



DANIELLE CRISTINE GINSICKE

**POLIMORFISMOS DO GENE *APOE*, FATORES DO ESTILO DE VIDA E FUNÇÃO
COGNITIVA: INTERAÇÃO GENE - AMBIENTE NA POPULAÇÃO IDOSA DA
BAIXADA SANTISTA**

Santos, SP

2022

DANIELLE CRISTINE GINSICKE

**POLIMORFISMOS DO GENE *APOE*, FATORES DO ESTILO DE VIDA E FUNÇÃO
COGNITIVA: INTERAÇÃO GENE - AMBIENTE NA POPULAÇÃO IDOSA DA
BAIXADA SANTISTA**

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada à Programa de *Stricto Sensu* de Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos, para obtenção de título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Mileny Esbravatti
Stephano Colovati.

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Angelina
Zanesco.

Santos, SP

2022

Ficha catalográfica elaborado pela Bibliotecária

Vanessa Laurentina Maia
Crb8 71/97 UNIMES

G943p GINSICKE,Danielle Cristine

POLIMORFISMO DO GENE APOE,FATORES DO ESTILO DE VIDA E
FUNÇÃO COGNITIVA:INTERAÇÃO GENE_AMBIENTE NA
POPULAÇÃO IDOSA DA BAIXADA SANTISTA. / Daniele Cristine
Ginsicke. – Santos, 2022.

95 f.

Orientadora : Profa. Dra. Mileny Esbravatti Stephano Colovati
Coorientadora: Profa. Dra. Angelina Zaneco
Dissertação (Mestrado Profissional), Universidade Metropolitana de
Santos, Programa de Mestrado Profissional de Saúde e Meio Ambiente.

1.Demência. 2.Apoe. 3.Doença de Alzheimer.
I. Título.

CDD:362.198976831

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Banca examinadora:

Prof^aDr^a: Mileny Esbravatti Stephano Colovati.

Prof^aDr^a: Mirian Aparecida Boim

Prof^aDr^a: Ariadne da Silva Fonseca

Data da defesa: 20/09/2022

UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS
Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante

FUNDADORA

Prof^a. Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

MANTENEDOR

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas

REITORIA

Prof^a. Renata Garcia de Siqueira Viegas

Reitora

Prof^a. Elaine Marcílio Santos

Pró-Reitora Acadêmica

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

Pró-Reitor Administrativo

Prof. Gustavo Duarte Mendes

Direção Acadêmica

Coordenador do Programa de Mestrado de Saúde e Meio Ambiente

MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

ÁREA DA SAÚDE

ATA DE DEFESA PÚBLICA

Aos vinte dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e dois, às 15h, reuniram-se virtualmente por meio da Plataforma ZOOM, os membros da comissão examinadora, abaixo-relacionados, para a realização da Defesa Pública de Dissertação de Mestrado da mestranda **Danielle Cristine Ginsicke** que apresentou e defendeu publicamente o texto de sua dissertação de mestrado profissional intitulada “Polimorfismos do gene *APOE*, fatores do estilo de vida e função cognitiva: interação gene-ambiente na população idosa da Baixada Santista”, sob a presidência da Prof^a. Dr^a. Mileny Esbravatti Stephano Colovati.

Após a arguição e questionamentos feitos à candidata pelos componentes da Comissão Examinadora e tendo sido desenvolvida a sessão conforme o regulamento da CEPG do Programa de Pós-Graduação em MP, Saúde e Meio Ambiente da UNIMES, foram atribuídas as seguintes avaliações:

	APROVADA	/	REPROVADA	-
ASSINATURA				
Prof ^a . Dr ^a . Ariadne da Silva Fonseca	()		()	
Prof ^a . Dr ^a . Mirian Aparecida Boim	()		()	

Considerando os apontamentos da Banca Examinadora, a discente deverá apresentar as correções solicitadas no prazo de 30 dias para avaliação da orientadora quanto ao cumprimento das solicitações.

Santos, 20 de setembro de 2022.

Prof^a. Dr^a. Mileny Esbravatti Stephano Colovati
Presidente da Banca

Prof. Dr. Gustavo Duarte Mendes
Coordenador Geral – Pós-Graduação/UNIMES.

**PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA
UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DO PROJETO E PRODUTO

Título do projeto: POLIMORFISMOS DO GENE *APOE*, FATORES DO ESTILO DE VIDA E FUNÇÃO COGNITIVA: INTERAÇÃO GENE - AMBIENTE NA POPULAÇÃO IDOSA DA BAIXADA SANTISTA

Linha de Pesquisa: Vigilância Epidemiológica, Sanitária e Doenças em Cidades Litorâneas com atividade portuária e petroquímica

Projeto de Pesquisa do Orientador: “INTERAÇÃO ENTRE O ALELO *e4* DA *APOE*, BIOMARCADORES CARDIOMETABÓLICOS E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E AS DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS EM IDOSO(A)S DA BAIXADA SANTISTA” (Processo FAPESP 2019/13343-0).

Produtos Gerados:

1. Capítulo do livro: Longevidade, sociedade e envelhecimento saudável, 2020, Capítulo 3 - “Genética e envelhecimento saudável”;
2. Capítulo do livro: Saúde e meio ambiente em regiões portuárias, 2021, Capítulo 8 Capítulo 8 - “Fatores De Risco E Proteção Da Função Cognitiva – Enfoque No Processo De Envelhecimento Da Baixada Santista”;
3. Protocolo operacional padrão (POP) - Coleta de Amostras Biológicas;
4. Protocolo operacional Padrão (POP) - Extração de DNA humano, genotipagem;
5. Cartilha de orientação à população idosa sobre fatores e risco para demência.
6. Artigo publicado no “Journal of Alzheimer’s Disease”

Classificação do Produto

Critério	Justificar
Inserção social e econômico prevista:	Conscientização da população idosa e governantes da Baixada Santista sobre os fatores de risco e proteção para o desenvolvimento da demência. Reforçar a necessidade da implementação de políticas públicas, sociais e medidas preventivas em saúde, considerando o futuro impacto mundial da prevalência de demência
Impacto – potencial:	ALTO
Aplicabilidade - Abrangência potencial:	ALTA APLICABILIDADE
Aplicabilidade – Replicabilidade:	ALTA REPLICABILIDADE
Inovação:	Principais fatores de risco e proteção para demência observados na população idosa de Santos, Praia Grande e Mongaguá e quais fatores modificáveis podem ser implementados no estilo de vida dessa população para prevenção ou atenuação da demência.
Complexidade:	ALTA

DEDICATÓRIA

*À minha esposa Fátima
Aos meus filhos, Theo e Hanna
Sem vocês nada faria sentido.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha apreciação e agradecimento à minha orientadora Professora Doutora Mileny Esbravatti Stephano Colovati, você foi uma grande mentora para mim neste longo período de aprendizado; período o qual contribuiu para meu crescimento e desenvolvimento como cientista de pesquisa. Seus ensinamentos foram essenciais em cada processo do trabalho e agregaram valores inestimáveis à minha dissertação e carreira.

Agradeço à Professora Doutora Angelina Zanesco que me inspirou e despertou em mim a satisfação na pesquisa da longevidade e com quem aprendi tanto durante o curso de mestrado.

Agradeço à minha amiga e coordenadora Professora Mestre Elaine Cristina dos Santos Giovanini, pelo incentivo e colaboração inestimável ao longo deste trajeto e da minha vida profissional como docente.

Agradeço ao amigo e estatístico Doutor Alex Sandro Aguiar Pessoa, pela paciência, empenho e resolutividade, colocando sua inteligência à nossa disposição.

Também quero agradecer aos meus alunos que me apoiaram incondicionalmente quando os recrutei para colaborar na coleta de dados. Vocês foram fundamentais no processo desta pesquisa.

Um agradecimento especial para a Universidade Metropolitana de Santos - UNIMES, pela bolsa concedida, sem esse enorme e precioso incentivo eu não teria chegado até aqui, e todo o incrível corpo docente do curso, o aprendizado foi enorme.

À Professora Magda Cadinelli, pelo incentivo e por toda a sua ajuda, principalmente nos momentos mais difíceis.

A instituição Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por ter patrocinado toda a pesquisa, fonte fundamental para que todo o processo desta dissertação fosse possível e concluído (Processo FAPESP 2019/13343-0).

*“A coisa mais moderna que existe nessa vida é
envelhecer”*

Arnaldo Antunes

RESUMO

INTRODUÇÃO: Vários estudos vêm sendo conduzidos com o objetivo de contribuir para o envelhecimento de qualidade. Considerando que a doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais prevalente em idosos mundialmente, pesquisas que buscam esclarecer sua fisiopatologia são extremamente importantes. Sabe-se que o genótipo da *APOE* ϵ 4 está fortemente associado ao aumento de risco para o desenvolvimento da DA, porém evidências preliminares mostram que a exposição a fatores oxidantes e/ou inflamatórios decorrentes do estilo de vida interagem com o genótipo de *APOE* aumentando o risco para DA. Neste estudo avaliamos a interação entre os efeitos do tabagismo e obesidade com os genótipos de *APOE* no risco para demência em idosos da Baixada Santista. **MÉTODOS:** Foram incluídos 107 idosos com idade \geq 65 anos de idade, de ambos os sexos, provenientes das cidades de Praia Grande, Santos e Mongaguá sem histórico prévio de demência ou DA. As informações sobre a função cognitiva, obesidade e tabagismo foram obtidas a partir do Mini Exame do Estado mental, cálculo do Índice de Massa Corpórea e relato de exposição ao tabaco, respectivamente. Para a análise estatística foi utilizado o modelo de regressão linear proporcional Cox para cálculos de *hazard ratios* (*HR*), com intervalo de confiança de 95% e valor de $p < 0,05$. As associações entre genótipo e fatores modificáveis foram realizadas utilizando o modelo de fluxograma da árvore de Decisão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Dos 107 participantes, 29 eram sexo masculino (27,1%) e 78 do sexo feminino (72,9%), com média das idades de 73,0 (\pm 7,3). Deste total, 50 (46,7%) apresentaram déficit cognitivo e 57 (53,3%) mostraram função cognitiva preservada pela triagem MEEM. Dentre os participantes, observamos frequência genotípica para o gene *APOE*: 58,3% ϵ 3 ϵ 3; 18,8% ϵ 3 ϵ 4; 17,7% ϵ 3 ϵ 2; 4,2% ϵ 2 ϵ 4 e 1% ϵ 2 ϵ 2 e os dados revelam maior frequência do alelo protetor ϵ 2 (12%) e menor frequência do alelo de risco ϵ 4 (11,4%). Contudo, não observamos diferenças no escore cognitivo de portadores do alelo ϵ 4 na amostra geral ($p=0,63$). Já a maioria dos portadores do alelo ϵ 2 ($p=0,58$) em heterozigose (64,6%) e homozigose (100%) revelaram função cognitiva preservada no teste cognitivo MEEM. Portanto, os portadores dos alelos ϵ 4 ou ϵ 2 não mostraram risco para o desenvolvimento de demência nos idosos estudados. A análise estatística revelou que a obesidade e tabagismo estão associados com maior chance no desenvolvimento de demência ($p < 0,005$ e $p=0,02$, respectivamente) nos idosos da Baixada Santista. Além disso, a associação entre os fator de risco genético *APOE* ϵ 4 e obesidade não influenciam no risco para demência. Somente associação positiva entre tabagismo e o alelo de risco *APOE* ϵ 4 foi observada para o desenvolvimento de demência nos idosos da BS. **CONCLUSÕES:** Nenhuma associação entre o alelo *APOE* ϵ 4 e risco para demência. No entanto, o hábito de fumar e a obesidade parecem estar relacionados ao risco de demência na amostra estudada. Adicionalmente, a interação entre tabagismo e os polimorfismos *APOE* ϵ 4 predispõem ao risco para demência nos idosos da BS.

PALAVRAS CHAVE: demência; *APOE*; obesidade; tabagismo; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several studies have been conducted with the aim of contributing to quality aging. Considering that Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent form of dementia in the elderly worldwide, research that seeks to clarify its pathophysiology is extremely important. It is known that the APOE ϵ 4 genotype is strongly associated with an increased risk for the development of AD, but preliminary evidence shows that exposure to oxidant and/or inflammatory factors resulting from lifestyle interacts with the APOE genotype, increasing the risk for developing AD. GIVES. In this study, we evaluated the interaction between the effects of smoking and obesity with APOE genotypes on the risk for dementia in the elderly in Baixada Santista. **METHODS:** 107 elderly people aged ≥ 65 years, of both sexes, from the cities of Praia Grande, Santos and Mongaguá with no previous history of dementia or AD were included. Information on cognitive function, obesity and smoking were obtained from the Mini Mental State Examination, calculation of Body Mass Index and tobacco exposure report, respectively. For statistical analysis, the Cox proportional linear regression model was used to calculate hazard ratios (HR), with a confidence interval of 95% and p-value <0.05 . The associations between genotype and modifiable factors were performed using the Decision tree flowchart model. **RESULTS AND DISCUSSION:** Of the 107 participants, 29 were male (27.1%) and 78 were female (72.9%), with a mean age of 73.0 (± 7.3). Of this total, 50 (46.7%) had cognitive impairment and 57 (53.3%) showed preserved cognitive function by MMSE screening. Among the participants, we observed genotypic frequency for the APOE gene: 58.3% $\epsilon 3\epsilon 3$; 18.8% $\epsilon 3\epsilon 4$; 17.7% $\epsilon 3\epsilon 2$; 4.2% $\epsilon 2\epsilon 4$ and 1% $\epsilon 2\epsilon 2$ and the data reveal a higher frequency of the protective allele $\epsilon 2$ (12%) and a lower frequency of the risk allele $\epsilon 4$ (11.4%). However, we did not observe differences in the cognitive score of carriers of the $\epsilon 4$ allele in the general sample ($p=0.63$). The majority of carriers of the $\epsilon 2$ allele ($p=0.58$) in heterozygosity (64.6%) and homozygosity (100%) showed preserved cognitive function in the MMSE cognitive test. Therefore, carriers of the $\epsilon 4$ or $\epsilon 2$ alleles showed no risk for the development of dementia in the elderly studied. Statistical analysis revealed that obesity and smoking are associated with a greater chance of developing dementia ($p<0.005$ and $p=0.02$, respectively) in the elderly in Baixada Santista. In addition, the association between the genetic risk factor APOE ϵ 4 and obesity does not influence the risk for dementia. Only a positive association between smoking and the APOE ϵ 4 risk allele was observed for the development of dementia in the elderly with SB. **CONCLUSIONS:** No association between the APOE ϵ 4 allele and risk for dementia. However, smoking and obesity seem to be related to the risk of dementia in the sample studied. Additionally, the interaction between smoking and APOE ϵ 4 polymorphisms predispose to risk for dementia in the elderly with SB.

KEY WORDS: dementia; APOE; obesity; smoking; Alzheimer's Disease.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Correlação entre os resultados de MEEM e escolaridade dos idosos da BS.

Gráfico 2. Correlação entre os resultados de MEEM e obesidade nos idosos da BS.

Gráfico 3. Correlação entre os resultados de MEEM e tabagismo nos idosos da BS.

Gráfico 4. Log de Hazard Ratio entre Obesidade, tabagismo, APOEε4 e APOε2.

Gráfico 5. Árvore de Decisão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Notas de corte para o teste MEEM de rastreio cognitivo da população de idosos da Baixada Santista.

Tabela 2. Características gerais dos idosos da Baixada Santista, estratificados pelo resultado do Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Tabela 3. Frequência alélica do gene APOE em idosos da Baixada Santista

Tabela 4. Resultados da triagem cognitiva MEEM em homens e mulheres portadores e não portadores do alelo APOε4.

Tabela 5. Log de Hazard Ratio entre Obesidade, tabagismo, APOEε4 e APOε2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. População absoluta e relativa de idosos de 60 anos e mais, 65 anos e mais e 80 anos e mais no Brasil: 1950 a 2100. Fonte: ONU.

Figura 2. Proporção da população de 60 anos e mais em relação ao total da população em determinado espaço geográfico, no ano considerado. Fonte: Fundação Seade.

Figura 3. A estrutura fisiológica do cérebro e neurônio no (a) cérebro normal e (b) cérebro com doença de Alzheimer. Figura de Breijyeh & Karaman (2020).

Figura 4. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis no desenvolvimento de demência ou DA. Fonte: Zhang, et. al. (2021).

Figura 5. Metabolismo da Apolipoproteína E e proteína β -amilóide no cérebro. Figura de Yin, et. al. (2016).

Figura 6. Influência do exercício e da dieta alimentar na saúde do cérebro e no risco de doença de Alzheimer. Figura de Baranowski et al. (2020).

Figura 7. Fluxograma árvore de decisão das interações entre genótipos APOE2, APOE4, obesidade e tabagismo no risco para o desenvolvimento de demência.

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ONU - Organização das Nações Unidas
SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
DA - Doença de Alzheimer
APOE - Apolipoproteína E
SNC - Sistema Nervoso Central
BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
APP - Proteína precursora de amilóide
A β - β -amilóide
BS - Baixada Santista
MEEM - Mini Exame do Estado Mental
APOE ϵ 2 - Apolipoproteína e2
APOE ϵ 3 - Apolipoproteína e
APOE ϵ 4 - Apolipoproteína e4
IMC - Índice de Massa Corpórea
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
PCR - Cadeia da Polimerase
DP - Desvio Padrão
HR - Hazard Ratio
AD - Árvore de Decisão

SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
2. Revisão da Literatura.....	18
2.1. O Envelhecimento no Brasil e Baixada Santista.....	18

2.2. Função Cognitiva.....	19
2.3. Doença de Alzheimer.....	20
2.3.1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	21
2.3.2. Fatores de risco não modificáveis para doença de Alzheimer.....	23
2.3.2.1. Idade.....	23
2.3.2.2. Gênero.....	23
2.3.2.3. Genética da Doença de Alzheimer.....	24
2.3.2.3.1. Apolipoproteína E (APOE) e DA de início tardio.....	24
2.3.3. Fatores De Risco Modificáveis Para Doença De Alzheimer.....	27
2.3.3.1. Obesidade.....	28
2.3.3.2. Tabagismo.....	30
3. Objetivos.....	32
3.1. Objetivo Principal.....	32
3.2. Objetivos Secundários.....	32
4. Metodologia.....	33
4.1 Comitê de Ética.....	33
4.2 Participantes.....	33
4.3. Teste Cognitivo.....	34
4.4. Genotipagem da APOE	35
4.5. Análise Estatística.....	35
4.6. Desenho do estudo.....	37
5. Resultados e discussão.....	38
5.2. Escolaridade e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista.....	41
5.3. Frequência do gene <i>APOE</i> em idosos da Baixada Santista.....	42
5.4. Obesidade e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista.....	45
5.5. Tabagismo e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista.....	46
5.6. Interações entre genótipo APOE, obesidade tabagismo.....	47
6. Conclusão.....	49
7. Referências	50
8. Anexos.....	57
9. Produtos.....	66

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento humano é um processo progressivo complexo que envolve todos os órgãos e sistemas celulares do organismo. Além disso, é tipificado por uma série coordenada de etapas sequenciais, envolvendo vias biológicas em cada fase do processo. É considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças da idade, principalmente as crônico-degenerativas e câncer^{1,2}.

O conceito emergente é que mecanismos moleculares e celulares compartilhados estão subjacentes a patologias macrovasculares e microvasculares relacionadas à idade, bem como a outras doenças associadas ao envelhecimento².

A etiologia das principais doenças crônico-degenerativas que acometem os idosos, como as urogenitais, cardiovasculares, câncer, músculo-esqueléticas e doença de Alzheimer é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (por exemplo, dieta obesogênica, poluentes, tabaco, radiação, sedentarismo, entre outros). Porém, a fisiopatologia da maioria dessas doenças permanece inconclusiva^{2,3,4}.

Contudo, com o aumento drástico da média de vida populacional, vários estudos vêm sendo conduzidos com o objetivo de elucidar a patogênese das doenças prevalentes no envelhecimento. Muitos pesquisadores questionam e avaliam quais biomarcadores e/ou fatores do estilo de vida contribuem com o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas, os quais são de extrema importância para a implementação de estratégias de diagnóstico, prevenção ou atenuação de tais doenças, minimizando o impacto socioeconômico e em saúde.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Envelhecimento no Brasil e Baixada Santista

Supõe-se que o número de idosos no mundo com mais de 60 anos, dobre até 2050 e, seja três vezes maior até 2100, ultrapassando o número de 2,1 bilhões em 2050 e 3,1 bilhões em 2100 ⁵.

O aumento da população de idosos em nosso país tem sido maior que no contexto mundial, conforme análise do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais da ONU. A quantidade de brasileiros maiores de 60 anos, que era de 2,6 milhões em 1950, passou para 29,9 milhões em 2020 e deve alcançar 72,4 milhões em 2100 (Figura 1)⁵.

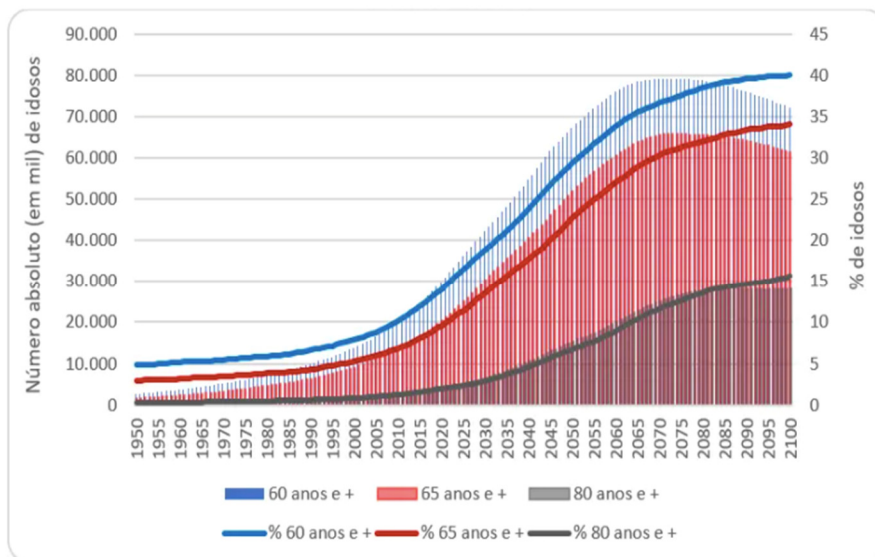


Figura 1. População absoluta e relativa de idosos de 60 anos e mais, 65 anos e mais e 80 anos e mais no Brasil: 1950 a 2100. (Fonte: ONU) ⁵.

A Baixada Santista concentra uma grande porcentagem de idosos no Estado de São Paulo. Na figura 3 observamos que a Baixada Santista possui cerca de 16,59% de idosos de um total de 1.845.822 habitantes de 2021, porcentagem maior quando comparado ao Estado de São Paulo (15,75%). Conforme projeção da fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), no ano de 2030, a Baixada Santista terá 1.957.675 habitantes, destes, 19,71% terão mais de 60 anos (Figura 2)⁶.

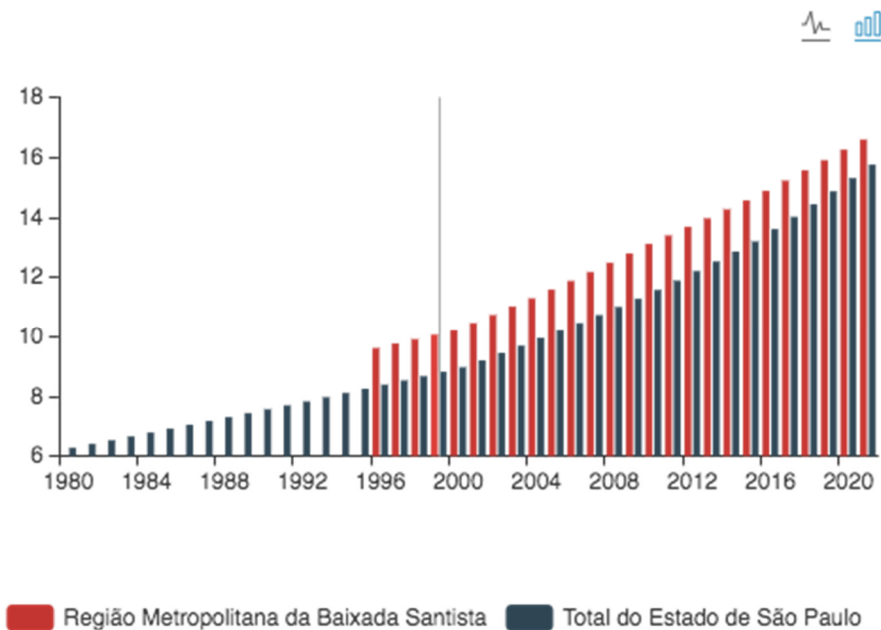


Figura 2. Proporção da população de 60 anos e mais em relação ao total da população em determinado espaço geográfico, no ano considerado. (Fonte: SEADE)⁶.

Em uma análise do envelhecimento populacional brasileiro, Zanon e colaboradores⁷ (2014) citam que as principais repercussões econômicas têm sido as mudanças no mercado laboral (diminuição do crescimento ou até declínio da oferta de trabalhadores e o crescimento do número de idosos no mercado de trabalho), o impacto no crescimento da economia, as alterações nos padrões de consumo (idosos tendem a gastar mais de suas rendas em moradia, saúde e energia e deixam de poupar ao se aposentar)⁷. Portanto, em um futuro próximo, além do impacto socioeconômico, iremos observar uma mudança no padrão do consumo da população em geral, já que os hábitos e necessidades, a renda e outros fatores serão dependentes do fator idade.

2.2. Função Cognitiva

O envelhecimento, assim como os diferentes períodos de evolução em nossas vidas, é a mudança no organismo que se retrata na estrutura física, cognitiva, e na percepção subjetiva dessas transformações. A velhice compreende mudanças que geram alterações no cotidiano, sem obrigatoriamente representar ameaça à independência e funcionalidade da pessoa idosa ⁸.

A cognição está relacionada ao processo de aprendizagem no decorrer da vida, tanto a longo quanto a curto prazo, contribuindo para a criação e armazenamento da

memória, processamento das informações, percepção, estado de atenção, vigilância, raciocínio. Além disso, o funcionamento psicomotor (tempo de reação, tempo de movimento, velocidade de desempenho) tem sido frequentemente incluído neste conceito^{9,10}.

Abordando de forma particular o cérebro, as funções cognitivas estão localizadas no córtex pré-frontal, que contém fibras colinérgicas, GABAérgicas e glutamatérgicas. Essas fibras se projetam para as mais diversas áreas cerebrais como o hipocampo, hipotálamo, córtex e amígdala¹¹.

O declínio da função cognitiva inicia-se a partir dos sessenta anos de idade, mesmo na ausência de patologias específicas, acarretando, muitas vezes, em demência. Este declínio pode ser caracterizado pela perda progressiva de memória, mudanças no comportamento e no humor, incapacidade motora, reduzindo assim, as atividades básicas diárias^{9,12}.

2.3. Doença de Alzheimer

As doenças neurodegenerativas são exemplos de patologias que afetam os indivíduos acima de 65 anos, pois causam demência, que é caracterizada por declínio cognitivo gradual causado pela neurodegeneração. Existem diferentes tipos de demências: Doença de Alzheimer (DA), demência vascular e demência fronto-temporal^{13,14}.

O *World Alzheimer Report 2021*¹⁵ considera que 55 milhões de indivíduos no mundo apresentavam demência em 2021, e que em 2030 serão 78 milhões de portadores da doença. Dos idosos com demência, 75% não são diagnosticados, principalmente nos países de baixa ou média economia, chegando a 90% de portadores sem diagnóstico¹⁵.

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais prevalente de demência em idosos. É caracterizada por perda progressiva de memória e função cognitiva, mudanças no comportamento e no humor, bem como incapacidade motora, e até mesmo perda na capacidade de deglutição de líquidos e alimentos, acarretando na redução da realização de atividades básicas de vida diária, interferindo na qualidade de vida e resultando em alta mortalidade^{9,12,16}.

2.3.1. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A etiologia da DA é multifatorial, abrangendo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, porém sua fisiopatologia é inconclusiva ^{4,9}.

A hipótese da origem da DA mais aceita é que o acúmulo excessivo do peptídeo β -amilóide ($A\beta$) no cérebro possa desencadear a formação de placas senis, e assim gerar neurotoxicidade. O peptídeo $A\beta$ é formado a partir da proteína precursora da amilóide (APP). Essa proteína pode sofrer ação enzimática por duas vias, uma via é acoplada à enzima α -secretase que forma a $sAPP\alpha$, que tem papel neuroprotetor, enquanto que a outra via é ativada pela γ -secretase que formará o peptídeo β -amilóide e, sua degradação é feita pela enzima neprilisina. Em condições fisiológicas o equilíbrio entre produção e degradação do peptídeo $A\beta$ é mantido pela ação dessas enzimas. Um desequilíbrio entre essas vias acarretaria um excesso do peptídeo $A\beta$ em regiões cerebrais, sendo considerado um dos fatores do declínio da função cognitiva e ao longo do tempo, morte neuronal (Figura 3) ^{17,18,19,20}.

Paralelamente à identificação dos peptídeos $A\beta$ na formação das placas senis extracelulares, observou-se o acúmulo de neurofibrilas hiperfosforiladas denominadas proteínas tau. Tau é uma proteína axônica que se liga aos microtúbulos promovendo montagem e estabilidade dos mesmos. A fosforilação da Tau é regulada pelo balanço de múltiplas quinases (GSK-3 β e CDK5) e fosfatos (PP-1 e PP-2A). A hiperfosforilação da tau na DA inicia-se intracelularmente e leva ao seu sequestro e de outras proteínas associadas aos microtúbulos, alterando o transporte axonal, comprometendo a função neuronal. Essas lesões patológicas, decorrentes do depósito de agregados de peptídeos $A\beta$ e a hiperfosforilação da tau, são consideradas como irreversíveis no cérebro e confinadas, essencialmente, às regiões do córtex e hipocampo, relacionadas à memória e às funções cognitivas, resultando em atrofia cerebral progressiva, levando à degeneração neuronal e demência (Figura 3) ^{12,18,19,20}.

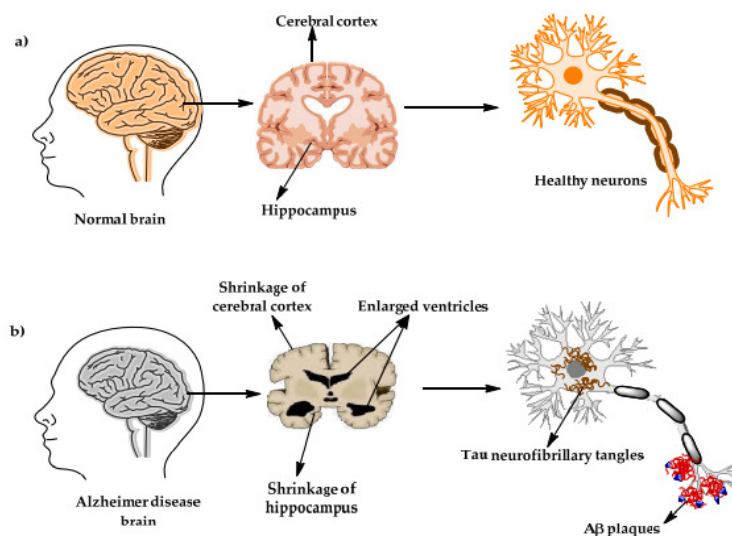


Figura 3. A estrutura fisiológica do cérebro e neurônio no (a) cérebro normal e (b) cérebro com doença de Alzheimer. Figura de Breijyeh & Karaman (2020)¹⁸.

A fisiopatologia multifatorial da DA tem conduzido pesquisas que revelaram diferentes fatores de risco não modificáveis e modificáveis para sua patogênese. Estudos epidemiológicos têm mostrado evidências robustas que fatores comportamentais e ambientais influenciam na progressão e patogênese da doença, revelando biomarcadores de triagem diagnóstica e estratégias preventivas precoces para a DA (Figura 4)^{18,20}.

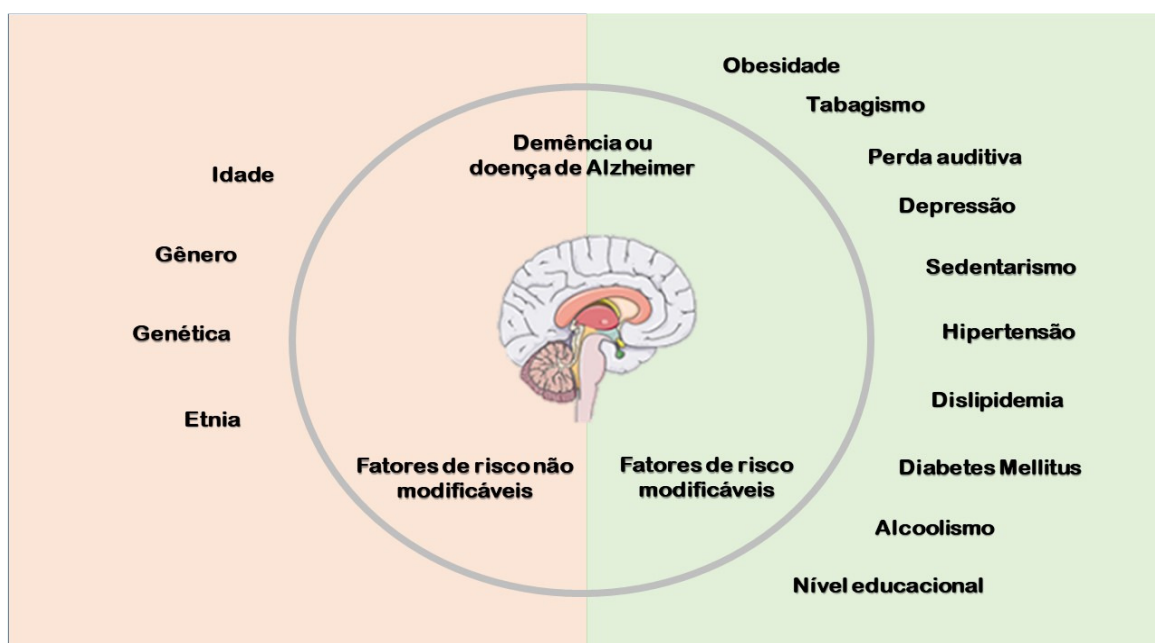


Figura 4. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis no desenvolvimento de demência ou DA. Figura modificada de Zhang, et. al. (2021)²⁰.

2.3.2. Fatores de risco não modificáveis para doença de Alzheimer

Os principais fatores de risco não modificáveis envolvidos na fisiopatogênese e desenvolvimento da demência, especialmente a DA são: idade, gênero, etnia e genética (Figura 4) ^{18,20,22,28,35}.

2.3.2.1. Idade

O avanço da idade é o mais importante fator de risco para doença crônico-degenerativa. As alterações microvasculares funcionais, estruturais e fenotípicas induzidas pelo envelhecimento desempenham um papel crítico na disfunção de múltiplos sistemas orgânicos e contribuem significativamente para a patogênese de um espectro diversificado de doenças relacionadas à idade, como, por exemplo, insuficiência cardíaca, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo vascular, degeneração macular relacionada à idade, sarcopenia e doença renal ^{2,18}.

A DA é tempo dependente e a degeneração neuronal é gradual, portanto com o avançar da idade, observamos aumento da prevalência de demência ²².

2.3.2.2. Gênero

Os estrógenos protegem as mulheres jovens da excessiva produção de espécies reativas de oxigênio e também, aparentemente, as mulheres na fase reprodutiva tem menor produção do peptídeo A β . No entanto, a deficiência de estrógenos após a menopausa aumentaria os fatores de risco para a DA e provocariam maiores danos acelerando as perdas cognitivas em mulheres quando comparadas aos homens da mesma idade, aumentando a prevalência global de DA por idade nas mulheres, sendo 1,17 vezes maior do que em homens ^{20,22,23}.

Por outro lado, trabalho feito pelo *Women Health Initiative* (WHI) não mostrou quaisquer benefícios da reposição hormonal sobre o prejuízo cognitivo. Além disso, um subgrupo de mulheres apresentou mais risco de desenvolver a DA após a reposição hormonal ²⁴.

Além disso, há evidências crescentes de que os níveis de vários biomarcadores para DA diferem entre homens e mulheres ²⁵.

2.3.2.3. Genética da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) pode ser classificada como familiar (1- 5% dos casos) ou esporádica (95% dos casos). Mutações herdadas na forma dominante nos genes *APP* (proteína precursora de β -amilóide) e *PSEN1* e *PSEN2* (presenilinas 1 e 2), que codificam as proteínas envolvidas na clivagem de $A\beta$, estão implicadas na fisiopatologia da DA de início precoce com alta penetrância (>85%), que se manifesta antes dos 65 anos de idade com rápida progressão e demência. Conseqüentemente, esses genes são considerados biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença^{12,26}.

Por outro lado, a DA de início tardio, também conhecida como forma esporádica, acomete a maioria dos casos de demência, se manifestando após os 65 anos. E embora sua etiologia não seja elucidada, o processo de envelhecimento é o principal fator de risco^{12,27}.

A DA de início tardio ocorre mais frequentemente em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos, sugerindo que a herdabilidade é entre 60–80%^{26,28}.

Além disso, a análise dos polimorfismos em genes candidatos tem auxiliado no rastreamento do risco e na prevenção primária da DA. Estudos de associação genética identificaram *loci* com suscetibilidade para DA de início tardio, incluindo os genes *APOE*, *CLU*, *PICALM*, *CR1*, *BIN1*, *SORL1* e *TOMM40* que podem contribuir no risco para DA por diferentes vias, como metabolismo do colesterol, função do sistema imune e processos endocíticos. Entre eles, o gene *APOE* contribui como maior risco genético para DA de início tardio^{28,29}.

2.3.2.3.1. Apolipoproteína E (APOE) e DA de início tardio

O gene *APOE* está localizado no cromossomo 19q13.2 e codifica 3 alelos comuns: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, e compõe o *cluster* gênico *TOMM40/APOE/APOC1*, incluindo os genes *TOMM40* (translocase da membrana mitocondrial externa) e *APOC1* (apolipoproteína C1). O *locus* *TOMM40 / APOE / APOC1* é geneticamente complexo, influenciando a atividade gênica dos promotores de *APOE* e *TOMM40*, dependendo do haplótipo e tipo celular^{28,29,30}.

O alelo $\epsilon 3$ é o mais frequente, constituindo 60-90% da variação alélica na população, enquanto as frequências dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ são 0–20% e 10–20%, respectivamente. Também existem diferenças entre regiões/grupos étnicos, com a

menor prevalência de portadores do alelo $\epsilon 4$ observada na Ásia (41,9%) e sul da Europa (40,9%), enquanto que no norte da Europa a prevalência aumenta (61,3%)²⁸.

Essa variação genética do *locus APOE* codifica três isoformas comuns da apolipoproteína E (APOE): APOE2 (Cys112, Cys158), APOE3 (Cys112, Arg158) e APOE4 (Arg112, Arg158), correspondentes aos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ ^{28,30}.

A APOE desempenha importante papel regulador no sistema nervoso central (SNC) atuando na distribuição e no transporte de colesterol para o tecido nervoso, contribuindo para seu reparo e sua integridade (neuroplasticidade). Atua também na resposta imunológica e na função mitocondrial dos neurônios. É sintetizada no fígado, principalmente, e também no encéfalo pelos astrócitos, sendo uma das principais lipoproteínas do SNC. A APOE possui dois importantes domínios funcionais, o domínio N-terminal que contém os sítios de ligação com os receptores LDLR ou LRP e o domínio C-terminal com a região lipídica, que se liga ao peptídeo β -amilóide ($A\beta$) (Figura 5)^{31,32}.

As principais vias de depuração de $A\beta$, produzida pelos neurônios, incluem a degradação enzimática ou captação mediada por receptores dos astrócitos/microglia e/ou receptores da barreira hematoencefálica (BHE) no SNC. A depuração alterada de $A\beta$ pode causar seu acúmulo e agregação, promovendo oligômeros de $A\beta$ e formação de placas, causando a DA. A APOE é produzida principalmente por astrócitos e células da microglia no cérebro, interagindo diretamente com $A\beta$ pelo domínio funcional, formando o complexo APOE/ $A\beta$. Porém, as isoformas E2, E3 e E4 de APOE se ligam aos mesmos receptores na BHE e astrócitos com afinidades diferentes, interferindo na depuração de APOE/ $A\beta$. Sendo que, APOE4 modula as enzimas que fragmentam $A\beta$ e não possui afinidade pelo receptor LDLR na BHE, regulando negativamente a degradação e captação de $A\beta$ no SNC (Figura 5)³².

Estratégias terapêuticas estão sendo revisadas, considerando que proteínas ou peptídeos semelhantes à APOE (*ApoE-like*) podem modificar o perfil de lipoproteínas, aterosclerose, inflamação ou influenciar o metabolismo celular e, em última análise, a função neurológica³³.

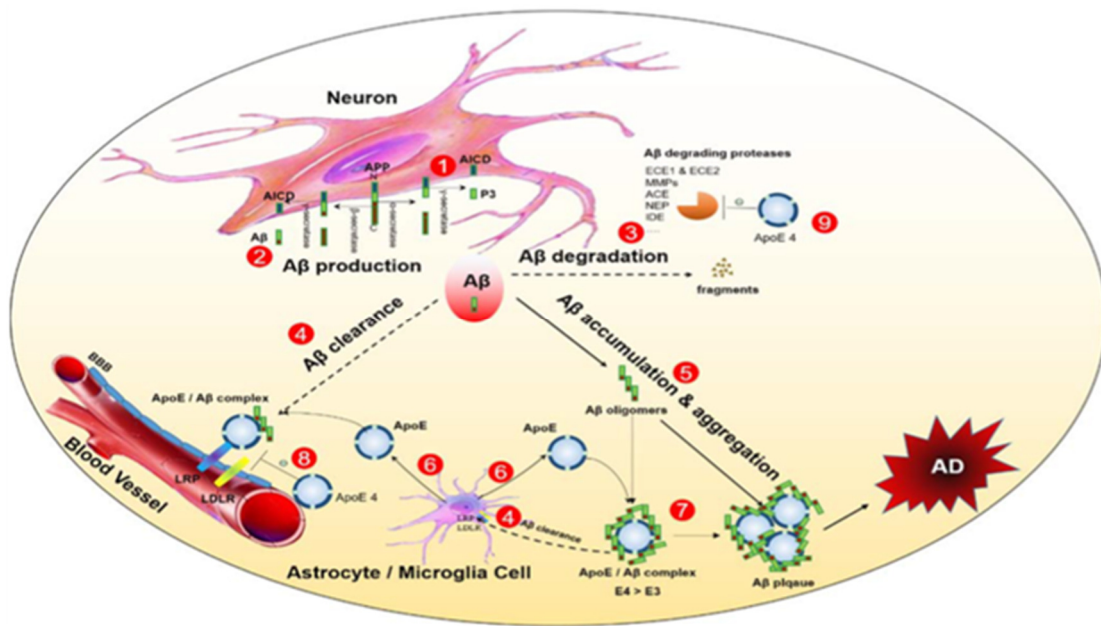


Figura 5. Metabolismo da Apolipoproteína E e proteína β-amilóide no cérebro. Figura de Yin, et. al. (2016) ³².

Indivíduos homozigotos tiveram o declínio de memória mais rápido, indicando que o efeito APOE ε4 no declínio cognitivo pode ser dependente da dose do gene ^{28,29,30}.

O alelo de risco de *APOE* não apenas está associado ao risco para DA, mas também reduz a idade da manifestação da doença. Estudos comportamentais e de neuroimagens mostraram que o alelo ε4 está significativamente associado com declínio cognitivo (memória principalmente) e alterações cerebrais (deposição de Aβ, biomarcadores do fluido cerebral e metabolismo de glicose), respectivamente, demonstrando mais uma vez o potente efeito do alelo ε4 como fator de risco para a DA de início tardio e neuropatogênese. Entretanto, alguns estudos mostraram que a isoforma APOE4 pode causar neurodegeneração por mecanismos independentes da Aβ, interferindo na função mitocondrial, acarretando assim neurotoxicidade ^{28,32,34}.

Estudos revelam que, os indivíduos portadores de uma cópia do alelo ε4 têm chance 3 vezes maior de desenvolver DA, em comparação aos indivíduos homozigotos para o alelo ε3. Já os homozigotos ε4ε4 tem risco 8-14 vezes mais elevado que os portadores ε3ε3. Em contraste, o alelo ε2 confere alguma proteção contra a DA, pois os indivíduos com uma cópia do alelo ε2 têm uma razão de chances de 0,6 para o desenvolvimento de AD em comparação com aqueles que são ε3ε3.

Além disso, a idade de início da DA também é influenciada pelo número de alelos $\epsilon 4$ e diminui em aproximadamente 3-4 anos para cada portador do alelo $\epsilon 4$ ²⁸.

Adicionalmente, os portadores dos genótipos $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$, apresentaram um risco aumentado para doença coronariana, 22% a 45%; enquanto que, em caucasianos o alelo $\epsilon 2$ foi associado a uma redução de 16% no risco cardiovascular. Além disso, o alelo $\epsilon 4$ foi encontrado com menor frequência e o alelo $\epsilon 2$ com maior frequência nos idosos com 90 anos, do que em indivíduos mais jovens. Sendo, o alelo $\epsilon 2$ o mais associado nos nonagenários, os autores sugerem *APOE* como o gene da longevidade ^{35,36}.

Considerando que as alterações biológicas que causam a DA ainda sejam inconclusivas, a genética continua sendo um fator não negligenciável em sua patogênese. Contudo, as investigações contínuas associando o risco genético, função cerebral e cognição ampliarão o campo da descoberta sobre o mecanismo envolvido na patogênese da DA ²⁸.

2.3.3. Fatores De Risco Modificáveis Para Doença De Alzheimer

O processo de envelhecimento e fatores genéticos de risco não podem explicar todos os casos de DA. O estilo de vida da população moderna, com exposição a fatores de risco ambientais e condições médicas parecem, também, influenciar na expectativa de vida, contribuindo para o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas, como as doenças cardiovasculares e doença de Alzheimer ^{18,27}.

Estudos epidemiológicos identificaram potenciais fatores de risco modificáveis para doença de Alzheimer, que estão implicados na prevenção ou atenuação da progressão da DA, são eles: hipertensão, obesidade, baixo nível educacional, perda auditiva, tabagismo, depressão, inatividade física, dislipidemia, diabetes mellitus, consumo excessivo de álcool, entre outros (Figura 4) ^{15,18,20}.

Cada fator de risco cerebrovascular exacerba um ou mais processos celulares ou moleculares do envelhecimento, promovendo a inflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, dano ao DNA, apoptose endotelial e/ou aumento da senescência celular na parede vascular ^{2,20}.

Em particular, a obesidade e tabagismo, fatores modificáveis no estilo de vida, são considerados em diversos estudos como fatores de risco para o desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas, incluindo a DA e serão abordados em detalhes nesse trabalho ^{18,20,21,39,40}.

2.3.3.1. Obesidade

Obesidade é o termo utilizado para a quantidade de massa de gordura corpórea no indivíduo acima da normalidade, devido ao consumo em excesso de calorias. O aumento de massa gorda está associada com a diminuição da suplementação sanguínea cerebral, que promove isquemia cerebral, perda de memória e demência vascular. A obesidade é considerada fator de risco para diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer, demência e/ou DA ^{18,20}.

O papel da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de DA ainda é incerto, com estudos apresentando resultados heterogêneos e controversos. Porém, a forte correlação entre obesidade e o desenvolvimento de DA tem sido observada, sugerindo que mudanças metabólicas associadas à obesidade danificam o sistema nervoso levando à morte neuronal por apoptose ou necrose via alteração da neuroplasticidade ^{20,21}.

A obesidade, dieta não saudável e outros fatores, podem causar diabetes, que é caracterizada por hiperglicemia. A hiperglicemia crônica induz deficiência cognitiva como resultado do aumento no acúmulo de A β , estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação. Além disso, a obesidade aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, que estimula macrófagos e linfócitos, levando à inflamação sistêmica e local. Tal inflamação gera resistência à insulina, hiperinsulinemia e, também, hiperglicemia, causando alteração na neurogênese e redução da plasticidade sináptica. A alteração na ação da insulina, também, pode resultar no acúmulo de A β e redução na degradação da proteína tau, associadas com DA ¹⁸.

Evidências consistentes propuseram um risco maior no desenvolvimento de DA entre os pacientes de meia-idade com índice de massa corporal (IMC) elevado. Adicionalmente, a obesidade combinada a fatores de risco vasculares foi associada com DA de início tardio e outras síndromes metabólicas, envolvendo expressão de leptina e adiponectina ^{20,21}.

Vários estudos mostram correlações entre os padrões alimentares e a incidência de DA, indicando a dieta como um importante fator de risco modificável. As diferenças nutricionais podem acelerar ou prevenir a neurodegeneração observada na DA ^{16,20,21}.

As mudanças que ocorrem no cérebro com a ingestão da dieta ocidental (rica

em carboidratos simples, gordura trans, gordura saturada e aditivos industrializados) contribuem para o desenvolvimento da DA, e estão intrinsicamente relacionadas com a neuroinflamação, resistência à insulina e redução de fatores neurotróficos. O consumo da dieta não equilibrada associada ao sedentarismo, também pode levar à obesidade e a secreção de substâncias pró-inflamatórias pelo aumento do tecido adiposo, resultando em inflamação crônica de todo o organismo. Por outro lado, os componentes da dieta mediterrânea são considerados neuroprotetores. Esta dieta compreende uma combinação de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), e poliinsaturados (PUFA), polifenóis e antioxidantes, que estão ligados à melhora da cognição e redução no risco de DA, pois aumentam a resistência à insulina, fatores neurotróficos e reduzem a inflamação (Figura 6) ¹⁶.

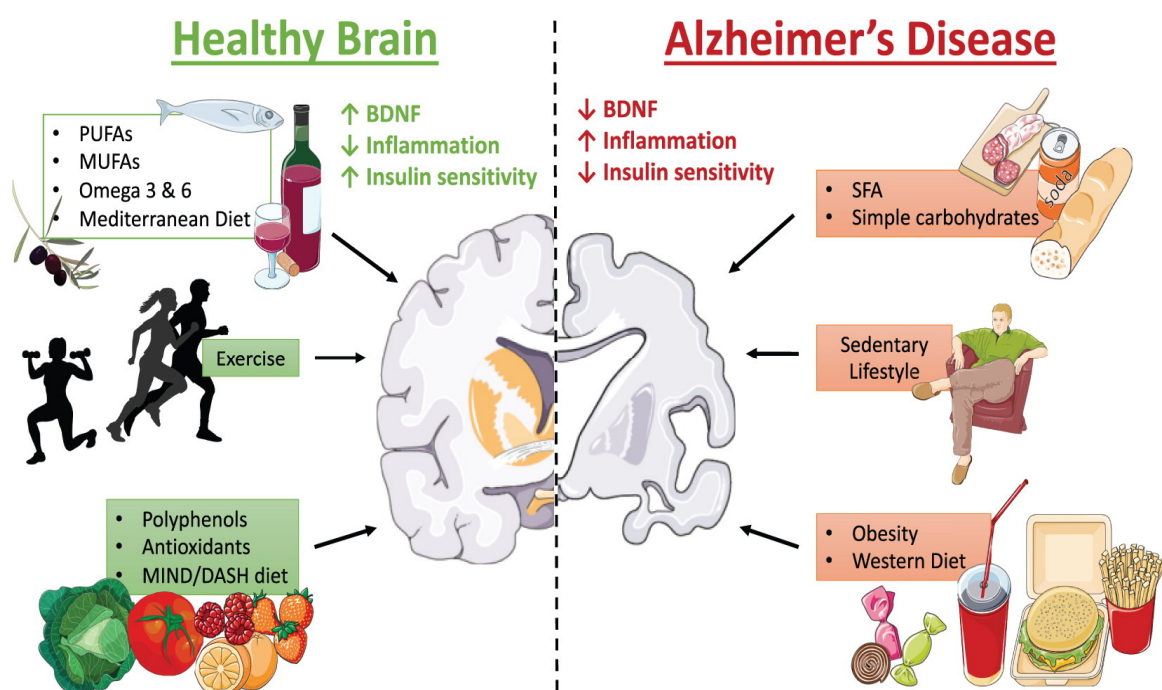


Figura 6. Influência do exercício e da dieta alimentar na saúde do cérebro e no risco de doença de Alzheimer. Figura de Baranowski et al. (2020)¹⁶.

2.3.3.2. Tabagismo

Sabe-se que a fumaça do cigarro é uma mistura completa de aproximadamente 5.000 produtos de combustão, contendo um alto teor de substâncias citotóxicas e carcinogênicas, entre elas a nicotina, a qual promove elevados níveis de agentes oxidantes e radicais livres que resultam em alterações mitocondriais e inflamatórias cerebrais. Aproximadamente 2 bilhões de pessoas fazem uso do tabaco na forma de cigarros ao redor do mundo, resultando em doenças que levam a pelo menos 4 milhões de mortes por ano. Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que 1 a cada 5 mortes estejam relacionadas a doenças causadas pelo tabagismo ^{37,38}.

Considerando o Brasil, 200 mil óbitos por ano são referentes ao uso do tabaco, devido a esse último ser considerado fator de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica, cânceres; além de alterações neurocognitivas, como a doença de Alzheimer ^{37,38,39}. Sendo assim, o hábito de fumar está associado a um pior prognóstico de saúde, risco de óbito e agravamento de doenças crônico-degenerativas na população.

Por possuir diversos componentes tóxicos, como metais pesados e radicais livres, a fumaça do cigarro predispõe ao estresse oxidativo cerebral causado por radicais livres e outras substâncias oxidativas, acarretando no dano em lipídeos de membrana, proteínas e genoma dos neurônios, tecido glial e vascular do cérebro podendo induzir a apoptose celular. Além de desencadear, via resposta imune, processos inflamatórios por meio de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) pelas células gliais no SNC ^{38,39,40}.

Outra provável consequência do estresse oxidativo, seria o aumento da clivagem da proteína amilóide APP e a hiperfosforilação da tau, ambos mecanismos fundamentais na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Ainda, a presença de radicais livres pode resultar no comprometimento mitocondrial, já presente na DA e no processo fisiológico de envelhecimento ^{39,40,41}.

Alguns estudos verificaram a interação entre a predisposição genética, tabagismo e função cognitiva em um estudo de coorte populacional com indivíduos sem demência e os resultados foram inconsistentes, mostrando que o genótipo *APOE* modifica o efeito do cigarro no risco para demência ^{40,42,43,44}.

Em conclusão, apenas um fator de risco não é necessário nem suficiente para ocasionar a doença, mas modifica o risco. Sendo assim, o alto risco deve ser considerado para todos os fatores, sejam eles modificáveis ou não modificáveis; além

do efeito potencial multifatorial desses diferentes fatores para o desenvolvimento da demência ou DA atribuído ao indivíduo assintomático ¹⁵.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar a interação entre os polimorfismos do gene *APOE* e fatores do estilo de vida na função cognitiva dos idosos da Baixada Santista.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Analisar a frequência dos genótipos do gene *APOE* na população de idosos da BS;
2. Correlacionar os genótipos da *APOE* com a função cognitiva de idosos da BS;
3. Correlacionar tabagismo com a função cognitiva de idosos da BS;
4. Correlacionar obesidade com a função cognitiva de idosos da BS;
5. Avaliar a associação entre a presença do alelo de risco *APOε4* e tabagismo na função cognitiva de idosos da BS;
6. Avaliar a associação entre a presença do alelo de proteção *APOε2* e tabagismo na função cognitiva de idosos da BS;
7. Avaliar a associação entre a presença do alelo de risco *APOε4* e obesidade na função cognitiva de idosos da BS;
8. Avaliar a associação entre a presença do alelo de proteção *APOε2* e obesidade na função cognitiva de idosos da BS;

4. MÉTODOS

4.1. COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), sob número CAAE 20938619.4.0000.5509 (Anexo 1), como parte do projeto de pesquisa FAPESP (2019/13343-0), que está sendo desenvolvido pelo grupo de pesquisadores do programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIMES.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) foi obtido dos participantes após aceite e esclarecimento das informações sobre os procedimentos do estudo, seus riscos e benefícios e dúvidas.

4.2. PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os participantes foram recrutados através de colaborações com Instituições da Prefeitura com programas para a Terceira Idade e Sistema Único de Saúde na região da Baixada Santista.

Foram selecionados 107 idosos residentes nas cidades que compõem a Baixada Santista (Santos, São Vicente, Praia Grande, Peruíbe e Mongaguá). Todos os participantes foram submetidos a responderem o questionário de dados pessoais e de saúde (Anexo 4) e realizarem a avaliação cognitiva, a partir da aplicação do questionário Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo 3).

Critérios de inclusão: \geq 65 anos de idade, de ambos os sexos, hábitos de rotina diária preservados e residir na Baixada Santista.

Critérios de exclusão: Apresentar demência ou outras doenças neurológicas.

Os participantes que realizaram a avaliação cognitiva e se enquadraram no estudo, segundo os critérios de inclusão, foram convidados a realizar a coleta de amostras biológicas para análise genética no Ambulatório da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.

4.3. TESTE COGNITIVO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Diversos testes cognitivos têm sido empregados no rastreio da demência ou DA ⁴⁵. O mini-exame do estado mental (MEEM) é uma ferramenta útil e de fácil aplicação ^{46,47}. Em nosso estudo empregaremos o MEEM (Anexo 3), uma vez que foi demonstrado que esse teste permite classificar corretamente cerca de 86.8% dos pacientes e controles ⁴⁸.

O MEEM é um teste rápido de rastreio cognitivo para identificação de demência, considerando: orientação, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem do idoso ⁴⁶. A pontuação máxima é de 30 pontos, que pode ser influenciada pelo nível de escolaridade.

Para adaptação à população brasileira foram inseridas modificações no teste, onde a escolaridade é considerada como fator importante no escore, de acordo com estudos prévios ^{49,50}. Durante a avaliação cognitiva, a partir, do teste MEEM, o participante informou o seu nível escolar. A avaliação cognitiva de idosos da Baixada Santista seguiu as seguintes notas de corte (Tabela 1).

Tabela 1. Notas de corte para o teste MEEM de rastreio cognitivo da população de idosos da Baixada

Analfabetos	20 pontos
1 a 4 anos de escolaridade	25 pontos
5 a 8 anos de escolaridade	26,5 pontos
9 a 11 anos de escolaridade	28 pontos
Mais de 11 anos de escolaridade	29 pontos

Santista.

Cabe ainda enfatizar que o MEEM permite o rastreio da DA e não se qualifica para completo diagnóstico dessa doença, uma vez que uma série de exames complementares devem ser feitos, considerando o contexto global, bem como exclusão de outras patologias neuro-psiquiátricas.

4.4. GENOTIPAGEM DA APOE

A coleta de sangue em papel filtro ou punção venosa periférica nos participantes foi realizada para a genotipagem do gene *APOE*. A identificação dos

alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ do gene *APOE* nos pacientes estudados foi realizada em laboratório terceirizado especializado. Para a genotipagem dos polimorfismos do gene *APOE* foi extraído o ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico dos linfócitos do sangue, conforme procedimentos estabelecidos pelo laboratório parceiro. Para a metodologia, foi realizada a amplificação do gene *APOE* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e o produto amplificado foi sequenciado pela metodologia de Sanger, onde foi realizada a análise das sequências de nucleotídeos, correspondentes aos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.

Segundo as recomendações do "American College of Medical Genetics/ American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer Disease" ⁵¹, a genotipagem do *APOE*, não deve ser utilizada no diagnóstico de rotina da doença. O paciente com suspeita de DA deve ser avaliado no contexto geral, considerando os dados clínicos, laboratoriais e imagens para um diagnóstico conclusivo da patologia.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A quantidade de participantes proposta no início deste estudo foi prejudicada pela pandemia COVID-19, no período de 2020 a 2022.

O método estatístico utilizado foi descritivo e pelo modelo de regressão linear proporcional Cox para cálculos de *hazard ratios (HR)*, para determinar o risco dos incidentes de demência. A estratificação populacional foi ajustada para idade e valores de MEEM, pelo nível educacional. Os efeitos serão estimados por *hazard ratios (HR)* com intervalo de confiança (CI) de 95%. Nós utilizaremos para análise o software Python versão 3.8 e biblioteca Lifelines. O valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo.

Para avaliar a interação entre os fatores de risco genético, obesidade e tabagismo entre si utilizamos o método estatístico conhecido como Árvore de Decisão (AD). A AD é um algoritmo utilizado em mineração de dados⁵⁸, área responsável por encontrar padrões não conhecidos em dados e aprendizado de máquina, que é o conjunto de técnicas usadas para a criação de modelos capazes de realizar tarefas sem intervenção humana. As ADs são algoritmos muito populares, devido a sua facilidade de aplicação e robustez, sendo utilizado em muitos casos para a construção de modelos de referências, que servirão como base para a construção de outros

modelos, utilizando métodos mais complexos e possíveis resultados mais significativos.

O algoritmo da AD utiliza o conceito de entropia de informação de Shannon⁵⁹ que é uma medida de incerteza associada aos dados. É um modo de mensurar a quantidade de informação relevante contida nos dados. Dessa forma uma espécie de fluxograma mostra cada nó desta árvore, como uma variável, escolhida pelo critério de menor entropia, e as ligações entre um nó e outro são decisões do tipo “verdadeiro” ou “falso”. Os nós abaixo na árvore são chamados de folhas e não possuem nós-filhos.

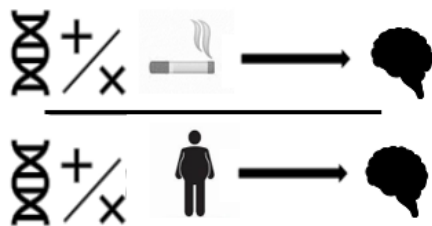
Parâmetros contidos nos nós:

- No diagrama apresentado “gini” é a probabilidade de um indivíduo não pertencer a condição pertencente ao nó.
- Samples corresponde ao número de pessoas que aquele nó contempla.
- Value[x,y] diz respeito ao número de pessoas que pertencem a class do nó e y as que não pertencem.
- Nós azuis são indivíduos com propensão ao desenvolvimento de demência (Class = Sim).
- Nós alaranjados são indivíduos que não tem propensão à demência (Class = Não).
- Nós brancos são nós de incerteza (50% de chance para cada classe)
- Os nós de classe “Não” (sem chance de demência) ficam voltados para o lado esquerdo do diagrama.
- Os nós de classe “Sim” (com chance de demência) ficam voltados para o lado esquerdo do diagrama.
- Em cada nó aparece a variável e a condição.

4.6. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal analítico com coleta de dados prospectiva.

Hipóteses do estudo:



FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS:

- APOE4 ASSOCIADA AO AUMENTO DE RISCO PARA DEMÊNCIA
- TABAGISMO ASSOCIADO AO AUMENTO DE RISCO PARA DEMÊNCIA
- OBESIDADE ASSOCIADA AO AUMENTO DE RISCO PARA DEMÊNCIA

FATORES DE RISCO COMBINADOS:

- INTERAÇÃO ENTRE APOE4 E TABAGISMO NO RISCO PARA DEMÊNCIA
- INTERAÇÃO ENTRE APOE4 E OBESIDADE NO RISCO PARA DEMÊNCIA

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

É possível observar que, na região da Baixada Santista existe uma grande porcentagem de população idosa no Estado de São Paulo, levando a discussão sobre quais fatores influenciam no risco ou proteção da fisiopatologia das doenças relacionadas à idade e no processo de envelhecimento.

Neste trabalho avaliamos a função cognitiva de idosos residentes na BS, sem histórico prévio de demência. Foram incluídos 107 participantes, de ambos os sexos, que participaram da avaliação cognitiva. Dentre esses, 102/107 responderam sobre o hábito de fumar e 90/107 informaram os dados de peso e altura para cálculo do IMC. No total de 107 amostras de sangue coletadas, 96 estavam elegíveis para a genotipagem do gene *APOE*.

Não incluímos os dados de hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, depressão e perda auditiva, pois não tivemos acesso aos prontuários com dados laboratoriais ou médicos, confirmatórios dos relatos dos participantes do estudo.

A tabela 2 mostra as características gerais dos idosos da BS participantes do estudo, considerando os fatores demográficos, escolaridade, genótipo *APOE*, tabagismo e obesidade, estratificados pelos resultados obtidos na avaliação cognitiva MEEM. Do total de 107 participantes, 50 (46,7%) apresentaram déficit cognitivo e 57 (53,3%) mostraram função cognitiva preservada pela triagem MEEM.

A amostra estudada de 107 participantes era composta por 29 idosos do sexo masculino (27,1%) e 78 idosas do sexo feminino (72,9%), com média das idades de 73,0 ($\pm 7,3$). Observamos que a maioria mostrou resultados de MEEM dentro da normalidade, tanto para os idosos quanto para as idosas do estudo (tabela 2).

Tabela 2. Características gerais dos idosos da Baixada Santista, estratificados pelo resultado do Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

	Total N = 107	Com Deficit N = 50 (46,7%)	Sem Deficit N = 57 (53,3%)
Demográficos N = 107			

Sexo Masculino	29 (27.1%)	12 (41.4%)	17 (58.6%)
Sexo Feminino	78 (72.9%)	38 (48.7%)	40 (51.3%)
Idade - média (DP)	73,0 (\pm 7,3)	74.3 (\pm 8.6)	71.8 (\pm 5.8)
Escolaridade N = 107			
Fundamental I	29 (27.1%)	13 (44.8%)	16 (55.2%)
Fundamental II	34 (31.8%)	20 (58.8%)	14 (41.2%)
Médio	26 (24.3%)	11 (42.3%)	15 (57.7%)
Superior	18 (16.8%)	6 (33.3%)	12 (66.7%)
Genotipo APOE N = 96			
e2e2	1 (1.0%)	0	1 (100.0%)
e2e3	17 (17.7%)	6 (35.3%)	11 (64.7%)
e3e3	56 (58.3%)	25 (44.6%)	31 (55.4%)
e3e4	18 (18.8%)	9 (50.0%)	9 (50.0%)
e4e4	0	0	0
e2e4	4 (4.2%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)
Tabagismo N = 102			
Fumou \geq 15anos	46 (45.1%)	24 (52.2%)	22 (47.8%)
Nunca Fumou	56 (54.9%)	24 (42.9%)	32 (57.1%)
Obesidade N = 90			
Obeso IMC \geq 30	27 (30.0%)	14 (51.9%)	13 (48.1%)
Não Obeso	63 (70.0%)	26 (41.3%)	37 (58.7%)

MEEM=Mini Exame do Estado Mental, DP=desvio padrão, APOE = apolipoproteína E, IMC = índice de massa corpórea.

Na análise estatística para o cálculo de log Hazard Ratio (HR) e o valor de p nos participantes idosos da Baixada Santista, utilizamos as variáveis *APOEe4*, *APOEe2*, tabaco e obesidade, considerando os valores de MEEM e a chance de um indivíduo desenvolver demência. Observamos que as variáveis *APOEe4* e *APOEe2* não mostraram significância estatística no risco para demência (HR 1,32; $p=0,63$) e (HR 0,58; $p=0,58$), respectivamente. Porém, os resultados mostram que as variáveis tabagismo e obesidade são variáveis estatisticamente significativas para o desenvolvimento de demência nos idosos da Baixada Santista, (HR 2,76; $p=0,02$) e (HR 5,08; $p<0,005$), respectivamente (tabela 3 e gráfico 1).

Tabela 3. Valores de Hazard Ratio (HR) e p para o risco de demência, considerando as variáveis obesidade, tabagismo, APOEe4 e APOe2.

VARIÁVEIS	HR (log)	valor de p
<i>APOEe4</i> <i>N=18</i>	1,32	0,63
<i>APOEe2</i> <i>N= 18</i>	0,58	0,29
<i>Tabagismo</i> <i>N=102</i>	2,76	0,02
<i>Obesidade</i> <i>N=90</i>	5,08	<0,005

HR = Hazard Ratio, APOE = apolipoproteína E; considerando $p>0,05$

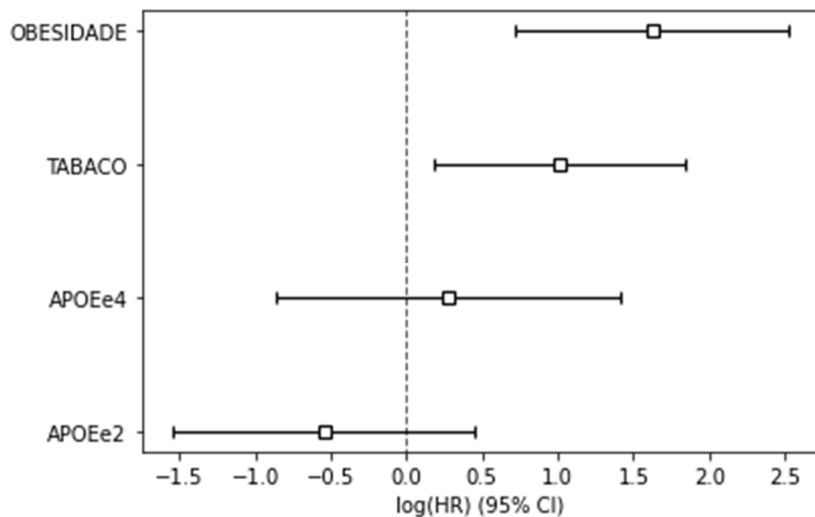


Gráfico 1. Valores de Log de Hazard Ratio no risco para demência, considerando obesidade, tabagismo, APOEε4 e APOEε2.

5.2. Escolaridade e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista

Acredita-se que o desenvolvimento cerebral está relacionado aos anos de educação formal, tornando o cérebro mais resistente diante das patologias ou do processo fisiológico do envelhecimento ⁵². A reserva cognitiva adquirida com a aprendizagem, principalmente durante a educação escolar é um dos fatores que protege o cérebro do envelhecimento e da demência ^{4,53}.

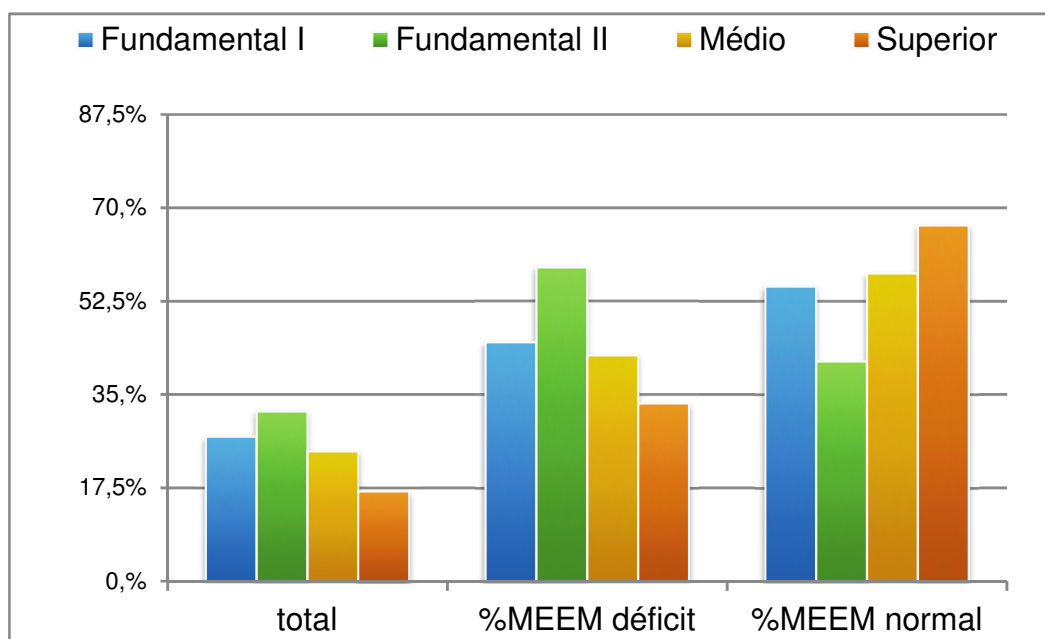
Na população estudada de 107 indivíduos, 29 possuíam 1-4 anos de escolaridade, 34 de 5-8 anos escolares, 26 com 9-11 anos de escolaridade e 18 com mais de 11 anos escolares. Considerando os níveis educacionais, observamos que dos idosos 1-4 anos, 9-11 e +11 de escolaridade, a maioria obteve resultados de MEEM dentro da normalidade, 55,2%, 57,7% e 66,7%, respectivamente, mostrando maior porcentagem de idosos com função cognitiva preservada nesses níveis educacionais (tabela 2 e gráfico 2).

De fato, pesquisas relatam que os idosos com nível escolar superior possuem maior volume da massa branca e cinzenta, principalmente, nos lobos temporal e parietal e córtex orbitofrontal. Portanto, estes idosos apresentam maior velocidade de processamento das informações, comportamento social adequado, memória, atenção, inteligência, fala, funções motoras e atividades cotidianas preservadas, protegendo-os de um declínio cognitivo mais severo. Já os idosos que possuem nível

escolar inferior apresentam redução da capacidade cognitiva, diminuição da percepção, atenção e independência funcional. Sendo assim, eles revelam resultados com pior desempenho cognitivo nos testes de memória, quando comparados àqueles com nível escolar superior ^{4,54}.

Gráfico 2. Correlação entre os resultados de MEEM e escolaridade dos idosos da BS.

Considerando o fator escolaridade influenciando a função cognitiva dos idosos



da Baixada Santista do nosso estudo, observamos que a função cognitiva é preservada, conforme mais anos de escolaridade adquiridos pelo indivíduo, possivelmente, afirmando o conceito de reserva cognitiva na manutenção da memória, um fator de proteção para o declínio cognitivo e demência na população idosa.

5.3. Frequências genotípica e alélica do gene *APOE* em idosos da Baixada Santista

A sequência gênica mais significativamente associada ao risco para doença de Alzheimer (DA), doença cardiovascular e longevidade está no gene da apolipoproteína E, *APOE*. Como já relatado o gene *APOE* codifica 3 alelos comuns: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, sendo o alelo $\epsilon 4$ de alto risco e o alelo $\epsilon 2$ proteção para doenças cardiovasculares e Alzheimer ^{28,29,35,38}.

Na amostra estudada nesse trabalho realizamos o rastreamento das variantes alélicas do gene *APOE* em 96 idosos com idade ≥ 65 anos. O resultado da genotipagem na amostra total e nos diferentes sexos está descrito na tabela 2. Analisamos os genótipos individuais de *APOE*: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ e os alelos individuais: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.

Dentre os participantes, observamos como frequência genotípica para o gene *APOE*: 58,3% $\epsilon 3\epsilon 3$; 18,8% $\epsilon 3\epsilon 4$; 17,7% $\epsilon 3\epsilon 2$; 4,2% $\epsilon 2\epsilon 4$ e 1% $\epsilon 2\epsilon 2$. Apenas um participante do sexo masculino era homocigoto $\epsilon 2\epsilon 2$ e nenhum participante homocigoto $\epsilon 4\epsilon 4$. A frequência alélica foi: $\epsilon 2$ (12%), $\epsilon 3$ (76,6%) e $\epsilon 4$ (11,4%) (tabela 4).

Tabela 4. Frequência alélica do gene *APOE* em idosos da Baixada Santista

FREQUÊNCIA ALÉLICA DO GENE <i>APOE</i>		
n = 96		
<i>alelo $\epsilon 2$</i>	<i>alelo $\epsilon 3$</i>	<i>alelo $\epsilon 4$</i>
23 (12%)	147 (76,6%)	22 (11,4%)

Os alelos de *APOE* ocorrem em diferentes frequências em humanos ($\epsilon 2$, 0–20%; $\epsilon 3$, 60–90%; e $\epsilon 4$, 10–20%)²⁸. No nosso estudo observamos maior frequência do alelo $\epsilon 3$ (76,6%), como descrito na literatura. Adicionalmente, os dados revelam maior frequência do alelo protetor $\epsilon 2$ (12%) e menor frequência do alelo de risco $\epsilon 4$ (11,4%) na população da Baixada Santista (tabela 4).

Contudo, não observamos diferenças no escore cognitivo de portadores do alelo $\epsilon 4$ na amostra geral ($p=0,63$). Já a maioria dos portadores do alelo $\epsilon 2$ ($p=0,58$), sendo em heterocigose (64,6%) ou homocigose (100%) revelaram função cognitiva preservada no teste cognitivo MEEM (tabela 2, tabela 3 e gráfico 1). Portanto, os polimorfismos $\epsilon 4$ e $\epsilon 2$ não mostraram probabilidade de risco para o desenvolvimento de demência nos idosos estudados nesse trabalho.

Apesar das doenças crônico-degenerativas serem multifatoriais, com a interação genética-ambiental atuando em sua fisiopatogênese, os idosos da Baixada Santista, de ambos os sexos, possivelmente, apresentam maior proteção genética do

gene *APOE* no desenvolvimento de doenças relacionadas ao envelhecimento, principalmente a demência ou doença de Alzheimer.

Adicionalmente, estudos revelaram que, homens heterozigotos para o alelo $\epsilon 4$ apresentam um risco menor para DA, quando comparados aos homozigotos $\epsilon 4\epsilon 4$. Em mulheres apenas uma cópia do alelo $\epsilon 4$ é suficiente para aumentar o risco dessa doença em relação aos homens homozigotos para o alelo $\epsilon 4$ ^{55,56}. Além disso, as mulheres que são diagnosticadas com prejuízo cognitivo leve, progridem mais rapidamente para o declínio cognitivo em comparação aos homens ⁵⁶.

Considerando que não temos portadores homozigotos do alelo $\epsilon 4$ para *APOE* em ambos os sexos, na tabela 5 comparamos o desempenho de MEEM para os portadores heterozigotos e não portadores do alelo $\epsilon 4$ nos dois sexos/gênero. Excluimos os portadores $\epsilon 2\epsilon 4$ da análise, por possuírem tanto o alelo de risco $\epsilon 4$, quanto o alelo de proteção $\epsilon 2$ para o gene *APOE*.

Os dados da tabela 5 revelam que tanto as mulheres e homens portadores, quanto os não portadores do alelo $\epsilon 4$ apresentaram mesmo desempenho no teste cognitivo MEEM. Já, a maioria dos homens e mulheres não portadores do alelo $\epsilon 4$ mostraram função cognitiva dentro da normalidade para o teste MEEM. Portanto, ao estratificarmos pelo sexo/gênero, não observamos o efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene *APOE* conferindo risco para demência, tanto em homens quanto em mulheres heterozigotos $\epsilon 4$. Porém, na maioria dos idosos da BS não portadores do alelo de risco $\epsilon 4$ observamos função cognitiva preservada.

Tabela 5. Resultados da triagem cognitiva MEEM em homens e mulheres portadores e não portadores do alelo *APOE* $\epsilon 4$.

Alelo e4	N=92	MEEM com deficit	MEEM sem deficit
Mulheres portadoras	14 (15.2%)	7 (50.0%)	7 (50.0%)
Mulheres não portadoras	53 (57.6%)	25 (47.2%)	28 (52.8%)
homens portadores	4 (4.3%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)

homens não portadores	21 (22.8%)	6 (28.6%)	15 (71.4%)
------------------------------	------------	-----------	------------

O estudo relata as frequências alélicas e genotípicas para o gene *APOE* e seus efeitos na população idosa da Baixada Santista, inédito na literatura. Entretanto, enfatizamos que estudos genéticos com número maior de participantes devem ser considerados para confirmação desses achados na população idosa da BS.

5.4. Obesidade e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista

Pela definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde. Uma pessoa é considerada obesa quando seu Índice de Massa Corporal (IMC) é maior ou igual a 30 kg/m².

No total de idosos pesquisados na Baixada Santista, 90 responderam a pesquisa relacionada ao peso corporal e altura, destes 27 (30%) apresentaram o IMC \geq 30, sendo considerados obesos e 63 (70%) com IMC \leq 29,9 foram considerados não obesos. Dos indivíduos obesos, 51,9% revelaram MEEM com prejuízo cognitivo e 48,1% MEEM com função cognitiva preservada. Em relação aos não obesos observamos percentis de 41,3% para déficit cognitivo e 58,7% dentro da normalidade na avaliação do MEEM (tabela 2 e gráfico 3). A análise estatística revelou que a obesidade está associada com maior chance no desenvolvimento de demência ($p < 0,005$) nos idosos da Baixada Santista (tabela 3 e gráfico 1). Portanto, os dados mostram que, possivelmente, a obesidade está associada ao pior desempenho cognitivo em idosos, reforçando a hipótese de neuroinflamação e maior risco para

demência.

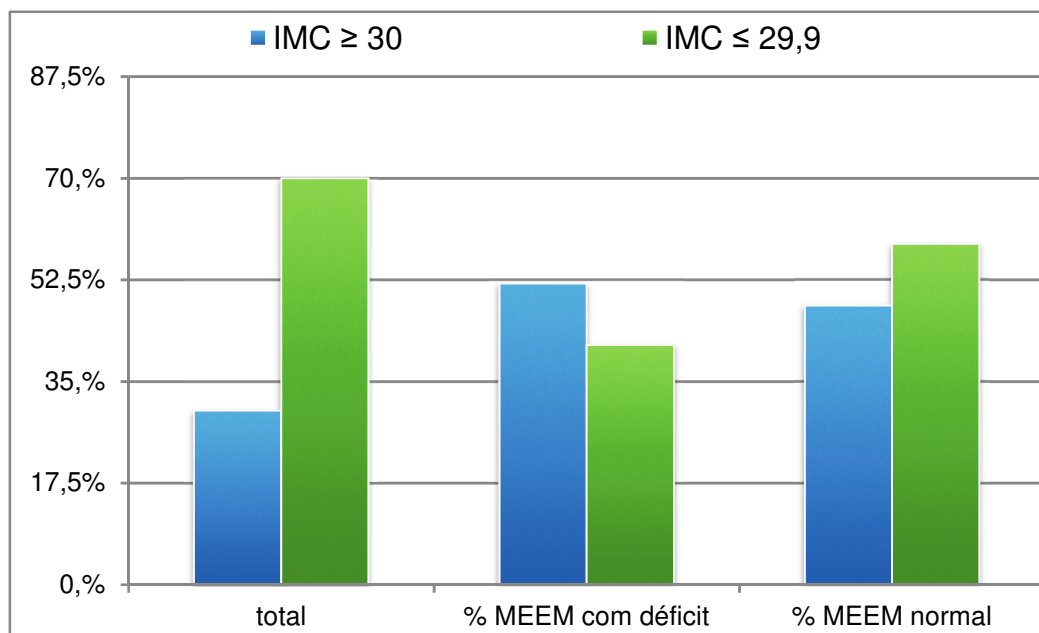


Gráfico 3. Correlação entre os resultados de MEEM e obesidade nos idosos da BS.

5.5. Tabagismo e função cognitiva dos idosos da Baixada Santista

Estudos mostram que os indivíduos expostos ao tabaco por muitos anos apresentam um risco aumentado de demência ⁴⁰. Entre os indivíduos pesquisados consideramos como grupo “exposição ao tabaco” os que fumaram e fumam por mais de 15 anos, devido aos efeitos crônicos que este hábito causa no sistema cardiovascular e neurológico e o grupo “nunca fumou”, para aqueles que não possuem o hábito de fumar ou nunca fumaram.

Dos 102 indivíduos que responderam o questionário sobre o hábito de fumar, 46 (45,1%) afirmaram fumar ou já fumar por mais de 15 anos e 56 (54,9%) alegou nunca fumar (tabela 2 e gráfico 4).

No grupo de indivíduos expostos ao tabaco, 24 (52,2%) revelaram MEEM com prejuízo cognitivo e 22 (47,8%) MEEM com função cognitiva preservada, em relação ao grupo de não fumantes, que mostrou percentis de 24 (42,9%) para déficit cognitivo e 32 (57,1%) dentro da normalidade na avaliação do MEEM (tabela 2 e gráfico 4). A análise estatística revelou que o tabagismo está associado ao risco no desenvolvimento de demência ($p=0,02$) nos idosos da Baixada Santista (tabela 3 e gráfico 1).

Portanto, nossos dados parecem reforçar as hipóteses da literatura, que a ação oxidativa prejudicial do tabaco, provavelmente, potencializa os processos fisiológicos

do envelhecimento, acelerando o surgimento de doenças relacionadas à idade, principalmente o risco para demência.

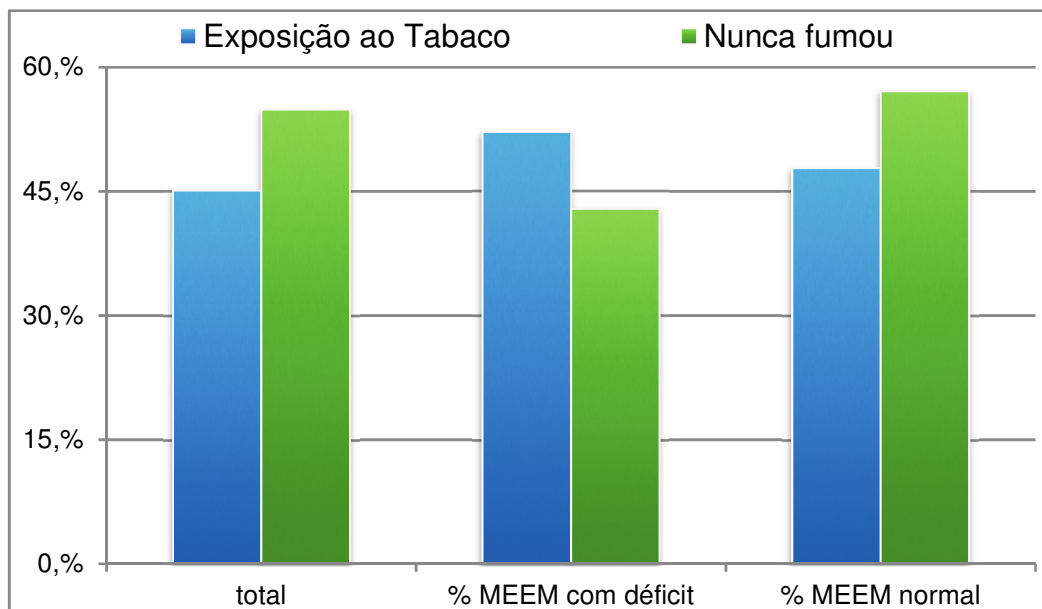


Gráfico 4. Correlação entre os resultados de MEEM e tabagismo nos idosos da BS.

5.6. Interações entre genótipo *APOE*, obesidade e tabagismo na função cognitiva dos idosos da Baixada Santista

A análise estatística utilizando o modelo de árvore de decisão mostra as interações entre genótipos *APOE*2, *APOE*4, obesidade e tabagismo na função cognitiva de 73 idosos da Baixada Santista, que possuíam todas as informações e resultados de MEEM. O fluxograma abaixo mostra as caixas classificadas em laranja (MEEM sem déficit), azul (MEEM com déficit de cognição) ou brancas, onde a probabilidade é incerta (Figura 7).

Na amostra estudada, os dados revelam que os idosos obesos (sentido false da árvore), portadores do alelo e4 ou alelo e2 não apresentaram déficit cognitivo ou probabilidade de risco. Porém, nos idosos portadores do alelo e2, quando adicionamos o fator tabagismo, observou-se o déficit cognitivo. Já os portadores do alelo e3 obesos e não fumantes revelaram deficiência cognitiva quando comparados aos fumantes. Portanto, em idosos obesos portadores do alelo de proteção *APOE*2 o tabagismo aumenta a probabilidade de risco para demência. O mesmo acontece com

os obesos portadores do alelo e3 não fumantes na população idosa da Baixada Santista.

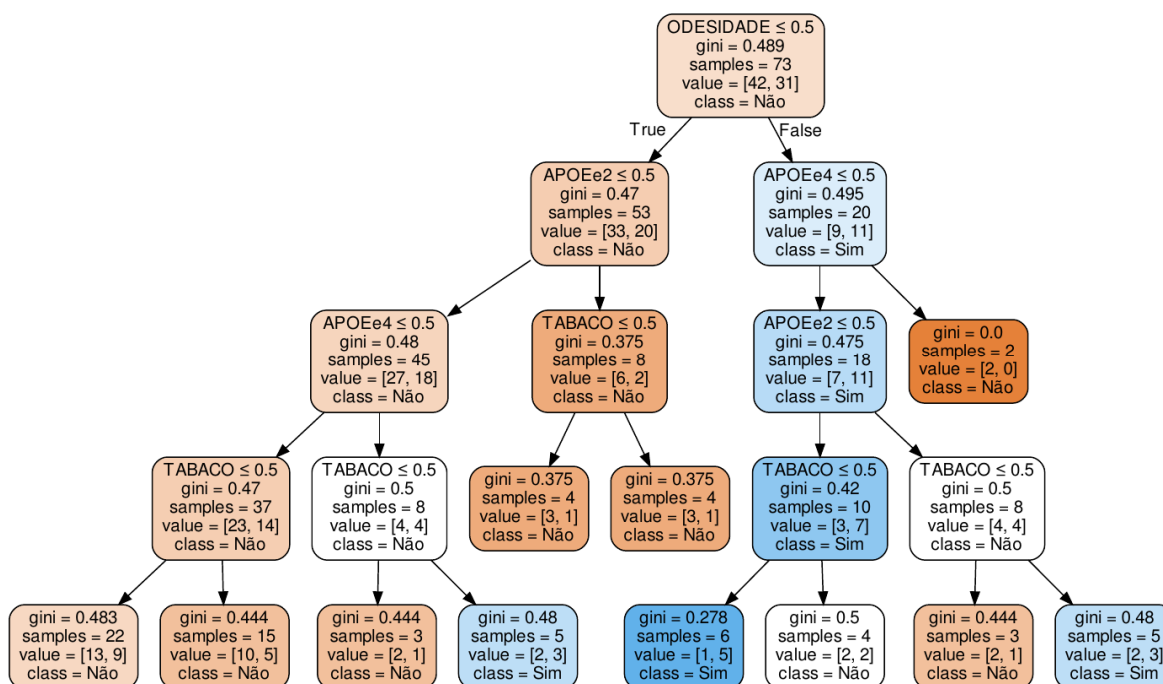


Figura 7. Fluxograma árvore de decisão das interações entre genótipos APOE2, APOE4, obesidade e tabagismo no risco para o desenvolvimento de demência.

Os não obesos (sentido true da árvore) portadores do alelo APOe2 ou alelo APOe4 não mostraram deficiência cognitiva. Adicionalmente, os não obesos portadores do alelo e2 não fumantes, fumantes ou ex-fumantes não mostraram risco para o desenvolvimento de demência. Já os não obesos portadores do alelo e4, quando adicionado o tabagismo, mostraram risco elevado para demência. Os portadores do alelo e3, tanto fumantes, ex-fumantes ou não fumantes não revelaram probabilidade de risco para demência.

Portanto, a obesidade isoladamente parece contribuir fortemente para o risco de demência e, quando observamos os obesos, portadores do alelo de proteção APOe2 fumantes ou ex-fumantes, verificamos o risco. Já o tabagismo associado ao alelo de risco APOe4 aumenta a probabilidade do desenvolvimento de demência, na ausência de obesidade. Já os portadores do alelo APOe4 não fumantes não apresentaram risco de demência nesta população de idosos da Baixada Santista.

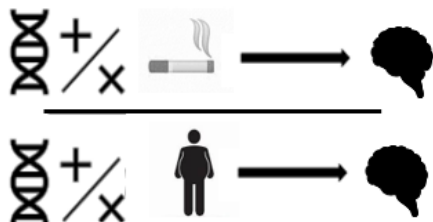
Há muito tempo, pesquisadores vêm estudando hábitos saudáveis do estilo de vida (dieta adequada, exercício físico, treinamento cognitivo, não consumo de álcool, não fumar) que protegem o SNC, retardando ou evitando a neurodegeneração, que

causa a demência nos idosos. Considerando que, o declínio cognitivo é tempo-dependente e os benefícios de uma intervenção, modificando o estilo de vida ou interagindo com a genética do indivíduo, podem se acumular ao longo dos anos, pesquisas experimentais são um grande desafio.

Estudos observacionais com acompanhamento de um número considerável estatisticamente de participantes, por um maior período de tais práticas, são sugeridos a partir deste trabalho, podendo ser consideradas como abordagens úteis do estilo de vida em associação aos efeitos dos polimorfismos genéticos para a preservação da função cognitiva, principalmente na prevenção ou atenuação de demências nos idosos.

6. CONCLUSÕES

Concluindo os objetivos do trabalho, para os fatores de risco genético *APOε4* e do estilo de vida, como tabagismo e obesidade, aos quais os idosos da BS estão expostos, verificamos:



FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS NOS IDOSOS DA BS:

- NENHUMA ASSOCIAÇÃO ENTRE APOε4 E RISCO PARA DEMÊNCIA
- TABAGISMO ASSOCIADO AO AUMENTO DE RISCO PARA DEMÊNCIA
- OBESIDADE ASSOCIADA AO AUMENTO DE RISCO PARA DEMÊNCIA

FATORES DE RISCO COMBINADOS NOS IDOSOS DA BS:

- INTERAÇÃO ENTRE APOε4 E TABAGISMO NO RISCO PARA DEMÊNCIA
- NENHUMA INTERAÇÃO ENTRE APOE4 E OBESIDADE NO RISCO PARA DEMÊNCIA
- NENHUMA INTERAÇÃO ENTRE APOE4, TABAGISMO E OBESIDADE NO RISCO PARA DEMÊNCIA

Em conclusão, hábitos saudáveis do estilo de vida e os polimorfismos que conferem proteção genética durante toda a vida e no processo de envelhecimento, parecem reduzir o risco para demência e, o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas. Contudo, estudos observacionais longitudinais confirmatórios são necessários sobre os fatores genéticos e ambientais que influenciam os processos fisiológicos humanos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. Hum Genet. 2013 Dec;132(12):1323-38. doi: 10.1007/s00439-013-1342-z. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23925498; PMCID: PMC3898394.
2. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020

- Mar 3;75(8):931-941. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.061. PMID: 32130929; PMCID: PMC8559983.
3. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010 Oct 21;68(2):270-81. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.013. PMID: 20955934.
 4. Chouliaras L, Rutten BP, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F, van Os J, Steinbusch HW, van den Hove DL. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2010 Apr;90(4):498-510. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.002. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20097254.
 5. Organização das Nações Unidas (ONU). Disponível em: <https://news.un.org/pt/tags/departamento-de-assuntos-economicos-e-sociais/date/index.html>
 6. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), 2021. Disponível em: <https://www.seade.gov.br/>
 7. Zanon, Rodrigo Rafael, Moretto, Antonio Carlos E Rodrigues, Rossana Lottenvelhecimento Populacional E Mudanças No Padrão De Consumo E Na Estrutura Produtiva Brasileira. *Revista Brasileira De Estudos De População [Online]*. 2013, V. 30, Pp. S45-S67.
 8. Chaves, Anety Souza Et Al . Associação Entre Declínio Cognitivo E Qualidade De Vida De Idosos Hipertensos. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio De Janeiro , V. 18, N. 3, P. 545-556, Sept. 2015 .
 9. Chen XQ, Mobley WC. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. *Front Neurosci*. 2019 May 7;13:446. doi: 10.3389/fnins.2019.00446. PMID: 31133787; PMCID: PMC6514132.
 10. Colcombe Sj, Erickson Ki, Raz N, Webb Ag, Cohen Nj, Mcauley E, Et Al. Aerobic Fitness Reduces Brain Tissue Loss In Aging Humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:176-80.
 11. Goldman-Rakic, PS. Topography of cognition: Distributed parallel networks in primate association cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 11, 137-156 (1988). <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.001033>
 12. Balducci C, Santamaria G, Vitola P, Brandi E, Grandi F, Viscomi A, Beeg M, Gobbi M, Salmona M, Ottonello S, Forloni G. Doxycycline counteracts neuroinflammation by restoring memory in mouse models of Alzheimer's disease.

- Neurobiology of Aging, Volume 70, October 2018, pages 128-139. Elsevier.
13. Fenesi, Barbara et al. 'Physical Exercise Moderates the Relationship of Apolipoprotein E (APOE) Genotype and Dementia Risk: A Population-Based Study'. 1 Jan. 2017 : 297 – 303.
 14. Lehert P, Villaseca P, Hogervorst E, Maki PM, Henderson VW. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2015 Oct;18(5):678-89. doi: 10.3109/13697137.2015.1078106. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26361790; PMCID: PMC5199766.
 15. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, & Webster C. 2021. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London, England: Alzheimer's Disease International.
 16. Baranowski, BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 45(10): 1055-1065. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>
 17. Turner, D., Clark, L., Pomarol-Clotet, E. *et al.* Modafinil Improves Cognition and Attentional Set Shifting in Patients with Chronic Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 29, 1363–1373 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300457>
 18. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.
 19. Colovati, M.E.S. et al. Interaction between physical exercise and APOE gene polymorphism on cognitive function in older people. *Braz J Med Biol Res* [online]. 2021, vol.54, n.2, e10098. Epub Dec 09, 2020. ISSN 0100-879X. <https://doi.org/10.1590/1414-431x202010098>.
 20. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313-321. doi: 10.14283/jpad.2021.15. PMID: 34101789.
 21. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*. 2019;57(2):87-105. doi:10.5114/fn.2019.85929.
 22. Viña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl

- 2:S527-33. doi: 10.3233/JAD-2010-100501. PMID: 20442496.
23. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):843-54. doi: 10.3233/JAD-2010-091504. PMID: 20182025; PMCID: PMC3038340.
24. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2663-72. doi: 10.1001/jama.289.20.2663. PMID: 12771113.
25. Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimech A, Santuccione Chadha A, Baracchi F, Girouard H, Misoch S, Giacobini E, Depypere H, Hampel H; Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine. *Nat Rev Neurol.* 2018 Aug;14(8):457-469. doi: 10.1038/s41582-018-0032-9. PMID: 29985474.
26. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014 Apr 15;88(4):640-51. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24398425; PMCID: PMC3992261.
27. Dubey, Harikesh, Gulati, Kavita and Ray, Arunabha. "Recent studies on cellular and molecular mechanisms in Alzheimer's disease: focus on epigenetic factors and histone deacetylase" *Reviews in the Neurosciences*, vol. 29, no. 3, 2018, pp. 241-260. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0049>
28. Fan J, Tao W, Li X, Li H, Zhang J, Wei D, Chen Y, Zhang Z. The Contribution of Genetic Factors to Cognitive Impairment and Dementia: Apolipoprotein E Gene, Gene Interactions, and Polygenic Risk. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 7;20(5):1177. doi: 10.3390/ijms20051177. PMID: 30866553; PMCID: PMC6429136
29. Driscoll, David & Monte, Olga & Grafman, Jordan. (2011). A Need for Improved Training Interventions for the Remediation of Impairments in Social Functioning following Brain Injury. *Journal of neurotrauma.* 28. 319-26. 10.1089/neu.2010.1523.
30. Lyall DM, Celis-Morales C, Lyall LM, Graham C, Graham N, Mackay DF, Strawbridge RJ, Ward J, Gill JMR, Sattar N, Cavanagh J, Smith DJ, Pell JP.

- Assessing for interaction between *APOE* ϵ 4, sex, and lifestyle on cognitive abilities. *Neurology*. 2019 Jun 4;92(23):e2691-e2698. doi: 10.1212/WNL.00000000000007551. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028125; PMCID: PMC6556094.
31. Huang, Yadong & Mahley, Robert. (2014). Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology, and Alzheimer's Diseases. *Neurobiology of disease*. 72. 10.1016/j.nbd.2014.08.025.
 32. Yin Ym, Du J, Wang Z (2016) Metabolismo A β E O Papel Da Apoe Na Doen \c ca De Alzheimer. *J Alzheimers Dis Parkinsonismo* 6:285. Doi:10.4172/2161-0460.1000285
 33. Marais AD, Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease, *Pathology*, Volume 51, Issue 2, 2019, Pages 165-176, ISSN 0031-3025, <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>.
 34. Karch CM, Ezerskiy LA, Bertelsen S, Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC), Goate AM (2016) Alzheimer's Disease Risk Polymorphisms Regulate Gene Expression in the ZCWPW1 and the CELF1 Loci. *PLoS ONE* 11(2): e0148717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148717>
 35. Beekman M, Blanché H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, Flachsbarth F, Christiansen L, De Craen AJ, Kirkwood TB, Rea IM, Poulain M, Robine JM, Valensin S, Stazi MA, Passarino G, Deiana L, Gonos ES, Paternoster L, Sørensen TI, Tan Q, Helmer Q, van den Akker EB, Deelen J, Martella F, Cordell HJ, Ayers KL, Vaupel JW, Törnwall O, Johnson TE, Schreiber S, Lathrop M, Skytthe A, Westendorp RG, Christensen K, Gampe J, Nebel A, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Franceschi C; GEHA consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study. *Aging Cell*. 2013 Apr;12(2):184-93. doi: 10.1111/accel.12039. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23286790; PMCID: PMC3725963.
 36. Morris JC, Schindler SE, McCue LM, Moulder KL, Benzinger TLS, Cruchaga C, Fagan AM, Grant E, Gordon BA, Holtzman DM, Xiong C. Assessment of Racial Disparities in Biomarkers for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):264-273. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4249. PMID: 30615028; PMCID: PMC6439726.
 37. Swan Ge, Lessov-Schlaggar Cn. The Effects Of Tobacco Smoke And Nicotine On Cognition And The Brain. *Neuropsychol Rev*, 2007; 17(3):259-73. Doi:

- 10.1007/S11065-007-9035-9. Disponível Em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690985/>
38. Durazzo Tc, Mattsson N, Weiner Mw; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking And Increased Alzheimer's Disease Risk: A Review Of Potential Mechanisms. *Alzheimers Dement*, 2014; 10(3):S122-45. Doi: 10.1016/J.Jalz.2014.04.009. Pmid: 24924665; Pmcid: Pmc4098701
39. Otuyama LJ, Oliveira D, Locatelli D, Machado DA, Noto AR, Galduróz JCF, Prince MJ, Ferri CP. Tobacco smoking and risk for dementia: evidence from the 10/66 population-based longitudinal study. *Aging Ment Health*. 2020 Nov;24(11):1796-1806. doi: 10.1080/13607863.2019.1647140. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31512501.
40. Zhang, N., Ranson, J.M., Zheng, ZJ. *et al.* Interaction between genetic predisposition, smoking, and dementia risk: a population-based cohort study. *Sci Rep* 11, 12953 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92304-x>
41. Goulart D, Engroff P, Ely Ls, Sgnaolin V, Santos Ef, Terra NI, Et Al. Smoking In The Elderly. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 2010; 13(2). Disponível Em: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232010000200015>
42. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998 Mar 15;147(6):574-80. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009489. PMID: 9521184.
43. Reitz C, Heijer T, Duijn C, Hofman A, M.M.B. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease. The Rotterdam Study. *Breteler Neurology Sep* 2007, 69 (10) 998-1005; DOI: 10.1212/01.wnl.0000271395.29695.9a
44. Rusanen M, Rovio S, Ngandu T, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M: Midlife Smoking, Apolipoprotein E and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Population-Based Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:277-284. doi: 10.1159/000320484
45. Damin, Antonio Eduardo, Nitrini, Ricardo and Brucki, Sonia Maria Dozzi Cognitive Change Questionnaire as a method for cognitive impairment screening. *Dementia & Neuropsychologia* [online]. 2015, v. 9, n. 3 [Accessed 2 July 2022] , pp. 237-244. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000005>>. ISSN 1980-5764. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000005>.

46. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res.* 1975;12:189-98.
47. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514250; PMCID: PMC3312024.
48. Bustamante, S., Bottino, C., Lopes, M., Azevedo, D., Hototian, S., Litvocet J., et al. (2003). Instrumentos combinados na avaliação de idosos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 61 (3A), 601-603.
49. Brucki, Sonia M.D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2003, v. 61, n. 3B [Acessado 2 Julho 2022] , pp. 777-781. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>>. Epub 12 Nov 2003. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>.
50. Nitrini, Ricardo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2005, v. 63, n. 3a [Acessado 2 Julho 2022] , pp. 720-727. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400034>>. Epub 09 Set 2005. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400034>.
51. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA.* 1995 Nov 22-29;274(20):1627-9. PMID: 7474250.
52. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Montesinos C, Castro-Suarez S, Cuenca-Alfaro J, Valeriano-Lorenzo L. Memory Alteration Test to Detect Amnestic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Dementia in Population with Low

- Educational Level. *Frontiers in Aging Neuroscience*. V 9. 2017. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00278>. DOI=10.3389/fnagi.2017.00278. ISSN=1663-4365
53. Brayne C, Ince Pg, Keage Ha Et Al (2010) Education, The Brain And Dementia: Neuroprotection Or Compensation? *Brain* 133: 2210-2216
54. Roses AD, Lutz MW, Amrine-Madsen H, Saunders AM, Crenshaw DG, Sundseth SS, Huentelman MJ, Welsh-Bohmer KA, Reiman EM 2010. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. *Pharmacogenom J* 10, 375–384
55. Ruitenberg A, Kalmijn S, de Ridder MA, Redekop WK, van Harskamp F, Hofman A, Launer LJ, Breteler MM. Prognosis of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neuroepidemiology*. 2001 Aug;20(3):188-95. doi: 10.1159/000054786. PMID: 11490165.
56. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jun;160:134-47. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26969397; PMCID: PMC4905558.
57. Brasil, Agência Brasil, 2021. Mais da metade dos brasileiros estavam com sobrepeso em 2021. disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/tags/pesquisa-vigitel-2021>
58. Fayyad, Usama; Piatetsky-Shapiro, Gregory; Smyth, Padhraic. From data mining to knowledge discovery in databases. **AI magazine**, v. 17, n. 3, p. 37-37, 1996.
59. Theodoridis, Sergios; Koutroumbas, Konstantinos. **Pattern recognition**. Elsevier, 2006.

8. ANEXOS

ANEXO 1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UNIMES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INTERAÇÃO ENTRE O ALELO $\epsilon 4$ DA APOE, BIOMARCADORES CARDIOMETABÓLICOS E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E AS DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS EM IDOSO(A)S DA BAIXADA SANTISTA

Pesquisador: Angelina Zanesco

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 20938619.4.0000.5509

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS UNIFICADOS BANDEIRANTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.588.761

Apresentação do Projeto:

A etiologia da DA é desconhecida, e existem várias hipóteses para explicar a sua patogênese, entre elas, a mais estudada são a produção excessiva do peptídeo amilóide e a presença de neurofibrilas formadas por proteínas tau hiper-fosforilada levando à degeneração neuronal e demência. Diversos trabalhos têm avaliado os possíveis biomarcadores envolvidos na DA associados a aplicação de testes cognitivos na tentativa de obter-se um diagnóstico precoce, e assim limitar a progressão da doença. No entanto, os estudos clínicos mostraram resultados controversos e os fármacos testados não foram efetivos em atenuar a degeneração da função neuronal dos pacientes. Além disso, modelos experimentais parecem não refletir o processo fisiopatológico da doença, limitando ainda mais os avanços no conhecimento e as

Continuação do Parecer: 3.588.761

sua prevenção e/ou tratamento, essa pesquisa poderá contribuir com os possíveis benefícios do exercício físico e quais seriam as vias de sinalização estimuladas pela intervenção não farmacológica e assim poder prevenir maiores danos aos participantes da pesquisa como também às futuras populações em processo de envelhecimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa verificará se alterações dos biomarcadores em resposta à prática de exercício físico poderiam

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Recomendações:

Não há.

Verificar a ocorrência de alterações dos biomarcadores em resposta à prática de exercício físico.

Considerações Finais a critério do CEP:

Situação do Parecer:

Aprovado

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS - UNIMES
MESTRADO PROFISSIONAL
Laboratório de Fisiopatologia do Envelhecimento

Nome Completo: _____

R.G.: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONTROLE

**“INTERAÇÃO ENTRE O ALELO E4 DA APOE, BIOMARCADORES
CARDIOMETABÓLICOS E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES
COGNITIVAS E AS DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS EM
IDOSO(A)S DA BAIXADA SANTISTA”**

Convidamos você a participar do estudo “INTERAÇÃO ENTRE O ALELO E4 DA APOE, BIOMARCADORES CARDIOMETABÓLICOS E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E AS DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS EM IDOSO(A)S DA BAIXADA SANTISTA” que tem como objetivo avaliar a influência da prática do exercício físico na memória de homens e mulheres idoso(a)s que residem na Baixada Santista.

Para isso, os participantes do estudo serão avaliados segundo um protocolo específico que incluirá avaliação clínica, física, teste de memória e exames laboratoriais, quando necessários. Também, serão orientados e acompanhados pré e pós estudo pelo pesquisador do projeto.

Os participantes poderão ser fotografados, se autorizarem, sendo que esse material será utilizado unicamente para discussão de casos em Congressos Científicos e Publicação Científica. Os profissionais envolvidos comprometem-se a proteger a privacidade dos participantes e a utilizar os dados (documentação fotográfica, dados clínicos e laboratoriais) somente para fins de pesquisa e publicação científica.

Para os exames laboratoriais, serão coletados de cada participante, aproximadamente 10 mL de sangue da veia do antebraço e/ou swab bucal, com material estéril e descartável, sendo necessário jejum.

Não haverá qualquer custo ou despesa para os participantes ou seu(s) responsável(s). Também não haverá nenhum tipo de compensação financeira referente à participação no estudo e os resultados

obtidos poderão ser consultados a qualquer momento. Propomo-nos ainda a fornecer informações atualizadas sobre os resultados parciais obtidos durante o trabalho.

Em qualquer etapa do estudo, os profissionais responsáveis estarão à sua disposição para o esclarecimento de eventuais dúvidas. É garantida ao participante a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Os pesquisadores garantem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa científica não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

Se você tiver alguma consideração ou qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a principal investigadora, a Prof^a. Dr^a. Angelina Zanesco que pode ser contatada por e-mail ([Q](#)), pelo telefone, ou no Laboratório de Fisiopatologia do Envelhecimento da UNIMES, situado à Rua .

Eu discuti com a Dr(a)..... sobre a minha decisão de participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos e desconfortos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo que, os dados obtidos deste trabalho sejam utilizados para fins de pesquisa e divulgação publicada no meio científico. Este termo está sendo disponibilizado em 2 vias originais (assinadas e rubricadas), uma para ficar com o participante e outra para ficar com os pesquisadores.

Nome completo do participante:

Nome do representante legal (se for o caso) e parentesco):

Assinatura do participante ou representante legal: _____ Data: / /

Autorizo fotografias

Assinatura da testemunha : _____ Data: / /

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

Assinatura do responsável pelo estudo: _____ Data: / /

ANEXO 3. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome do candidato: _____

Data de nascimento: _____ **Sexo:** F _____ M _____

Escolaridade: _____

1) Como o Sr(a) avalia sua memória atualmente?

(1) muito boa (2) boa (3) regular (4) ruim (5) péssima (6) não sabe

2) Lembrando do ano anterior, o Sr (a) acha que esse ano a sua memória está:

(1) melhor (2) igual (3) pior (4) não sabe

✓ **Considere 1 ponto para cada resposta correta a seguir: ORIENTAÇÃO TEMPORAL:**

3) Por favor, o Sr.(a) pode me dizer qual é:

Dia da semana: () Dia do mês: () Mês: () Ano: () Hora aproximada: ()

Total de pontos:

ORIENTAÇÃO ESPACIAL:

4) Por favor, responda:

Onde estamos: consultório, hospital ou residência () Em que lugar estamos: andar, sala ou cozinha () Em que bairro estamos ()

Em que cidade estamos () Em que estado estamos ()

Total de pontos: _____ **REGISTRO DA MEMÓRIA IMEDIATA:**

5) Vou lhe dizer três palavras e ao terminar, gostaria que o Sr.(a) as repetissem, em qualquer ordem.

Guarde-as, porque vou perguntar novamente mais tarde.

ÁRVORE PRAIA TIJOLO

A () P () T ()

Observação: Se o total for diferente de três:

- repita para o paciente todas as palavras até no máximo 3 repetições, mas somente considere a pontuação da primeira resposta;

- anote o número de repetições que fez ao paciente;

Total de pontos:

ATENÇÃO E CÁLCULO:

6) Gostaria que o Sr.(a) realizasse os seguintes cálculos: 100-7 93-7 86-7 79-7 72-7

R: (93; 86; 79; 72; 65)

Total de pontos:

OU Se o paciente não conseguir realizar os cálculos, pedir para soletrar a palavra **"MUNDO"** de trás para frente. (NÃO APLICÁVEL PARA ANALFABETOS).

Total de pontos: _____

MEMÓRIA

RECENTE:

7) Há alguns minutos, o Sr (a) repetiu uma série de três palavras. Por favor, diga-me novamente quais são

essas palavras

ÁRVORE PRAIA TIJOLO

A () P () T ()

Total de pontos: _____ **LINGUAGEM:**

8) Aponte para a caneta e o relógio e peça para o paciente nomeá-los. Por favor, qual o nome desse objeto e desse outro?

(máximo de 10 segundos)

C () R ()

Total de pontos:

9) Repita a frase que eu vou dizer ao Sr.(a): (pronunciar em voz alta, bem articulada e lentamente): **“NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ”** (máximo de 10 segundos)

Total de pontos:

10) Dê ao entrevistado uma folha de papel, na qual esteja escrito em letras grandes e diga: Leia este papel e faça o que está escrito! **“FECHE OS OLHOS”**

Total de pontos:

11) Dê ao entrevistado uma folha de papel e diga: **Pegue** com sua mão direita, **dobre-o** na metade com as duas mãos e coloque-a no **chão**.

P () D () C ()

Total de pontos:

12) Dê ao entrevistado uma folha de papel e diga: **(NÃO APLICÁVEL PARA ANALFABETOS)**

O Sr (a) poderia escrever uma frase completa de sua escolha neste papel?

(contar um ponto se a frase tem sujeito, verbo, predicado, sem levar em conta erros de ortografia ou de sintaxe).

Se o entrevistado não fizer corretamente, perguntar-lhe: “Isto é uma frase/ E permitir-lhe corrigir se tiver consciência de seu erro. (máximo 30 segundos).

Total de pontos:

13) Por favor, copie este desenho.



A ação está correta se o desenho tiver dois pentágonos com intersecção de um ângulo.

Total de pontos:

ANEXO 4. QUESTIONÁRIO DADOS PESSOAIS E DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO

Data: ____/____/____

1. Nome: _____

2. Endereço: _____

3. Telefones para Contato: _____

INFORMAÇÕES PESSOAIS E SÓCIODEMOGRÁFICAS

4. Gênero: Feminino Masculino

5. Idade: _____ anos

5.1. Data de nascimento: ____/____/____

6. Peso _____

7. Altura _____

8. IMC _____

9. Situação conjugal atual:

1 Casado(a) _____ 2 União estável _____ 3 Solteiro/a

4 Divorciado(a)/separado(a)/desquitado(a) _____ 5 Viúvo/a

6. No total, quantas vezes, o(a) Sr.(a) esteve casado(a) ou em união?

No de vezes |____|____|

10. Na escola, qual a última série/grau que concluiu com aprovação?

1 Nunca foi à escola

2 Lê e escreve o nome

3 Fundamental I 1a 2a 3a 4a

4 Fundamental II 5a 6a 7a 8a

5 Ensino Médio 1a 2a 3a

6 Superior completo incompleto

11. Como você classificaria a cor da sua pele?

1 Branca _____ 2 Amarela (oriental) _____ 3 Parda

4 Origem indígena _____ 5 Preta _____ 9 NS

12. Quantos filhos e filhas nascidos vivos o(a) Sr.(a) teve? (não inclua enteados, filhos adotivos, abortos ou filhos nascidos mortos). Número de filhos: |____|____|____

13. Atualmente o(a) Sr.(a) mora sozinho(a) ou acompanhado(a)?

1 Acompanhado _____ 2 Sozinho _____ 3 NR _____ 4 NS

14. Desde que o(a) Sr.(a) nasceu viveu no campo por 5 anos ou mais?

0 Não _____ 1 Sim _____ 2 NS _____ 3 NR

15. Qual é a sua religião?

- 1 () Católica____ 2 () Evangélica____ 3 () Judaica
4 () Espírita/kardecista____ 5 () Umbanda____ 6 () Outras _____

16. Qual a importância da religião em sua vida?

- (1) Importante____ (2) Regular____ (3) Nada importante____ (3) NS____ (4) NR

17. Com que frequência o(a) Sr.(a) vai à igreja ou ao serviço religioso?

- () Nunca____ () Várias vezes por ano____ () Uma duas vezes por mês
() Quase toda semana____ () Mais de uma vez por semana____ () NS____ () NR

18. Quanto você ganha, em média, por mês? R\$ _____

19. É capaz de cuidar do seu próprio dinheiro?

- (1) Sim (2) Não

20. Sua moradia é? (leia as opções até obter uma resposta afirmativa)

- (1) Casa (2) Apartamento (3) Barraco ou trailer (4) Abrigo (5) Outro _____

21. Esta residência é:

- (1) Própria e quitada, em terreno próprio; (2) Ainda está pagando; (3) Alugada; (4) Empréstada (5)
Outro _____

22. Possui energia elétrica? (1) Sim (2) Não

23. Possui água encanada e rede de esgoto? (1) Sim (2) Não

DADOS DE SAÚDE

1. O(A) Sr.(a) diria que sua saúde é excelente, muito boa, boa, regular ou má?

- (1) Excelente____ (2) Muito boa____ (3) Boa____ (4) Regular____ (5) Má____ (8) NS____ (9) NR

2. Você tem algum dos problemas de saúde listados abaixo?

- | | |
|------------------------|---|
| () Diabetes | () DAD: doença articular degenerativa. |
| () Colesterol alto | () Distúrbio do sono |
| () Parkinson | () Hanseníase |
| () Pressão alta | () Tuberculose |
| () Câncer | () Embolia pulmonar |
| () Cardiopatia | () Dores de coluna |
| () Doença da tireoide | () Doença de Alzheimer |
| () Histórico de queda | |

3. O(A) Sr.(a) toma algum medicamento?

(1) Sim (2) Não

Quais?

1. _____

2. _____

4. Você usa o sistema de saúde:

(1) Público (SUS) _____ (2) Privado (Plano de Saúde) _____

5. O(A) Sr.(a) fuma?

(1) Sim (2) Não (3) Já fumei _____

Quantos cigarros você fuma por dia? _____ Cigarros

Há quanto tempo você fuma? _____ anos _____ meses _____ dias

6. Você consome bebidas alcoólicas?

(1) Sim (2) Não - QUANTAS VEZES AO DIA _____ SEMANA _____

9. PRODUTOS GERADOS

Produto 1. Capítulo publicado no e-book Longevidade, sociedade e envelhecimento saudável – Cap. 3 - Genética e Envelhecimento Saudável.

ZANESCO, A. ; MARTIMBIANCO, A. L. C. ; SANTOS, E. M. ; NUNES, L. A. R. ; FRAGOSO, Y. D. ; Colovati, M.E.S. ; GINSICKE, D. C. . Genética e envelhecimento saudável.. In: Angelina Zanesco; Ana Luiza Cabrera Martimbianco; Elaine Marcílio dos Santos; Luiz Antônio Rizzato Nunes; Yara D Fragoso. (Org.). 1ed.Sao Paulo: Clube de Autores, 2020, v. 1, p. 01-286.



Produto 2. Capítulo publicado no e-book da Pós-graduação Saúde e Meio Ambiente 2021 – Capítulo 8 - Fatores De Risco E Proteção Da Função Cognitiva – Enfoque No Processo De Envelhecimento Da Baixada Santista

PROFA. DRA. ELAINE MARCÍLIO SANTOS PROFA. DRA. ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO PROF. DR. GUSTAVO DUARTE MENDES. (Org.). Saúde e meio ambiente em regiões portuárias. 1ed.Santos: UNIMES, 2021, v. 1, p. 1-105.

**SAÚDE E MEIO AMBIENTE EM REGIÕES
PORTUÁRIAS**



ORGANIZADORES:

PROFA. DRA. ELAINE MARCÍLIO SANTOS
PROFA. DRA. ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO
PROF. DR. GUSTAVO DUARTE MENDES

1ª EDIÇÃO - ISBN: 978-65-00-37069-0

POGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE
NA ÁREA DE MEDICINA II PELA CAPES – UNIVERSIDADE
METROPOLITANA DE SANTOS – UNIMES


**SANTOS
2021**

Produto 3: POP – Procedimento Operacional Padrão (POP)

Título: Coleta de Amostras Biológicas.

Disponível em: <https://mestrado-saude-meio-ambiente.unimes.br/wp-content/uploads/2021/03/POP-13-coleta-de-amostras-biol%C2%BEgicas.pdf>

Procedimento Operacional Padrão_ Coleta amostras Biológicas

Assunto: COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS		
Substitui: -		POP 13
Distribuição: Todos os envolvidos capacitados ou treinados (docentes, pesquisadores, alunos de graduação ou pós-graduação) para realização da coleta de amostras biológicas.		
Elaborado por: Mileny Esbravatti Stephano Colovati		Data: 17/12/2020
Revisado por: Danielle Cristine Ginsicke		Data: 17/12/2020
Aprovado por: Angelina Zanesco		Data: 17/12/2020
Obsoleto em: __/__/__ Motivo:		

1. OBJETIVO

Estabelecer critérios para a conduta relacionada à técnica de coleta de amostras biológicas para análise laboratorial visando a segurança e bem-estar do paciente e profissional de saúde, seguindo as normas de biossegurança.

2. ABRANGÊNCIA

Todos os envolvidos capacitados ou treinados (docentes, pesquisadores, alunos de graduação ou pós-graduação) para a realização da coleta de amostras biológicas no Centro de Pesquisa Clínica Rosinha Viegas.

3. RESPONSABILIDADES

- Docente/Pesquisador responsável/coordenador da pesquisa em desenvolvimento,
- Alunos de graduação/Iniciação Científica ou pós-graduação treinados pelo Docente/Pesquisador responsável/coordenador da pesquisa em desenvolvimento.

4. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO

4.1. COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO

4.1.1. MATERIAIS NECESSÁRIOS


Bandeja, etiqueta para identificação do tubo, luvas de procedimento, garrote, álcool isopropílico a 70% para assepsia, escalpe para coleta de sangue com dispositivo de segurança ou agulha de segurança com holder, tubos de coleta da amostra, conforme o procedimento.

Produto 4: POP – Procedimento Operacional Padrão (POP)

Título: Extração de DNA.

Disponível em: https://mestrado-saude-meio-ambiente.unimes.br/wp-content/uploads/2021/03/POP-14-Extra%C3%BE%C3%92o-de-DNA_genotipagem.pdf

Procedimento Operacional Padrão_ Extração de DNA

Assunto: EXTRAÇÃO DE DNA HUMANO_GENOTIPAGEM		
Substitui: -	POP 14	
Data de Operacionalização:	Nº de Páginas:	05
Distribuição: Todos os envolvidos capacitados ou treinados (docentes, pesquisadores, alunos de graduação ou pós-graduação) para realização da extração de DNA de sangue periférico ou sangue em papel filtro para genotipagem.		
Elaborado por:	Mileny Esbravatti Stephano Colovati	Data: 17/12/2020
Revisado por:	Danielle Cristine Ginsicke	Data: 17/12/2020
Aprovado por:	Angelina Zanesco	Data: 17/12/2020
Obsoleto em: ___/___/___ Motivo:		

1. OBJETIVO

Estabelecer critérios para realização da extração de DNA humano das amostras de sangue periférico humano ou sangue em papel filtro para genotipagem.

2. ABRANGÊNCIA

Todos os envolvidos capacitados ou treinados (docentes, pesquisadores, alunos de graduação ou pós-graduação) para a realização da extração de DNA humano no Laboratório Multidisciplinar do Centro de Pesquisa Clínica Rosinha Viegas.

3. RESPONSABILIDADES

- Docente/Pesquisador responsável/coordenador da pesquisa em desenvolvimento,
- Alunos de graduação/Iniciação Científica ou pós-graduação treinados pelo Docente/Pesquisador responsável/coordenador da pesquisa em desenvolvimento

4. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO

Materiais necessários:

- kit com os reagentes e descartáveis para extração do DNA (Qiagen® ou outro fornecedor)
- pipetas monocanais, termobloco, microcentrífuga refrigerada

1

Produto 5: Cartilha “Prevenindo a doença de Alzheimer”

Fatores de risco

Existem fatores de risco não modificáveis e modificáveis para o desenvolvimento de demências como a Doença de Alzheimer, entre eles:

- **Não Modificáveis:** idade, gênero, genética e etnia;
- **Modificáveis:** obesidade, tabagismo, depressão, sedentarismo, hipertensão, diabetes, perda auditiva, alcoolismo e dislipidemia.

Os fatores MODIFICÁVEIS são aqueles que podem ser evitados para progressão em patogênese da doença.

Fatores que podemos controlar

Hipertensão: Pessoas que têm hipertensão na meia-idade (45 a 65 anos) são mais propensas a desenvolver demência em comparação com aquelas com pressão arterial normal.

Tabagismo: A evidência é forte e consistente de que os fumantes estão em maior risco de desenvolver demência do que não fumantes ou ex-fumantes.

Diabetes tipo 2: Pessoas com diabetes tipo 2 na meia-idade (45 a 65 anos) têm um risco aumentado de desenvolver demência, particularmente a doença de Alzheimer e a demência vascular.

Obesidade: A obesidade na meia-idade (45 a 65 anos) aumenta o risco de desenvolver demência. A obesidade também aumenta o risco de desenvolver outros fatores de risco, como diabetes tipo 2.

Sedentarismo: A inatividade física na vida adulta (acima de 65 anos) aumenta o risco de desenvolver demência.

Prevenção

Estilo de vida saudável

As principais ações para prevenção do Alzheimer se referem à mudanças do estilo de vida, adotando práticas saudáveis como:

- Uma alimentação equilibrada;
- Prática de exercícios regular;
- Não fumar;
- Evitar o consumo de álcool;
- Adotar o hábito de leitura;
- Ter uma vida social ativa



Referências:
1. Baranowski, BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk.
2. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention

Prevenindo a doença de Alzheimer

Entendendo os fatores que podem contribuir para um cérebro saudável



É possível prevenir demências?



Fonte: Depositphotos

Segundo pesquisas mundiais podemos controlar fatores em nosso dia-a-dia que reduzirão as chances de desenvolvermos demências como a Doença de Alzheimer: sedentarismo, obesidade, tabagismo, hipertensão e alcoolismo.

A Doença de Alzheimer e a Longevidade

Os pesquisadores acreditam que não há uma única causa da doença de Alzheimer. Provavelmente se desenvolve a partir de vários fatores, como genética, estilo de vida e meio ambiente. Foram identificados fatores que aumentam o risco de Alzheimer. Embora alguns fatores de risco (idade, histórico familiar e hereditariedade) não possam ser alterados, evidências emergentes sugerem que pode haver outros fatores que podem influenciar o desenvolvimento de demências.



Fonte: pathdoc/Shutterstock.com

Relatório Mundial de Alzheimer

Segundo o World Alzheimer Report 2021 mais de 55 milhões de pessoas no mundo vivem com algum tipo de demência, um alerta preocupante com o aumento do envelhecimento da população, pois em 2030 serão 78 milhões de portadores da doença.

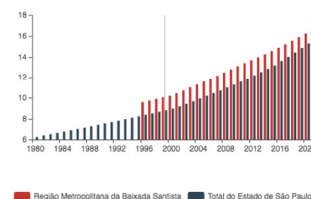
Dos idosos com demência, 75% não são diagnosticados, principalmente nos países de baixa ou média economia, chegando a 90% de portadores sem diagnóstico.

Como se desenvolve?

A doença de Alzheimer se inicia alterando e comprometendo a função neuronal, levando a lesões patológicas que podem causar resultados irreversíveis no cérebro, mais especificamente na região do córtex e hipocampo, relacionadas à memória, funções cognitivas, resultando em atrofia cerebral progressiva e levando a degeneração neuronal e demência

Baixada Santista

Com o alerta voltado para esse panorama, entender como o Alzheimer se desenvolve e quais são os impactos causados por ele, foi realizada uma pesquisa científica com a população idosa da baixada Santista, onde o número de idosos representa cerca de 16,59% de um total de 1.845.822 habitantes, porcentagem maior quando comparado ao Estado de São Paulo (15, 75%) e até o ano de 2030 a Baixada Santista terá 1.957.675 habitantes, destes, 19,71% terão mais de 60 anos.



Região Metropolitana da Baixada Santista Total do Estado de São Paulo

Proporção da população de 60 anos e mais em relação ao total da população em determinado espaço geográfico, no ano considerado. (Fonte: SEADE)

Produto 5: Artigo publicado no “Journal of Alzheimer’s Disease”: The differential effect of schooling and physical activity on dementia risk in older women and men from Brazil: implications for policymaking.

> J Alzheimers Dis. 2022 Sep 26. doi: 10.3233/JAD-220517. Online ahead of print.

The Differential Effect of Schooling and Physical Activity on Dementia in Older Women and Men from Brazil: Implications for Policymaking

Melyssa Alves Souza ^{1 2}, Larissa Gomes Peres Bomfim ¹, Vinicius Lúcio de Barros ¹, Ronaldo Coelho Medeiros ¹, Danielle Cristine Ginsicke ¹, Mileny Esbravati Stephano Colovati ¹, Timothy Daly ³, Angelina Zanesco ¹

Affiliations + expand

PMID: 36189592 DOI: [10.3233/JAD-220517](https://doi.org/10.3233/JAD-220517)

Abstract

Background: Modifiable risk factors exert crucial impact on dementia.

Objective: We sought to answer the question: do two modifiable risk factors, schooling level and physical activity (PA), affect cognitive function similarly in each sex?

Methods: This cross-sectional study was conducted in 2019 and 2021, and the survey was applied to the residents of the metropolitan area of Santos, a seashore of Sao Paulo State. Four hundred and twenty-two participants (women = 254 and men = 168) were eligible. Baecke questionnaire for the elderly was applied for the classification as physically inactive (PI) or active (PA). Cognitive function was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Clinical Dementia Rating (CDR). Participants were also stratified by schooling status for both sexes.

Results: Higher education had a sex-independent positive influence on MMSE and CDR ($p < 0.001$). PA influences positively MMSE in older women (PI: 25 ± 5 and PA: 27 ± 3 , $p < 0.03$), but has no effect in older men (26 ± 5 and 25 ± 5 , $p > 0.05$). Concordantly, older women who were PA (1.7 and 0 %) showed a lower prevalence of dementia compared with PI (6.2 and 2.1%), for mild and moderate respectively. Active older women had higher odds of improving the MMSE score (OR:

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Similar articles

LinkOut - more resources

The differential effect of schooling and physical activity on dementia risk in older women and men from Brazil: implications for policymaking

Melyssa Alves Souza^{1,2}, Larissa Gomes Peres Bomfim¹, Vinicius Lúcio de Barros¹, Ronaldo Coelho Medeiros Jr¹, Danielle Cristine Ginsicke¹, Mileny Esbravati Stephano Colovati¹, Timothy Daly³, Angelina Zanesco^{1*}

¹Postgraduate Program in Environmental Health, Metropolitan University of Santos (UNIMES), Santos, SP, Brazil

²Department of Biosciences, Institute of Health and Society, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), Santos, SP, Brazil.

³Sorbonne Université, Science Norms Democracy, UMR 8011, Paris, France.

Short title: Sex-related modifiable risk factors in dementia

Corresponding author*
Angelina Zanesco
Medical School
Avenida Francisco Glicério, 8 – Encruzilhada
Santos (SP) – Brazil
E-mail: angelina.zanesco@gmail.com

Abstract

Background: Less schooling, cardiometabolic diseases, and physical inactivity are considered modifiable risk factors for dementia.

Objective: We sought to answer the question: do two modifiable risk factors, schooling level and physical activity (PA), affect cognitive function similarly in each sex?

Methodology: Four hundred and twenty-two participants were eligible and were stratified as physically inactive or active according to the Baecke questionnaire for the elderly. Cognitive function was assessed by the mini-mental state examination (MMSE) and the Clinical dementia rating (CDR). Participants were then divided into two groups according to schooling level, Group 1: < 8 or Group 2: > 8 years, and stratified by CDR for both sexes.

Results: The mean age of the participants was 73.3 \pm 6.6 years old, consisting of 254 older women (60%) and 168 older men (40%). Higher schooling levels had a sex-independent positive impact on MMSE and CDR ($p < 0.001$). Conversely, older women who were physically active showed a higher MMSE score as compared with those who were not (25 \pm 5 and 27 \pm 3, $p < 0.03$) whereas PA had no effect on MMSE in older men (26 \pm 5 and 25 \pm 5, $p > 0.05$). Concordantly, older women who were physically active showed a lower prevalence of dementia (1.7 and 0 %) as compared with physically inactive (6.2 and 2.1%) for the mild and moderate, respectively.

Conclusion: Schooling status affects cognitive function equally in Brazilian elderly whereas older women are more responsive to the beneficial effects of PA for dementia than men.

Keywords: Cognitive function, physical activity, sex difference, schooling status

INTRODUCTION

Sex difference is an important biological factor that influences the function and regulation of several tissues and organs. Concerning neurodegenerative diseases, studies have shown that more women are affected by Alzheimer's disease, the most prevalent cause of dementia, than men [1, 2]. Conversely, no differences have been found between men and

women in the proportion who develop Alzheimer's dementia in Italy [3], and Sweden [4] at any given age. A recent Chinese study suggested that Chinese men are more susceptible to developing dementia during the ageing process than women [5].

It has been largely reported that higher educational attainment has been associated with better cognitive function throughout the lifetime, and this benefit has been linked to cognitive reserve because of persistent neurons activation, leading to more efficient mechanisms to cope with brain ageing [6-8]. Nevertheless, the impact of schooling level on cognition is quite complex when sex-related differences are examined [9].

It has been consistently documented that physical activity (PA) or physical exercise exert beneficial effects on chronic diseases [10, 11]. Several risk factors have been attributed to the higher prevalence of Alzheimer's dementia in women [12, 13] or for both sexes [14]. Evidence has pointed out that the beneficial effects of PA on cognitive function are indirect by ameliorating cardiometabolic diseases and its effects are more detectable in healthy older adults whereas the results are controversial in patients with dementia [15, 16]. It is noteworthy that studies focusing on cognitive function, PA and women are scarcer [17, 18] as compared to those that examined both sexes altogether [19-22]. Thus, the question of this study was: Do education and PA, modifiable risk factors, affect similarly each sex? To answer that, we examined the impact of each modifiable risk factor on cognitive function in Brazilian older women compared with men. The relevance of this study is unquestionable since women live longer than men and preventive actions must be undertaken to attenuate the burden of this neurodegenerative disease. In consonance with that, it should emphasize that there is no pharmacological treatment for Alzheimer's dementia, and the clinical trials remain to find out an effective drug to attenuate its progression.

METHODOLOGY

Participants

This study was approved by the Ethical Committee of the Medical School from the Metropolitan University of Santos (CAAE: 20938619.4.0000.5509). This cross-sectional study was conducted in 2019 and 2021, and the survey was applied to the residents of the metropolitan area of Santos, a seashore of Sao Paulo State. This geographic region has the largest population of older adults in Sao Paulo State (22.6%, before the COVID-19 pandemic, <https://www.seade.gov.br/>) in the last century. An interruption of data acquisition was necessary to protect the investigators and the participants of the research (elderly) during the year 2020 which was the worst period of the COVID-19 pandemic in Brazil. The inclusion criteria were elderly ≥ 65 years old, both sexes. The exclusion criteria were smoking, hormonal replacement therapy, and severe dementia (CDR = 3). Data were collected through face-to-face questionnaire-based interviews. Before starting the study, participants were informed about the procedures and risks of the study and signed a consent form in accordance with the Ethical Committee of UNIMES.

Physical activity Questionnaire for elderly, Mini-Mental State Examination (MMSE), and Clinical dementia rating (CDR)

In order, the participants were stratified as physically inactive or active according to the Baecke questionnaire for the elderly. Briefly, the questionnaire consisted of three domains, divided into the following activities a) household (daily routines), b) sports/regular physical activity, and c) leisure time occupation. Each domain has a score, and the participants are classified as physically inactive (score < 9) or active (score > 9), [23].

The cognitive function was determined by the MMSE [24] which is an easy and worldwide cognitive screening test routinely used [25]. Given that MMSE is influenced by formal education, participants were divided into two groups according to their schooling level, Group 1: < 8 or Group 2: > 8 years for both sexes. A complimentary screening test (Clinical

dementia rating - CDR) was also applied to the older women and men. The CDR is a tool that allows for classifying the different degrees of dementia as well as identifying the normal (CDR = 0) and questionable cases (CDR = 0.5). This screening test is divided into six domains, a) memory, b) orientation, c) judgments and problems solving, d) community affairs, e) home and hobbies, and f) personal care [26].

Statistical analysis

The normality of the data was verified by Kolmogorov-Smirnov's test. The variables that did not present a normal distribution were standardized using a z-score. When appropriate unpaired student *t* or Mann-Whitney tests were applied according to the normality. The Chi-square test was used for comparison between the sexes. Pearson correlation was also performed. Statistical analysis was performed by using the BioEstat version 5.0 and GraphPad Prism, version 9.0. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Four hundred and twenty-two older people were eligible for this study. The mean age of the participants was 73.3 ± 6.6 years old, consisting of 254 older women (60%) and 168 older men (40%). No sex differences were found for age, schooling level, MMSE, and total Baecke scores. When Baecke's scores were separated by each domain, as expected, older women showed a higher score in the daily activities. Regarding schooling status, this older generation showed a lower level of formal education level (approximately 60% had < 8 years) that was sex independent. The complimentary screening test (CDR) confirmed the similarity between the sexes according to the degrees of dementia classified as healthy, questionable, mild, and moderate. Table 1 summarizes the data.

Table 2 shows the impact of schooling status on cognitive function stratified by sex. As expected, a higher schooling level had a positive impact on the MMSE score that was confirmed

by the CDR score for healthy classification (CDR=0), approximately 50 and 81% for older women with < 8 and > 8 years of schooling level, respectively. Similar results were found for older men (approximately 46 and 79% who have < 8 and > 8 years of schooling level, respectively). Moreover, schooling level had a marked influence on the prevalence of questionable, mild, and moderate dementia determined by CDR score ($p < 0.001$) that was sex independent. In agreement with that, the Pearson correlation analysis showed a positive relationship between schooling status and MMSE score ($r = 0.557$ and 0.475 for older women and men, respectively, $p < 0.01$), as well as a strong negative correlation between schooling status and CDR score ($r = -0.625$ and -0.651 for older women and men, respectively, $p < 0.01$). Regarding PA level, participants who had higher schooling status were more engaged in sports/physical activity (D2 domain of Baecke questionnaire), which was sex independent. It should also emphasize that older women with higher schooling levels had a slightly lower mean age as compared with their counterpart group.

Examining the influence of the level of PA on cognitive function between the sexes, we observed that 74% of the participants were classified as physically inactive (women: 194 women and men: 118) while only 26% of the participants reached a score > 9 (women: 60 and men: 50 older). Comparing the differences between the sexes, none of the parameters (age, schooling status, MMSE, and CDR scores) was statistically different between the groups who were physically inactive or active (Table 3). On the other hand, a higher MMSE score was found for older women who were physically active ($p < 0.03$) as compared with those who were categorized as inactive. Differently, the practice of PA did not affect MMSE scores in older men. The influence of the practice of PA on cognitive function for older women was confirmed by the complimentary screening test. Older women who were physically active showed a lower prevalence of dementia (1.7% and 0%, for the mild (CDR =1) and moderate (CDR = 2)

dementia, respectively) as compared to those who were physically inactive (6.2 and 2.1% for the mild (CDR =1) and moderate (CDR = 2) dementia, respectively), (Table 3).

DISCUSSION

Our findings show that schooling level affects the MMSE score and the prevalence of dementia, stratified by CDR score, equally in both women and men. On the other hand, the regular practice of PA promotes beneficial effects on MMSE score and the proportion of CDR score for all the screening classifications in older women. This phenomenon was not observed in older men.

The most important socio-demographic transformation in many world's countries is the increase in life expectancy for either women or men. Together with that, the cities and its health system must face the burden of chronic diseases that might affect the older population. Indeed, the Global Burden of Disease (GBD) Study 2019 projects that global dementia cases will triple by 2050, requiring "multifaceted approaches" involving action against modifiable risk factors and biological pathways. To anticipate this major demographic and sanitary change, the United Nations (UN) and its operational arm, the World Health Organization (WHO), have been working on a worldwide Program to make aging an accomplishment rather than a burden on societies, by making cities more friendly to the elderly [27-29]. Thus, evidence-based public policy must be the focus of our society to contribute to diminishing the inequality between the older citizens all over the world. Regarding the sex-related differences to develop dementia, mainly Alzheimer's disease, different results have been found. Studies have shown a higher proportion of women with dementia, others found no differences between the sex while evidence has shown that men are more susceptible to developing dementia during the ageing process than women [5, 13, 18]. The causes of Alzheimer's disease and other dementia are unknown, and complex multifactorial factors are involved in the manifestation and progression of the disease such as genetic, epigenetic, and environmental factors [14, 30]. Since there is no

conclusive data about the sex differences as well as an effective treatment for dementia, the focus of this research was to study two modifiable risk factors, schooling level and practice of PA, and how each factor would contribute to ameliorating cognition function during the lifespan examining older women and men separately.

The GBD study predicts that women with dementia will continue to outnumber men by 2050, and in the two regions set to see the largest projected dementia increases—the Middle East and eastern sub-Saharan Africa—men and women have strongly disparate lifetime access to education, as well as to work in safe and stimulating environments in which they can practice PA and other risk-reduction activities. This sobering fact serves as a reminder that it is not just the biology of sex, but also the sociology of gender, that plays a determining role in dementia risk worldwide [13].

Schooling level

Since the occupation of Brazil by the Portuguese in the 16th century, the country has been through many alterations in its formal educational system. Nowadays, the public or private educational system is divided into three levels: elementary school, high school, and high education [31]. Furthermore, during the 20th century, there was a persistent gender gap in Brazilian schooling [32]. In our study, the participants were divided into two schooling levels (< 8 or > 8 years) since most of them were ranked in these grades. As expected, our findings show a profound impact of the schooling level on cognitive function. Accordingly, a low educational level has been associated with cognitive decline throughout the lifetime [8, 33]. Since the emergence of the hypothesis of cognitive reserve [6], the relationship between higher schooling levels and better cognitive function has been well documented [34]. Nevertheless, the impact of schooling level and the sex-related differences on cognitive reserve has not received sufficient attention. A recent study examining post-menopausal women (n = 11-42) shows that higher formal education was associated with preserved brain aging [5], but larger

sample sizes are needed to provide conclusive data as well as target the weight of education on women's health. In addition to schooling level, participation in a cognitively stimulating activity involving social interactions and lifestyle factors has been pointed out as important modifiable risk factors for dementia and brain reserve [35, 36].

Physical activity

Studies have shown that PA has positive effects on neurological diseases via the induction of angiogenesis, up-regulation of neurotrophic factors production, improvement in cerebral blood flow as well redox balance [37-40]. As mentioned before, most of the studies that examined the effect of regular PA on cognitive function had older women and men pooled together [41, 42]. Besides, in studies that observed the beneficial effects of PA on cognitive function, the proportion of older women was ranging between 60 - 80% of the total participants [39, 43-45]. In our study, we found a significant beneficial effect of regular PA on cognitive function in older women either in MSSE or CDR score, not detected in men. Concordantly, a previous study examining older women and men separately shows that 24-week of aerobic exercise training improved set-shifting in women, but not in men [46]. However, the authors did not find any difference in the MSSE or Montreal cognitive assessment (MoCA) scores between the sexes. Likely, the lack of differences in these two assessments might be the small sample size, varying between 12 to 15 participants in each group. In contrast, one study examining the impact of 24-week of aerobic exercise training on cognition function detected better performance in information processing in trained older men than women, but again with small sample size [47].

We are aware of the limitations of a cross-sectional study, but the present study opens the possibility to compare different populations and how their peculiarity could determine the clinical progression of dementia. Besides, the combination of two cognitive screening tests, MMSE and CDR, allow us to detect the prevalence of dementia in both sexes and the effects

of PA on the proportion of mild and moderate dementia in older women. Indeed, a follow-up study examining the CDR for questionable dementia (CDR =0.5) and the risk of conversion for dementia found that women were among those who present a higher risk for conversion as compared with men [48]. In line with that, longitudinal studies have associated the CDR = 0.5 with mild cognitive impairment which is characterized as a transition state between cognitive changes to the progression of the overt clinical features of dementia [49, 50].

Regarding the practice of PA during ageing, the lower proportion of older adults being physically active (26%) highlights the importance of the policymakers to plan strategies for an age-friendly environment in the urban spaces. An early study has already shown a similar prevalence of physical activity in the Brazilian elderly using a different questionnaire [51].

In conclusion, our findings show that schooling level exerts a protective effect on cognitive function equally in older adults, whereas PA exerts a preferential effect on older women who are more responsive to the beneficial effects of PA for dementia than men. In line with the spirit of the age-friendly cities Program of the WHO, the evidence presented here suggests that early intervention in these two modifiable risk factors for dementia could make for substantial public health as well as socio-economic gains. Designing cities in which risk reduction is more likely to take place, with a particular emphasis on improving access to PA in women, which includes making neighborhoods safer and more stimulating, emerges as an urgent policy priority [52].

Ultimately, fair dementia risk reduction worldwide means improving health and reducing health inequities. Improving schooling and PA worldwide means, in the broadest sense, improving access to safe and stimulating environments in which risk reduction can take place through high-quality physical, cognitive (including early and life-long education), and social stimulation. By understanding dementia risk through the lens of environmental

enrichment, we can understand the promotion of healthy lifestyles for dementia risk reduction as a situation of shared responsibility: both on the part of individuals to partake in healthier lifestyles, but perhaps even more importantly, for public health policymakers to improve access to safe and stimulating environments. This may mean modifying what currently counts as “modifiable” in an unfair and sexist society.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by Sao Paulo Research Foundation (FAPESP, 2019/13343-0).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Mielke MM, Ferretti MT, Iulita MF, Hayden K, Khachaturian AS (2018) Sex and gender in Alzheimer's disease - Does it matter? *Alzheimer's Dement* **14(9)**, 1101-1103. doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.003.
- [2] Buckley RF, Mormino EC, Amariglio RE, Properzi MJ, Rabin JS, Lim YY, Papp KV, Jacobs HIL, Burnham S, Hanseeuw BJ, Doré V, Dobson A, Masters CL, Waller M, Rowe CC, Maruff P, Donohue MC, Rentz DM, Kirn D, Hedden T, Chhatwal J, Schultz AP, Johnson KA, Villemagne VL, Sperling RA (2018) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Australian Imaging, Biomarker, and Lifestyle study of ageing; Harvard Aging Brain Study. Sex, amyloid, and APOE ϵ 4 and risk of cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease: Findings from three well-characterized cohorts. *Alzheimer's Dement* **14(9)**, 1193-1203. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.010.
- [3] Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F (1996) Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60(6)**, 628-633. doi: 10.1136/jnnp.60.6.628.

- [4] Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafström M, Holmén K, Ericsson K, Bäckman L, Ahlbom A, Winblad B (1991) Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology* **41(12)**, 1886-1892. doi: 10.1212/wnl.41.12.1886.
- [5] Wang M, Ren Q, Shi Y, Shu H, Liu D, Gu L, Xie C, Zhang Z, Wu T, Wang Z (2022) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The effect of Alzheimer's disease risk factors on brain aging in normal Chinese: Cognitive aging and cognitive reserve. *Neurosci Lett* **771**, 136398. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136398
- [6] Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* **8(3)**, 448-660.
- [7] Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Evans DA (2009) Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology* **72(5)**, 460-465. doi: 10.1212/01.wnl.0000341782.71418.6c.
- [8] Nitrini R, Ferri CP (2020) Burden of dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* **78(12)**, 755-756. doi: 10.1590/0004-282X20200191
- [9] Bloomberg M, Dugravot A, Dumurgier J, Kivimaki M, Fayosse A, Steptoe A, Britton A, Singh-Manoux A, Sabia S (2021) Sex differences and the role of education in cognitive ageing: analysis of two UK-based prospective cohort studies. *Lancet Public Health* **6(2)**, e106-e115. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30258-9.
- [10] Zanesco A, Antunes E (2007) Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther* **114(3)**, 307-317. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.010.
- [11] Fernandes RA, Zanesco A (2015) Early sport practice is related to lower prevalence of cardiovascular and metabolic outcomes in adults independently of overweight and current physical activity. *Medicina (Kaunas)* **51(6)**, 336-342. doi: 10.1016/j.medici.2015.10.003.
- [12] Subramaniapillai S, Almey A, Natasha Rajah M, Einstein G (2021) Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol* **60**, 100879. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100879.

- [13] Mielke MM, Aggarwal NT, Vila-Castelar C, Agarwal P, Arenaza-Urquijo EM, Brett B, Brugulat-Serrat A, DuBose LE, Eikelboom WS, Flatt J, Foldi NS, Franzen S, Gilsanz P, Li W, McManus AJ, van Lent DM, Milani SA, Shaaban CE, Stites SD, Sundermann E, Suryadevara V, Trani JF, Turner AD, Vonk JMJ, Quiroz YT, Babulal GM (2022) Diversity and Disparity Professional Interest Area Sex and Gender Special Interest Group. Consideration of sex and gender in Alzheimer's disease and related disorders from a global perspective. *Alzheimers Dement.* 2022 **8**. doi: 10.1002/alz.12662.
- [14] Borelli WV, Leotti VB, Strelow MZ, Chaves MLF, Castilhos RM (2022) Preventable risk factors of dementia: Population attributable fractions in a Brazilian population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas* **11**, 100256. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100256>.
- [15] Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA (2015) A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr* **15**, 9, doi: 10.1186/s12877-015-0007-2.
- [16] Colovati MES, Novais IP, Zampol M, Mendes GD, Cernach MCS, Zanesco A (2020) Interaction between physical exercise and APOE gene polymorphism on cognitive function in older people. *Braz J Med Biol Res* **54(2)**, e10098. doi: 10.1590/1414-431X202010098
- [17] Nascimento CM, Teixeira CV, Gobbi LT, Gobbi S, Stella FA (2012) Controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Rev Bras Fisioter* **16(3)**, 197-204. doi: 10.1590/s1413-35552012005000017
- [18] Ferretti MT, Lulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimech A, Santucci Chadha A, Baracchi F, Girouard H, Misoch S, Giacobini E, Depypere H, Hampel H (2018) Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer's disease - the gateway to precision medicine. *Nat Rev Neurol* **14(8)**, 457-469. doi: 10.1038/s41582-018-0032-9
- [19] Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL (2012) Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* **43(8)**, 615-621. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.09.008

- [20] Espeland MA, Erickson K, Neiberg RH, Jakicic JM, Wadden TA, Wing RR, Desiderio L, Erus G, Hsieh MK, Davatzikos C, Maschak-Carey BJ, Laurienti PJ, Demos-McDermott K, Bryan RN (2016) Action for Health in Diabetes Brain Magnetic Resonance Imaging (Look AHEAD Brain) Ancillary Study Research Group. Brain and White Matter Hyperintensity Volumes After 10 Years of Random Assignment to Lifestyle Intervention. *Diabetes Care* **39(5)**, 764-771. doi: 10.2337/dc15-2230
- [21] van der Kleij LA, Petersen ET, Siebner HR, Hendrikse J, Frederiksen KS, Sobol NA, Hasselbalch SG, Garde E (2018) The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* **20**, 650-654. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.003
- [22] Frederiksen KS, Gjerum L, Waldemar G, Hasselbalch SG (2019) Physical Activity as a Moderator of Alzheimer Pathology: A Systematic Review of Observational Studies. *Curr Alzheimer Res* **16(4)**, 362-378. doi: 10.2174/1567205016666190315095151
- [23] Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA (1991) A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* **23(8)**:974-979.
- [24] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12(3)**,189-918.
- [25] Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C (2021) *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. London, England: Alzheimer's Disease International.
- [26] Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* **43(11)**, 2412-2414. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a
- [27] World Health Organization (WHO). The global network for age-friendly cities and communities, 2018. Available at <https://extranet.who.int/agefriendlyworld/who-network/>
- [28] Lopes PO, da Silva SR, da Silva TC, Fragoso YD, ZanESCO A (2021) Age-friendly city: future perspectives for the Brazilian cities. *Dement Neuropsychol* **15(3)**, 295-298. doi: 10.1590/1980-57642021dn15-030001

- [29] Daly T (2022) From lifestyle to stimulation for dementia prevention in Brazil. *The Lancet Regional Health – Americas*. **11**. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100267>
- [30] Brooks-Wilson AR (2013) Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet* **132(12)**, 1323-1338. doi: 10.1007/s00439-013-1342-z
- [31] BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CP nº 4 de 17 de dezembro de 2018 - Institui a Base Nacional Comum Curricular na Etapa do Ensino Médio. Brasília, DF: Ministério da Educação, 2018. Available at: <http://portal.mec.gov.br>
- [32] Beltrao KI, Alves, JED (2009) Reversal of the gender gap in Brazilian education in the 20th century. *Cad Pesqui* **39 (136)**, 1-32. <https://doi.org/10.1590/S0100-15742009000100007>
- [33] Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH (2003) Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* **61(3B)**.
- [34] Li X, Song R, Qi X, Xu H, Yang W, Kivipelto M, Bennett DA, Xu W(2021) Influence of Cognitive Reserve on Cognitive Trajectories: Role of Brain Pathologies. *Neurology* **97(17)**, e1695-e1706. doi: 10.1212/WNL.00000000000012728
- [35] Berezuk C, Scott SC, Black SE, Zakzanis KK (2010) Cognitive reserve, cognition, and real-world functioning in MCI: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* **43(10)**, 991-1005. doi: 10.1080/13803395.2022.2047160
- [36] Stern Y (2021) How Can Cognitive Reserve Promote Cognitive and Neurobehavioral Health? *Arch Clin Neuropsychol* **36(7)**, 1291-1295. doi: 10.1093/arclin/acab049.
- [37] Cotman CW, Berchtold NC (2002) Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* **25(6)**, 295-301.
- [38] Kirk-Sanchez NJ, McGough EL (2014) Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging* **9**, 51-62. doi: 10.2147/CIA.S39506

- [39] Coetsee C, Terblanche E (2017) The effect of three different exercise training modalities on cognitive and physical function in a healthy older population. *Eur Rev Aging Phys Act* **14**, 13. doi: 10.1186/s11556-017-0183-5
- [40] Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kobro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, Wrann CD, Selbæk G, Kivipelto M, Moreira JBN, Wisløff U (2019) Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Prog Cardiovasc Dis* **62(2)**, 94-101. doi: 10.1016/j.pcad.2019.02.003
- [41] Vidoni ED, Gayed MR, Honea RA, Savage CR, Hobbs D, Burns JM (2013) Alzheimer's disease alters the relationship of cardiorespiratory fitness with brain activity during the Stroop task. *Phys Ther* **93(7)**, 993-1002. doi: 10.2522/ptj.20120465
- [42] Perea RD, Vidoni ED, Morris JK, Graves RS, Burns JM, Honea RA (2016) Cardiorespiratory fitness and white matter integrity in Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* **10(3)**, 660-8. doi: 10.1007/s11682-015-9431-3
- [43] Williamson JD, Espeland M, Kritchevsky SB, Newman AB, King AC, Pahor M, Guralnik JM, Pruitt LA, Miller ME (2009) LIFE Study Investigators. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64(6)**, 688-694. doi: 10.1093/gerona/ glp014
- [44] Vargas LS, Lara MVS, Mello-Carpes PB (2014) Influência da diabetes e a prática de exercício físico e atividades cognitivas e recreativas sobre a função cognitiva e emotividade em grupos de terceira idade. *Rev Bras Geriatr Gerontol* **17 (4)**, 867-878. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2014.13178>
- [45] Reas ET, Laughlin GA, Bergstrom J, Kritz-Silverstein D, McEvoy LK (2019) Physical Activity and Trajectories of Cognitive Change in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *J Alzheimers Dis* **71(1)**, 109-118. doi: 10.3233/JAD-190491
- [46] Barha CK, Hsiung GR, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Jacova C, Lee PE, Munkacsy M, Cheung W, Liu-Ambrose T (2017) Sex Difference in Aerobic Exercise Efficacy to Improve Cognition in Older Adults with Vascular Cognitive Impairment: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* **60(4)**, 1397-1410. doi: 10.3233/JAD-170221

- [47] Stern Y, Lee S, Predovan D, P Sloan R (2019) Sex Moderates the Effect of Aerobic Exercise on Some Aspects of Cognition in Cognitively Intact Younger and Middle-Aged Adults. *J Clin Med* 8(6), 886. doi: 10.3390/jcm8060886
- [48] Montaña MB, Andreoni S, Ramos LR (2013) Clinical Dementia Rating independently predicted conversion to dementia in a cohort of urban elderly in Brazil. *Int Psychogeriatr* 25(2), 245-251. doi: 10.1017/S1041610212001615
- [49] Petersen RC (2007) Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 27(1), 22-31. doi: 10.1055/s-2006-956752
- [50] Pessoa RM, Bomfim AJL, Ferreira BCM, Chagas MNH (2019) Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Arch Clin Psychiatry* 46(3), 72-79. doi: 10.1590/0101-60830000000197
- [51] Daly T (2022) Giving a fairer face to urban space: Progress on the long road to dementia prevention. *Int J Geriatr Psychiatry* 37(1). doi: 10.1002/gps.5657

Table 1. Comparison between the sexes for age, education status, cognitive function (MMSE), level of physical activity (BAECKE - total and according to the three domains), and clinical dementia rating (CDR) in the older population.

Parameters	Total (n= 422)	Older Women (n= 254)	Older men (n= 168)	p-value*
Age (years)	73.3 ± 6.6	73.78 ± 6.84	73 ± 6.42	0.292
Schooling (years)	7.76 ± 4.4	7.45 ± 4	8 ± 4.89	0.332
MMSE (score)	26 ± 4	26 ± 4	26 ± 4	0.902
BAECKE (score)	6.56 ± 5.27	6.38 ± 5.01	6.87 ± 5.76	0.829
D1	1.52 ± 1.35	1.64 ± 1.47	1.36 ± 1.19	0.001
D2	3.27 ± 4.58	3.10 ± 4.37	3.48 ± 5	0.787
D3	2.21 ± 8.14	1.70 ± 2.24	3.08 ± 12.59	0.085
	n (%)	n (%)	n (%)	
Schooling status (years)	Total (n= 408)	Older Women (n= 240)	Older Men (n= 168)	p-value**
0 -8 years	247 (60.5)	150 (62.5)	97 (57.7)	0.387
> 8 years	161 (39.5)	90 (37.5)	71 (42.3)	
CDR (score)	Total (n= 422)	Total (n= 254)	Total (n= 168)	
0	260 (61.6)	159 (62.6)	101 (60.1)	0.704
0.5	135 (32.0)	78 (30.7)	57 (33.9)	
1	19 (4.5)	13 (5.1)	6 (3.6)	

2

8 (1.9)

4 (1.6)

4 (2.4)

Data are shown as Mean \pm SD for n participants. *= p < 0.05 for Mann-Whitney test; **= p < 0.05 for Chi-square test. D1= daily activities; D2= sports/physical activities; D3= leisure time occupation.

Table 2. Influence of schooling level on cognitive function (MMSE) and clinical dementia rating (CDR) in older women and men.

WOMEN			
Parameters	<8 years (n= 150)	>8 years (n= 90)	p-value*
Age (years)	75 ± 7	71 ± 5	0.001*
MMSE (score)	24 ± 5	28 ± 2	0.001*
BAECKE	5.66 ± 4.80	7.58 ± 5.16	0.001*
BAECKE D1	1.62 ± 1.83	1.67 ± 0.44	0.037*
BAECKE D2	2.59 ± 4.24	3.96 ± 4.47	0.016*
BAECKE D3	1.57 ± 2.14	1.92 ± 2.39	0.331
CDR (score)	n (%)	n (%)	p-value**
0	77 (51.3)	73 (81.1)	
0.5	57 (38)	16 (17.8)	0.001**
1	13 (8.7)	0 (0.0)	
2	3 (2.0)	1 (1.1)	
MEN			
Parameters	<8 years (n= 97)	>8 years (n= 71)	p-value*
Age (years)	73 ± 7	73 ± 7	0.328
MMSE (score)	25 ± 4	28 ± 2	0.001*
BAECKE	6.77 ± 5.75	6.99 ± 5.81	0.654
BAECKE D1	1.43 ± 1.49	1.26 ± 0.56	0.725
BAECKE D2	3.08 ± 4.90	4.03 ± 5.08	0.047*
BAECKE D3	2.43 ± 3.08	1.91 ± 3.07	0.153
CDR	n (%)	n ±%	p-value**
0	45 (46.4%)	56 (78.9%)	
0.5	43 (44.3%)	14 (19.7%)	
1	5 (5.2%)	1 (1.4%)	0.001**
2	4 (4.1%)	0 (0.0%)	

Data are shown as Mean \pm SD for n participants. *= p < 0.05 for Mann-Whitney test; **= p < 0.05 for Chi-square test. D1= daily activities; D2= sports/physical activities; D3= leisure time occupation.