

**Universidade do Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)**

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)**

**Instituto Biomédico (IB)**

**Curso de Graduação em Biomedicina**

**Lucas de Siqueira Penna Quintaes**

**Avaliação da memória de curto e longo prazo a partir de exercícios cerebrais**

**RIO DE JANEIRO - RJ**

**2017**

**Lucas de Siqueira Penna Quintaes**

**Avaliação da memória de curto e longo prazo a partir de exercícios cerebrais**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como exigência para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Biomedicina da Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

**Orientador(a):** Dra. Giselle Pinto de Faria Lopes

**Rio de Janeiro - RJ**

**2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### **QUINTAES, Lucas de Siqueira Penna**

Avaliação da memória de curto e longo prazo a partir de exercícios cerebrais / Lucas de Siqueira Penna Quintaes, 2017.

60 p. : 21cm x 29,7cm (A4)

**Orientadora:** Giselle Pinto de Faria Lopes

Monografia (Trabalho de conclusão de curso) – UNIRIO – Centro de Ciência Biológica e da Saúde - Instituto Biomédico. Curso de Biomedicina, Rio de Janeiro, 2017

1. Memória. 2. Declínio. 3. Treinamento cognitivo. I. Lopes, GPF, orient. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológica e da Saúde. III. Título.

**Lucas de Siqueira Penna Quintaes**

**Avaliação da memória de curto e longo prazo a partir de exercícios cerebrais**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como exigência para obtenção de grau de Bacharel em Biomedicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Eliane Dantas Rocha  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Profa. Dra. Cláudia Alessandra Fortes Aiub  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Profa. Dra. Giselle Pinto de Faria Lopes  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Dedico este trabalho aos meus pais, José Maurício Pinto Quintaes e Cláudia Maria de Siqueira Penna, por todo o suporte e carinho prestados ao longo de toda minha trajetória.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha orientadora Giselle Pinto de Faria Lopes, pelo suporte, apoio e orientação dada durante todo o tempo em que desempenhei minhas atividades sob sua orientação. Espero que saiba o quão grato sou e serei pelo apoio oferecido em um momento de grande dificuldade e por apostar em mim.

Aos amigos que fiz, e espero levar para toda a vida, durante meu tempo na graduação, que tanto suavizaram e alegraram esse momento tão importante na vida de qualquer pessoa. Em especial à Alice Duque, Camila Vieira, Carole Massolar, Cristiane Santino, Isabela Gomes, Janice Gomes, Jessica Honorato, Mayra Braga e Vanessa Mendonça que me acompanharam durante todo esse percurso e me fizeram viver momentos de muita alegria. Minhas queridas meninas.

Aos amigos de laboratório, que dividiram comigo seus conhecimentos, conquistas e realizações e transformaram o trabalho científico em algo ainda mais interessante.

Aos meus pais, Cláudia e Maurício, por todo o carinho, amor e atenção dados, entendendo minhas decisões e respeitando meus espaços, mesmo quando a distância e a saudade falavam mais alto. A vocês deixo meu eterno obrigado e felicidade por poder compartilhar meus dias em vossas companhias.

À minha família, em especial meus irmãos Bruno e Natália, que nunca deixaram de oferecer suporte, me incentivar nas minhas escolhas e, também, me encher de perguntas sobre a área da saúde ou achados científicos.

Às minhas avós, Elza e Eva, que desde o início embarcaram comigo em minhas escolhas profissionais e caminham junto comigo, me fazendo prosseguir na profissão que escolhi e tanto amo.

A todos os professores e profissionais da UNIRIO, que me proporcionaram uma experiência única e enriquecedora durante todos os anos em que prestei minha graduação na faculdade. Vocês são, sem dúvidas, responsáveis pelos excelentes biomédicos que se formam todo ano nessa querida universidade.

E a todos os demais que passaram em minha vida durante meu período de graduação, me abrindo portas e oportunidades, me ensinando, me fazendo crescer individualmente e me fazendo feliz. A todos vocês um muitíssimo obrigado.

## RESUMO

Memória é a capacidade de reter, guardar e recordar informação. Diversas são as manifestações da memória, como recordação, reconhecimento, visual e de trabalho. Tem como divisão dois tipos, a memória de curto prazo (STM) e a de longo (LTM). Diversos estudos mostram que o processo de envelhecimento leva ao declínio cognitivo e, dentre esse fenômeno, a perda da capacidade de memória. Graças aos avanços nos padrões de vida, o processo de envelhecimento populacional é uma nova realidade e traz consigo diversos desafios. Estudos neurobiológicos atuais evidenciam dois intrincados fenômenos cerebrais, a neuroplasticidade, que constitui a capacidade de reorganização das funções e estruturas cerebrais ao longo de toda a vida, e a reserva cognitiva, ligada ao enriquecimento da rede de conexões neurais. Trabalhos recentes, envolvendo modelos humanos e animais, têm mostrado importantes avanços no entendimento desses fenômenos e apontado para um controle, por meios de estímulos físicos e mentais, dessas capacidades. Há uma década, com as diversas inovações tecnológicas, surgiram *softwares* de exercícios cerebrais que visam o incremento dessas duas características e têm sido apontados como possível meio de frear, deter e até reverter os efeitos do declínio cognitivo decorrente do envelhecimento. Diante disso, o presente estudo, de caráter multidisciplinar que engloba ensino, pesquisa e extensão, constituiu-se de duas etapas. A primeira etapa considerou um grupo de estudantes universitários que foram submetidos a um treinamento cognitivo através de plataforma *online* gratuita para avaliar seus efeitos quanto a STM e LTM. E uma segunda etapa, com voluntários de diferentes faixas etárias, foi feito um levantamento epidemiológico para identificar a capacidade da STM da população do município do Rio de Janeiro e sua relação com idade, gênero e escolaridade. Os resultados do estudo demonstraram que a metodologia de *softwares* de treinamentos cognitivos aumentou significativamente o desempenho dos voluntários universitários construindo uma LTM reforçada por uma rotina de exercícios, mais do que o aumento de dificuldade do próprio exercício proposto. Ainda, os participantes apresentaram aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), mostrando que tais intervenções geram importantes modificações moleculares na área de neuroplasticidade. Já o levantamento epidemiológico identificou importante susceptibilidade da população aos efeitos do envelhecimento, com correlação significativa entre o avanço da idade e a perda de desempenho cognitivo no teste que avaliou a STM. Portanto, diante desse quadro, o grupo concluiu que a implementação de campanhas de incentivo a treinamentos cognitivos *online* pode ser importante meio de divulgar esta ferramenta para melhorar a qualidade de vida da população e possivelmente até impedir o avanço do declínio cognitivo.

**Palavras-chave:** Memória; Declínio; Treinamento cognitivo.

## ABSTRACT

Memory is the ability to retain, store, and recall information. There are many manifestations of memory, such as recordation, recognition, visual and work. It has two division types, the short-term memory (STM) and the long-term memory (LTM). Several studies show that the aging process leads to cognitive decline and, among this phenomenon, loss of memory capacity. Thanks to advances in living standards, the aging process is a new reality and brings with it several challenges. Current neurobiological studies evidence two intricate brain's phenomena, neuroplasticity, which constitutes the ability to reorganize brain functions and structures throughout life, and the cognitive reserve, linked to the enrichment of the network of neural connections. Recent works, involving human and animal models, have shown important advances in the understanding of these phenomena and have pointed a way to control, by means of physical and mental stimuli, these capacities. A decade ago, with the various technological innovations, software emerged with brain exercises aimed at increasing these two characteristics and have been pointed out as a possible means of stopping, halting and even reversing the effects of cognitive decline due to aging. Therefore, the present study, of a multidisciplinary character that includes teaching, research and extension, consisted of two goals. The first goal considered a group of university students who underwent cognitive training through a free online platform to assess their effects on STM and LTM. A second phase, with volunteers of different ages, was carried out an epidemiological survey to identify the STM capacity of the population of the city of Rio de Janeiro and its correlation with age, gender and schooling. The results of the study demonstrated that the methodology of cognitive training software significantly increased the performance of university volunteers by building a LTM reinforced by an exercise routine rather than the increased difficulty of the proposed exercise itself. Furthermore, the participants presented increased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), showing that such interventions generate important molecular modifications in the area of neuroplasticity. The epidemiological survey identified an important susceptibility of the population to the effects of aging, with a significant correlation between the advancement of age and the loss of cognitive performance in the test that evaluated the STM. Therefore, the group concluded that the implementation of incentive campaigns for online cognitive training may be an important means of disseminating this tool to improve the quality of life of the population and possibly even prevent the advance of cognitive decline.

**Keywords:** Memory; Decline; Cognitive training.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Pirâmides etárias absolutas projetadas pelo IBGE para os próximos 50 anos.....	14
<b>Figura 2</b> Pirâmides Etárias das populações do município do Rio de Janeiro nos anos de 1970, 1980, 2000 e 2010.....	15
<b>Figura 3</b> Efeitos do envelhecimento sobre diferentes capacidades cognitivas.....	16
<b>Figura 4</b> Diferentes efeitos dos tipos de plasticidade sobre o cérebro.....	18
<b>Figura 5</b> Diferentes memórias (de curto e longo prazo) que podem ser desencadeadas por estímulos ambientais.....	23
<b>Figura 6</b> Processo de consolidação da memória nas regiões neocorticais.....	27
<b>Figura 7</b> Mecanismos principais envolvidos em ambas as memórias, STM e LTM...	28
<b>Figura 8</b> Vias de sinalização do BDNF propostas por Korol <i>et al.</i> (2013) e seus efeitos nos sistemas de memória canônicos.....	29
<b>Figura 9</b> Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 1.....	34
<b>Figura 10</b> Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 2.....	34
<b>Figura 11</b> Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 3.....	36
<b>Figura 12</b> Passo a passo da atividade de memória de curto prazo proposta aos voluntários colhidos nos eventos de extensão da UNIRIO.....	38
<b>Figura 13</b> Distribuição, por momento do treinamento, dos resultados obtidos pelos voluntários nos três diferentes exercícios.....	40
<b>Figura 14</b> Dados dos testes agrupados por nível em relação aos tempos 1 (T1) e 2 (T2).....	42
<b>Figura 15</b> Distribuição dos níveis de BDNF encontrados nas salivas dos voluntários em T0 e TF.....	43
<b>Figura 16</b> Correlação entre a variação de BDNF dos participantes e do desempenho por Teste praticado.....	44
<b>Figura 17</b> Distribuição dos resultados da população no teste de memória para as três variáveis analisadas: Idade, Gênero e Escolaridade.....	48
<b>Figura 18</b> Correlações entre as variáveis populacionais e o desempenho em cada quesito do teste aplicado.....	50

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> Tempo médio gasto pelos voluntários para a resolução dos exercícios em cada foco de atuação avaliado pelo programa de treinamento.....	44
<b>Gráfico 2</b> Pirâmide Etária da população de voluntários.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Resultado dos Testes de Two-way ANOVA para os resultados dos voluntários agrupados por nível.....	42
<b>Tabela 2</b> Resultados de p-valor obtidos pelo Teste de Wilcoxon Pareado para a análise dos níveis de BDNF dos voluntários.....	44
<b>Tabela 3</b> Dados demográficos dos voluntários que participaram do levantamento epidemiológico sobre a capacidade de memória da população.....	47
<b>Tabela 4</b> Resultados dos Testes de Kruskal-Wallis e Mann Whitney para as distribuições das variáveis Idade, Escolaridade e Gênero.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ONU: Organização das Nações Unidas

OMS: Organização Mundial da Saúde

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

STM: do inglês *short-term memory*

LTM: do inglês *long-term memory*

PFC: do inglês *prefrontal cortex*

REM: do inglês *Rapid eye movement*

PKA: do inglês *Protein Kinase A*

ERK: do inglês *Extracellular signal-regulated kinases*

MAPK: do inglês *Mitogen activated protein kinase*

Akt: do inglês *Protein Kinase B*

CREB: do inglês *cAMP response element-binding protein*

CaMK: do inglês *Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase*

BDNF: do inglês *brain-derived neurotrophic fator*

cAMP: do inglês *cyclic adenosin monophosphate*

TrkB: do inglês *tropomyosin receptor kinase B*

mL: mililitro

g: Força G

mg: miligrama

µg: micrograma

nm: nanômetro

pg: picograma

µL: microlitro

## SUMÁRIO

<b>1 Introdução.....</b>	<b>14</b>
1.1 O Envelhecimento populacional e a saúde cognitiva.....	14
1.2 Treinamento Cognitivo.....	19
1.2.1 Intervenções Computadorizadas.....	21
1.3 A Formação da Memória.....	22
1.4 Fator neurotrófico derivado do cérebro na formação da memória.....	28
<b>2 Objetivos Gerais.....</b>	<b>31</b>
2.1 Objetivos Específicos.....	32
<b>3 Metodologia.....</b>	<b>32</b>
3.1 Perfil dos voluntários universitários.....	32
3.2 Treinamento Cerebral.....	32
3.2.1 Teste 1.....	33
3.2.2 Teste 2.....	34
3.2.3 Teste 3.....	35
3.3 Coleta das Amostras de Saliva.....	35
3.4 Quantificação proteica.....	36
3.4.1 Quantificação de BDNF por ELISA.....	36
3.5 Perfil Epidemiológico da capacidade de memória de curto prazo.....	37
3.6 Análises Estatísticas.....	39
<b>4 Resultados e Discussão.....</b>	<b>39</b>
4.1 Treinamento cognitivo aumentou a capacidade de memorização de longo prazo de estudantes universitários.....	39
4.1.1 Níveis de BDNF na saliva de estudantes universitários acompanhou o aumento no desempenho cognitivo proporcionado pelos exercícios cerebrais.....	43
4.2 Caracterização do Perfil Demográfico da população.....	46
4.2.1 O desempenho cognitivo de memória de curto prazo está diretamente relacionado à idade e à escolaridade.....	47
<b>5 Conclusão.....</b>	<b>52</b>

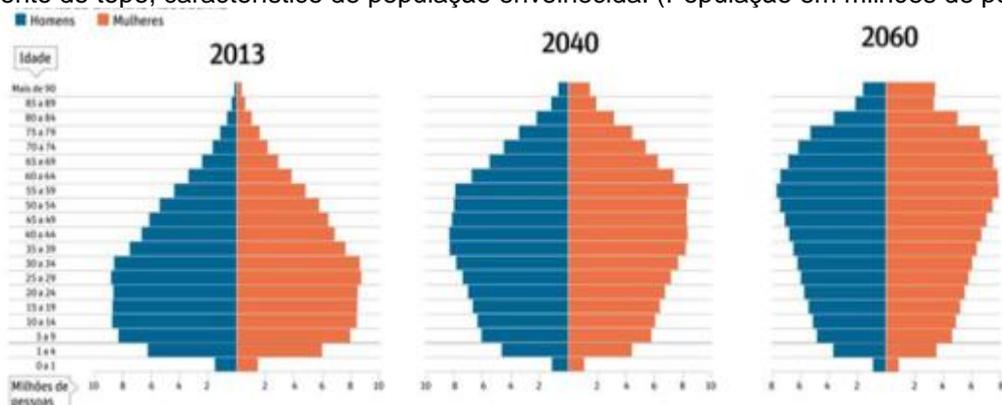
## 1 Introdução:

### 1.1 O Envelhecimento populacional e a saúde cognitiva

O envelhecimento da população brasileira está relacionado a um fenômeno mundial. Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), em seu relatório técnico de 2006, “Previsões sobre a população mundial”, elaborado pelo Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, nos próximos 43 anos o número de pessoas com mais de 60 anos de idade será três vezes maior do que o atual. Os idosos representarão quase um quarto da população mundial projetada, ou seja, cerca de 2 bilhões de indivíduos (no total de 9,2 bilhões) (ONU, 2007).

O Brasil está em franco processo de envelhecimento, tendo já atravessado as etapas iniciais do processo de transição epidemiológica e mesmo (em algumas regiões metropolitanas mais desenvolvidas) atingido seu estágio final. Até a década de 50 ou mesmo 60, as características demográficas do país indicavam uma população bastante jovem. A partir de então, teve início um crescente processo de envelhecimento. Na verdade, até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Kalache, 1987). De fato, projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram o progresso dessa transição demográfica, evidenciando uma população de idosos representando mais de um quarto da população brasileira em 2060, conforme ilustra a Figura 1, ilustrando uma passagem progressiva da população para camadas etárias cada vez maiores.

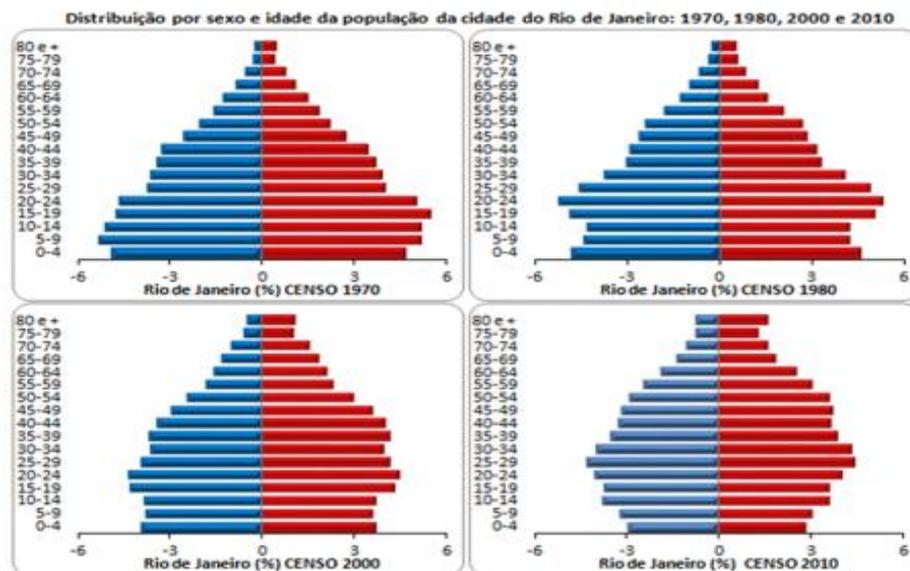
Figura 1: Pirâmides etárias absolutas projetadas pelo IBGE para os próximos 50 anos. A primeira pirâmide se refere ao ano de 2013, demonstrando uma participação de 1/10 de idosos na população total. Em seguida, no ano de 2040, há um grande deslocamento do número de indivíduos para faixas etárias superiores, assumindo um formato mais linear. Por fim, em 2060, há uma participação de 1/4 no número de idosos na população total, com um estreitamento da base e um alargamento do topo, característico de população envelhecida. (População em milhões de pessoas)



Fonte: IBGE

Atualmente, segundo dados do IBGE, a população acima de 60 anos de idade já representa 11% da população brasileira. Já no município do Rio de Janeiro, segundo o Censo de 2010, essa população corresponde a 15% do total. Conforme ilustra a Figura 2 percebe-se um acompanhamento da população carioca da transição demográfica sofrida no país, com um contínuo estreitamento da base e alargamento das faixas etárias superiores.

Figura 2: Pirâmides Etárias das populações do município do Rio de Janeiro nos anos de 1970, 1980, 2000 e 2010. As pirâmides demonstram uma contínua diminuição da base populacional e alargamento do topo, representando a população mais idosa, evidenciando um progressivo processo de envelhecimento da população carioca. Dados referentes aos Censos de 1970, 1980, 2000 e 2010. (Faixas populacionais em % na população total)



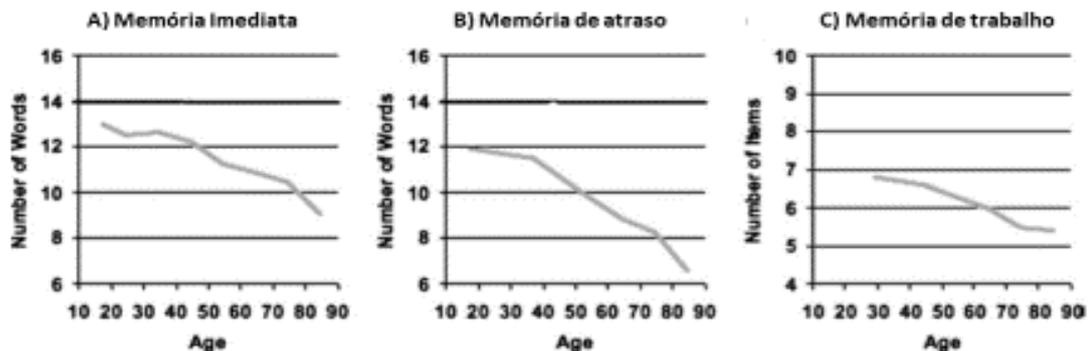
Fonte: IBGE.

Graças ao avanço nos padrões de vida, avanços na Medicina, melhorias na saúde pública e na vigilância sanitária, há um histórico fenômeno de crescimento e envelhecimento da população mundial (Pichora-Fuller *et al.*, 2015). Acompanhando tal crescimento e, principalmente o envelhecimento, está o declínio cognitivo das populações ao avanço da idade. De fato, tal perda gera efeitos negativos nas funções diárias de muitos indivíduos da população, reduzindo drasticamente a qualidade de vida (Insel *et al.*, 2006; McGuire *et al.*, 2006). Ainda, dada a importância das capacidades cognitivas, até a menor queda pode comprometer os planos de um envelhecimento saudável (Rowe e Kahn, 1997).

Assim como o declínio cognitivo, o declínio da memória é um aspecto universal no processo de envelhecimento (Mahncke *et al.*, 2006). Essa queda pode se iniciar já aos 30 anos de idade, piorando lentamente, mas ininterruptamente,

durante os anos que passam (Park *et al.*, 1996) (Figura 3). Além disso, a queda de outras diversas funções cognitivas tem sido relatada como comum ao avanço da idade (Harvey e Mohs, 2000; Schneider *et al.*, 2002; Buckner, 2004).

Figura 3: Efeitos do envelhecimento sobre diferentes capacidades cognitivas. Os gráficos **A**, **B** e **C** demonstram os resultados de indivíduos de diversas idades para cada tipo de memória, em relação ao teste aplicado. Fica evidente uma característica em comum aos três gráficos que é a queda do rendimento a partir dos 30 anos de idade, demonstrando que o início da perda da capacidade de memorização dá-se, em média, aos 30 anos de idade.



Fonte: Mahncke *et al.* (2006).

No envelhecimento, a extensão do declínio cognitivo aumenta gradualmente com o avançar da idade, embora haja consideráveis variações entre indivíduos no que tange a natureza, grau e duração dessas perdas. Apesar dessas variações, o declínio cognitivo é uma consequência inevitável do avanço das idades. Logo, uma vez que os indivíduos vivam tempo suficiente, virtualmente todos apresentarão perdas no grau de eficiência cognitiva. Entretanto, o declínio normal distingue-se do patológico, que afeta os indivíduos em diferente escala e culmina em demência. (Ylikoski *et al.*, 1999; Park *et al.*, 2003 e Mahncke *et al.*, 2006)

Segundo Mahncke *et al.* (2006) são cinco principais fatores envolvidos na perda cognitiva, são esses: (1) os neurônios, assim como a força e a densidade de suas conexões, progressivamente atrofiam conforme os indivíduos envelhecem; (2) a deterioração da maquinaria cerebral abrange áreas corticais e subcorticais que são especificamente relacionadas às sensações, cognição, memória, controle motor, e outros; (3) o declínio metabólico e a supressão de vias neuronais comumente levam à morte celular dessa populações; (4) diversos aspectos da deterioração física e química, além da emergência de neuropatologias, estão relacionados com perdas comportamentais gerais e específicas, e (5), embora haja uma variabilidade substancial no começo, curso e magnitude das perdas físicas e funcionais, essas

mudanças são, virtualmente, universais consequências do prolongamento do tempo de vida das populações humanas.

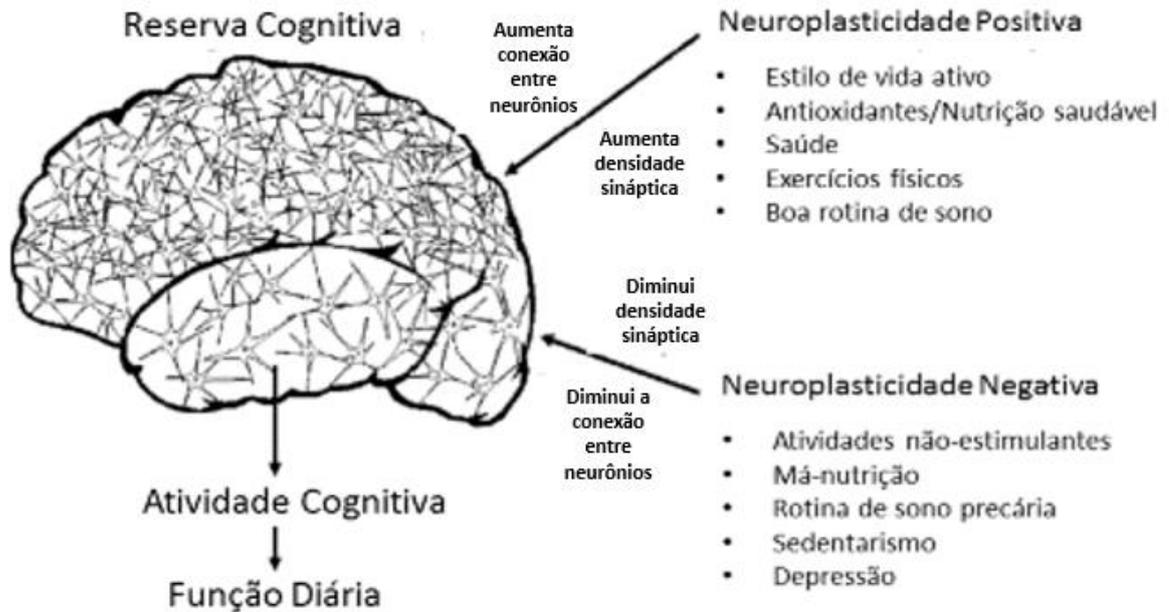
Esses cinco princípios levaram a formulação da Hipótese do “Desgaste” para o declínio cognitivo decorrente do envelhecimento (Aldwin e Gilmer, 2004). Essa hipótese sugere que a maquinaria cerebral simplesmente se desgasta com o tempo, tendo como natural conclusão que o declínio é um fenômeno normal, inevitável e irreversível (Baron e Cerella, 1993).

Contudo, a inevitável deterioração do cérebro em envelhecimento não consegue corresponder a todas as mudanças funcionais observadas em idosos (Mahncke *et al.*, 2006). De fato, uma extensiva literatura sobre plasticidade cerebral tem sugerido que a plasticidade cerebral de consequências negativas (neuroplasticidade negativa) é um fator crucial no declínio cognitivo associada ao envelhecimento. Dessa forma, conforme os indivíduos envelhecem, as programações e comprometimento funcional do cérebro mudam substancialmente, ocorrendo, em paralelo, uma degradação ativa das funções cerebrais. Ou seja, acredita-se que tais mudanças no comprometimento e uso do cérebro estão diretamente, e são criticamente, relacionadas ao declínio cognitivo (Merzenich *et al.*, 2014).

A plasticidade do cérebro se refere a capacidade do mesmo em mudar fisicamente e funcionalmente ao longo da vida. Essa qualidade se refere a mudanças nervosas estruturais que ocorrem nos animais em resposta a novos, estimulantes, e até desafiadores estímulos (neuroplasticidade positiva) ou, ainda, a ausência de tais estímulos (neuroplasticidade negativa) (Kleim *et al.*, 2002; Horng e Sur, 2006 e Feldman, 2012). Com a neuroplasticidade positiva, o número e a densidade de conexões entre os neurônios aumentam, levando a um aumento da reserva cognitiva. Com a neuroplasticidade negativa, há um decréscimo no número e na densidade das conexões nervosas, levando à diminuição da reserva cognitiva (Figura 4) (Vance, 2009).

Assim, a visão sobre a plasticidade cerebral atribui ao cérebro capacidade de se reorganizar, incluindo o desenvolvimento de novas interconexões de curto alcance, durante toda a vida adulta (Merzenich e de Charms, 1996). Pesquisas mostram que o cérebro adulto se adapta continuamente, através de populações bem coordenadas de neurônios, para responder a estímulos sensoriais e comportamentais relevantes (Buxhoeveden e Casanova, 2002; Gilbert *et al.*, 2009; de Villers-Sidani *et al.*, 2010).

Figura 4: Diferentes efeitos dos tipos de plasticidade sobre o cérebro. A figura apresenta os diferentes efeitos das plasticidades sobre o cérebro e sua capacidade de reserva. A plasticidade positiva, representada pela prática de exercícios, uma vida ativa, alimentação adequada e balanceada, etc., proporciona um aumento na densidade sináptica e suas interações, levando ao aumento da capacidade cerebral. Já a negativa, representada pelo sedentarismo, má-alimentação, depressão, estresse, etc., leva a redução da densidade sináptica, gerando um decréscimo da capacidade cerebral. O balanço desses fenômenos constitui a reserva cognitiva do indivíduo, providenciando suas capacidades, habilidades e comportamentos frente às situações diárias.



Fonte: Vance (2009).

A reserva cognitiva é um conceito que ilustra o quanto de integridade e integração neurológica é observada num cérebro (Vance, 2009). Essa integração neurológica pode ser vista pela densidade e pelo número de conexões entre os inúmeros neurônios de um indivíduo. Portanto, quanto mais complexa for essa rede (mais rica em conexões), maior será a reserva. Logo, quanto mais reserva o cérebro possuir, maior será sua resistência a processos de injúria e declínios. Assim, se algumas conexões forem rompidas, conexões remanescentes entre os neurônios podem transpassar esses danos e manter funcional o circuito informativo. (Scarmeas e Stern, 2003).

Dezenas de milhares de neurônios são produzidos diariamente no cérebro de um adulto normal. Muitas dessas novas células são produzidas no hipocampo, necessário para várias funções relacionadas à aprendizagem. Essa produção se dá, principalmente, numa porção do Hipocampo conhecida como Giro Denteado, cujo fenótipo neuronal primário é de neurônios granulares (Shors *et al.*, 2014). Uma vez que essas novas células se diferenciam em neurônios granulares, elas passam a projetar dendritos e axônios e, eventualmente, passam a conduzir potenciais de ação

conforme vão se integrando ao resto do cérebro (van Praag *et al.*, 2002). Em modelos com animais, foi observado que essas células recém geradas são especialmente responsivas a diversas condições ambientais as quais seres humanos frequentemente experimentam (Shors *et al.*, 2011). Por exemplo, o estresse, assim como a ingestão de bebidas alcoólicas, reduz, significativamente, a produção dessas novas células (Anderson *et al.*, 2012). Contudo, experiências ao longo da vida não necessariamente levam a diminuição da produção dessas novas células. Na verdade, atividade como exercícios aeróbicos, por exemplo, aumentam, substancialmente, o número de novas células formadas (van Praag *et al.*, 1999).

As novas células que surgem no hipocampo não necessariamente sobrevivem. De fato, mais da metade delas morre ao longo de algumas semanas a partir de sua geração, sendo frequentemente antes de se diferenciarem totalmente em neurônios (Anderson *et al.*, 2011). Não obstante, um grande número dessas células pode sobreviver, principalmente quando os indivíduos são submetidos a experiências de aprendizado (Shors *et al.*, 2014). Em 1999, Gould *et al.* reportaram que neurônios no hipocampo de ratos foram resgatados do processo de morte celular ao aprenderem algo novo, e, ainda, seus resultados sugerem que essas células estavam, até mesmo, ligadas aos processos de aprendizado.

Assim, animais que tem bom aprendizado conservam mais dessas novas células, enquanto que animais treinados, mas que não desenvolveram boa aprendizagem preservam menos (Dalla *et al.*, 2007). Ainda, aqueles que ao fim apresentaram um bom aprendizado, mas que durante o processo de treinamento necessitaram de mais sessões, retinham ainda mais novas células (Curlik e Shors, 2011). Tais estudos revelam que aprender mantém os novos neurônios vivos, provando que rotinas de treinamento podem ser compensatórias e bem-sucedidas.

## **1.2 Treinamento Cognitivo**

Com o avanço da Neurociência, ficou claro que a neuroplasticidade positiva, que incrementa a reserva cognitiva, pode ser, junto com a neuroplasticidade negativa, manipulada mediante apropriados estímulos (Vance, 2009). Assim, o interesse em programas de treinamento desenhados para melhorar as habilidades cognitivas em pessoas mais velhas tem crescido nos últimos anos. Amplas evidências sugerem que essas intervenções podem aumentar a performance cognitiva de idosos saudáveis (Ball *et al.*, 2002; Mahncke *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009) e, ainda, que

esses ganhos se mantêm robustos por, ao menos, cinco anos após o término desses treinamentos (Willis *et al.*, 2006).

Os programas de treinamento tradicionais são oferecidos individualmente ou em formato de grupo por instrutores responsáveis e diferem, primariamente, nas habilidades treinadas, na duração, na frequência de treinamento e nas estratégias específicas abordadas. Muitas são as estratégias de treinamento utilizadas para o reforço da memória, como: Repetição, que aplica uma metodologia de repetições contínuas da informação para o estabelecimento da memorização; Categorização, que consiste numa série de perguntas, realizadas ao usuário, sobre objetos, visando a categorização desses objetos em grupos; Palavra-chave, que trabalha com o estabelecimento de associações entre dois objetos, normalmente a ligação de nomes com substantivos (como por sonoridade) e, Localização, que utiliza da memória espacial para recordar rapidamente e eficientemente de informações, consistindo em exercícios de visualização (Kueider *et al.*, 2012).

Alguns testes são aplicados para mensurar os efeitos dos treinamentos sobre os indivíduos. São exemplos, os testes de avaliação global da cognição, como o *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Behavior section* (ADAS-Cog), o *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), o *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS), o *NeuroTrax* e o *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Os testes consistem, basicamente, na resolução de perguntas ou tarefas, elaboradas pelo avaliador seguindo a metodologia de cada teste, que visam avaliar o participante em fundamentos de memória, atenção, linguagem, percepção visuoespacial, memória de trabalho e memória imediata, baseado na pontuação de acertos e nos tempos de reação. (Almeida, 1998; Randolph *et al.*, 1998; Kolibas *et al.*, 2000 e Berry *et al.*, 2010)

Ainda, alguns visam avaliar domínios cognitivos específicos, como o teste de *Word List Recall*, para memória, o *Trail Making Test Part B*, para funções executivas, e os testes *Digit Symbol Substitution* e *Useful Field of View*, para o processamento de informações e agilidade psicomotora respectivamente (Kueider *et al.*, 2012).

Os treinamentos cognitivos clássicos, como Método de Localização, Padrões de Gabor (que utiliza padrões de estímulos visuais para o aperfeiçoamento da capacidade de percepção e tempo de reação), Treinamento de Atraso de Repetição (que consiste na discriminação de palavras estudadas, gravadas, entre

palavras não estudadas, de forma repetida e em intervalos variados, para o reforço da memória), parecem melhorar, consistentemente, funções cognitivas como tempo de reação, memória de trabalho, memória e atenção. Apresentando grande êxito, especificamente, no exercício da memória de trabalho, funções executivas e velocidade de processamento. (Jennings *et al.*, 2005; Lustig e Flegal, 2008; Buschkuhl *et al.*, 2008 e Li *et al.*, 2008)

### **1.2.1 Intervenções Computadorizadas**

Dada a importância das intervenções cognitivas para a manutenção da saúde, alternativas mais baratas foram buscadas para expansão da aplicabilidade. Nesse contexto, intervenções com base em *softwares*, são alternativas de baixo custo para os treinamentos clássicos (Kueider *et al.*, 2012). Programas de treinamento computacionais oferecem uma abordagem mais flexível e personalizada, garantindo livre e fácil acesso às pessoas com acesso as tecnologias. Segundo Finkel e Yesavage (1989), instruções utilizando computadores, além de menos trabalhosas, podem servir como alternativas viáveis para treinamentos mais tradicionais.

Com a popularização da tecnologia, junto do seu avanço, treinamentos cognitivos baseados em plataforma computadorizada se tornaram cada vez mais proeminentes. Desde a metade da década de 2000, existem programas comerciais de exercícios cognitivos prometendo melhorias na memória, atenção, criatividade, além de retardar o progresso da Doença de Alzheimer e o declínio cognitivo. No entanto, poucos desses programas foram rigorosamente testados, empiricamente, através de estudos científicos com idosos, essenciais para estabelecer a eficácia dessas intervenções sobre indivíduos em envelhecimento (Rebok *et al.*, 2007; George e Whitehouse, 2011).

Nesse cenário, foram desenvolvidos *softwares* destinados a melhoria das habilidades cognitivas globais do usuário. Estudos realizados com essas novas plataformas mostraram que, de fato, pessoas de idade avançada que recebiam tais intervenções apresentavam melhorias significativas, no pós-teste, para diversas medidas cognitivas. Ainda, as intervenções resultaram em efeitos globais, demonstrando que as melhorias promovidas por esse tipo de treinamento podem se dar em mais de um domínio cognitivo. (Bottiroli e Cavallini, 2009; Slegers *et al.*, 2009; Zelinski *et al.*, 2011 e Leung *et al.*, 2015)

Mais, a plataforma foi utilizada em um estudo de cinco semanas, elaborado por Berry *et al.* (2010), para o treinamento da percepção visual e memória de trabalho de voluntários idosos. Tal estudo demonstrou que os voluntários submetidos ao treinamento da plataforma obtiveram melhores desempenhos, com diferenças significativas, entre a primeira aplicação dos testes e a segunda, nos testes de percepção visual (Padrões de Gabor) e memória de trabalho (No Interference e Interrupting Stimulus), enquanto que os indivíduos controle, que não passaram pelo treinamento da plataforma, não apresentaram variação na performance, demonstrando uma melhoria na capacidade cognitiva dos voluntários treinados. Além disso, os participantes apresentaram aumento de performance mesmo em atividades não treinadas, sugerindo que o efeito dos treinamentos pode ser transferido para demais tarefas.

Ainda, dois outros estudos foram realizados utilizando a intervenção da Posit Science. Em ambos os estudos, o aumento no desempenho dos idosos voluntários para velocidade de processamento, memória auditiva e atenção, medidos pelos testes-padrão de avaliação de memória e atenção, como RBANS Auditory Memory/Attention e Rey Auditory Verbal Learning Teste, foi superior nos indivíduos que treinaram utilizando a plataforma em comparação ao controle ativo (idosos que receberam um treinamento cognitivo de estímulo generalizado). Ainda, as melhorias foram, novamente, encontradas em outras áreas não treinadas, como memória verbal e de trabalho (Mahncke *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2009).

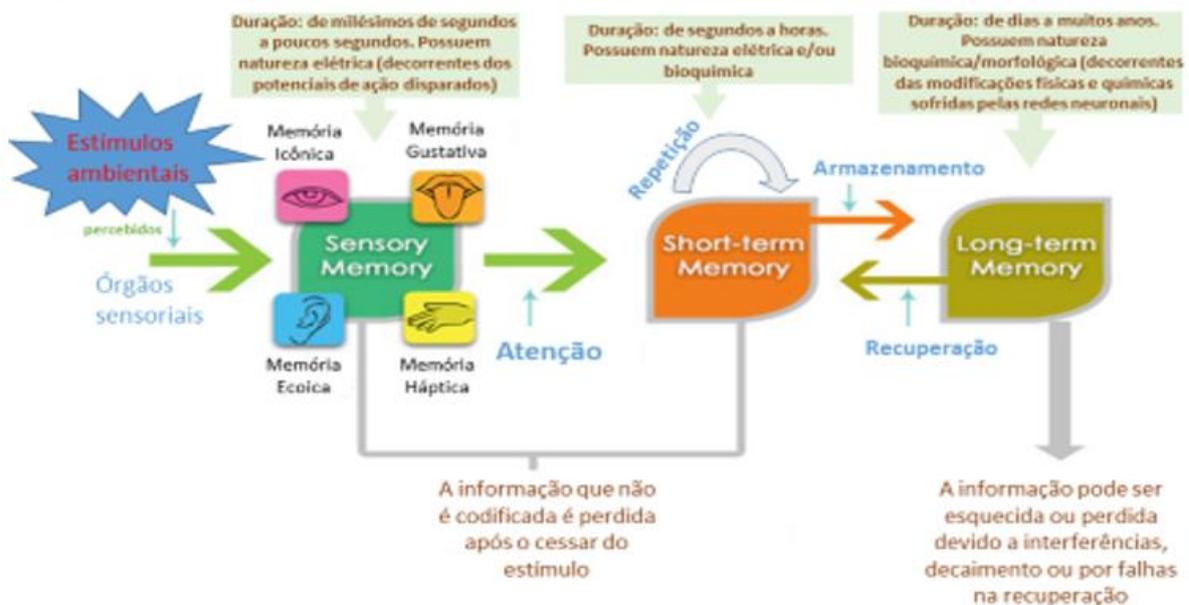
Portanto, intervenções baseadas em *softwares* que utilizam os conceitos da neuropsicologia, como o da Posit Science, parecem afetar positivamente a performance cognitiva de seus usuários. Ainda, tais intervenções parecem ter importante impacto não somente aos domínios cognitivos aos quais se propõem, mas também na cognição em geral.

### **1.3 A Formação da Memória**

Memória é a capacidade de reter, guardar e recordar informação (Baddeley e Hitch, 1974). Existem diferentes tipos de manifestações de memória, como de recordação, reconhecimento, a episódica, verbal, visual e a de trabalho (Kueider *et al.*, 2012). O processo de formação da memória é oriundo da ativação de mecanismos celulares e moleculares, além de diferentes estruturas cerebrais. A habilidade de adaptação comportamental animal em resposta a um estímulo ambiental depende

dessa intrincada plasticidade funcional e estrutural que o cérebro apresenta (Giovannini *et al.*, 2015). Uma única experiência de aprendizado é capaz de iniciar uma cascata de eventos, que podem levar a diferentes formas de memória: a chamada memória de curto-prazo (*Short-term memory* - STM), que dura de minutos a horas, e a memória de longo-prazo (*Long-term memory* - LTM), que perdura por dias, semanas, anos, ou até a vida toda (McGaugh, 1966) (Figura 5).

Figura 5: Diferentes memórias (de curto e longo prazo) que podem ser desencadeadas por estímulos ambientais. A figura ilustra as diferentes memórias (de curto e longo prazo) que podem ser desencadeadas em decorrência de estímulos ambientais, dado o cumprimento de suas especificidades e a natureza do estímulo. A memória sensorial configura-se como a de menor duração, sendo oriunda exclusivamente dos potenciais elétricos desencadeados nas redes nervosas. Já a memória de curto prazo, com duração podendo chegar a horas, decorre da atenção dada ao estímulo e do desencadeamento de uma cascata de eventos bioquímicos e elétricos, sem, entretanto, modificar significativamente a rede neural pré-existente. Por fim, a memória de longo prazo é decorrente de profundas modificações funcionais, físicas e químicas nas redes nervosas e, por isso, possui extensa duração, podendo perdurar por toda a vida.



Fonte: Guttman, 1963.

Dentre as várias estruturas implicadas na formação da memória, vale ressaltar o papel do córtex pré-frontal, de importância fundamental no funcionamento da memória de trabalho e da codificação de estímulos sensoriais. Esta região cortical desempenha importante papel na integração temporal das informações. Do cerebelo, que junto ao córtex pré-frontal tem importante função na coordenação temporal. Do córtex cerebral, região primária para a consolidação das informações nos sistemas cerebrais, respondendo pela memória episódica, semântica e o *priming*, um tipo peculiar de memória não declarativa que funciona por meio de pistas, informações que remetem à uma ideia/informação maior. Das amígdalas, responsáveis pelo

condicionamento emocional das memórias, evocando medos, vontades e demais sentimentos. Do estriado, que coordena a tomada de decisões baseadas nas informações armazenadas e têm papel vital no processo de aprendizagem, além de comandar a memória procedural, que coordena a realização de procedimentos motores. E, por fim, do hipocampo, que desempenha um papel central na sua codificação ao coordenar o recebimento das informações proveniente do córtex, e demais regiões, e definir o que deve ou não ser armazenado, posteriormente, nas regiões neocorticais, além de ser responsável pela memória declarativa (episódica e semântica) e espacial (Giovannini *et al.*, 2015).

Ainda, dentre os vários sistemas neurotransmissores, as fibras colinérgicas originadas do prosencéfalo basal e que se projetam ao hipocampo são de importância crucial para os processos de memória e aprendizado (Everitt e Robbins, 1997; Muir *et al.*, 1996; Sarter e Bruno, 1997; Sarter e Bruno e 2000). De fato, o hipocampo recebe uma grande quantidade de inputs colinérgicos (Frotscher e Leranth, 1985) de neurônios localizados no septo medial e na borda vertical da banda diagonal de Broca (Mesulam *et al.*, 1983). A acetilcolina liberada nos terminais colinérgicos encontra-se com uma série de receptores nicotínicos e muscarínicos hipocampais, culminando em modificações nas atividades desses neurônios (Teles- Grilo Ruivo e Mellor, 2013).

A Memória de Trabalho é um tipo de STM, responsável pela manutenção de curto-prazo da informação na ausência de input sensorial. Ela é capaz de manter a informação num estado de fácil acessibilidade por breves períodos de tempo (de alguns segundos a poucos minutos). Esse tipo de memória pode, basicamente, envolver qualquer tipo de representação, como verbal, auditiva ou espacial, incluindo vários procedimentos ou sequências cronológicas (Eriksson *et al.*, 2015). Além disso, embora informações guardadas na LTM possam auxiliar o funcionamento dessa memória, muitas tarefas requerem a codificação e manutenção de informações novas e, às vezes, de informações sem paralelo com aquelas já armazenadas (Olsson e Poom, 2005).

Uma propriedade fundamental da memória de trabalho é sua alta limitação, sendo capaz de manter, simultaneamente, uma pequena quantidade de informações. Entretanto, existem diferenças substanciais na capacidade da memória de trabalho entre indivíduos. Essas diferenças são estáveis ao longo do tempo e parecem ser um traço cognitivo central do indivíduo. Aparentemente, tais disparidades são determinadas, primariamente, pela variabilidade do indivíduo em dispor,

consistentemente, de controle (atenção) sobre o que está sendo guardado na memória de trabalho, muito mais do que pela capacidade absoluta de armazenagem em si (Kane e Engle, 2002). Assim, indivíduos com baixa capacidade mostram maior dificuldade em ignorar informações e estímulos distrativos do que indivíduos que apresentam alta capacidade de memória (Adam *et al.*, 2015).

Diversas são as regiões envolvidas em manter as informações da memória de trabalho, entretanto, acredita-se que as regiões variam de acordo com o tipo de informação que deve ser mantida. Assim, genericamente, a mesma região dedicada ao processamento de um estímulo sensorial é responsável por armazenar a informação sensorial durante períodos de atraso da realização de atividades ligadas a memória de trabalho (Eriksson *et al.*, 2015). Entretanto, algumas pesquisas têm estabelecido regiões normalmente participativas na execução normal da memória de trabalho, como o Córtex Pré-Frontal (PFC), o Córtex Parietal e o Cerebelo (Eriksson *et al.*, 2015; Stoodley e Schmahmann, 2009).

Ainda, os Núcleos da base, mais especificamente o Corpo Estriado, são achados comuns em estudos de neuroimagem que avaliam o funcionamento da memória de trabalho (Wager and Smith, 2003). De fato, o estriado age como um mecanismo de bloqueio para as representações no córtex pré-frontal, controlando quando tais representações devem ser mantidas ou atualizadas (O'Reilly, 2006). Assim, as funções de controle das regiões fronto-estriatais, e associados mecanismos dopaminérgicos, têm sido apontadas como uma possível fonte das distrações que resultam nas variações das capacidades observadas entre indivíduos com baixa e alta capacidade (Cools and D'Esposito, 2011;).

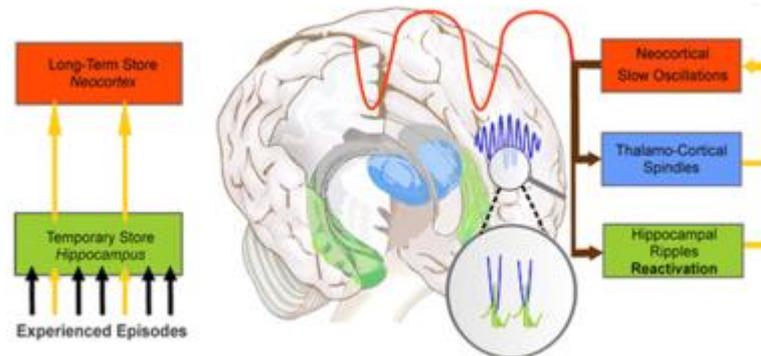
O desenvolvimento da totalidade da capacidade de memória de trabalho dos indivíduos parece demandar bastante tempo (Eriksson *et al.*, 2015). Análises da atividade cortical dos lobos frontal e parietal parecem predizer a atual capacidade de memória de um indivíduo, enquanto que a predição da capacidade futura pode ser realizada através da atividade e estruturação dos núcleos da base e do tálamo (Eriksson *et al.*, 2015). O que os dados de Nyberg *et al.* (2014) apontam é que a estabilidade dessa memória se dá entre os 20 a 50 anos e, então, entra num declínio linear em idades subsequentes. Sugerindo que seu funcionamento sofre alterações durante o tempo de vida do indivíduo, traçando uma trajetória em forma de parábola (ou U invertido).

Recentemente, muitos trabalhos têm avaliado mudanças na memória de trabalho em decorrência da prática de treinamentos. O que os dados mostram é que essa memória pode, de fato, ser melhorada por certos programas de treinamento e que, ainda, tais melhorias estão envolvidas com mudanças na ativação cortical e sub-cortical (Eriksson *et al.*, 2015).

A STM é temporária e, portanto, envolve a modificação covalente de proteínas pré-existentes. Além disso, sua manifestação é mediada pela alteração na força de conexões sinápticas pré-existentes. Já a memória de longo-prazo (LTM) exige uma série de eventos como transcrição gênica, síntese de novas proteínas e o crescimento de novas conexões sinápticas (Dudai, 2002).

Uma característica que difere a LTM da STM é a necessidade de um período de consolidação onde ocorre uma série de modificações sinápticas, estruturais e funcionais (Igaz *et al.*, 2002). A consolidação da memória se refere a transformações ocorridas ao longo do tempo nas representações internas, derivadas da experiência sofrida, e de seus correspondentes neurobiológicos. O processo tem como base uma série de modificações sinápticas e celulares nos circuitos cerebrais onde a memória é inicialmente gravada e progride para sucessivas reativações, tanto durante o estado de vigília quanto durante o sono, culminando na distribuição da informação para novos locais e integração dessa nova informação ao conhecimento já estabelecido. Esse processo é comumente separado em dois níveis de descrição e análise, o nível sináptico ou celular e o nível dos sistemas cerebrais (Dudai *et al.*, 2015). Durante o sono, mais especificamente durante a fase de ondas lentas (atividade teta), as sucessivas fases de despolarizações das ondas lentas coordenam uma repetida reativação das representações armazenadas no hipocampo. Essas reativações estimulam a passagem das informações reativadas para regiões de armazenamento neocorticais, onde, então, essas novas informações aprendidas e reativadas se integrarão as redes de conhecimento pré-existentes. Ainda, durante a fase REM do sono, ocorre a estabilização dessas recém geradas representações neocorticais, através de processos de consolidação sináptica, ao passo que, conjuntamente, há a desintegração das representações hipocampais, abrindo espaço para nova aquisição e armazenamento de experiências (Figura 6). (Alberini *et al.*, 2013)

Figura 6: Processo de consolidação da memória nas regiões neocorticais. A figura ilustra as consecutivas despolarizações das ondas lentas durante o sono, que reativam as representações hipocâmpais, estabelecendo uma conexão para a passagem das representações armazenadas no hipocampo para sítios de armazenamento neocorticais.



Fonte: Alberini *et al.*, 2013

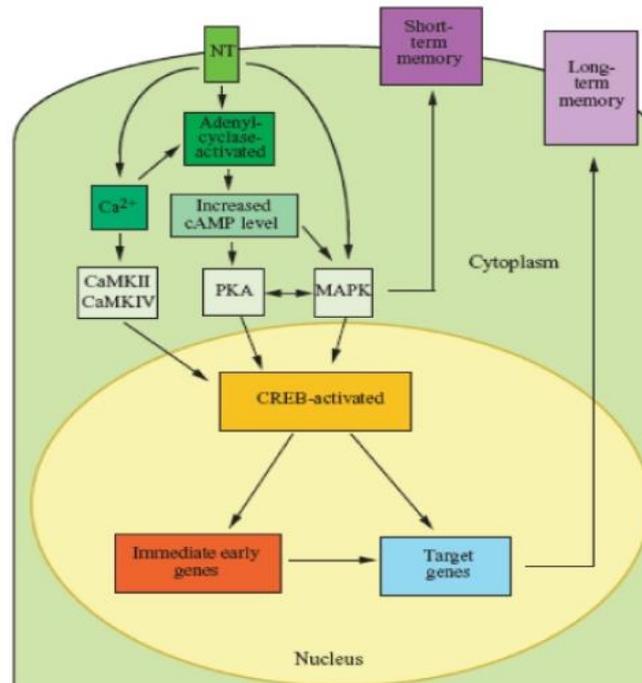
A “Consolidação Sináptica” se refere às transformações na informação, pós-codificação (gravação), para uma forma duradoura nas sinapses locais e nos nodos celulares que compõem o circuito nervoso que codificou esse tipo de memória. Sua ideia principal envolve a ativação, induzida pelo estímulo preceptor, de cascatas de sinalização intracelular, resultando em modificações pós-translacionais, modulação gênica e síntese de produtos gênicos (proteínas) que modificarão a eficiência sináptica (Dudai *et al.*, 2015).

Já a “Consolidação Sistêmica” se refere a reorganização, ao longo do tempo após a codificação do estímulo, das representações de longo-prazo pelos diversos circuitos cerebrais (Dudai e Morris, 2000). Essa consolidação envolve recorrentes ondas de consolidação sináptica nas novas localidades do cérebro em que estão essas novas ou reprocessadas informações, ou seja, as consolidações sinápticas podem ser interpretadas como sub-rotinas das consolidações sistêmicas (Dudai, 2012). Tais consolidações podem durar de dias a meses, ou até anos, dependendo do sistema de memória e do tipo de atividade envolvida.

Sendo assim, a memória não é uma função unitária (Giovannini *et al.*, 2015). De fato, a memória depende da atividade integrada de várias estruturas cerebrais assim como de sistemas neurotransmissores, perfazendo múltiplos receptores, mecanismos pós-sinápticos e vias de transdução de sinal (Izquierdo *et al.*, 1998). Alguns mecanismos celulares que envolvem o desenvolvimento da STM também participam dos mecanismos que geram a LTM, como: aumento do cálcio citoplasmático; ativação das vias de PKA, ERK/MAPK e Akt; elevação dos níveis de mensageiros secundários; mudanças pós-traducionais em proteínas (como

fosforilação); ativação da via de CREB (Izquierdo *et al.*, 1999 e Izquierdo *et al.*, 2002) (Figura 7).

Figura 7: Mecanismos principais envolvidos em ambas as memórias, STM e LTM. É possível perceber a ativação de importantes quinases celulares como PKA e MAPK, o aumento do cálcio citoplasmático e a ativação da via de CREB.



Fonte: Dr. Ravi Soni <<http://www.slideshare.net/Drraveesoni/neurobiology-of-memory>>

#### 1.4 Fator neurotrófico derivado do cérebro na formação da memória

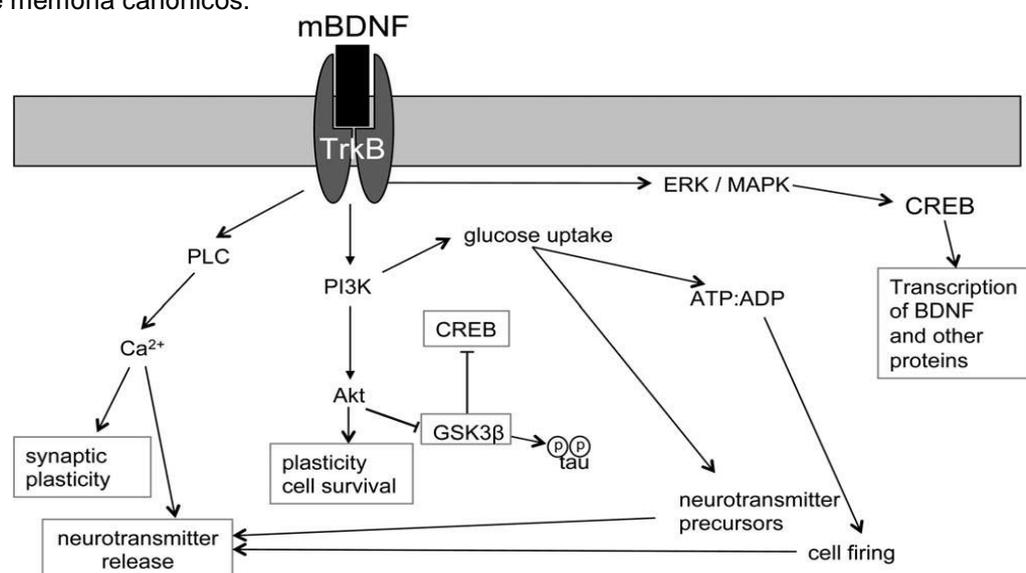
A ativação da via de CREB é crucial para as respostas neuronais dependentes do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), importante para a atividade e manutenção de regiões cerebrais como o hipocampo e o córtex, envolvidas nos processos de memória e aprendizado (Finkbeiner *et al.*, 1997). O aumento nos níveis de cálcio citoplasmático e do mensageiro secundário cAMP leva a ativação das quinases CaMKIV e PKA (Jensen *et al.*, 1991 e Nakamura *et al.*, 1995). A ativação dessas quinases resulta na fosforilação de resíduos de serina na molécula inativada de CREB (Silva *et al.*, 1998). Essa fosforilação da molécula permite a interação do fator de transcrição CREB com o seu cofator CBP (*CREB-binding protein*), resultando na atividade transcricional da molécula CREB, que leva a síntese de produtos gênicos essenciais para a atividade neuronal, como BDNF, c-Fos, somatostatina e VGF (Bito *et al.*, 1996; Silva *et al.*, 1998). Estudos genéticos demonstraram que a perda na função de CREB leva a uma disfunção nos mecanismos de consolidação da memória e impedem algumas formas de potencialização de longo

prazo (LTP). (Bourtchuladze *et al.*, 1994; Oike *et al.*, 1999; Pittenger *et al.*, 2002; Korzus *et al.*, 2004)

Achados de Suzuki *et al.* (2011), sugerem que a molécula CREB não regula apenas os mecanismos de consolidação da memória, através da ativação transcricional, mas também age, indiretamente, na capacidade de memorização através da regulação da expressão de BDNF. Sendo assim, o fator de transcrição regula positivamente os mecanismos de consolidação e determina o grau e a performance da memória dos indivíduos, incluindo os processos de STM e LTM, através da expressão de BDNF. Corroborando com tais achados, resultados de Alonso *et al.* (2002) apontam para uma importante inter-relação entre os efeitos do BDNF e de CREB na atividade do hipocampo, apontando a via de CREB como um dos mecanismos pela qual o BDNF regula a formação da LTM. Além disso, a estimulação do BDNF nas regiões hipocampais parece levar a fosforilação de CREB por mecanismos CaMK-dependentes (Finkbeiner *et al.*, 1997), resultando num processo de feedback positivo.

Em resumo, as forças dos processos de memorização parecem ser fortemente influenciadas pela atividade transcricional de CREB e de seus produtos gênicos, como BDNF. Ainda, por meio da sinalização do BDNF, a ativação da via controla, indiretamente, a capacidade e funcionamento da memória de curto prazo (STM) e de longo (LTM), fortificando os mecanismos de consolidação num contínuo feedback positivo. (Kida, 2012)

Figura 8: Vias de sinalização do BDNF propostas por Korol *et al.* (2013) e seus efeitos nos sistemas de memória canônicos.



Fonte: Korol *et al.* (2013).

O treinamento cognitivo em idosos saudáveis pode reverter as deficiências ligadas a idade, particularmente em processos que ocorrem em regiões do cérebro marcadas pela mudança funcional ou estrutural devido ao envelhecimento. Ainda, o treinamento cognitivo pode produzir efeitos benéficos na aprendizagem e memória de indivíduos jovens. De fato, o processo de aprendizagem, em si, é largamente definido como mudanças de desempenho resultantes de experiências anteriores. (Diamond *et al.*, 1975; Ball *et al.*, 2002; Kramer e Erickson, 2007; Erickson *et al.*, 2009)

Inúmeros são os mecanismos aceitos para qual exercícios físicos e cerebrais e outras experiências enriquecedoras promovem a neuroplasticidade e a melhoria da memória e do aprendizado, como o aumento da neurogênese, o aumento da angiogênese e a sinaptogênese. Uma molécula que parece regular todos esses processos é o BDNF, fator de crescimento que participa no desenvolvimento e plasticidade neuronal (Korol *et al.*, 2013). Estudos sugerem que o BDNF é essencial para a ativação dos neurônios hipocampais, para a plasticidade sináptica, aprendizado e modulação da depressão (Kuipers e Bramham, 2006). Em estudo com ratos, a prática de exercícios levou ao aumento significativo de BDNF em diversas regiões do cérebro, sendo a mais robusta e duradoura no hipocampo (Cotman e Berchtold, 2002). Na verdade, após alguns dias de exercícios, os níveis de expressão gênica e da produção da proteína nos neurônios aumentou em todas as regiões hipocampais, permanecendo elevados por semanas com a continuidade dos exercícios (Berchtold *et al.*, 2005).

Normalmente, níveis relativamente altos de BDNF são encontrados no córtex e no hipocampo de ratos submetidos a rotinas de treinamento, porém também são mensuráveis no núcleo estriado e outras estruturas ligadas aos processos de memorização, como os bulbos olfatórios (Conner *et al.*, 1997; Ding *et al.*, 2004). Além disso, a secreção de BDNF pode se dar tanto por neurônios pré quanto pós-sinápticos, apresentando efeitos tróficos nesses dois componentes do circuito neuronal, apontando uma função essencial dessa molécula na modulação das atividades nervosas (Horch e Katz, 2002).

O BDNF constitui alvo molecular para as mudanças observadas no cérebro, mais especificamente para aquelas do hipocampo. Sua sinalização parece ser essencial nos mecanismos de aprendizado em resposta a exercícios físicos e mentais (Cotman *et al.*, 2007). Ainda, a sinalização do BDNF precisa estar ativa para que se manifestem os efeitos dos exercícios sobre a plasticidade do hipocampo (Cotman *et*

*al.*, 2007). De fato, estudo de Korol *et al.* (2013) que submeteu ratos a atividades físicas (como a resolução de labirintos ou disponibilidade de corridas em rodas) e cognitivas (como a resolução de um intrincado labirinto através da utilização de pistas e dicas sensoriais) apontou que a sinalização do BDNF nos sistemas de memória canônicos (hipocampo e núcleo estriado) regulou as melhorias nas capacidades de aprendizado provenientes de exercícios físicos e mentais apresentadas pelo grupo teste em relação ao controle que não foi submetido aos mesmos exercícios.

Moléculas de BDNF, assim como seus receptores, estão amplamente distribuídos pelo cérebro, entretanto, sua distribuição também é vista nos tecidos cardíaco, do pâncreas, glândulas submandibulares, da pele e do pulmão (Yamamoto *et al.*, 1996; Tirassa *et al.*, 2000). Além disso, suas concentrações podem ser mensuradas no sangue, utilizando-se plaquetas, e no plasma. Recentemente, foi demonstrado que suas formas pró-proteica e final são encontradas na saliva humana (Mandel *et al.*, 2009).

Diante da importância da molécula e do estabelecimento da relação de seus níveis com efeitos patofisiológicos, muitos estudos requisitam a coleta de sangue de voluntários ou pacientes, um procedimento que pode ser estressante devido ao caráter invasivo. Ainda, esforços foram feitos para o estabelecimento de metodologias que determinassem a concentração de BDNF, mas que fossem menos invasivas. Diante disso, a coleta e a análise de saliva para a determinação da concentração de BDNF parece ser uma alternativa não invasiva e de baixo custo para as análises sanguíneas (Mandel *et al.*, 2011). De fato, estudo de Tsukinoki *et al.* (2007) aponta que os níveis de BDNF no plasma são afetados pelos níveis de BDNF nas glândulas salivares de ratos, sugerindo a análise das salivas como um bom marcador para a concentração de BDNF no plasma.

## **2 Objetivos Gerais:**

**Este estudo apresenta caráter de ensino, pesquisa e extensão, sendo constituído de dois objetivos principais:**

A) Avaliar se uma rotina de treinamento cognitivo baseado na plasticidade cerebral leva ao aumento da capacidade de memorização de estudantes de graduação.

B) Elaborar um perfil epidemiológico da capacidade de memória de curto prazo da população do município do Rio de Janeiro.

## **2.1 Objetivos Específicos:**

A.1) Avaliar o desempenho cognitivo de estudantes universitários a partir de treinamentos com três tipos de simulações *on-line* em plataforma de exercícios cerebrais;

A.2) Observar variações dos níveis de BDNF na saliva dos voluntários nos momentos antes e após a finalização do treinamento cognitivo.

A.3) Correlacionar os níveis de BDNF com o desempenho cognitivo dos voluntários nas três simulações *on-line* em plataforma de exercícios cerebrais.

B.1) Avaliar o desempenho cognitivo de curto prazo em voluntários com diferentes faixas etárias e níveis de escolaridade através da simulação *on-line* de plataforma de exercícios cerebrais;

B.2) Correlacionar o desempenho cognitivo dos diferentes voluntários com o gênero, idade e escolaridade.

## **3 Metodologia:**

### **3.1 Perfil dos voluntários universitários**

A primeira parte desse estudo faz parte de um projeto de extensão (X0204/2016) intitulado “Treinamento da memória operacional de estudantes de graduação das diferentes áreas de conhecimento: otimização da cognição?”. Também faz parte de um projeto de pesquisa intitulado “Treinamento cerebral no desempenho acadêmico” que cumpriu todos os princípios éticos de pesquisa com seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (CEP/UNIRIO) com identificação 5285. Para a realização do programa de treinamento cerebral proposto, foram convocados alunos do curso Biomedicina da UNIRIO de fevereiro a dezembro de 2016, constituindo um total de vinte e seis alunos participantes, sendo 20 mulheres e 6 homens entre 18 e 25 anos de idade. Todos os voluntários preencheram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.2 Treinamento Cerebral**

As sessões de treinamento cerebral foram realizadas na plataforma *online* *BrainHQ*© - *PositScience*™ - que utiliza uma metodologia de reforço através de aprendizado baseado na plasticidade cerebral, idealizada pelo grupo de pesquisa de

Michael Merzenich (Mahncke *et al.*, 2006). O treinamento cognitivo consistiu de dez sessões com uma hora de duração cada, no período da tarde. Durante as sessões os participantes cumpriram um conjunto de atividades da plataforma que compreendiam em quatro áreas de atuação, de acordo com o software: Atenção; Velocidade; Inteligência e Memória. Ao término de cada sessão, os resultados obtidos nos exercícios propostos para a sessão eram anotados na ficha de cada voluntário, assim como o tempo para a realização da atividade. Todas as atividades foram cumpridas em dois momentos (T1 e T2), sendo T1 o cumprimento da atividade pela primeira vez e T2 a repetição da atividade após o cumprimento de todo o roteiro de atividades de T1.

As sessões eram realizadas no Laboratório de Informática do Instituto Biomédico da UNIRIO, localizado na sala A-517, mantendo-se o ambiente refrigerado e livre de ruídos externos, para que não fosse comprometido o rendimento dos alunos participantes. Três foram as atividades desenvolvidas cuja aplicação era voltada para o exercício da memória, e utilizadas nesse estudo, são essas: Estranho no Ninho (Teste 1); Jogo da Memória (Teste 2) e Fotos e Fatos (Teste 3).

### **3.2.1 Teste 1**

O Teste 1 consistia em apontar um objeto que fora acrescentado à cena original, focando a capacidade de memória visual do voluntário. Para isso, o usuário era apresentado à uma cena com um número X de itens (como uma chave, ou tampinhas, ou ovelhas) numa tela de fundo. Ao término do tempo essa tela desaparecia e, então, reaparecia com um item extra. O usuário devia então apontar o item extra. Entretanto, entre as duas cenas, o usuário era apresentado rapidamente à uma tela distorcida, para que fosse eliminada a impressão visual da primeira cena, dessa forma garantindo que o participante estaria utilizando apenas sua memória visual. Conforme o indivíduo avançasse no número de acertos aumentava-se o número de itens na tela (Figura 9).

O teste era dividido em seis níveis, com vinte cenas cada, que aumentavam a dificuldade conforme variavam o contraste do item com a tela de fundo, dificultando a visualização, o tempo de troca entre as cenas, que ficava mais veloz, a distribuição dos itens pela tela de fundo, ficavam mais espaçados, e a mudança de itens, passavam de um tipo para outro. A pontuação do nível era determinada pelo número base de itens que o participante conseguia apontar o extra, ou seja, pela quantidade

máxima de itens na tela que o indivíduo ainda conseguiria discernir entre o que fora ou não acrescentado.

Figura 9: Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 1.



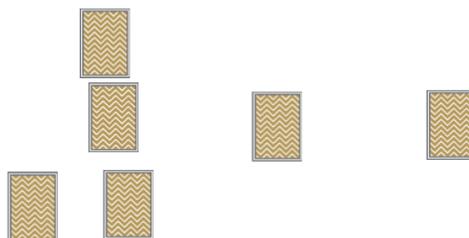
Fonte: Brain HQ

### 3.2.2 Teste 2

O Teste 2 consistia num jogo de memória auditiva, onde o usuário deveria parear sílabas de mesmo som. Para isso, o participante era apresentado a cartas que detinham determinado som ao clicar. O usuário deveria, então, procurar o par dessa carta, ou seja, uma segunda carta de mesmo som (sílabas), em 11 tentativas nos níveis 1 e 2, e de 14 nos níveis 3 e 4. Conforme o usuário progredisse nos acertos aumentava-se o número de pares (sílabas) (Figura 10).

O teste era dividido em quatro níveis, com 10 sequências cada, que aumentavam a dificuldade ao modificarem as sílabas emitidas, sons de maior semelhança entre si, modificarem a voz do locutor, tornando mais difícil a compreensão, e tornando a dicção das sílabas mais rápida. O usuário era pontuado de acordo com o número de pares (sílabas) na tela que conseguiu realizar em sua última tentativa (décima). Os níveis foram realizados em duplicatas, tanto em T1 quanto em T2.

Figura 10: Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 2.



11



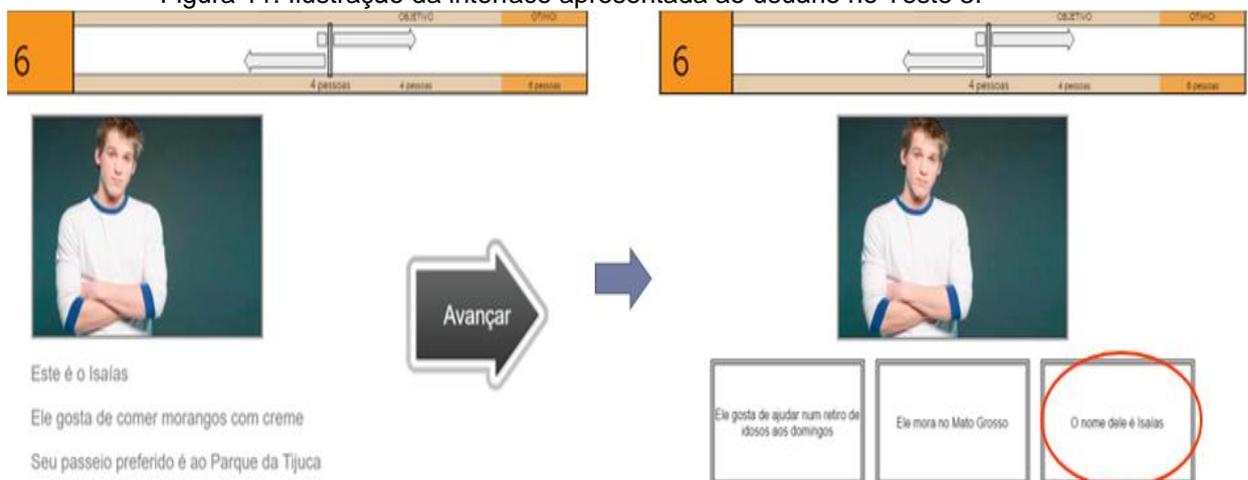
Fonte: Brain HQ

### 3.2.3 Teste 3

O Teste 3 tratava-se de memorizar a foto de pessoas e três fatos sobre elas, incluindo o nome, tendo que, posteriormente, associar à foto o fato certo. Para isso, o participante era apresentado à fichas, contendo a foto e os três fatos, de um número X de pessoas, que aumentava conforme os acertos do usuário. Em seguida, após memorizar as fichas, o usuário era apresentado a uma das fotos e tinha que selecionar, dentre três opções, o fato que estava relacionado a pessoa da foto, até completar o número X de fotos previamente visualizadas nas fichas. Caso acertasse todos o participante pontuava, caso errasse uma era descontado (Figura 11).

O teste era dividido em três níveis, com seis tentativas em cada, sendo o número de pessoas iniciada referente ao número obtido no nível anterior. A dificuldade dos níveis aumentava ao variar o gênero da pessoa da ficha – masculino; feminino; ambos – e por tornar os fatos cada vez mais semelhantes. Os usuários eram pontuados pela quantidade de pessoas que acertou na última tentativa. As séries (nível 1, 2 e 3 em sequência) foram realizadas em duplicatas, tanto para T1 quanto em T2.

Figura 11: Ilustração da interface apresentada ao usuário no Teste 3.



Fonte: Brain HQ

### 3.3 Coleta das Amostras de Saliva

As amostras de saliva dos voluntários foram coletadas em dois períodos, antes de começarem o treinamento, definido como tempo inicial (T0), e ao término de todo o programa de atividades (TF). A saliva foi coletada em tubos estéreis de 2mL, após gargarejo do voluntário com 100mL de água destilada, por expectoração

passiva, sem que o voluntário fosse estimulado. O tubo foi preenchido com pelo menos 1,5mL de saliva e, então, as amostras foram centrifugadas a 2000g por 5 minutos para clarificação, remoção de contaminantes sólidos (*debris*). Em seguida, o conteúdo do sobrenadante foi colocado em um novo tubo estéril de 2mL, previamente identificado, e esses foram armazenados em -20°C. Todo o processamento das amostras se deu no mesmo dia da coleta, para que fosse evitada sua degradação.

### 3.4 Quantificação proteica

A concentração proteica das amostras processadas foi determinada utilizando o kit comercial Pierce BCA Protein Assay Kit - ThermoFisher™ - que consiste na detecção do cation monovalente de cobre ( $\text{Cu}^{1+}$ ) por um reagente específico contendo ácido bicinconínico (do inglês *bicinchoninic acid*, BCA). A detecção deve-se à propriedade das proteínas em reduzirem o  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{1+}$  quando em meio alcalino, possibilitando a quelação de duas moléculas de BCA por um íon de cobre, gerando uma coloração arroxeadada. O ensaio foi realizado seguindo as especificações do fabricante quanto às reações em placas de 96 poços, tendo sido utilizado 10µL de amostra e de padrão (solução de BSA com concentração de 2mg/mL), numa proporção de 1:20, usando-se como diluente as soluções A e B do kit. Para a confecção da curva padrão foram feitos os pontos de 125, 250, 500, 750, 1000 e 2000µg/mL de BSA. Os pontos da curva e da amostra foram feitos em triplicata. As placas, preparadas com amostra e padrão mais diluente, foram deixadas incubando por 30 minutos em estufa a 37°C e, em seguida, foram lidas as absorbâncias em 562nm no espectrofotômetro SpectraMax M Series. Após o desconto do branco, foi confeccionada a curva padrão com os valores das diluições de BSA, e então determinadas as concentrações proteicas das amostras em µg/mL.

Com as concentrações proteicas definidas, foi possível normalizar as amostras a serem utilizadas no ensaio de ELISA para 50µg de proteína total, tendo como base para a normalização o estudo de Mandel *et al.* (2011) que definiu valores médios de concentração de BDNF, em pg/mg de proteína na saliva de voluntários.

#### 3.4.1 Quantificação de BDNF por ELISA

O ensaio de imunoabsorção enzimática para quantificação de BDNF (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) foi realizado utilizando o kit *ChemiKine*™ Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Sandwich ELISA Kit –

Millipore. O ensaio consiste numa reação de ELISA do tipo sanduíche, onde as microplacas vêm com seus poços pré-fixados com anticorpo monoclonal anti-BDNF humano. Ao introduzir a amostra contendo o antígeno (BDNF) este liga-se ao anticorpo. Em seguida, um outro anticorpo monoclonal anti-BDNF biotilado é introduzido. Essa biotina é alvo da estreptavidina conjugada a enzima peroxidase, cujo substrato, posteriormente adicionado, gera uma reação colorimétrica ao sofrer ação da enzima. A reação seguiu as especificações do fabricante, com exceção da adaptação do volume de amostra, que foi normalizado para 50µg de proteína. Para isso, uma curva de BDNF padrão foi feita, compreendendo uma variação de 7,82, e 1000pg/mL (7,82; 15,63; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 e 1000), a partir de uma diluição seriada de solução estoque contendo 10.000pg/mL. Os volumes de amostra e padrão foram acrescentados aos respectivos poços, em duplicatas. A primeira incubação da placa foi feita overnight a temperatura de 4°C. Após a primeira incubação, as placas foram lavadas, seguindo as especificações do fabricante, com solução de lavagem. Seguiu-se, então, para a adição do anticorpo monoclonal biotilado (diluição de 1:1000), com incubação de 2 horas em temperatura ambiente. Foi realizada nova lavagem e, então adicionada a estreptavidina conjugada (diluição de 1:1000). Depois foi feita uma incubação de mais 1 hora, seguida de última lavagem. Por fim, foi adicionado o substrato da peroxidase, solução de Tetrametilbenzidina (TMB/E), e deixada a placa incubar por 15 minutos em temperatura ambiente, até que o ponto de 1000pg/mL da curva obtivesse uma coloração azul escura, quando então foi adicionado de solução de parada da reação. A placa foi lida no espectrofotômetro SpectraMax M Series, para determinação da absorbância em 450nm.

### **3.5 Perfil Epidemiológico da capacidade de memória de curto prazo**

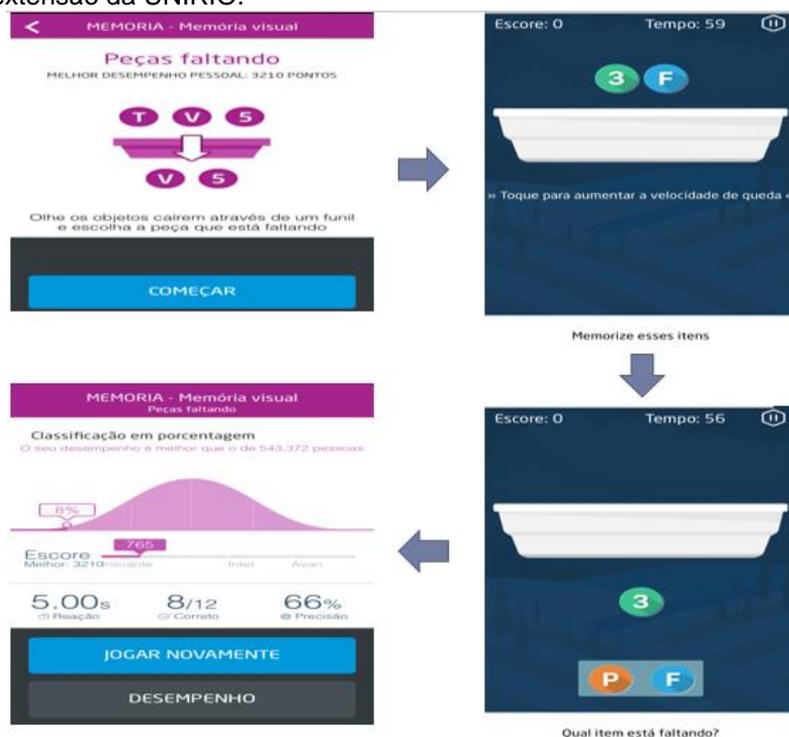
A elaboração do perfil epidemiológico da população da cidade do Rio de Janeiro foi desenvolvida no âmbito do Projeto de Extensão registrado na Pró-Reitoria de Extensão e Cultura (PROExC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). A população participante corresponde a um *n* amostral de 233 pessoas abordadas durante os eventos de extensão promovidos pela Universidade, sendo esses: I Jornada de Fisiologia; III Amostra do CBS; Festa da Criança e da Natureza – Associação de moradores da rua Laura Miller; Eventos da Semana de Integração Acadêmica (Curso de Atualização em Citometria de Fluxo, IV Simpósio de Ciência Saúde e Esporte, Mesa Redonda: “Estresse, obesidade e exercícios físicos

podem influenciar na cognição?”). Não foram abordadas pessoas que tivessem idade inferior a 11 anos.

Aos voluntários era perguntado o Gênero (Masculino ou Feminino), Idade e Escolaridade (Ensino Fundamental, Ensino Médio ou Ensino Superior), assim como pedido que realizassem um rápido teste de memória, com tempo de duração de 1 minuto, na plataforma *Fit Brains Trainer*®. O desafio consistia num jogo rápido de memorização de peças, onde o participante deveria selecionar as peças que foram perdidas ao passar por uma peneira, que visava avaliar a memória visual de trabalho do jogador. Ao término do um minuto, o programa avaliava o voluntário com uma pontuação (score), calculada com base no número de acertos e tempo médio de reação, com algoritmos não fornecidos pelo software, seu tempo médio de reação (em segundos), assim como seu número de acertos e precisão. Em seguida, era explicado ao voluntário os resultados, assim como a importância de um hábito de vida saudável e da manutenção da saúde do cérebro.

A escolha da plataforma, desenvolvida pelo neurocientista Dr. Paul D. Nussbaum, foi decorrente de sua interface amigável, portabilidade, além do reduzido tempo necessário para a execução do teste. Permitindo ao grupo maior adesão e cobertura de voluntários.

Figura 12: Passo a passo da atividade de memória de curto prazo proposta aos voluntários dos eventos de extensão da UNIRIO.



Fonte: Fit Brains

### **3.6 Análises Estatísticas**

Todas as análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 5 (©GraphPad Software). Os resultados foram avaliados quanto a sua normalidade, se cumpriam Distribuição Gaussiana, através dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino e Pearson e Shapiro-Wilk. Todos os dados obtidos se mostraram não paramétricos.

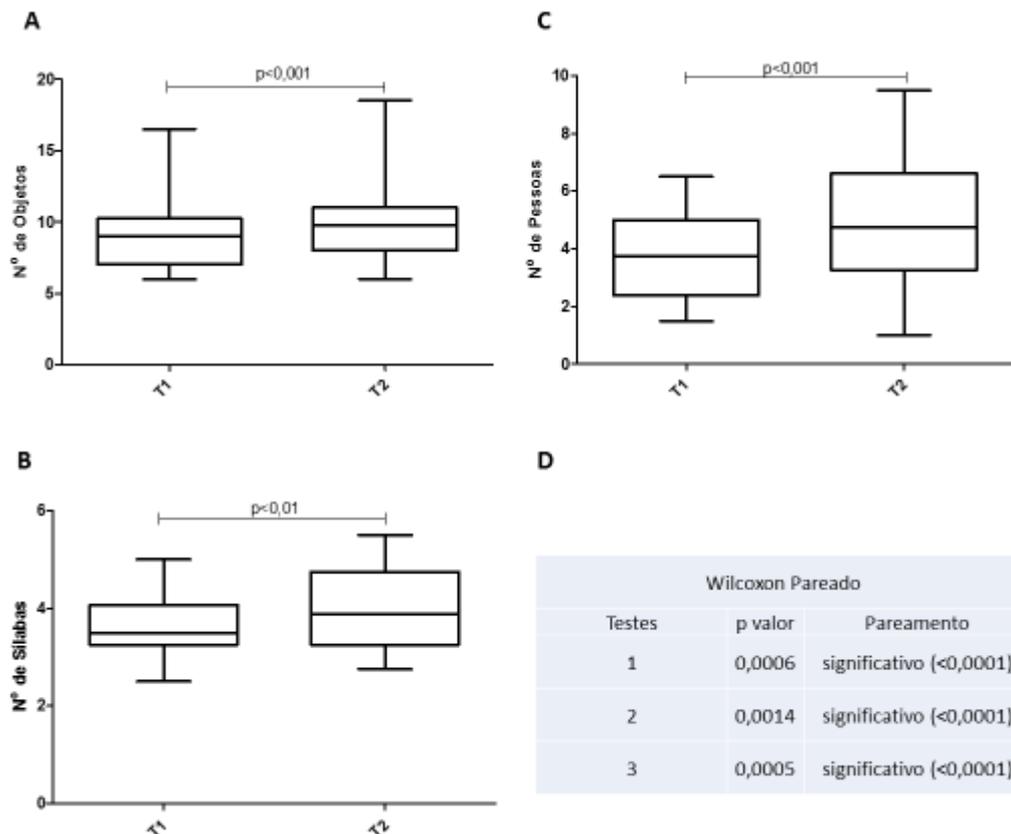
Para os dados do treinamento cerebral e variação de BDNF, foram executados os Testes de Wilcoxon Pareado e *Two-way* ANOVA seguido do Pós-teste de Bonferroni. Os dados do levantamento epidemiológico foram analisados utilizando o Teste de Mann Whitney e o Teste de Kruskal-Wallis seguido do Pós-teste de Multipla Comparação de Dunn. As correlações foram avaliadas utilizando o Teste de Correlação de Spearman. Foi adotado como nível de significância  $\alpha=0,05$  e  $P<0,05$ .

## **4 Resultados e Discussão:**

### **4.1 Treinamento cognitivo aumentou a capacidade de memorização de longo prazo de estudantes universitários**

O desempenho cognitivo mediano dos voluntários aumentou significativamente quando comparado o primeiro contato do usuário, representado pela primeira rotina de treinamento (T1), com o segundo contato, segunda rotina (T2), demonstrando um aumento da capacidade de memorizar a longo prazo dos participantes em decorrência da rotina de treinamento, em um intervalo de até três semanas. Ainda, este aumento foi observado nos três diferentes exercícios de memória praticados pelos alunos, sugerindo que a rotina imposta aos voluntários tenha sido impactante para um aumento em suas capacidades de memorização, mais especificamente na memória de trabalho, memória visual e memória auditiva trabalhadas pelos exercícios, como ilustrado na Figura 13.

Figura 13: Distribuição, por momento do treinamento, dos resultados obtidos pelos voluntários nos três diferentes exercícios. **A, B e C**: Os gráficos de distribuição apresentam o aumento no desempenho dos voluntários nos testes 1, 2 e 3, respectivamente, ao repetirem os exercícios em T2, sugerindo um aumento da capacidade de memorizar dos participantes em decorrência da rotina de treinamento. **D**: A tabela apresenta os resultados das análises estatísticas utilizando o Teste de Wilcoxon Pareado, nível de significância  $\alpha=0,05$ .



Um dos recentes pilares da Neurociência é que o cérebro retém uma substancial capacidade de reorganização estrutural e funcional ao longo da vida (Korol *et al.*, 2013). Assim, a visão sobre a plasticidade cerebral atribui ao cérebro capacidade para se reorganizar durante toda a vida adulta (Merzenich e de Charms, 1996). Essa neuroplasticidade refere-se à capacidade do cérebro de mudar em resposta às demandas internas e/ou externas (May, 2011). De fato, os estudos na área reportam diversas importantes maneiras de como o aprendizado progressivo pode alterar a maquinaria do cérebro (Steiner *et al.*, 2006 e Smith *et al.*, 2011).

Ainda, embora não tenha sido aplicado testes para validar os efeitos visualizados, como o Teste da Lista de Palavras ou o Teste do Campo Útil de Visão, estudos utilizando a mesma metodologia de treinamento reportam aumentos dessas capacidades (memória de trabalho, visual e auditiva), como apontado em Kelly (2014) que observou que o treinamento cognitivo leva ao aumento na performance dos

voluntários em relação à memória de trabalho e velocidade de processamento, além de melhorar a capacidade de memorização e funções cognitivas ligadas à subjetividade. Ainda, estudo de Smith *et al.* (2009) revelou que o treinamento cognitivo aplicado não gerou apenas melhorias nas capacidades testadas (velocidade e precisão das funções auditivas), mas que a neuromodulação proporcionada por esse tipo de treinamento levou a um aumento generalizado de funções cognitivas, como aumento da memória e atenção, superando os efeitos do programa de treinamento tradicional montado pelo grupo para a melhoria geral das capacidades cognitivas. Esse estudo demonstra, portanto, que o efeito neuromodulador tem a capacidade de melhorar de forma geral as capacidades cognitivas.

Os processos de plasticidade são, intrinsecamente, competitivos. Assim, mudanças neuroplásticas de consequências negativas são tão comuns quanto as de consequências positivas (Merzenich *et al.*, 2014). Entretanto, diversas maneiras de se manipular tais eventos foram estudadas, demonstrando que é possível ativamente refinar e fortalecer a maquinaria cerebral tão facilmente como enfraquece-la (Zhou *et al.*, 2011). Como sugerido por Mahncke *et al.* (2006), uma intensa rotina de treinamentos cognitivos ligados ao conceito de plasticidade pode gerar importantes melhorias na função cognitiva de adultos normais, freando ou revertendo o declínio cognitivo ligado ao envelhecimento cuja origem está na piora das condições sinal-ruído dos sistemas cognitivos, além da baixa na função neuromoduladora dos sistemas cerebrais.

De fato, grande base científica tem corroborado que mudanças neuroplásticas induzidas no cérebro e no comportamento são específicas as experiências sofridas (Draganski *et al.*, 2004; Maguire *et al.*, 2000; Leung *et al.*, 2013). Além disso, experiências enriquecedoras que estimulam tanto as atividades físicas quanto mentais produzem mudanças robustas nos comportamentos subsequentes, incluindo aprendizagem e memória, que abrangem diversas regiões cerebrais, ocupando uma vasta gama dos sistemas neurais (Korol *et al.*, 2013).

Entretanto, como mostra a Figura 14, quando os resultados dos participantes foram desagrupados para se avaliar a influência dos níveis de dificuldade de cada teste, o aumento dos níveis (aumento da dificuldade) não se refletiu em aumento no desempenho cognitivo. O único teste que mostrou variação significativa, com queda no rendimento dos usuários quando comparados os respectivos níveis 1,2,3 e 5 com o nível 6, na segunda rotina de treinamento (T2), foi o 1, um resultado

bastante surpreendente, já que esperava-se que o desempenho não variasse, como os demais, ou, então, apresentasse um aumento. O Teste de *Two-way* ANOVA demonstrou (Tabela 1) que o fator Nível (complexidade) não teve efeito significativo sobre as pontuações, entretanto, o teste confirmou os resultados anteriores de que o Tempo (T1 e T2) apresentou efeito significativo sobre o desempenho dos voluntários, o que reforça que uma rotina de exercícios, mais do que seu aumento de dificuldade, tem impacto significativo sobre a capacidade dos voluntários em cumprir as atividades propostas e, conseqüentemente, sobre a capacidade cognitiva e memorização de longo prazo.

Figura 14: Dados dos testes agrupados por nível em relação aos tempos 1 (T1) e 2 (T2). **A:** O gráfico traz os dados do teste 1 agrupados por nível nos dois diferentes momentos (T1 e T2). É possível perceber variação entre os níveis 1x6; 2x6; 3x6 e 5x6 em T2. **B e C:** Os gráficos apresentam os resultados obtidos pelos voluntários por nível dos teste 2 e 3. Não foram encontradas nenhuma variação significativa entre os desempenhos por nível nos dois testes. As colunas representam a mediana dos níveis e as barras os intervalos inter-quartil.

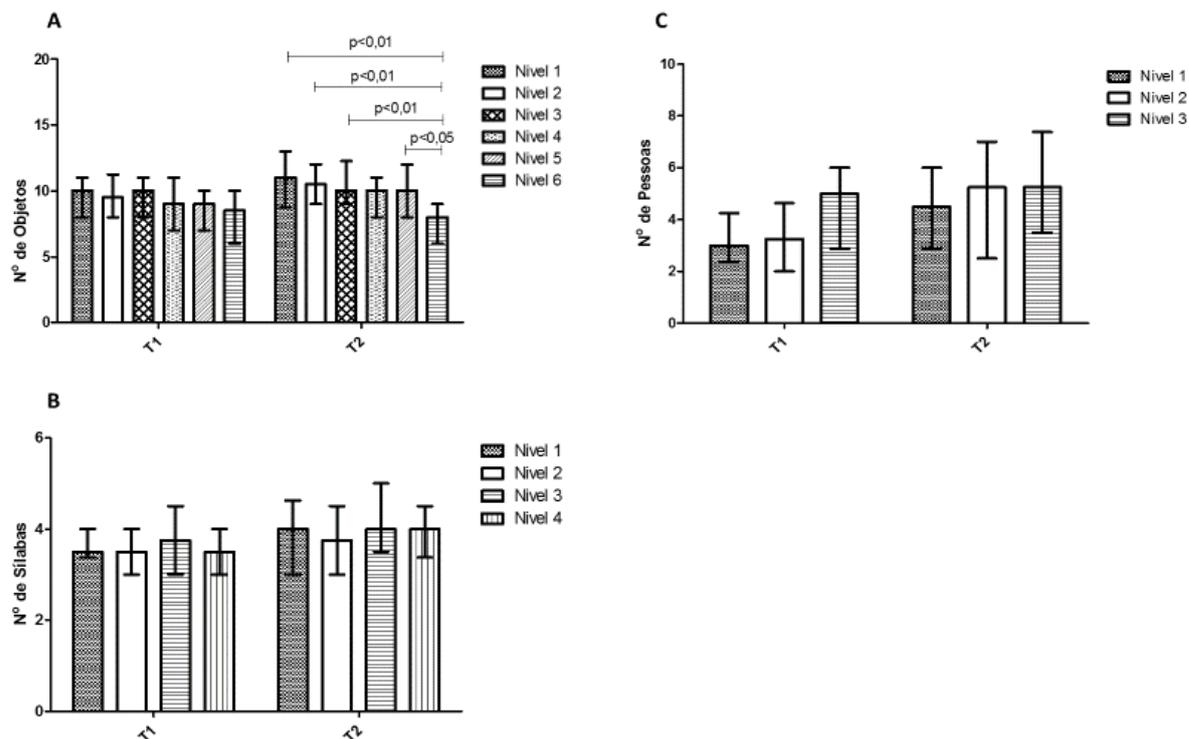


Tabela 1: Resultado dos Testes de *Two-way* ANOVA para os resultados dos voluntários agrupados por nível. Os resultados demonstram que a variação dos resultados é decorrente da variação do Tempo (T1 para T2), sugerindo o carácter cronológico dos exercícios cerebrais.

<i>Two-way</i> ANOVA								
Teste 1			Teste 2			Teste 3		
Origem da Variação	P valor	Significativo	Origem da Variação	P valor	Significativo	Origem da Variação	P valor	Significativo
Nível	0,0888	Não	Nível	0,1521	Não	Nível	0,1844	Não
Tempo	<0,0001	Sim	Tempo	<0,0001	Sim	Tempo	<0,0001	Sim

O resultado vai de encontro ao estabelecido por Zelinski *et al* (2011), que sugere que a continuidade ou o repetido uso do programa (metodologia) seja necessário para a manutenção dos benefícios encontrados, sugerindo que tais exercícios cognitivos sejam análogos aos exercícios físicos. Entretanto, estudo de Ball *et al.* (2007), afirma que os efeitos desse tipo de treinamento podem durar por 2 anos, reverberando para a melhoria das habilidades do dia-a-dia, como atividades envolvendo instrumentos, relacionadas ao cuidado diário e, ainda, a performance na direção.

#### 4.1.1 Níveis de BDNF na saliva de estudantes universitários acompanhou o aumento no desempenho cognitivo proporcionado pelos exercícios cerebrais

A medição dos níveis de BDNF na saliva dos participantes nos dois períodos de tempo em que foram executadas as coletas, início (T0) e término (TF) do programa de treinamento, revelou que os alunos tiveram um aumento significativo dos seus níveis de BDNF, com uma variação em torno de 2 vezes (Medianas em **A**: 25,8pg/mL (T0) e 63,3pg/mL (TF); Medianas em **B**: 0,43pg/mL/ $\mu$ g (T0) e 1,05pg/mL/ $\mu$ g (TF)), entre T0 e TF, como mostra a Figura 15. O resultado ratifica e fornece base ao aumento encontrado no desempenho dos voluntários ao longo do tempo. A Tabela 2 traz os valores de P obtidos no Teste de Wilcoxon Pareado.

Figura 15: Distribuição dos níveis de BDNF encontrados nas salivas dos voluntários em T0 e TF. **A**: O gráfico traz a distribuição das concentrações de BDNF em pg/mL dosadas pelo ensaio de ELISA. Há um aumento significativo das concentrações entre a primeira coleta, feita ao início do programa de treinamento, e a segunda, feita no término. **B**: Distribuição dos valores de BDNF dos voluntários após a normalização feita pela quantidade de proteína total. As concentrações são dadas em pg/mL/ $\mu$ g de proteína. Há um aumento significativo das concentrações entre T0 e TF.

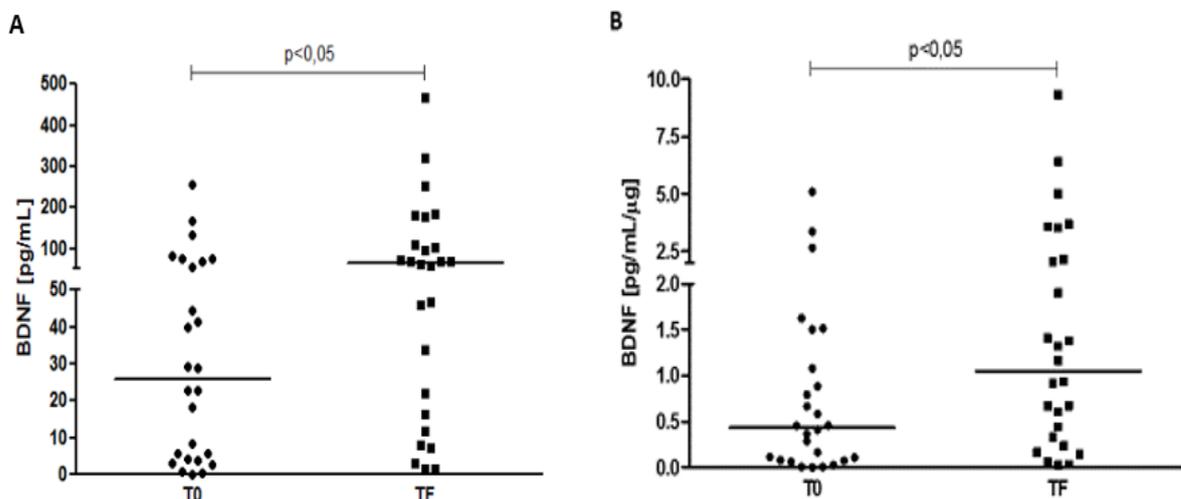
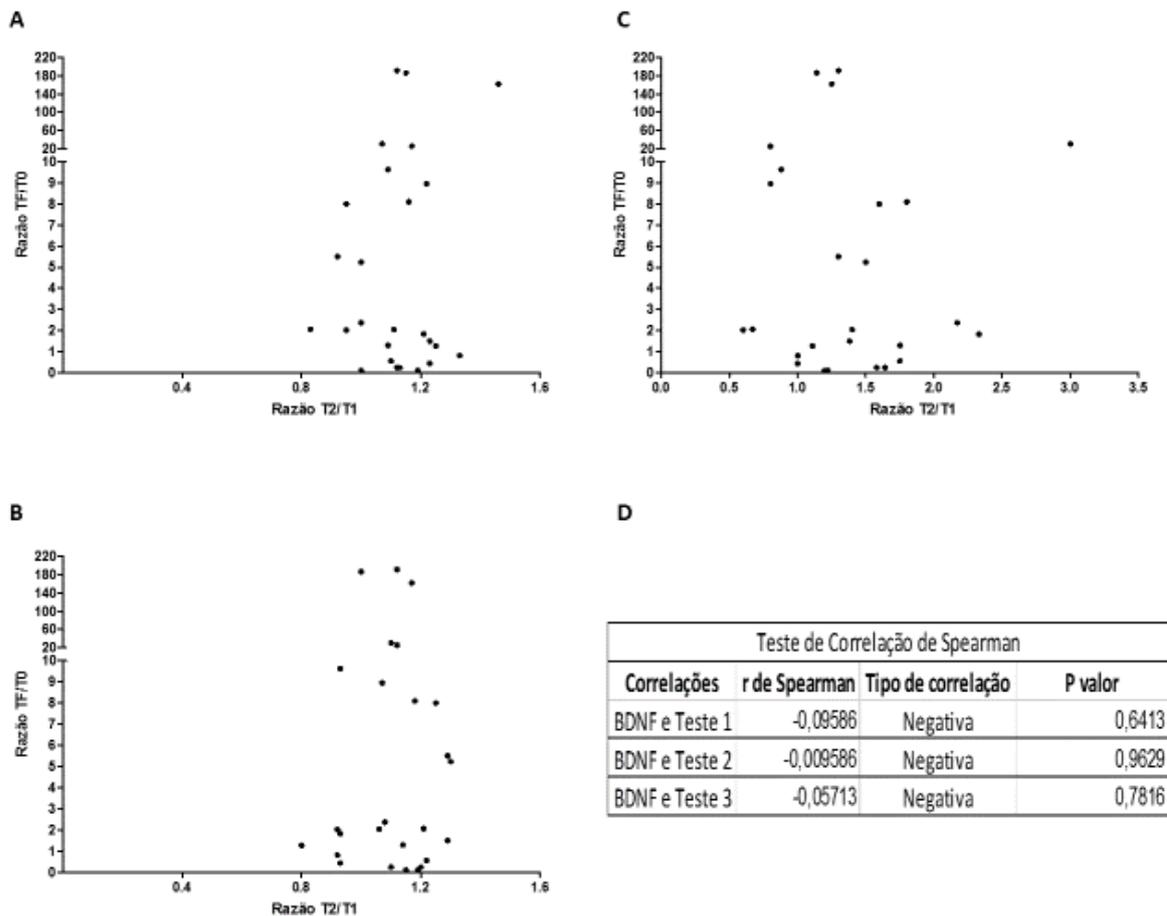


Tabela 2: Resultados de p-valor obtidos pelo Teste de Wilcoxon Pareado para a análise dos níveis de BDNF dos voluntários.

Wilcoxon Pareado					
BDNF em pg/mL			BDNF em pg/mL/ $\mu$ g		
P valor	Significativo	Pareamento	P valor	Significativo	Pareamento
0,0271	Sim	Efetivo ( $p=0,0179$ )	0,017	Sim	Efetivo ( $p=0,0066$ )

Contudo, quando confrontadas as variações nos níveis de BDNF de cada voluntário entre T0 e TF (razão TF/T0) com as variações nas pontuações dos mesmos para cada período testado (T2/T1), das três diferentes atividades praticadas, não foi obtido nenhum nível de correlação significativa para os três diferentes testes, ou seja, nenhum dos testes avaliados parece impactar individualmente nos níveis de BDNF, como ilustra a Figura 16.

Figura 16: Correlação entre a variação de BDNF dos participantes e do desempenho por Teste praticado. **A, B e C:** Os gráficos trazem a dispersão da variação de BDNF pela variação dos resultados por momento (T1 e T2) dos testes 1, 2 e 3 respectivamente. **D:** Teste de correlação de Spearman. Não houve correlação significativa entre os testes e a variação nos níveis de BDNF.



Esses resultados sugerem que o crescimento dos níveis de BDNF da população não foram originados apenas dos testes de memória, mas do conjunto do programa de treinamento, apontando novamente para o efeito cronológico, de realização rotineira, da prática de exercícios cerebrais na melhoria da capacidade cognitiva. Tal ideia parece ainda mais evidente quando acrescida da informação de que todos os voluntários do programa realizaram, ao longo de toda a duração do treinamento, diversas atividades, que não somente de memorização. Sugerindo um efeito sinérgico ou aditivo entre as atividades para a geração do efeito benéfico, representado pelo aumento de BDNF.

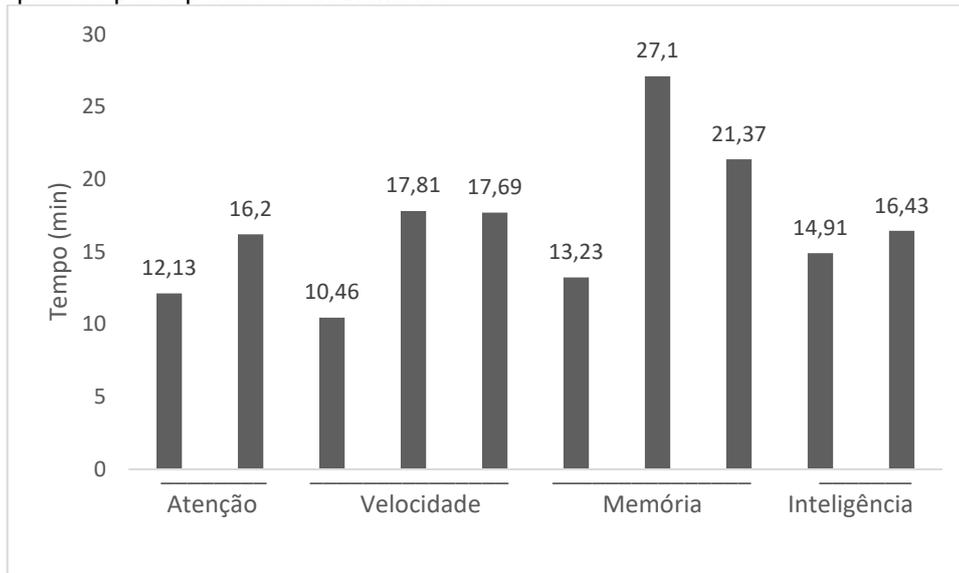
O BDNF desempenha um importante papel no desenvolvimento do cérebro, na sua manutenção metabólica e na atividade das populações neuronais, protegendo-as e possibilitando a elaboração dos fenômenos neuroplásticos. Segundo Vinogradov *et al.* (2009) pacientes que passaram por uma rotina intensiva de treinamento cognitivo, como o da metodologia desse estudo, apresentaram uma elevação de 20% em seus níveis séricos de BDNF, além de apresentarem uma melhora geral nas suas capacidades cognitivas. Ainda, diferente do controle ativo, que ao final do seu treinamento apresentou uma volta dos níveis de BDNF sérico aos patamares pré-exercícios, os indivíduos que passaram pelo treinamento cognitivo mantiveram seus níveis séricos aumentados após o término dos treinamentos.

De fato, como sugere Cotman *et al* (2007), a sinalização realizada pelo BDNF é o principal mecanismo por trás da melhoria do aprendizado em resposta a exercícios físicos e mentais. Esses achados parecem explicar, além de dar base, para os efeitos benéficos visualizados na performance dos voluntários após a prática do treinamento cognitivo, reforçando a aplicabilidade do programa de treinamento cognitivo como medida preventiva à perda cognitiva.

Ainda, como mostra o Gráfico 1, os voluntários, jovens estudantes universitários, encontraram maior dificuldade nas atividades cujo foco de atuação era a Memória, tendo obtido os maiores tempos de conclusão entre todas as demais atividades exercidas (Atenção, Velocidade e Inteligência). Esse dado foi fator motivador para a ampliação do público alvo do projeto de extensão, não mais considerando apenas estudantes universitários, mas todos a partir de onze anos de idade, uma vez que nessa faixa já se determina o final do desenvolvimento do SNC. Assim, ampliamos a faixa etária dos voluntários de 11-100 anos e escolhemos uma plataforma mais amigável e rápida para um levantamento epidemiológico sobre o

estado da memória de curto prazo na população do município do Rio de Janeiro, contando com o acesso a esses voluntários a partir da participação do projeto nos diferentes eventos de extensão.

Gráfico 1: Tempo médio gasto pelos voluntários para a resolução dos exercícios em cada foco de atuação avaliado pelo programa de treinamento. A Memória foi a área que apresentou maior dificuldade para os participantes do treinamento.



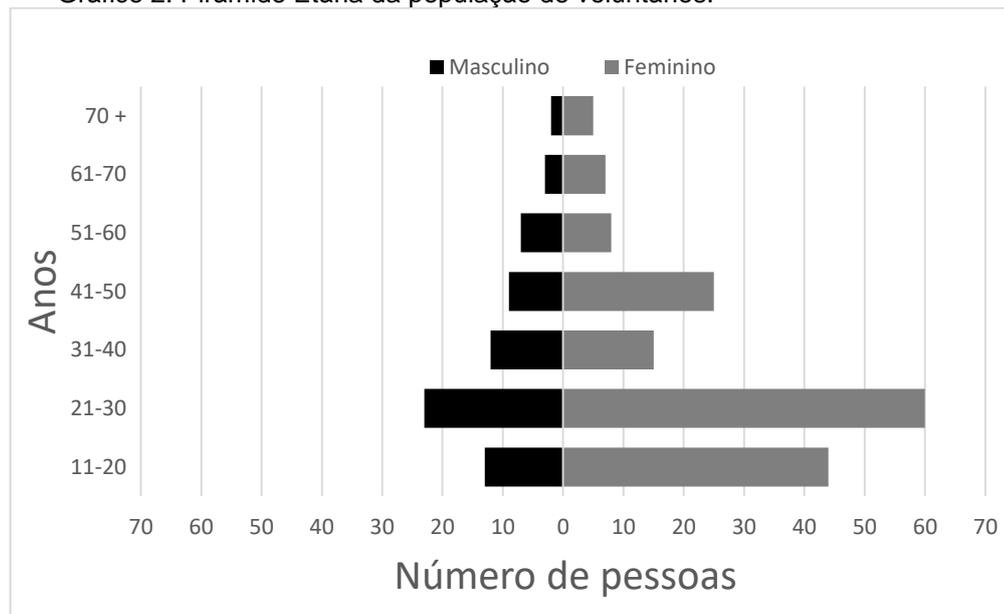
#### 4.2 Caracterização do Perfil Demográfico da população

A população reunida no estudo, composta de 226 indivíduos, apresentou, como mostra a Tabela 3, um predomínio de indivíduos do gênero feminino (70%), com idade entre 21-30 anos (37%) e ensino superior (91%). Ainda, o Gráfico 2 apresenta a pirâmide etária da população estudada que, salvo especificidades de cada uma, como discrepância de gênero, tem aspecto similar à do município do Rio de Janeiro (Figura 2).

Tabela 3: Dados demográficos dos voluntários que participaram do levantamento epidemiológico sobre a capacidade de memória da população. Os dados sinalizam a frequência dos gêneros, idade e escolaridade da população levantada. Há um predomínio de indivíduos do sexo feminino, com ampla distribuição entre as faixas etárias e uma prevalência de indivíduos com escolaridade alta (ensino superior).

Participantes	Frequência (%)
<i>Gênero</i>	
<b>Masculino</b>	30
<b>Feminino</b>	70
<i>Idade</i>	
<b>11-20 anos</b>	27
<b>21-30 anos</b>	37
<b>31-60 anos</b>	29
<b>&gt; 60 anos</b>	7
<i>Escolaridade</i>	
<b>Fundamental</b>	3
<b>Médio</b>	6
<b>Superior</b>	91

Gráfico 2: Pirâmide Etária da população de voluntários.



#### 4.2.1 O desempenho cognitivo de memória de curto prazo está diretamente relacionado à idade e à escolaridade

O levantamento apontou para uma população com perda progressiva da capacidade de memorização conforme o avanço da idade, revelando diferenças significativas de pontuação, tempo de reação e número de acertos entre os indivíduos de 0-20 anos e 21-30 anos para os indivíduos com mais de 60 anos (Figura 17 **A-C**). Mais, não foram encontradas diferenças no desempenho da população estudada

entre gêneros para nenhum dos critérios fornecidos pelo teste de memória de curto prazo (Figura 17 **D-F**). Além disso, foi constatado um aumento significativo no desempenho dos participantes de maior grau de escolaridade. Não foi distinguido nível superior e pós-graduação, sendo que, em geral, os participantes classificados com nível superior demonstraram os melhores desempenhos cognitivos para todos os critérios analisados (pontuação, tempo de reação e acertos). Ainda, obtiveram resultados significativamente melhores de pontuação e acertos quando comparados aos indivíduos com ensino médio (Figura 17 **G-I**).

Figura 17: Distribuição dos resultados da população no teste de memória para as três variáveis analisadas: Idade, Gênero e Escolaridade. **A, B e C**: Os gráficos A, B e C trazem a distribuição das pontuações, tempo de reação (s) e número de acertos obtidos pelos voluntários para cada faixa etária. Há uma diferença significativa entre os resultados dos voluntários entre 0-20 e 21-30 anos em relação aos voluntários com mais de 60 anos, demonstrando uma queda do desempenho dos indivíduos que compõem a terceira idade. **D, E e F**: Distribuição dos desempenhos dos voluntários por gênero. Não há diferença de desempenho por gênero do participante. **G, H e I**: Os gráficos mostram um aumento do desempenho dos voluntários com ensino superior quando comparados aos de menor escolaridade. Ainda, há diferença significativa das pontuações e o número de acertos entre os voluntários com ensino superior e com ensino médio.

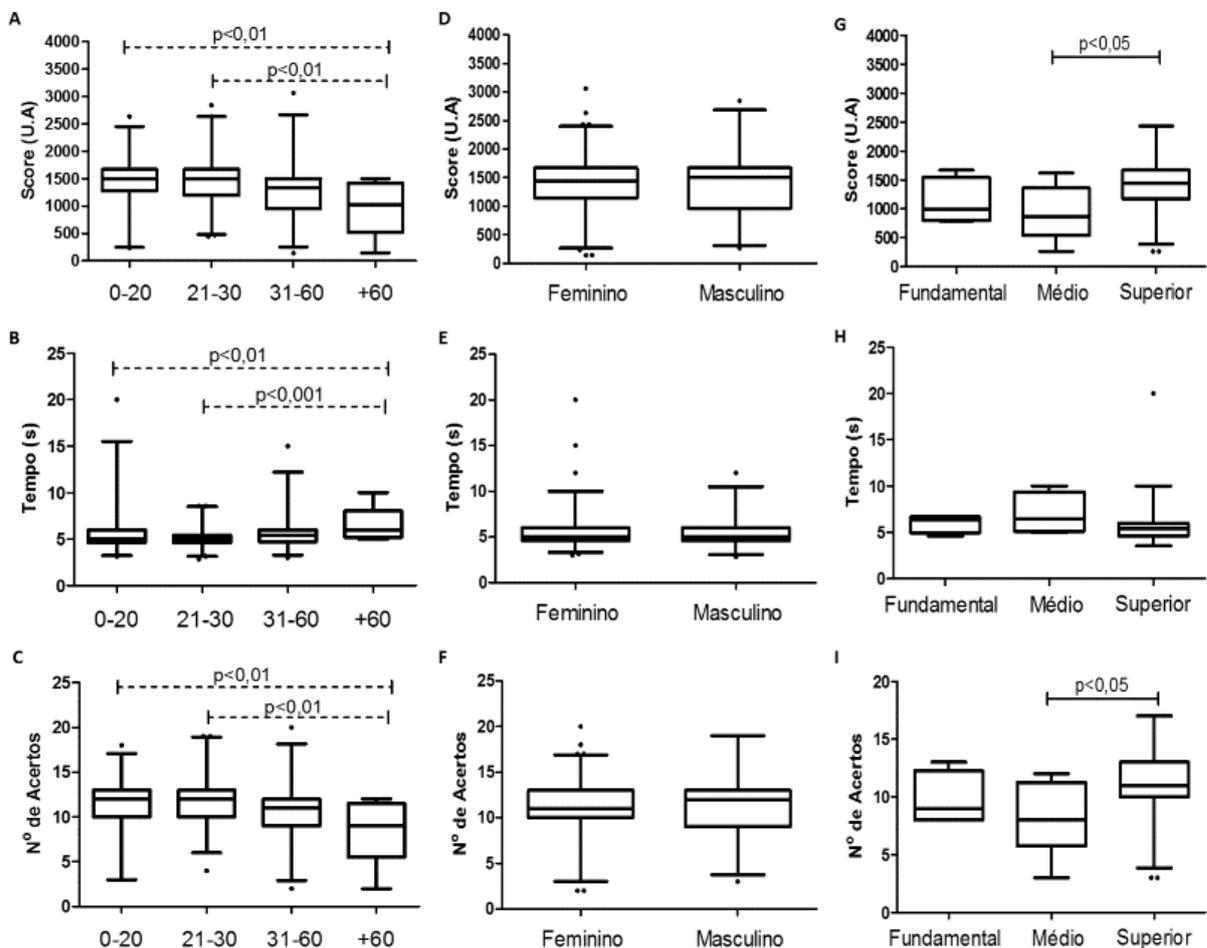


Tabela 4. Resultados dos Testes de Kruskal-Wallis e Mann Whitney para as distribuições das variáveis Idade, Escolaridade e Gênero.

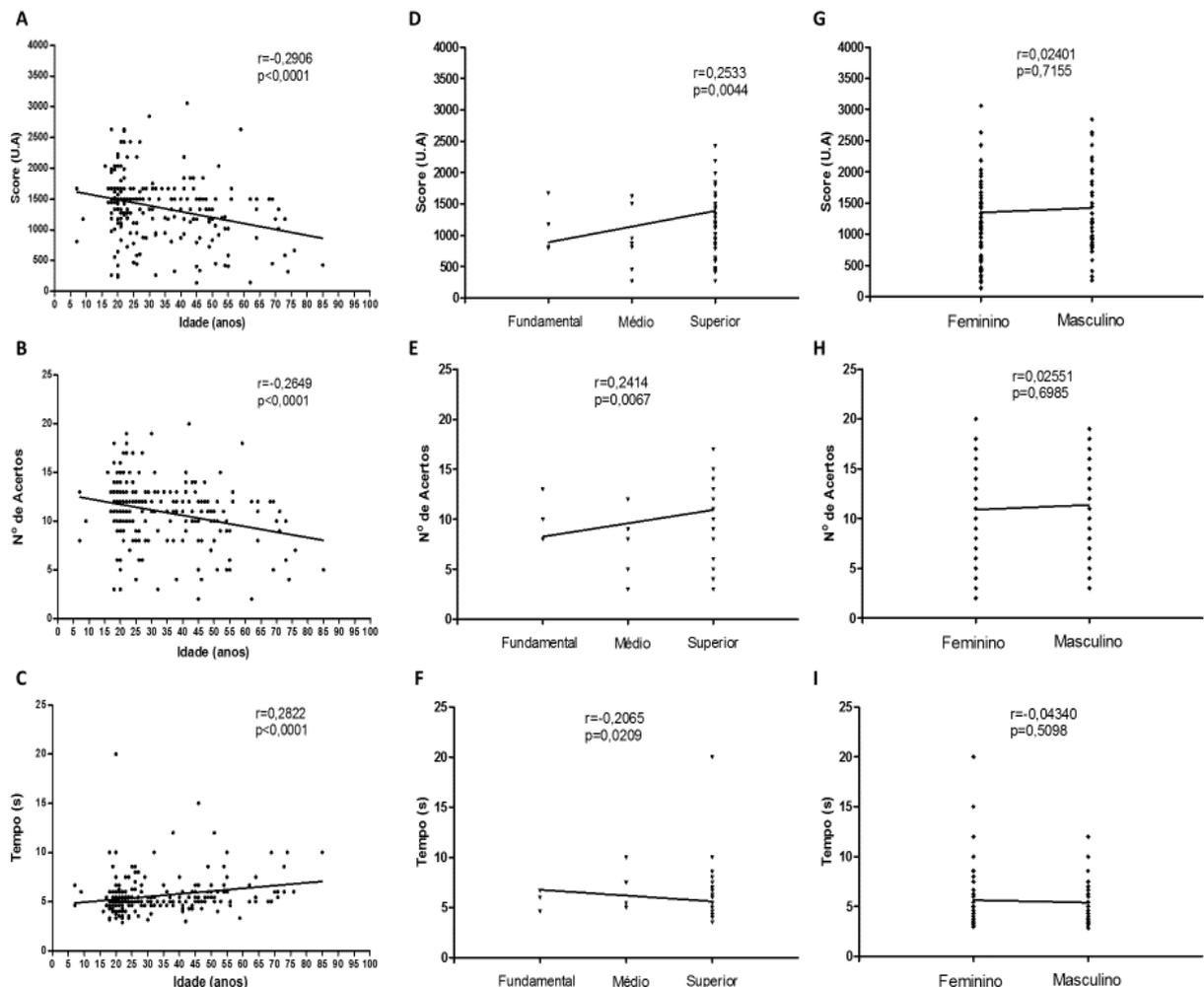
	Teste de Kruskal-Wallis		Teste de Mann Whitney
	Idade	Escolaridade	Gênero
Score	$p=0,0002$	$p=0,0157$	$p=0,7154$
Reação	$p=0,0004$	$p=0,0662$	$p=0,5093$
Acertos	$p=0,0007$	$p=0,0202$	$p=0,6984$

Como mostra a Figura 18, duas variáveis populacionais (Idade e Escolaridade) apresentaram grau de correlação com os resultados obtidos no teste a qual a população foi submetida. A pontuação e o número de acertos apresentaram correlação negativa com a idade, sendo assim, conforme há o avanço da idade a população do estudo tende a ter piores desempenhos nessas duas variáveis (Figura 18 **A** e **B**). Já o tempo de reação dos voluntários apresentou correlação positiva com a idade, sugerindo uma demora na assimilação da informação conforme a idade avança, resultando no aumento da demora para responder o desafio (Figura 18**C**).

Quando comparadas com a escolaridade, as variáveis pontuação e número de acertos mantiveram a mesma relação, apontando que o aumento de escolaridade gera melhor desempenho cognitivo, para o dado teste (Figura 18 **D** e **E**). Ainda, o tempo de reação manteve correlação negativa, indicando que indivíduos com maior escolaridade demoram menos para responder ao desafio de memória aplicado, demonstrando maior rapidez na assimilação dados (Figura 18**F**).

Não foram encontradas nenhuma correlação entre as variáveis do teste e o gênero dos participantes, sugerindo que não há diferença na capacidade de construir memória de curto prazo entre os indivíduos do gênero masculino e do gênero feminino na população estudada (Figura 18 **G-I**).

Figura 18: Correlações entre as variáveis populacionais e o desempenho em cada quesito do teste aplicado. **A e B:** Os gráficos A e B ilustram a correlação negativa que existe entre Idade e pontuação (gráfico A) e número de acertos (gráfico B). **C:** O gráfico apresenta a correlação positiva entre idade e o tempo de reação (s) do teste aplicado. Os gráficos A, B e C demonstram que o avanço da idade prejudica no desempenho do teste, sugerindo perda da capacidade de memorização devido ao processo de envelhecimento. **D e E:** Os gráficos D e E apontam correlação positiva entre Escolaridade e os resultados de pontuação (gráfico D) e número de acertos (gráfico E). **F:** Correlação negativa entre tempo de reação (s) e Escolaridade. Os resultados dos três gráficos apontam que maior escolaridade gera melhores desempenhos, evidenciando que o processo de educação é um estimulante da capacidade de memorizar. **G, H e I:** Os gráficos mostram que não houve correlação entre o gênero dos participantes e variação dos resultados de pontuação (gráfico G), número de acertos (gráfico H) e tempo de reação (gráfico I).



Os dados obtidos eram esperados visto que a perda da capacidade cognitiva é um processo, até certo nível, normal. Como aponta Anderson *et al* (2013), há diversas possíveis causas biológicas para esse processo, como: perda de integridade das bainhas de mielina; aumento no tempo de recuperação neural; diminuição da conectividade cerebral e perda da sincronia nervosa. Ainda, segundo estudo longitudinal de Persson *et al.* (2012), a atrofia do hipocampo junto da redução da ativação neuronal são identificados em idosos que já demonstram declínio na

memória, mas não naqueles cuja função está intacta. O hipocampo é uma região cerebral envolvida com a patofisiologia da depressão. Entretanto, a indução de BDNF na região parece ser um mecanismo protetivo e com efeitos terapêuticos na desordem (Cotman *et al.*, 2007). De fato, injeções de BDNF no hipocampo, ou a indução da superexpressão dos seus receptores TrkB produziram efeitos antidepressivos em ratos com desespero comportamental (Koponen *et al.*, 2005; Shirayama *et al.* 2002), enquanto ratos com baixas de BDNF mostraram uma resposta antidepressiva prejudicada (Monteggia *et al.*, 2004).

Diante disso, os achados do grupo preocupam, visto a perda significativa da capacidade de memorização de curto prazo da população estudada, medida pelo desempenho no teste a qual foram submetidos os participantes, para pessoas com idade superior a 60 anos. Tendo, ainda, mostrado forte correlação entre a queda do desempenho e o aumento da idade dos voluntários.

Entretanto, Anderson *et al.* (2013) ao aplicar a metodologia de treinamento cognitivo da plataforma da Posit Science, observou que os idosos submetidos ao treinamento apresentaram ganho de resposta nervosa, ganho de memória, velocidade de processamento e melhora na capacidade auditiva. Sugerindo que tal rotina de treinamento pode restaurar a capacidade perdida pelo declínio da idade. Corroborando com tais achados, estudo de Leung *et al* (2015) mostrou que a aplicação de modelos baseados na neuroplasticidade, como a plataforma Brain HQ, configuram uma estratégia barata e apresentam potencial de reduzir a taxa de declínio cognitivo associado ao envelhecimento.

Além da correlação com o envelhecimento, o desempenho da população do estudo mostrou-se piorar conforme diminuía-se a escolaridade dos participantes. Ball *et al* (2007), sugere que os ganhos resultantes da metodologia de treinamento cognitivo sofrem pouco ou nenhum impacto por idade ou educação do praticante, apontando que a implementação de uma rotina de exercícios cognitivos à população terá, indiscriminadamente, efeitos positivos.

Ainda, segundo Kueider *et al.* (2012), diversos estudos reportam que idosos não precisam ser tecnologicamente experientes para completar com sucesso, ou se beneficiar dos treinamentos propostos no presente estudo. Sugerindo que treinamentos computadorizados são uma alternativa prática e barata aos treinamentos clássicos.

Diante de tudo que foi apontado, se faz importante, além de positivo, que a Universidade, além dos presentes pesquisadores, elabore, no âmbito da Extensão, programas e práticas de popularização da metodologia do estudo, visto seu potencial em prevenir o avanço, ou até reverter, do quadro evidenciado no levantamento epidemiológico realizado nesse estudo. Como apontado por Ball *et al.* (2007), a perda das funções cognitivas, na ausência de doenças, não necessita ser imediatamente considerada irreversível ou inevitável.

## **5 Conclusão:**

O treinamento cognitivo aplicado aos voluntários demonstrou gerar aumento dos desempenhos de memória de curto e longo prazo dos estudantes, identificando um aumento significativo do nível de BDNF, molécula esta envolvida na melhoria das funções cognitivas e no funcionamento normal do cérebro, em especial da memória.

O estudo identificou, ainda, uma susceptibilidade populacional ao declínio cognitivo da memória de curto prazo decorrente do processo de envelhecimento.

Juntando os dois dados, o grupo aventou para possibilidade de implementar, no âmbito de Extensão, mais campanhas de fomento e divulgação da prática de exercícios cognitivos, em especial o utilizado na metodologia, que demonstrou proporcionar importantes efeitos benéficos já na população de jovens com idade de 18 a 25 anos.

## **Referências:**

Adam, K.C. *et al.* The contribution of attentional lapses to individual differences in visual working memory capacity. *J. Cogn. Neurosci.* 2015; 27:1601–1616.

Alberini, C.M. *et al.* Memory Reconsolidation: Chapter Five – Memory Reconsolidation: Lingering Consolidation and the Dynamic Memory Trace. *Academic Press*, 2013; 5:81-117.

Aldwin, C.M. e Gilmer, D.F. *Health, Illness, and Optimal Aging.* Sage Publications, 2004.

Almeida, O. P. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 1998; 56(3B):605-612.

Alonso, M. *et al.* BDNF-Triggered Events in the Rat Hippocampus Are Required for Both Short- and Long-Term Memory Formation. *Hippocampus*, 2002; 12:551-560.

- Anderson, M. *et al.* Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience*, 2012; 224C:202–209.
- Anderson, M.L. *et al.* Associative learning increases neurogenesis during a critical period. *European Journal of Neurosci.* 2011; 33:175–181.
- Anderson, S. *et al.* Reversal of age-related neural timing delays with training. *PNAS*, 2013; 110(11): 4357-4362.
- Baddeley, A.D. e Hitch, G. (1974) Working memory. In: Bower GH, ed. *The psychology of learning and motivation: Advances in research theory*. New York, NY: Academic Press: 47–89.
- Ball, K. *et al.* The Impact of Speed of Processing Training on Cognitive and Everyday Functions. *Journals of Gerontology*, 2007; 62B(1):19-31.
- Ball, K. *et al.* Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized trial. *JAMA*, 2002; 288(18):2271–2281
- Baron, A. e Cerella, J. (1993) Laboratory tests of the disuse account of cognitive decline. In: Cerella, J.M. *et al.*, *Adult Information Processing: Limits on Loss*. Academic Press, San Diego, CA, páginas 175–203.
- Berchtold, N.C. *et al.* Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 2005; 133:853–861
- Berry, A. S. *et al.* The influence of perceptual training on working memory in older adults. *PLoS ONE* 2010; 5(7):1–8.
- Bitto, H. *et al.* CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca<sup>2+</sup> and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell*, 1996; 87:1203-1214.
- Bottiroli, S. e Cavallini, E. Can computer familiarity regulate the benefits of computer-based memory training in normal aging? A study with an Italian sample of older adults. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 2009; 16(4):401-418.
- Bourtchuladze, R. *et al.* Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*, 1994; 79:59-68.
- Buckner, R.L. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 2004; 44(1):195–208.
- Buschkuhl, M. *et al.* Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. *Psychol Aging*, 2008; 23(4):743-753.
- Buxhoeveden, D. P. e Casanova, M. F. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain*, 2002; 125:935-951.
- Conner, J. M. *et al.* Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: Evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci* 1997; 17:2295–2313.
- Cools, R e D'Esposito, M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol. Psychiatry*, 2011; 69:113–125.

Cotman, C.W. *et al.* Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *TRENDS in Neurosciences*, 2007; 30(9):464-472.

Cotman, C.W. e Berchtold, N.C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002; 25:295–301.

Curlik, D.M. e Shors, T.J. Learning increases the survival of newborn neurons providing that learning is difficult to achieve and successful. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2011; 23:2159–2170.

Dalla, C. *et al.* Neurogenesis and learning: acquisition predicts how many new neurons survive after training. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2007; 88:143–148.

de Villers-Sidani, E. *et al.* Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2010; 107:13900-13905.

Diamond, M.C. *et al.* Difference in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats. *J Neurosci. Res.* 1975; 1:109–119.

Ding, Y. *et al.* Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience*, 2004; 124:583–591.

Draganski, B. *et al.* Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 2004; 427(6972):311–312.

Dudai, Y. *et al.* The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, 2015; 88:20-32.

Dudai, Y. e Morris, R.G.M. To consolidate or not to consolidate: What are the questions? In *Brain, Perception, Memory. Advances in Cognitive Sciences.* J.J. Bolhuis, 2000; ed. (Oxford University Press), pp. 149–162.

Dudai, Y. Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002; 12:211–216.

Dudai, Y. The restless engram: consolidations never end. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35:227–247.

Eriksson, J. *et al.* Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, 2015; 88:33-46.

Erickson, K. I. *et al.* Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 2009; 19:1030–1039.

Everitt, B. J., e Robbins, T. W. Central cholinergic system and cognition. *Annual Review of Psychology*, 1997; 48:649–684.

Feldman, D. E. The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron*, 2012; 75:55-71.

Finkbeiner, S. *et al.* CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron*, 1997; 19:1031-1047.

- Finkel, S. I. e Yesavage, J. A. Learning mnemonics: A preliminary evaluation of a computer-aided instruction package for the elderly. *Exp. Aging Res.* 1989; 15(3–4):199–201.
- Frotscher, M., e Leranth, C. Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline-acetyltransferase immunocytochemistry – A combined light and electron-microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 1985; 239:237–246.
- George, D. R. e Whitehouse, P. J. Marketplace of memory: What the brain fitness technology industry says about us and how we can do better. *Gerontologist*, 2011; 51(5):590-596.
- Gilbert, C. D. *et al.* Perceptual learning and adult cortical plasticity. *J. Physiol.*, 2009; 587:2743-2751.
- Giovannini, M. G. *et al.* The integrated role of ACh, ERK and mTOR in the mechanisms of hippocampal inhibitory avoidance memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2015; 119:18-33.
- Gould, E. *et al.* Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*. 1999; 2:260–265
- Harvey, P.D. e Mohs, R.C. Memory changes with aging and dementia. In: Hof, P.R. and Mobbs, C.V. (Eds.), *Functional Neurobiology of Aging*. Academic Press San Diego, 2000: 53–63.
- Horch, H. W. e Katz, L. C. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat. Neurosci.* 2002; 5:1177–1184.
- Hornig, S. H. e Surs, M. Visual activity and cortical rewiring: activity-dependent plasticity of cortical neurons. *Prog. Brain Res.* 2006; 157:3-11.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil. 2017. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do Censo Demográfico 2010. 2010. Disponível em <[http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=26&uf=33#topo\\_piramide](http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=26&uf=33#topo_piramide)>
- Igaz, L. M. *et al.* Two time periods of hippocampal mRNA synthesis are required for memory consolidation of fear motivated learning. *Journal of Neuroscience*, 2002; 22:6781–6789.
- Insel, K. *et al.* Executive function, working memory, and medication adherence among older adults. *Journal of Gerontology: Psychological Science*, 2006; 61B(2):102–107.
- Izquierdo, I. *et al.* Separate mechanisms for short- and long-term memory. *Behavioral Brain Research*, 1999; 103:1–11.
- Izquierdo, I. *et al.* Mechanisms for memory types differ. *Nature*, 1998; 393:635–636.
- Izquierdo, L. A. *et al.* Molecular pharmacological dissection of short- and long-term memory. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2002; 22: 269–287.

- Jennings, J.M. *et al.* Recollection training and transfer effects in older adults: Successful use of a repetition-lag procedure. *Aging Neuropsychol C*, 2005; 12(3):278-298.
- Jensen, K. F. *et al.* Nuclear and axonal localization of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase type Gr in rat cerebellar cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 1991; 88:2850-2853.
- Kalache, A. Envelhecimento populacional no Brasil: uma realidade nova. *Cad. Saúde Pública*, 1987; 3(3):217-220.
- Kane, M.J. e Engle, R.W. The role of prefrontal cortex in working memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon. Bull. Rev.* 2002; 9:637–671.
- Kelly, M. E. *et al.* The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 2014; 15:28-43.
- Kida, S. A Functional Role for CREB as a Positive Regulator of Memory Formation and LTP. *Experimental Neurobiology*, 2012; 21(4):136-140.
- Kleim, J. A. *et al.* Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2002; 77:63-77.
- Kolibas, E. *et al.* ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)—validation of the Slovak version. *Bratisl Lek Listy*, 2000; 101(11):598-602.
- Korol, D. L. *et al.* Use It and Boost It With Physical and Mental Activity. *Hippocampus*, 2013; 23:1125-1135.
- Korzus, E. *et al.* CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, 2004; 42:961-972.
- Koponen, E. *et al.* Enhanced BDNF signaling is associated with an antidepressant-like behavioral response and changes in brain monoamines. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2005; 25:973–980.
- Kramer, A.F. e Erickson, K. I. Capitalizing on cortical plasticity: Influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cog Sci*, 2007; 11:342–348.
- Kueider, A.M. *et al.* Computerized Cognitive Training with Older Adults: A systematic review. *PLoS One*, 2012; 7(7): 1-13.
- Kuipers, S.D. e Bramham, C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2006; 9:580–586.
- Leung, M.K. *et al.* Increased gray matter volume in the right angular and posterior parahippocampal gyri in loving-kindness meditators. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2013; 8(1):34–39.
- Leung, N.T.Y. *et al.* Neural Plastic Effects of Cognitive Training on Aging Brain. *Neural Plasticity*, 2015; 2015.
- Li, S. *et al.* Working memory plasticity in old age: Practice gain, transfer, and maintenance. *Psychol Aging*, 2008; 23(4):731-742.

- Lustig, C. e Flegal, K. E. Targeting latent function: Encouraging effective encoding for successful memory training and transfer. *Psychol Aging*, 2008; 23(4):754-764.
- Maguire, E.A. *et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000; 97(80):4398–4403.
- Mahncke, H. W. *et al.* Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Progress in Brain Research*, 2006; 157:81-109.
- Mahncke, H.W. *et al.* Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study. *PNAS*, 2006; 103(33):12523-12528.
- Mandel, A. L. *et al.* Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva. *Arch Oral Biol*, 2009; 54(7):689-695.
- Mandel A. L. *et al.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Human Saliva: ELISA Optimization and Biological Correlates. *J Immunoassay Immunochem*. 2011;32(1):18-30.
- May, A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 2011; 15(10):475–482, 2011.
- McGaugh, J. L. Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 1966; 153:1351–1358.
- McGuire, L. C. *et al.* Cognitive functioning as a predictor of functional disability in later life. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2006; 14(1):36–42.
- Merzenich, M. M *et al.* Brain plasticity-based therapeutics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014; 8(385):1-16.
- Merzenich, M. M. e de Charms, C. Neural representations, experience and change: in *The Mind-Brain Continuum*, 1996; ed. R.Llinas e P.Churchland (Boston, MA: MIT Press): 61-81.
- Mesulam, M. M. *et al.* Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, 1983; 10:1185–1201
- Monteggia, L. M. *et al.* Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101:10827–10832.
- Muir, J. L. *et al.* The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. *Cerebral Cortex*, 1996; 6:470–481.
- Nakamura, Y. *et al.* An immunohistochemical study of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase IV in the rat central nervous system: light and electron microscopic observations. *Neuroscience*, 1995; 68:181-194.
- Nyberg, L. *et al.* Age-related and genetic modulation of frontal cortex efficiency. *J. Cogn. Neurosci.* 2014; 26:746–754.

- Oike, Y. *et al.* Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Genet*, 1999; 8:387-396.
- Olsson, H., e Poom, L. Visual memory needs categories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102:8776–8780.
- ONU. Organização das Nações Unidas: Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais – Divisão de Populações. World Population Ageing 2007. 2007. Disponível em: < <http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007/ES-English.pdf>>
- O'Reilly, R.C. Biologically based computational models of high-level cognition. *Science*, 2006; 314:91–94.
- Park, D.C. *et al.* Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychol. Aging*, 1996; 11(4):621–637.
- Park, H.L. *et al.* A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003; 18(12):1121–1134.
- Persson, J. *et al.* Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cerebral Cortex*, 2012; 22(10):2297–2304
- Pichora-Fuller, M.K. *et al.* Hearing, Cognition, and Healthy Aging: Social and Public Health Implications of the Links between Age-Related Declines in Hearing and Cognition. *Semin Hear.*, 2015; 36(3):122-139.
- Pittenger, C. *et al.* Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1 of the dorsal hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory. *Neuron*, 2002; 34:447-462.
- Randolph, C. *et al.* The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1998; 20(3):310-319.
- Rebok, G. W. *et al.* Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: Traditional and novel approaches. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2007; 62(1):53–61.
- Rowe, J. W. e Kahn, R. L. Successful aging. *The Gerontologist*, 1997; 37: 433–440.
- Sarter, M. e Bruno, J. P. (1997a). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Research Reviews*, 1997;23: 28–46.
- Sarter, M., e Bruno, J. P. Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: Differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience*, 2000; 95:933–952.
- Scarmeas, N. e Stern, Y. Cognitive Reserve and Lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 2003; 25(5):625-633.
- Schneider, B.A. *et al.* Listening in aging adults: from discourse comprehension to psychoacoustics. *Can. J. Exp. Psychol.*, 2002; 56(3):139–152.
- Shirayama, Y. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002; 22:3251–3261.

- Shors, T.J. *et al.* Mental and Physical (MAP) Training: A Neurogenesis-Inspired Intervention that Enhances Health in Humans. *Neurobiol Learn Mem.* 2014; 115:3-9.
- Shors, T.J. *et al.* Use it or lose it: how neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behavioral Brain Sciences.* 2011; 227(2):450–458.
- Slegers, K. *et al.* Effects of computer training and internet usage on cognitive abilities in older adults: a randomized controlled study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2009; 21:43-54.
- Smith, G. E. *et al.* A Cognitive Training Program Based on Principles of Brain Plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(4):594-603.
- Smith, B. A. *et al.* Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *Brain Res.*, 2011; 1386:60-80.
- Silva, A. J. *et al.* CREB and memory. *Annu Rev Neurosci*, 1998; 21:127–148.
- Steiner, B. *et al.* Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's Disease. *Exp. Neurol.*, 2006; 199:291-300.
- Stoodley, C.J. e Schmahmann, J.D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, 2009; 44:489–501.
- Suzuki, A. *et al.* Upregulation of CREB-Mediated Transcription Enhances Both Short- and Long-Term Memory. *The Journal of Neuroscience*, 2011; 31(24):8786-8802.
- Teles-Grilo Ruivo, L. M., e Mellor, J. R. Cholinergic modulation of hippocampal network function. *Frontiers in Synaptic Neurosciences*, 2013; 5:1–15.
- Tirassa, P. *et al.* RT-PCR ELISA method for the analysis of neurotrophin mRNA expression in brain and peripheral tissues. *J Biotech*, 2000; 84:259-272.
- Tsukinoki, K. *et al.* Submandibular glands contribute to increases in plasma BDNF levels. *J Dent Res*, 2007; 86(3):260-264.
- Vance, D.E. The Emerging Role of Cognitive Remediation Therapy. *Activities, Adaptation & Aging*, 2009; 33:17-30.
- van Praag, H. *et al.* Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 2002; 415:1030–1034.
- van Praag, H. *et al.* Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999; 2:266–270.
- Vinogradov, S. *et al.* Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?. *Biol Psychiatry*, 2009; 66(6):549-553.
- Wager, T.D. e Smith, E.E. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2003; 3:255–274.
- Willis, S. L. *et al.* Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 2006; 296(23):2805–2814.

Yamamoto, M. *et al.* Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res*, 1996; 21(8):929-938.

Ylikoski, R. *et al.* Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur. J. Neurol.*, 1999; 6(6):645–652.

Zelinski, E. M. *et al.* Improvement in Memory with Plasticity-Based Adaptive Cognitive Training: Results of the 3-Month Follow-Up. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(2):258-265.

Zhou, X. *et al.* Natural restoration of critical period plasticity in the juvenile and adult primary auditory cortex. *J. Neurosci.*, 2011; 31:5625-5634.