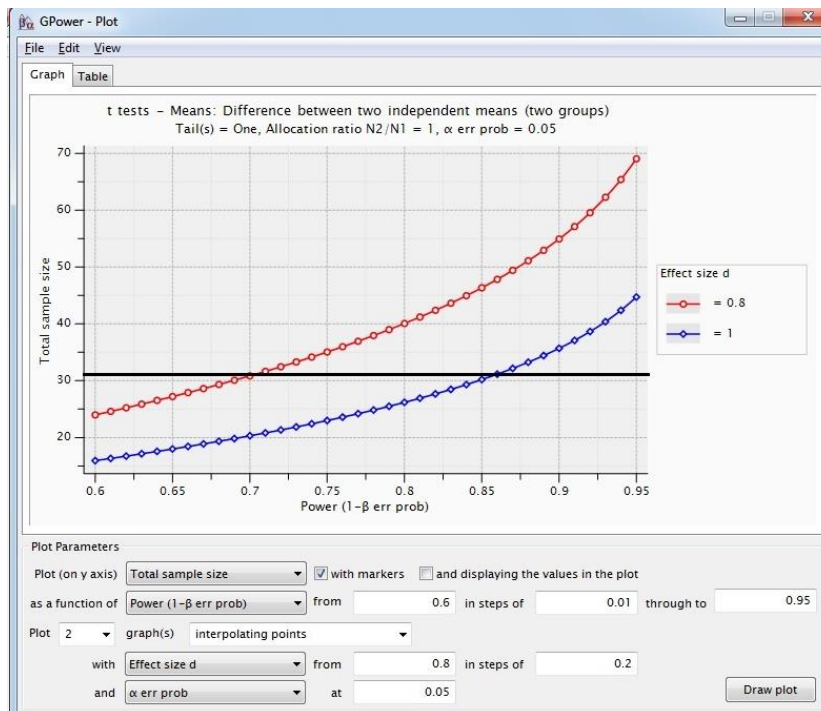
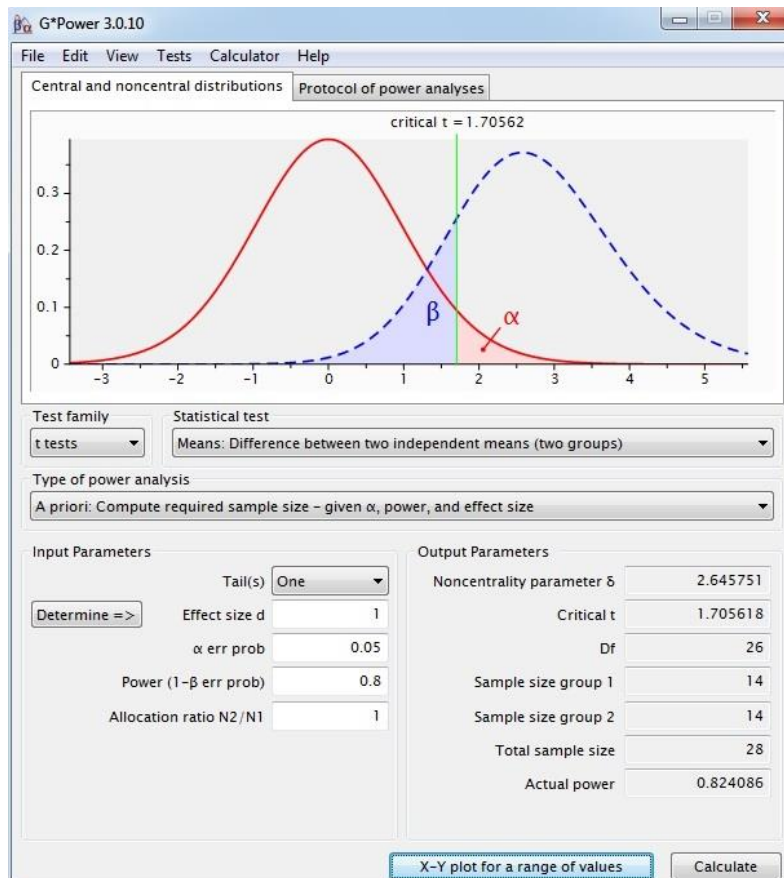
Assinatura Participante

Pesquisador responsável - Prof. Dr^a Danusa Dias Soares

Belo Horizonte, ____ de ____ de 2017

Prof. responsável: **João Gabriel S. Rodrigues (CREF: 029.845/G-MG)**
Mestrando em Ciências do Esporte – EEFETO/UFMG

APÊNDICE VII – CÁLCULO AMOSTRAL



APÊNDICE VIII – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto dos exercícios físicos na cognição de diabéticos tipo 2

Pesquisador: Danusa Dias Soares

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66804817.8.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.067.044

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores: "O Diabetes tipo 2 (DM2) é uma condição orgânica que afeta o metabolismo de carboidratos e resulta no aumento dos valores de glicemia. O controle inadequado do DM2 se associa a complicações micro e macrovasculares que evoluem para a disfunção de diversos sistemas orgânicos, dentre eles a função cognitiva. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) apresenta papel importante na plasticidade e na manutenção neuronal e está associado a déficits cognitivos e condições neurodegenerativas. Evidências atuais recomendam o exercício físico para o tratamento do diabético por conta de seus efeitos sob parâmetros metabólicos e também sob a função cognitiva. Entretanto, a interação entre o treinamento combinado, o BDNF e a função cognitiva necessita ser melhor compreendida para que, posteriormente, o exercício físico seja admitido como auxiliar no tratamento dos déficits cognitivos provenientes do DM2. Objetivos: Analisar os efeitos do treinamento de força combinado ao treinamento aeróbico na função cognitiva, em parâmetros metabólicos, antropométricos, e no desempenho físico de pessoas com DM2. Métodos: Diabéticos tipo 2, sedentários e sem contraindicações clínicas à prática de exercício físico, serão randomizados em dois grupos. Um deles realizará o treinamento combinado com frequência de três sessões semanais durante quatro meses e o outro grupo não sofrerá qualquer tipo de intervenção por parte dos pesquisadores. Serão utilizados os testes de

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.067.044

Shapiro-Wilk e Levene para avaliar a normalidade e homocedasticidade dos dados e o F de Fischer será utilizado para análise da homogeneidade das variâncias. Atendido os pressupostos anteriores, serão utilizadas análises de variância seguidas por post-hoc

adequado ao coeficiente de variação dos dados. A associação entre as variáveis paramétricas será calculada através da correlação de Pearson e entre as não-paramétricas através da correlação de Spearman. Espera-se que os resultados obtidos neste projeto forneçam referenciais teóricos para futuros estudos conduzidos sobre a temática bem como auxiliem no planejamento de estratégias voltadas à saúde pública e ao contexto clínico do sujeito diabético."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar o impacto de um programa de treinamento combinado na melhoria do controle clínico, do perfil inflamatório e da função cognitiva de diabéticos tipo 2.

Objetivo Secundário:

Verificar os efeitos do protocolo de treinamento combinado adotado em relação à:

- parâmetros metabólicos (citocinas inflamatórias, BDNF, glicemia e insulinemia)
- parâmetros antropométricos (composição corporal)
- função cognitiva
- desempenho físico (força muscular, capacidade aeróbica, capacidade funcional e agilidade)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os voluntários interessados em participarem do estudo irão reunir-se com a equipe de pesquisa e serão informados acerca de todos os procedimentos de avaliação propostos por este projeto bem como aos benefícios e riscos provenientes do treinamento físico que constituem lesões musculoesqueléticas e outras condições adversas que serão evitadas pela presença de um profissional de educação física durante todas as sessões de treinamento.

Benefícios:

Já está consolidado na literatura que o treinamento físico promove diversas melhorias na saúde do indivíduo diabético, como acréscimos na força muscular, capacidade aeróbica e funcional. Além de melhorias metabólicas e da redução da gordura corporal, que por si só constitui num risco para a saúde do indivíduo diabético tipo 2.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 01 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4552 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 01 de 04

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 01 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4552 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 02 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.067.044

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa pertinente para a área de conhecimento. Todas as sugestões apresentadas no parecer anterior foram satisfatoriamente atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Impacto dos exercícios físicos na cognição de diabéticos tipo 2".

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 460/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_882450.pdf	10/05/2017 13:50:53	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaResposta.pdf	10/05/2017 13:49:14	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investeador	ProjetoMestradoJoaoGabrielRodriguesMODIFICADOv3.pdf	10/05/2017 13:48:59	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCEModificadoV3.pdf	10/05/2017 13:48:25	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Brochura Pesquisa	CartaAnuencia.pdf	26/04/2017 15:31:49	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Outros	ParecerConsubstanciado.pdf	06/04/2017 15:47:48	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCOEP.pdf	22/03/2017 11:10:02	João Gabriel da Silveira Rodrigues	Aceito
Outros	66804817parecerass.pdf	16/05/2017 19:12:39	Vivian Resende	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 01 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4552 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 03 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.067.044

Outros	66804817aprovacaoass.pdf	16/05/2017 19:12:48	Vivian Resende	Aceito
--------	--------------------------	------------------------	----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de Maio de 2017

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 01 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4552 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Página 04 de 04