

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENVELHECIMENTO HUMANO

PATRÍCIA PAULA BAZZANELLO HENRIQUE

INTERVENÇÃO CINESIOTERAPÊUTICA ASSOCIADA A
EXERGAME COMO AGENTE MODULADOR DE MARCADORES
EPIGENÉTICOS E ASPECTOS COGNITIVOS EM MULHERES
IDOSAS

PASSO FUNDO

2022



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

PATRÍCIA PAULA BAZZANELLO HENRIQUE

INTERVENÇÃO CINESIOTERAPÊUTICA ASSOCIADA A EXERGAME COMO
AGENTE MODULADOR DE MARCADORES EPIGENÉTICOS E ASPECTOS
COGNITIVOS EM MULHERES IDOSAS

Tese apresentada como requisito para obtenção
do título de Doutora em Envelhecimento
Humano, da Faculdade de Educação Física e
Fisioterapia, da Universidade de Passo Fundo.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Coorientador(a): Prof^a Dr^a Viviane Rostirola Elsner

Passo Fundo

2022

FOLHA DE APROVAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano

Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

ATA DE DEFESA DE TESE

PATRÍCIA PAULA BAZZANELLO HENRIQUE

Aos vinte e seis dias do mês de maio do ano dois mil e vinte e dois às oito horas e trinta minutos, realizou-se, de forma presencial e com a participação on-line das avaliadoras externas, a defesa da tese: “INTERVENÇÃO CINESIOTERAPÊUTICA ASSOCIADA A EXERGAME COMO AGENTE MODULADOR DE MARCADORES EPIGENÉTICOS E ASPECTOS COGNITIVOS EM MULHERES IDOSAS”, apresentada pela doutoranda Patrícia Paula Bazzanello Henrique, que concluiu os créditos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Envelhecimento Humano. Segundo os encaminhamentos do Conselho de Pós-Graduação (CPG) do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano (PPGEH) e dos registros existentes nos arquivos da Secretaria do Programa, a aluna preencheu todos os requisitos necessários para a defesa. A banca de avaliação foi composta pelas professoras doutoras Ana Carolina Bertoletti De Marchi – Orientadora e Presidente da banca, Viviane Rostirola Elsner, Liciane Fernandes Medeiros, Ruth Caldeira de Melo, e Silvana Alba Scortegagna. Após a apresentação e a arguição das avaliadoras, a banca emitiu o seguinte parecer: a candidata respondeu a todos os questionamentos da banca examinadora. Destaca-se o caráter interdisciplinar da tese e, mesmo com as dificuldades decorrentes da pandemia, a aluna conseguiu finalizar o estudo antes do prazo estabelecido. Em conformidade com o disposto na Resolução Consun Nº 13/2019, a candidata foi considerado aprovada. A aluna terá o prazo regimental de quarenta e cinco dias, a partir desta data, para a entrega da Tese definitiva, com as alterações sugeridas pelos membros da Comissão Examinadora. Encerrados os trabalhos de Defesa de Tese e proclamados os resultados, eu, Profa. Dra. Ana Carolina Bertoletti De Marchi, presidente, dou por encerrada a sessão.

Passo Fundo, 26 de maio de 2022.


Profa. Dra. Ana Carolina Bertoletti De Marchi
Universidade do Passo Fundo – UPF/PPGEH
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora
Coordenadora do PPGEH


Profa. Dra. Viviane Rostirola Elsner
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
Coorientadora


Profa. Dra. Ruth Caldeira de Melo
Universidade de São Paulo – USP
Avaliadora Externa


Profa. Dra. Liciane Fernandes Medeiros
Universidade La Salle – UNILASALLE
Avaliadora Externa


Profa. Dra. Silvana Alba Scortegagna
Universidade do Passo Fundo – UPF/PPGEH
Avaliadora Interna

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP – Catalogação na Publicação

H519h Henrique, Patrícia Paula Bazzanello
Intervenção cinesioterapêutica associada a exergame
como agente modulador de marcadores epigenéticos e
aspectos cognitivos em mulheres idosas / Patrícia Paula
Bazzanello Henrique. – 2022.
142 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Bertolletti De
Marchi.

Coorientadora: Profa. Dra. Viviane Rostirola Elsner.
Tese (Doutorado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2022.

1. Envelhecimento. 2. Mulheres - Aspectos da saúde.
3. Idosos - Reabilitação. 4. Cognição em idosos. I. De Marchi,
Ana Carolina Bertolletti, orientadora. II. Elsner, Viviane
Rostirola, coorientadora. III. Título.

CDU: 613.98

Catálogo: Bibliotecário Luís Diego Dias de S. da Silva – CRB 10/2241

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus filhos Bernardo e Eduardo, minhas mais belas fontes de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que esteve comigo em todos os momentos e me ajudou a superar os obstáculos encontrados com força de vontade, fé, tranquilidade e determinação.

A meus filhos que por várias vezes deixei de lado sem a atenção que uma criança necessita para poder realizar esse projeto. AMO VOCÊS MEUS PEQUENOS.

Aos meus pais, por todo amor, dedicação, esforço e principalmente pelos valores morais que muito contribuíram na base da minha educação, meu eterno amor e gratidão. Muito obrigada também ao meu irmão que sempre torceu pelo meu sucesso.

A minha orientadora Prof^a Dr^a Ana Carolina Bertoletti De Marchi e minha Coorientadora Prof^a Dr^a Viviane Elsner, pelo conhecimento transmitido, ideias, competência, intensa dedicação, incentivo. MUITO OBRIGADA, Vocês serão para sempre um exemplo de profissionais para mim, tentarei me espelhar em vocês.

Ao amigo Fabrizio Perez pelo apoio e incentivo na realização desse projeto e por toda ajuda na realização do mesmo.

A todas as outras pessoas que não foram citadas, mas que de uma forma ou de outra se fizeram presente na minha vida, contribuindo para a conclusão de mais essa etapa.

A todos os Professores e ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo, por dividir conosco seus conhecimentos e vivências.

Agradecimento especial a CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil, 001 pelo apoio na realização deste trabalho.

Agradecimento especial a FAPERGS – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do RS, pelo apoio na realização deste trabalho.

Enfim, agradeço aos voluntários deste estudo. Nada seria sem vocês... Com certeza sempre terei carinho, respeito e gratidão.

EPIGRAFE

“Tua caminhada ainda não terminou. A realidade te acolhe dizendo que pela frente o horizonte da vida necessita de tuas palavras e do teu silêncio. Se amanhã sentires saudade, lembra-te da fantasia e sonha com tua próxima vitória. (...) É certo que irás encontrar situações tempestuosas, mas haverá de ver sempre o lado bom da chuva que cai e não a faceta do rio que destrói. (...) Não faças do amanhã o sinônimo do nunca, nem o ontem te seja o mesmo que nunca mais. Teus passos ficaram. Olhe para trás, mas vá em frente, pois há muitos que precisam que chegues para poderem seguir-te.”

(Charles Chaplin)

RESUMO

HENRIQUE, Patrícia Paula Bazzanello. Intervenção cinesioterapêutica associada a exergame como agente modulador de marcadores epigenéticos e aspectos cognitivos em mulheres idosas. 2022. 142 f. Tese (Doutorado em Envelhecimento Humano) - Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2022.

O envelhecimento humano é um processo natural, que vem acompanhado por diversas modificações, como diminuição da força muscular, déficit de equilíbrio, alterações das funções cognitivas e desequilíbrio de marcadores epigenéticos. Um programa de exercícios cinesioterapêuticos pode minimizar ou recuperar os efeitos dessas alterações, principalmente se associado ao uso de exergames, contudo, os mecanismos moleculares associados com essa resposta não estão elucidados. Diante disso, o objetivo desta tese foi avaliar os efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de um exergame sobre a modulação dos marcadores epigenéticos periféricos: níveis globais de acetilação da histona H3, níveis globais de acetilação da histona H4, níveis do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e os aspectos cognitivos em mulheres idosas. Os objetivos específicos foram: i) Elaborar um protocolo de intervenção; ii) Auxiliar na proposição de um exergame para o protocolo de intervenção cinesioterapêutica; iii) Verificar o efeito da associação do exercício cinesioterapêutico com o uso de exergame sobre a modulação de marcadores epigenéticos e BDNF em sangue periférico; iv) Avaliar os aspectos cognitivos pré e pós-intervenção com exercícios cinesioterapêuticos associados ao uso de exergame e com terapia convencional; e v) Comparar os resultados entre o grupo controle e o grupo intervenção pré, após a primeira sessão e pós-intervenção. Para responder os objetivos foram desenvolvidas duas produções científicas, ambas apresentadas na forma de artigos científicos. A primeira produção, Capítulo 3, apresenta o protocolo da intervenção, objetivo específico I. A segunda produção, Capítulo 4, apresenta o objetivo geral e os objetivos específicos III, IV e V. Para responder a estes objetivos foi conduzido um ensaio clínico controlado randomizado, não cego. A amostra foi constituída por 22 mulheres idosas, com idade igual ou superior a 60 anos, com aspecto cognitivo preservado, capacidade de deambular, que não apresentassem doenças cardíacas ou neurológicas e que obtiveram Índice de Massa Corpórea (IMC) eutrófico. As participantes foram estratificadas em dois grupos: o grupo controle (n=10), que realizou o protocolo de intervenção cinesioterapêutica e o grupo intervenção (n=12), que realizou o protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de um exergame. Os instrumentos utilizados para a avaliação foram: coleta de sangue periférico, para mensurar os marcadores epigenéticos; escala Montreal Cognitive Assessment (MoCa), para avaliação das funções cognitivas; escala de depressão geriátrica (GDS-15), para o rastreamento dos transtornos de humor e Escala de Borg, para classificação subjetiva do esforço. Ambas intervenções foram realizadas na frequência de 02/semanas durante 06 semanas e ocorreram de forma individual. Antes e após cada sessão eram mensurados os sinais vitais das participantes. Tanto as intervenções, exergame e convencional, melhoraram o desempenho cognitivo, melhoraram o perfil inflamatório, aumentaram os níveis de BDNF e induziram o estado de hiperacetilação de histonas H4 e H3 em mulheres idosas. Os resultados demonstraram que ambas intervenções podem ser consideradas importantes

estratégias capazes de promover melhora cognitiva em mulheres idosas saudáveis, o que parece estar associado com o aumento periférico dos níveis de acetilação de histonas e BDNF.

Palavras-chave: Envelhecimento; Saúde da mulher; Reabilitação; Cognição.

ABSTRACT

HENRIQUE, Patrícia Paula Bazzanello. Kinesiotherapeutic intervention associated with exergame as a modulating agent of epigenetic markers and cognitive aspects in elderly women. 2022. 142 f. Thesis (Doctoral degree in Human Aging) - University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2022.

Human aging is a natural process, which is accompanied by several changes, such as decreased muscle strength, balance deficit, changes in cognitive functions and imbalance of epigenetic markers. A kinesiotherapeutic exercise program can minimize or recover the effects of these changes, especially if associated with the use of exergames, however, the molecular mechanisms associated with this response are not elucidated. Therefore, the objective of this thesis was to evaluate the effects of a kinesiotherapeutic intervention protocol with the use of an exergame on the modulation of peripheral epigenetic markers: global histone H3 acetylation levels, global histone H4 acetylation levels, factor levels Brain-derived neurotrophic factors (BDNF) and cognitive aspects in elderly women. The specific objectives were: i) Develop an intervention protocol; ii) Assist in proposing an exergame for the kinesiotherapeutic intervention protocol; iii) To verify the effect of the association of kinesiotherapeutic exercise with the use of exergame on the modulation of epigenetic markers and BDNF in peripheral blood; iv) Evaluate pre- and post-intervention cognitive aspects with kinesiotherapeutic exercises associated with the use of exergame and with conventional therapy; and v) Compare the results between the control group and the intervention group before, after the first session and after the intervention. To answer the objectives, two scientific productions were developed, both presented in the form of scientific articles. The first production, Chapter 3, presents the protocol of the intervention, specific objective I. The second production, Chapter 4, presents the general objective and the specific objectives III, IV and V. To respond to these objectives, a randomized controlled clinical trial was conducted, not blind. The sample consisted of 22 elderly women, aged 60 years or older, with preserved cognitive appearance, ability to walk, who did not have heart or neurological diseases and who had a eutrophic Body Mass Index (BMI). Participants were stratified into two groups: the control group (n=10), which performed the kinesiotherapy intervention protocol and the intervention group (n=12), which performed the kinesiotherapy intervention protocol using an exergame. The instruments used for the evaluation were: peripheral blood collection, to measure epigenetic markers; Montreal Cognitive Assessment (MoCa) scale, to assess cognitive functions; geriatric depression scale (GDS-15) for tracking mood disorders and the Borg Scale for subjective rating of effort. Both interventions were performed at a frequency of 02/week for 06 weeks and occurred individually. Before and after each session, the vital signs of the participants were measured. Both exergame and conventional interventions improved cognitive performance, improved the inflammatory profile, increased BDNF levels, and induced histone H4 and H3 hyperacetylation state in elderly women. The results showed that both interventions can be considered important strategies capable of promoting cognitive improvement in healthy elderly women,

which seems to be associated with peripheral increases in histone and BDNF acetylation levels

Keywords: Aging; Women's health; Rehabilitation; Cognition.

LISTA DE SIGLAS

ACES - Exercício Aeróbico e Cognitivo
AVD'S – Atividades de Vida Diárias
BDNF Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
CCL – Comprometimento Cognitivo Leve
CEO – Centro de Especialidades Odontológicas
CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
CPA – Centro de Psicologia Aplicada
C Sharp (C#) – É uma linguagem de programação, multiparadigma, de tipagem forte, desenvolvida pela Microsoft como parte da plataforma
DNA – Ácido Desorribonucleico
DNMTs - Ácido Desorribonucleico Metiltransferases.
EEG - Eletroencefalograma
EF - Função Executiva
FAPERGS – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
GC – Grupo Controle
GI – Grupo Intervenção
HAT - Histonas Acetiltransferases
HDACs - Histonas Desacetilases
H2 – Histona 2
H3 – Histona 3
H4 – Histona 4
IMC – Índice de Massa Corporal
IL - Interleucina
LM - Lesão Medular
MoCA – Montreal Cognitive Assessment
OMS - Organização Mundial da Saúde
PBMCs - Células Mononucleares do Sangue Periférico
PFC - Córtex Pré-Frontal
PpG – Programa Pesquisador Gaúcho
ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

SBGG – Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SPW - Suporte ao Peso Corporal
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α - Necrose Tumoral alfa
T2DM - Diabetes Mellitus tipo 2
UPF – Universidade de Passo Fundo
URI – Universidade Regional Integrada
URICEPP – Centro de Estágios e Práticas Profissionais da
Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular
3 D – Formato Tridimensional

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I:.....	47
4	PRODUÇÃO CIENTÍFICA II:.....	48
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICES.....	63
	Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	64
	Apêndice B. Protocolo de Intervenção Cinesioterapêutica.....	69
	Apêndice C. Autorização das Dependências da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões para pesquisa	72
	Apêndice D. Autorização da Clínica-Escola	74
	ANEXOS	76
	Anexo A. Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	77
	Anexo B. Escala de Depressão Geriátrica.....	79
	Anexo C. Escala de Borg Modificada.....	81
	Anexo D. Parecer Consubstanciado do CEP	83
	Anexo E. Certificado de Registro de Programa de Computador.....	90

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial ocasionado pelas mudanças da estrutura etária da população. O desafio é o de conseguir uma sobrevida maior e com qualidade de vida aos indivíduos (JUNIOR et al., 2021; BRANDÃO et al., 2017), uma vez que o processo de envelhecimento humano provoca alterações em vários sistemas, acometendo de forma progressiva e irreversível a pessoa idosa (MAYHEW et al., 2019).

A fisiopatologia do envelhecimento está associada ao desequilíbrio dos marcadores epigenéticos e níveis reduzidos de BDNF. Durante o processo fisiológico do envelhecimento humano, a deterioração dos processos cognitivos não é uniforme. Em geral, a memória de curto prazo e a processual, assim como a memória semântica (BUNDEREN et al., 2018), mantêm-se parcialmente constantes com o passar do tempo, de modo que o conhecimento global sobre o mundo e o vocabulário aprendido ao longo da vida não apresentam alterações relevantes (MARTÍ, ARÉVALO, 2018).

A fisioterapia tem grande potencial para minimizar os efeitos das alterações fisiológicas desta população e auxiliar na conservação da aptidão física. Em geral, são aplicadas soluções como dança, equoterapia, hidroterapia, massoterapia, eletroterapia, bem como exercícios cinesioterapêuticos.

O tratamento fisioterapêutico por meio da cinesioterapia baseia-se em um programa de exercícios físicos que tem como objetivo melhorar a funcionalidade, o condicionamento físico e o alinhamento postural, com relaxamento, redução de incapacidades e dor (VILELA, SOARES, MACIEL, 2017; ALVES, MENDONÇA, 2020). O fortalecimento muscular através da cinesioterapia pode potencializar o fator determinante para a melhora da independência e da qualidade de vida da pessoa idosa, além de ser o melhor indicador para a prevenção do risco de quedas (SOFIATTI et al., 2021).

Na última década, observa-se um crescente uso de exergames junto aos exercícios cinesioterapêuticos (PEREZ, HENRIQUE, DE MARCHI, 2021). Os *exergames* são um exemplo de jogos sérios que possuem a capacidade de captar

os movimentos reais do usuário, promovendo uma interação física com o paciente que está sendo assistido por esta modalidade (LI et al. 2018). Estes jogos buscam incentivar movimentos corporais para interação com o ambiente virtual. Devido ao baixo custo dos equipamentos necessários, os *exergames* começaram a ser incluídos na reabilitação utilizada por fisioterapeutas (HENRIQUE, COLUSSI e DE MARCHI, 2019; COLUSSI e DE MARCHI, 2016; MCNULTY et al., 2011; LLORENS et al., 2015; MORONE et al., 2014; DE PAULA et al., 2020).

Ao mesmo tempo, alguns estudos reportaram que os efeitos neuroprotetores do exercício físico, bem como o aprimoramento de desfechos clínico-funcionais em resposta a sua prática, está associado, pelo menos em parte, com a modulação de marcadores epigenéticos (ELSNER et al., 2011; ELSNER et al., 2013; LOVATEL et al., 2013; LAVRATTI et al., 2017; FIGUEIREDO et al., 2017, DA SILVA et al., 2017). Esses achados, tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos, são observados em diferentes fases do processo de envelhecimento.

Marcadores epigenéticos também são modulados por gênero e hora do dia (ELSNER et al., 2018). Especialmente para mulheres idosas, o exercício físico desempenha um papel na melhoria das condições de saúde (VASCONCELOS et al., 2020; CARRICK-RANSON et al., 2020; IM et al., 2013), mesmo indicados em biomarcadores (ROMERO-BLANCO et al., 2020). Contudo, até onde se sabe, não há estudos que tenham associado a prática de *exergame* com a modulação de marcadores epigenéticos (PEREZ, HENRIQUE, MARCHI, 2021). Dada a heterogeneidade e complexidade da literatura existente, é necessário realizar mais pesquisas nessa área emergente para identificar marcadores epigenéticos que poderiam servir como indicadores de adaptações ao exercício (BARRÓN-CABRERA, et al., 2018).

Os *exergames* possuem estratégia motivacional e adaptativa a cada paciente, independentemente de suas habilidades motoras e cognitivas (VIANA et al., 2018). A cognição é fruto do processamento coordenado entre áreas cerebrais, interrupções na comunicação de tais redes neurais podem resultar em disfunção cognitiva. A desconexão cortical contribui para o declínio em alguns

aspectos do funcionamento cognitivo identificados no envelhecimento saudável (SILVA et al., 2020), e que resultam em alterações nos principais indicadores de desempenho cognitivo (CASTRO et al., 2018). Por mais que a demência e o comprometimento cognitivo leve sejam comuns, há também alterações cognitivas sutis no processo fisiológico do envelhecimento, que podem ser experimentadas por qualquer indivíduo. Essas alterações podem afetar o cotidiano da pessoa idosa e ajudam a distinguir estados normais e patológicos (SILVA et al., 2020).

Diante do contexto descrito, com o aumento da expectativa de vida, torna-se premente estudar alternativas preventivas e terapêuticas para minimizar os déficits cognitivos e motores relacionados ao envelhecimento biológico. Adicionalmente, a experiência prática da fisioterapia vem demonstrando a necessidade de uma diversificação nas técnicas utilizadas para que se possa abranger de uma forma global o processo de reabilitação da pessoa idosa. Todavia, como qualquer inovação em saúde, é preciso comprovar sua eficiência para que seja possível inserir nos protocolos de tratamento (WHO, 2022).

1.1 *Objetivos*

Essa tese teve como objetivo avaliar os efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de exergame sobre a modulação de marcadores epigenéticos periféricos: níveis globais de acetilação da histona H3, níveis globais de acetilação da histona H4, BDNF e os aspectos cognitivos em mulheres idosas.

Os objetivos específicos foram:

- I. Elaborar um protocolo de intervenção;
- II. Auxiliar na proposição de um exergame para o protocolo de intervenção cinesioterapêutica;
- III. Verificar o efeito da associação do exercício cinesioterapêutico com o uso de exergame sobre a modulação de marcadores epigenéticos e BDNF em sangue periférico;

- IV. Avaliar os aspectos cognitivos pré e pós-intervenção com exercícios cinesioterapêuticos associados ao uso de exergame e com terapia convencional;
- V. Comparar os resultados entre o grupo controle e o grupo intervenção pré, após a primeira sessão e pós-intervenção.

1.2 A tese

A fisioterapia necessita, cada vez mais, de modelos de assistência a pessoa idosa, sobretudo criando ou modernizando novas possibilidades tecnológicas. Os jogos virtuais existentes atualmente se destacam por possuírem uma natureza estimulante e integrativa e oferecem um ambiente enriquecido com maior motivação para o aprendizado de habilidades motoras e cognitivas (MA, et al., 2011; GUIMARÃES, NUNES, 2013; SANTOS MATOS E CAMURÇA, 2022).

Ao mesmo tempo, pelas evidências emergentes de que intervenções no exercício físico podem alterar o epigenoma e os resultados podem estar relacionado a vias específicas (BARRÓN-CABRERA, et al., 2018; GRAZIOLI et al., 2017), estabeleceu-se como hipótese desta tese: um protocolo de intervenção cinesioterapêutica associada a um exergame produz efeito superior sobre aspectos cognitivos e a modulação de marcadores epigenéticos em sangue periférico: níveis globais de acetilação da histona H3, níveis globais de acetilação da histona H4, e níveis do fator neurotróficos derivado do encéfalo BDNF em um grupo de idosas, quando comparado a um protocolo de intervenção com terapia convencional.

1.3 Considerações sobre o desenvolvimento da tese

Este estudo conta com o apoio da Fapergs (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul), por meio da chamada 05/2019 no Programa Pesquisador Gaúcho – PqG. Foi desenvolvido em parceria com o curso de Ciência da Computação, o Programa de Pós-Graduação em Computação Aplicada da Universidade de Passo Fundo e o Centro Universitário Metodista IPA.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo – RS por meio da Plataforma Brasil, sob o parecer número 3.479.038 (atendendo a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre a participação de pessoas na pesquisa). Também encontra-se registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob número de avaliação universal (U1111-1250-0881).

Devido à pandemia causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), o método precisou ser alterado em relação ao número de sessões da intervenção. A amostra do estudo foi constituída por idosas, grupo de risco do Covid-19. A intervenção iniciou em janeiro de 2021 e precisou ser suspensa em razão do protocolo de bandeira preta, anunciado no dia 25 de fevereiro para todo o estado. Como não havia possibilidade de pausa durante a intervenção, a única solução foi reduzir o número de sessões de 24 para 12, para que fosse viável a análise dos resultados. A redução foi autorizada pela Fapergs, pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

1.4 Organização do texto

A tese está organizada em cinco Capítulos. O Capítulo 2 apresenta a revisão da literatura dos temas abordados, em especial com conceitos do Envelhecimento Humano e Epigenética, BDNF, BDNF Envelhecimento Humano e Aspectos Cognitivos, BDNF e Exercícios Físico, Exercícios Cinesioterapêuticos com Exergame, Aspectos Cognitivos e Exergames e BDNF e Exergames.

Os resultados dos objetivos desta tese estão relatados em duas produções científicas. Os resultados do objetivo específico I se encontram no Capítulo 3 e foram publicados no periódico JMIR Research Protocols. O artigo descreve o protocolo completo do projeto, que contou com dois ensaios. O primeiro ensaio, objeto de investigação desta tese, buscou responder o objetivo geral e objetivos específicos III, IV e V. Esses resultados estão apresentados na Produção Científica II - Capítulo 4, cujo artigo está em análise no periódico Physiology & Behavior. O segundo ensaio foi conduzido pelo mestre Fabrizio Martin Pelle Perez, a partir da dissertação “Efeitos de um protocolo cinesioterapêutico com exergame sobre a força muscular e equilíbrio em idosas”.

O jogo Físio Virtual, fruto do objetivo específico II, foi desenvolvido em parceria com o curso de Ciência da Computação da Universidade de Passo Fundo e seu registro foi aprovado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual – INPI, sob número BR512021001373-5 (Anexo E).

Além disso, resultados parciais sobre o potencial do exergame como recurso fisioterapêutico foram publicados no V Congresso Internacional de Estudos do Envelhecimento Humano e na VII Semana do Conhecimento da Universidade de Passo Fundo.

Por fim, o Capítulo 5 apresenta as considerações finais desta tese.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Envelhecimento Humano*

O relatório do World Population Ageing, publicado pela United Nations Population Division, prevê um crescimento de 901 milhões a 1,4 bilhões (56%) para a população mundial com idade acima de 60 anos no período 2015-2030 e, por volta de 2050, a população total de idosos está projetada para cerca de 2,1 bilhões (MIYAMURA et al., 2019). Estes dados foram publicados antes do surgimento da pandemia causada pela novo corona vírus (COVID-19) e, assim, poderão sofrer alterações.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da doença causada pelo Sars-CoV-2, constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (OPAS, 2020). Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (OMS, 2020). O risco de morrer de COVID-19 aumenta com a idade, especialmente aqueles com doenças crônicas. Reconhecer as mudanças provocadas pela transição demográfica como um fenômeno relevante para a sociedade é fundamental para compreender as necessidades específicas, pois o envelhecimento envolve alterações nas funções do organismo humano (MIYAMURA et al., 2019).

As teorias biológicas tentam explicar os mecanismos e fatores que estão associados ao processo de envelhecimento. O envelhecimento é um processo biológico complexo, caracterizado por alterações estruturais e funcionais das células e tecidos, podendo levar a redução das funções cognitivas e aumento da suscetibilidade para doenças associadas à idade (SILVA et al., 2019). O processo de envelhecimento é caracterizado por diversas transformações progressivas e irreversíveis que envolvem fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e culturais (MENDONÇA et al., 2018). Também pode ser entendido como um processo natural da vida, cuja característica principal é a acentuada perda da capacidade de adaptação e menor expectativa de sobrevivência ao longo dos 20 anos. Esta

condição torna o indivíduo mais vulnerável e predisposto a morbidades e mortalidade (SILVA et al., 2019).

No geral, as teorias biológicas são divididas em intrínsecas ou extrínsecas. As teorias intrínsecas compreendem as mudanças que estão geneticamente programadas. Por outro lado, as teorias extrínsecas propõem que o processo que leva ao envelhecimento resulta de um acúmulo de eventos aleatórios ou danos ambientais (PORTH, MATFIN, 2010). Tanto as influências genéticas quanto as ambientais, contribuem e desempenham um papel na expressão do envelhecimento (KAIM, BACKES, 2019), pois o processo de envelhecimento humano é construído paulatinamente, a partir de variáveis biológicas, sociais, entre outras.

Enquanto alguns estudos se dedicam ao entendimento do declínio das funções biológicas, outros se preocupam com os padrões de comportamento adotados pela pessoa idosa (KAIM, BACKES, 2019). As teorias biológicas do envelhecimento examinam o assunto sob a ótica do declínio e da degeneração da função e estrutura dos sistemas orgânicos e das células. Estas teorias tendem a identificar os problemas que afetam a precisão do sistema orgânico durante o processo de envelhecimento, sejam eles de origem genética, metabólica, celular ou molecular (NASCIMENTO, 2020). De acordo com Guillaumet et al., (2017) existem indícios de que o envelhecimento está associado também às alterações epigenéticas, tema deste trabalho.

2.2 *Envelhecimento Humano e epigenética*

A epigenética é o estudo das alterações na expressão de genes específicos que independem de mudanças na sequência primária do DNA. A epigenética envolve modificações estruturais na cromatina decorrentes da interação do indivíduo com o ambiente (BIRD, 2007). A estrutura da cromatina consiste em uma unidade de DNA dividida em duas espirais, as quais se enrolam em torno de um octâmeroprotéico formado por quatro pares de histonas: H2A, H2B, H3 e H4 (KOUZARIDES, 2007).

Os mecanismos epigenéticos englobam modificações tanto na molécula de DNA, quanto em histonas. A molécula de DNA é suscetível a uma única modificação epigenética, a metilação, reação catalisada por enzimas chamadas DNA metiltransferases (DNMTs). Estas enzimas transferem o grupo metil da molécula doadora S-adenosilmetionina (SAM) para a posição 5' do anel piramidal da citosina, formando 5-metil desoxicitidina e S-adenosilhomocisteína (SAH), processo que resulta na redução da transcrição gênica (REIK et al., 1999). Existem duas famílias de DNMTs: as DNMTs de manutenção, responsáveis por manter os padrões de metilação durante o processo de replicação celular, incluindo as DNMT1, as quais utilizam como substrato DNA hemi-metilado; e as DNMTs com função de metilação propriamente dita dos genes (mecanismo denominado como de novo metilação). Estas são divididas em DNMT3a e DNMT3b, as quais estão envolvidas na transferência de grupos metil para sítios previamente não metilados (LEI et al., 1996).

A metilação ocorre normalmente nas chamadas ilhas “CpG”, que são locais do DNA com considerável número de resíduos de Citosina e Guanina adjacentes, localizados na região promotora de vários genes (GUPTA et al., 2010; REIK et al., 1999). Uma das proposições para elucidar os possíveis mecanismos envolvidos com a repressão gênica mediada pela metilação do DNA seria através da redução direta da transcrição por meio do bloqueio dos fatores de transcrição aos seus sítios de ligação. Outro modelo englobaria a participação de proteínas ligadoras de metil-CpG (MBPs), as quais identificam o DNA metilado e recrutam complexos co-repressores. Estes envolvem a participação de outras enzimas, como as Histonas Desacetilases (HDACs), para silenciar indiretamente a transcrição gênica (NAN, 1998).

As histonas podem sofrer várias modificações em sua cauda N-terminal, englobando a acetilação, fosforilação, metilação, ubiquitinação e ADP-polibosilação. Uma vez que estas proteínas são modificadas, elas remodelam a cromatina, deixando-a mais ou menos compacta, o que sugere o processo de transcrição gênica. Este processo tem sido reconhecido como “o código das histonas” (KOUZARIDES, 2007).

O estado dinâmico de acetilação e desacetilação de histonas é regulado por dois grupos de enzimas, as Histonas Acetiltransferases (HAT) e as Histonas 22 Desacetilases (HDAC), respectivamente. A HAT catalisa a adição do grupo acetil da molécula doadora Acetil-coenzima A (acetil-CoA) na cauda N-terminal das histonas, o que neutraliza a carga positiva das extremidades destas proteínas e em consequência enfraquece as interações eletrostáticas com o DNA, carregado negativamente. Este processo causa o relaxamento da estrutura da cromatina, facilitando a ação de fatores transcricionais, podendo aumentar a expressão de genes específicos. Inversamente, as HDAC promovem a desacetilação das histonas, unindo-se fortemente ao DNA, tornando a estrutura da cromatina mais compacta, cooperando para o silenciamento gênico. Assim, o sistema HATHDAC realiza um papel chave na modificação da estrutura da cromatina, o que está diretamente relacionado ao controle do processo transcricional e expressão gênica (KOUZARIDES, 2007).

Diferente da acetilação de histonas, constantemente associada com a ativação da atividade transcricional e aumento da expressão gênica, a metilação das histonas, catalisada por enzimas denominadas Histona Metiltransferases (HTMs), pode resultar em ativação ou repressão gênica. Estas respostas dependem de fatores como a histona e a lisina onde ocorre a adição do grupo metil, além do grau de metilação (mono, di ou tri-metilação). Tal como, tem sido descrito que a mono-metilação da histona H3 na lisina 9 (H3-K9) resulta em ativação transcricional, enquanto que a di e tri-metilação da H3-K9 estão associadas à repressão e ao silenciamento gênico. Inversamente, no caso da histona H3 na lisina 4 (H3-K4), a di e a tri-metilação sugestionam o relaxamento da estrutura da cromatina, contribuindo para a ativação do processo transcricional (GUPTA et al., 2010).

É relevante ressaltar que os mecanismos epigenéticos não são eventos isolados, e sim, atuam em conjunto. Eles interagem e influenciam um ao outro para regular a estrutura da cromatina, modulando a expressão de genes específicos, inclusive de genes relacionados com a função cerebral (GUPTA et al., 2010; LUBIN e SWEATT, 2008).

Sant'Anna et al. (2013) em seu estudo, verificou um aumento na atividade da enzima HDAC em ratos envelhecidos, o que favorece um desequilíbrio na relação HDAC/HAT levando a uma possível diminuição na transcrição gênica. Esta ideia também foi verificada para marcadores de metilação de DNA, onde ratos envelhecidos apresentavam uma redução das enzimas DNMTs hipocámpal quando comparado ao grupo controle de adultos jovens (ELSNER et al., 2013). Também, Saha e Pahan (2006), declaram que quando ocorre este desequilíbrio a favor da HDAC pode-se observar uma toxicidade neuronal que aparenta estar relacionado, entre outros fatores, com as doenças neurodegenerativas.

A diminuição dos níveis de acetilação de histonas e consequente redução na expressão gênica parece estar associada com a diminuição dos níveis do BDNF, o que pode estar associado, pelo menos em parte, com os déficits cognitivos nesses indivíduos (KURDI, FLORA, 2019).

As alterações epigenéticas representam uma das características do envelhecimento, podendo ser usada para explicar, por exemplo, porque o envelhecimento é diferente entre dois gêmeos idênticos (GUILLAUMETADKINS et al., 2017). Tal fato se deve, provavelmente, a uma diminuição gradual nas taxas de conservação da metilação com sucessivas divisões celulares, um fenômeno conhecido como "deriva epigenética" (ISSA, 2014). Essa informação propõe um aumento na taxa de erros de metilação estocástica em todo o genoma durante o envelhecimento. De fato, vários relatórios forneceram evidências convincentes de que gêmeos monozigóticos mais velhos exibem diferenças globais nos padrões de metilação do DNA (DNAm) quando comparados aos seus pares mais jovens (LÉVESQUE et al., 2014; TAN et al., 2016; WANG; et al., 2018). Da mesma forma, o metiloma de um centenário exibe níveis reduzidos de metilação do DNA, bem como uma correlação diminuída aos pares no status de metilação dos locais CpG vizinhos em relação ao metiloma de um recém-nascido (HEYN et al., 2012).

A literatura revela alterações na metilação do DNA em todo o genoma, que ocorrem em resposta ao envelhecimento em várias espécies. Essas 24 alterações epigenéticas relacionadas à idade surgem sistemicamente ou são restritas a um tipo específico de célula. As alterações de metilação do DNA relacionadas à idade

também ocorrem nas células germinativas e podem ser transmitidas aos filhos (ATSEM et al., 2016; POTABATTULA et al., 2018).

Recentemente, as medidas de metilação do DNA mostraram ser ferramentas valiosas de previsão de idade, superando com precisão os modelos de previsão de idade com base no comprimento dos telômeros (HORVATH et al., 2016). Os modelos de previsão de idade com base na metilação do DNA não são apenas precisos na previsão da idade cronológica, mas também podem estimar taxas de envelhecimento biológico (CHEN et al., 2016; CHRISTIANSEN et al., 2016).

Em um estudo de referência, Horvath (2013) criou um preditor de idade multivariado com base nos valores de metilação do DNA de 353 locais CpG individuais, chamado relógio de Horvath. A principal vantagem do relógio Horvath é sua capacidade de antever a idade sistemicamente em todos os tipos de células e tecidos humanos, excluindo espermatozoides. Isso contrasta com outros relógios que só podem ser aplicados a um único tecido (HANNUM et al., 2013). Curiosamente, o relógio começa a bater precocemente durante o desenvolvimento, onde tecidos fetais, bem como células tronco pluripotentes embrionárias e induzidas revelam uma idade de metilação do DNA (HORVATH, 2013; SPIERS et al., 2015). Até agora, os mecanismos biológicos subjacentes às mudanças medidas pelo relógio epigenético da idade não foram claramente identificados. Portanto, o reconhecimento de genes que influenciam a taxa de envelhecimento epigenético pode ajudar a produzir esses processos biológicos.

Estudos recentes de associação em todo o genoma manifestaram associação específica de tecido de variantes no metabolismo, sistema imunológico, envelhecimento e genes relacionados à autofagia com aceleração epigenética da idade (KANANEN et al., 2016; LU et al., 2016, 2017, 2018). Também foram propostos relógios epigenéticos para medir processos moleculares envolvidos no desenvolvimento e na homeostase tecidual, individualmente aqueles que afetam a diferenciação de células tronco, bem como o reabastecimento de células comprometidas. Ao regredir a idade do DNAm na idade cronológica, os relógios epigenéticos podem determinar se a aceleração

da idade biológica ocorre em certas doenças ou em resposta a fatores ambientais (HORVATH, RAJ, 2018).

Os relógios epigenéticos são ferramentas de predição de idade altamente valiosas, no entanto, seu verdadeiro valor como biomarcadores de diagnóstico requer confirmação adicional. Tais biomarcadores são modificações epigenéticas usadas como uma ferramenta de avaliação de risco e diagnóstico para descobrir a sequência de eventos anteriores à manifestação da doença. Os biomarcadores podem ser medidos no tecido ou no fluido corporal, no contexto de doença contra estado de saúde, com o fim de detecção da doença, prognóstico da doença, resposta à terapia e monitoramento da terapia (GARCÍAGIMÉNEZ et al., 2016).

Independente das teorias que justificam as alterações ocasionadas pelo envelhecimento, todas convergem para o mesmo desfecho, de que com o passar da idade ocorre diminuição da funcionalidade do organismo como um todo. Estas alterações podem ser estruturais e funcionais, acarretando mudanças nas habilidades do idoso frente às demandas da vida diária, podendo levar à perda de independência e autonomia (DE MEIRELLES et al., 2019).

Um dos genes que parece ser modulado por marcadores epigenéticos e que está associado com as funções cognitivas durante o processo de envelhecimento é o do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF).

2.3 *BDNF*

O BDNF é um membro da família das neurotrofinas de proteínas que desempenha um papel importante na neuroplasticidade (SUZUKI et al., 2014), essencial na promoção de orientação axonal, plasticidade sináptica, crescimento neuronal e desenvolvimento e também está envolvido com processos de aprendizagem / memória (BALARATNASINGAM et al., 2012; NETTIKSIMMONS et al., 2014). Seu armazenamento é no hipocampo, amígdala e córtex (BEKINSCHTEIN et al., 2013). 26 O BDNF pode atravessar a barreira hematoencefálica de maneira bidirecional, estudos indicam os níveis periféricos dessa neurotrofina apresentam uma forte correlação com os níveis do líquido cefalorraquidiano (Pan et al., 1998). Portanto, os níveis plasmáticos de BDNF têm

sido utilizados como biomarcador em vários estudos clínicos (DA SILVEIRA et al., 2016; DE ARAUJO et al., 2018). Diante disso, acredita-se que estratégias que modulem os níveis periféricos de BDNF e de marcadores epigenéticos parecem ser ferramentas importantes entre os idosos.

2.4 *BDNF, Envelhecimento Humano e Aspectos Cognitivos*

A cognição é fruto do processamento coordenado entre áreas cerebrais distribuídas e interrupções na comunicação das redes neurais podem resultar em disfunção cognitiva. A desconexão cortical contribui para o declínio em alguns aspectos do funcionamento cognitivo identificados no envelhecimento saudável (SILVA et al., 2020), e que resultam em alterações nos principais indicadores de desempenho cognitivo, sendo eles: a atenção, a memória episódica, a memória de trabalho, a memória semântica e função executiva (CASTRO et al., 2018). É de grande importância entender as alterações cognitivas associadas ao envelhecimento, tanto normal quanto patológico. Por mais que a demência e o comprometimento cognitivo leve sejam comuns, há também alterações cognitivas sutis no processo fisiológico do envelhecimento, que podem ser experimentadas por qualquer indivíduo. Essas alterações podem afetar o cotidiano de uma pessoa idosa e ajudam a distinguir estados normais patológicos (SILVA et al., 2020).

Evidências de neuroimagem demonstram uma diminuição global do volume cerebral, uma redução da massa cortical e uma expansão do sistema ventricular com o passar do tempo. Estas alterações cerebrais estão relacionadas com a deterioração cognitiva que acompanha o processo do envelhecimento, que presume um pior rendimento em diferentes tarefas de aprendizagem e memória (MARTÍ, ARÉVALO, 2018). Contudo, o envelhecimento não afeta por igual todas as formas de memória, nem todos os indivíduos (SILVA et al., 2018). Estas diferenças podem ser atribuídas a uma melhor preservação de estruturas cerebrais relacionadas com a cognição, como o hipocampo e o córtex cerebral (MARTÍ, ARÉVALO, 2018).

Durante o processo fisiológico do envelhecimento humano, a deterioração dos processos cognitivos não é uniforme. Em geral, a memória de curto prazo e a processual, assim como a memória semântica (BUNDEREN et al., 2018),

mantêm-se parcialmente constantes com o passar do tempo, de modo que o conhecimento global sobre o mundo e o vocabulário aprendido ao longo da vida se mantêm sem alterações relevantes (MARTÍ, ARÉVALO, 2018). Pelo contrário, as funções executivas associadas aos lobos frontais, tais como, a atenção, a flexibilidade cognitiva e a memória de trabalho são os processos mais afetados com o avanço da idade (DI BENEDETTO et al., 2017). Na memória de longo prazo, os principais déficits referem-se à memória episódica (BUNDEREN et al., 2018), que depende de maneira crítica da integridade do hipocampo e das estruturas adjacentes do lobo.

Na pesquisa de Figueiredo et al. (2017), está elucidado que o comprometimento cognitivo relacionado com o processo de envelhecimento está relacionado, pelo menos em parte, com níveis reduzidos no BDNF em hipocampo e sangue periférico.

Diante disso, acredita-se que estratégias que modulem os níveis periféricos de BDNF e de marcadores epigenéticos parecem ser ferramentas importantes entre os idosos.

2.5 *BDNF e exercício físico*

Alguns estudos de grupos de pesquisa têm aumentado a regulação do BDNF no sangue periférico de mulheres idosas em resposta a diferentes protocolos do exercício (KIM, KIM 2018; LEE, SO, 2014). Além disso, foi demonstrado que o aumento dos níveis de BDNF por meio do exercício pode afetar positivamente a função cerebral (KIM, KIM, 2018) e induzir neurogênese no hipocampo (ERICKSON et al., 2011).

Em seu estudo, Kim e Kim (2018), tiveram como objetivo analisar o efeito dos exercícios aquaróbicos nos níveis séricos de irisina e BDNF para ajudar a prevenir e retardar doenças degenerativas do cérebro em mulheres idosas. Vinte e seis idosas participaram voluntariamente do estudo (12 no grupo controle e 14 no grupo exercício). Como resultado, os autores trazem que os exercícios aquaróbicos melhoram os níveis séricos de irisina e BDNF, podendo assim ser

eficaz na prevenção de doenças cerebrais degenerativas e no aprimoramento da função cerebral de mulheres idosas.

Vaughan et al. (2014) testaram o efeito de um programa multimodal de exercícios de 16 semanas no funcionamento neurocognitivo e físico e no fator neurotrófico derivado do encéfalo. Participaram do estudo 49 mulheres com idades entre 65 e 75 anos, sem comprometimento cognitivo e não realizando mais de 60 minutos de treinamento físico por semana. O grupo de intervenção foi composto por 25 participantes, as quais participaram de uma aula multimodal de 60 minutos, 2 vezes por semana, incluindo treinamento de força, aptidão motora e cardiovascular (equilíbrio, coordenação, flexibilidade e agilidade). O grupo controle, realizou atividades habituais durante o período do estudo e isso incluía abster-se em participar de mais de 60 minutos de exercício por semana e foi composto por 24 participantes. Esse programa multimodal de exercícios resultou em melhorias no desempenho físico e neurocognitivo e aumento dos níveis de BDNF plasmático em mulheres idosas, quando comparadas aos controles.

A pesquisa de De Freitas (2017) verificou o efeito agudo e crônico do exercício físico nos níveis de BDNF e nos escores de depressão em idosos institucionalizados. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Exercício (GE). As intervenções do GE consistiram de 7 exercícios de força, com 4 séries de 15 repetições, com intensidade moderada. As atividades tiveram a frequência de 3x por semana, com duração de 40 minutos, durante 12 semanas. Já o GC não realizou nenhum tipo de exercício físico sistematizado durante as 12 semanas. Os resultados demonstraram que a prática de exercícios de força promove um aumento crônico nos níveis de BDNF e uma redução dos sintomas depressivos em idosos institucionalizados, porém, essas variáveis não se alteram imediatamente após a prática de exercícios físicos.

Vedovelli (2017) realizou um Ensaio clínico longitudinal, analítico, intervencional, controlado com 32 mulheres idosas, independentes, não demenciadas, com mais de 75 anos, moradoras de um pensionato de senhoras idosas. O Grupo intervenção contou com 22 participantes e o grupo controle com 10 participantes. Os exercícios foram compostos por uma combinação de

atividade aeróbia (caminhada) com fortalecimento muscular de flexores e extensores de joelho, mini agachamento e exercícios calistênicos (3 séries de 15 repetições de cada exercício, com intervalo de 30 segundos entre as séries), 3 vezes por semana, durante 60 minutos (30 minutos de fortalecimento e 30 minutos de atividade aeróbia), em dias alternados, por três meses. Como resultado, os autores observaram que o grupo controle apresentou níveis estáveis ao longo do tempo, para todas as variáveis medidas, ao passo que o grupo de intervenção melhorou a aptidão física, desempenho cognitivo e níveis aumentados de BDNF.

Pesquisas observaram que a intervenção que englobe tarefas físicas e cognitivas combinadas pode induzir efeitos adicionais sinérgicos, como facilitar a plasticidade cerebral, aumentando o BDNF, a proliferação celular e a plasticidade sináptica (FLODIN et al., 2017; NISHIGUCHI et al., 2015; SUO et al., 2016; VEDOVELLI et al., 2017).

Cavalcante et al., 2021, realizaram um estudo com residentes em casa de longa permanência a fim de avaliar o impacto de um protocolo de exergame Xbox 360 Kinect de 6 semanas na função cognitiva e nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em idosos institucionalizados. A função cognitiva dos participantes (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) foi avaliada antes e depois da intervenção. Amostras de sangue (15 ml) foram coletadas ao mesmo tempo para medir os níveis de BDNF. Apesar de não haver mudanças nos escores totais do MoCA, o treinamento exergame melhorou o domínio “linguagem” e demonstrou melhora nos domínios “abstração” e “memória/recordação tardia”. Além disso, os níveis de BDNF aumentaram significativamente após a intervenção.

Gomez-Pinnila e colegas (2011) sugerem que o aumento dos níveis de BDNF em resposta ao exercício estão associados, pelo menos em parte, com a modulação de marcadores epigenéticos, especificamente, com o aumento dos níveis de acetilação de histonas.

2.6 *Epigenética e exercício físico*

Considerando que a prática do exercício físico tem sido vista como uma promissora ferramenta na prevenção do declínio das funções cognitivas e

funcionais decorrentes do processo de envelhecimento, o estudo dos processos moleculares envolvidos nesse processo é relevante.

Em sua pesquisa Lovatel et al. (2013) observaram que um protocolo crônico de exercício forçado (corrida em esteira ergométrica durante 14 dias, com sessões de 20 minutos/dia) induziu um aumento nos níveis globais de acetilação da histona H4 em hipocampo de ratos Wistar adultos velhos 1 hora após a última sessão. Por outro lado, o treino não teve efeito sobre este marcador no grupo adulto jovem em nenhum dos tempos avaliados (1 hora, 18 horas, 3 e 7 dias após a última sessão). Assim, sugere-se que o estado de hiperacetilação da histona H4 está associado, pelo menos em parte, com o aprimoramento das funções cognitivas em resposta ao exercício físico durante o processo de envelhecimento, uma vez que este marcador apresentou correlação positiva com a melhora da performance da memória observada no estudo após o treino (LOVATEL et al., 2013).

Em outro estudo, ratos Wistar machos adultos jovens e envelhecidos foram submetidos a uma única sessão de exercício físico (corrida em esteira ergométrica durante 20 minutos) ou ao mesmo protocolo crônico citado anteriormente. Finalizados os treinos, avaliou-se o conteúdo hipocampal das enzimas DNMT1 e DNMT3B em diferentes tempos: 1 e 18 horas após a última sessão. Os autores observaram uma redução no conteúdo de ambas as enzimas, DNMT1 e DNMT3B, em hipocampo de ratos jovens exercitados 1 hora após a sessão única de exercício quando comparado ao grupo sedentário. Contudo, estes marcadores não foram alterados nos ratos envelhecidos em nenhum dos tempos avaliados. Ainda, o protocolo crônico de exercício não modificou o conteúdo de DNMT1 e DNMT3B em hipocampo de ratos adultos jovens e envelhecidos, sugerindo uma adaptação nestes marcadores, independentemente da idade (ELSNER et al., 2013).

Em seu estudo, De Meirelles et al. (2019) investigaram os efeitos do envelhecimento e de diferentes modalidades de exercício na memória aversiva e nos parâmetros epigenéticos dos promotores genéticos do fator neurotrófico derivado do cérebro, cFos e DNA metiltransferase3 alfa (Bdnf, cFos e Dnmt3a, respectivamente) no hipocampo de ratos. Ratos Wistar machos adultos e idosos

(2 e 22 meses de idade) foram submetidos a modalidades de exercícios aeróbicos, acrobáticos, de resistência ou combinados por 20 minutos, 3 vezes por semana, durante 12 semanas. Os resultados destacam mecanismos biológicos que suportam a eficácia de todas as modalidades de exercício testadas, atenuando déficits de memória induzidos pelo envelhecimento.

Além destes dados obtidos com ratos durante o processo de envelhecimento fisiológico, existe um estudo disponível na literatura reportando os efeitos do exercício em um modelo experimental de Doença de Alzheimer (COSÍN-TOMÁS et al., 2014), o qual é denominado senescência acelerada (SAMP8). Neste modelo, os ratos apresentam comprometimento cognitivo e déficits comportamentais, além de alterações bioquímicas/moleculares no encéfalo como superprodução da proteína beta-amilóide e aumento do estresse oxidativo. Os autores mostraram que ratas SAMP8 sedentárias apresentam níveis inferiores de acetilação global da histona H3 e expressão reduzida do gene do BDNF em hipocampo comparado ao grupo controle. Contudo, estes parâmetros foram revertidos após os animais serem submetidos a um protocolo de exercício voluntário de livre acesso à roda de corrida durante 6 meses. Após a intervenção, observou-se um estado de hiperacetilação da histona H3 e um aumento significativo na expressão hipocampal de BDNF nos camundongos fêmeas SAMP8. Por outro lado, os níveis de acetilação global da histona H4 não diferiram entre os grupos sedentários, e nem em resposta ao exercício. Desta forma, sugere-se maior envolvimento e especificidade da histona H3 com a fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Para finalizar, os autores reforçam a ideia de que o exercício físico é uma promissora estratégia terapêutica no manejo de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, a modulação de marcadores epigenéticos está relacionada como seus efeitos benéficos sobre a função cerebral (COSÍN-TOMÁS et al., 2014).

Pesquisas em seres humanos envolvendo os efeitos do exercício físico, as quais vamos discorrer na sequência, sobre marcadores epigenéticos estão em investigação. Porém, já se observa resposta tanto em indivíduos saudáveis, quanto em portadores de doenças crônicas, câncer, condições

neurológicas/neuropsiquiátricas, o que está relacionado com o aprimoramento de diversos desfechos clínico-funcionais.

A pesquisa de Da Silveira et al. (2016) analisou a influência do estado de acetilação da histona H4 em corredores de rua de meia idade e idosos. Foi observado que a prática regular da corrida de rua não influencia os níveis de acetilação global da histona H4, uma vez que não foram observadas diferenças significativas nesse marcador em PBMCs de indivíduos treinados comparado ao grupo controle sedentário (DA SILVEIRA et al., 2016). Por outro lado, pessoas idosas com condicionamento físico para corrida apresentam valores basais reduzidos desse marcador comparado ao grupo controle (FIGUEIREDO et al., 2017), sugerindo a influência da idade.

Em pacientes oncológicos, especificamente com linfoma-não-Hodking, uma única sessão de exercício físico em cicloergômetro durante 30 minutos foi capaz de reduzir os níveis de acetilação das histonas H4 e H3 nas células natural killer (ZIMMER et al., 2015).

Um grupo de pesquisa investigou o efeito de um Programa de Reabilitação Pulmonar, cujo elemento central é o exercício físico, com frequência de 3 vezes por semana e sessões de 90 minutos, sobre marcadores epigenéticos em sangue periférico de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Observou-se que uma única sessão induziu um estado de hipometilação global de DNA, porém não alterou os níveis de acetilação global da histona H4. Por outro lado, esses marcadores não foram modificados após 24 sessões, sugerindo que a modulação epigenética nessa população em resposta ao exercício físico é transitória (DA SILVA et al., 2017).

Também se avaliou a resposta epigenética e inflamatória em resposta ao exercício físico em indivíduos com esquizofrenia. Especificamente, estes foram submetidos à um protocolo concorrente, composto por exercícios de resistência e atividade aeróbica, numa frequência semanal de 3 vezes, com 60 minutos de duração/sessão. Afim de avaliar os efeitos agudos e tardios do exercício, coletas sanguíneas foram feitas em diferentes momentos: pré intervenção, 30, 60 e 90

dias após o início. Observou-se um estado de hipoacetilação da histona H4 em leucócitos todos os tempos avaliados comparado ao período basal; além da redução de citocinas anti-inflamatórias 60 e 90 dias após a intervenção 33 comparado ao período basal. Esses dados sugerem que os efeitos antiinflamatórios da intervenção podem estar associados com a redução na expressão de genes pró inflamatórios, o que ocorre via redução dos níveis de acetilação global da histona H4 (LAVRATTI et al., 2017).

Em seu estudo, Dorneles et al. (2016) avaliaram a atividade global de histona desacetilases (HDACs) em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e níveis sistêmicos de citocinas em resposta ao exercício intervalado de alta intensidade (HIIE) em indivíduos obesos com sobrepeso. Para verificar os efeitos agudos do exercício na modulação epigenética e inflamatória, dez homens obesos com excesso de peso (IMC > 25 a <35 kg / m²) realizaram uma única sessão de HIIE (10 sessões de 60s a 85-90% P Max / 75s a 50% P Max) e as amostras de sangue foram coletadas pré, imediatamente após e 24h após a sessão do HIIE para medições de citocinas e análises de atividade HDAC. A sessão HIIE induziu uma leucocitose caracterizada pelo aumento no número de linfócitos circulantes e monócitos. Curiosamente, um aumento significativo na atividade global de HDAC no PBMC (132%, p = 0,002) com um aumento concomitante nas concentrações séricas de IL-6, IL-10 e TGF- β foram observados imediatamente após o exercício. Neste momento, não foi observada diferença significativa nos níveis de TNF- α e IL-17a. Nenhuma dessas variáveis foi alterada significativamente às 24 horas após o HIIE. Os autores sugerem que os efeitos anti-inflamatórios do exercício podem estar relacionados, pelo menos em parte, à modulação da atividade do HDAC na PBMC de indivíduos com sobrepeso/obesos.

Mais tarde, esse mesmo grupo de pesquisa avaliou a resposta da atividade global de acetilação da histona H4, histona desacetilase 2 (HDAC2), bem como a produção de citocinas pró-inflamatórias e fenótipos de monócitos de homens magros e obesos após o exercício. Dez homens sedentários magros e dez obesos foram submetidos a uma sessão de exercício extenuante e as PBMC foram estimuladas in vitro com lipopolissacarídeo (LPS). Foram analisados os níveis globais de H4, a atividade de HDAC2 no PBMC e a produção de IL-6, IL-8 e TNF-

α. O fenótipo de monócitos foi determinado de acordo com a expressão de CD14 e CD16. Em repouso, os obesos apresentaram maior frequência de CD14 + CD16 + pró-inflamatórios monócitos. O LPS induziu um aumento significativo no H4 global e na produção de IL-6, IL8 e TNF- α principalmente em indivíduos obesos. Após o exercício, observou-se aumento da produção de IL-8 e TNF- α e frequência periférica de CD14 + CD16 + em ambos os grupos. Além disso, o exercício também induziu uma hiperacetilação significativa da histona H4 e diminuiu a atividade do HDAC2 em PBMC não estimuladas e estimuladas por LPS de indivíduos obesos. Os dados indicam que a obesidade afeta os níveis de H4 e que o exercício extenuante leva a um perfil de inflamação crônica de baixo grau aprimorado na obesidade por meio de um desequilíbrio no H4 / HDAC2 (DORNELES et al., 2017).

A pesquisa de Korb et al. (2018) teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento aeróbico periodizado em ambientes aquáticos e terrestres na atividade das histonas desacetilase plasmáticas (HDAC) e nos níveis de citocinas no sangue periférico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Os pacientes foram submetidos a 12 semanas de programas de treinamento periodizados, incluindo caminhada ou corrida em uma piscina (grupo aquático) ou em uma pista (grupo terra firme). As amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes e após a primeira e a última sessão. Os níveis de citocinas plasmáticas e a atividade de HDAC nas PBMC foram medidos. O exercício realizado em ambos os ambientes modulou similarmente o ponto de acetilação avaliado, a atividade global do HDAC. No entanto, um perfil diferencial, dependendo do ponto de tempo avaliado, foi detectado, uma vez que o exercício aumentou agudamente a atividade de HDAC no sedentário e após 12 semanas de período de treinamento, enquanto uma atividade reduzida de HDAC foi observada após o treinamento periodizado (amostras coletadas antes da última sessão). Além disso, as 12 semanas de exercício periódico em ambos os ambientes aumentaram os níveis de interleucina 10 (IL-10). Dados desse estudo mostram que a modulação da atividade do HDAC e do estado inflamatório possa estar pelo menos parcialmente relacionada aos efeitos do exercício no DM2. O treinamento periodizado realizado em ambientes aquáticos e terrestres afeta o status epigenético e inflamatório da mesma forma.

O estudo de Goldhardt et al. (2019) objetivou avaliar o impacto de um único exercício, consistindo de uma sessão de treinamento de marcha com suporte ao peso corporal (SPW), no status de acetilação de histonas (níveis globais de acetilação de histonas H4 e H3), BDNF e níveis de estresse oxidativo no sangue periférico de indivíduos com lesão medular crônica (LM). Também compararam essas respostas com as registradas após o treinamento de marcha realizado com andador e sem suporte de peso corporal (BWS). Os sujeitos foram submetidos a duas sessões experimentais de 60 minutos em dias separados, com um período de washout de uma semana entre as intervenções. Amostras de sangue foram coletadas antes e após cada ensaio experimental para a mensuração dos biomarcadores. Como resultado, os autores observaram que um único treino de marcha, seja em esteira com BWS ou com andador sem BWS, não é capaz de alterar os níveis de BDNF e o status de acetilação das histonas em pacientes com LM. No entanto, esses estudos podem modular os parâmetros do estresse oxidativo, aparentemente de maneira dependente do protocolo.

O estudo de Fraga et al. (2021), teve como objetivo investigar os efeitos de uma intervenção de exercício multimodal nos resultados funcionais, desempenho cognitivo, qualidade de vida (QV), marcadores epigenéticos e níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) entre idosos institucionalizados por 8 semanas. Os achados apontaram que um protocolo de exercício multimodal tem um efeito significativo na melhoria dos resultados funcionais e da qualidade de vida em idosos institucionalizados. Além disso, também foi capaz de promover melhora cognitiva, que parece estar parcialmente relacionada ao estado de hiperacetilação das histonas.

Em seu estudo, Dani et al. (2020) buscaram verificar o efeito da associação do treinamento físico com o consumo de suco de uva vermelha (*Vitis labrusca*) sobre os níveis de acetilação global de histonas H3 e H4, marcadores de estresse oxidativo e níveis de interleucina 6 (IL-6) no sangue periférico de indivíduos mulheres idosas saudáveis. O estudo foi composto por 29 voluntárias, com idade igual ou superior a 59 anos, divididos em três grupos: grupo suco de uva (GJG, n = 9); placebo e grupo exercício (PLEG, n = 10) e suco de uva e grupo exercício (GJEG, n = 10). Durante 1 mês, o GJG consumiu 400 ml de suco de uva por dia

(integral e convencional), enquanto os grupos PLEG e GJEG, além de consumirem suco ou placebo foram submetidos a um protocolo de treinamento físico concorrente (duas vezes por semana, 60 min/sessão). As voluntárias foram submetidas a coletas de sangue antes e após a intervenção para análise de biomarcadores. Como resultado, os autores puderam observar que não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis globais de acetilação de histonas H3 e H4 pós-intervenção em comparação com o período basal, bem como entre os grupos. O protocolo de treinamento físico associado ou não ao consumo de suco de uva mostrou efeitos anti-inflamatórios e influência nas defesas antioxidantes (não enzimáticas e enzimáticas) em mulheres idosas. No grupo do suco de uva, sem exercício, relataram um aumento na defesa antioxidante não enzimática, o que segundo eles pode ser atribuído ao teor de polifenóis. Segundo os autores, essas respostas parecem não estar envolvidas com o estado de acetilação das histonas.

O estudo de De Oliveira et al. (2020) teve como objetivo investigar o impacto de um programa de treinamento físico aquático associado ao consumo de suco de uva (*Vitis labrusca*) nos resultados funcionais, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e níveis de acetilação global de histona H4 no sangue periférico de indivíduos com doença de Parkinson. A amostra foi composta por dezenove participantes, os quais foram randomizados para os grupos Exercício Aquático (AQ, n = 9) e Exercício Aquático + Suco de Uva (AQ+GJ, n = 10) e realizaram 4 semanas de intervenção aquática (duas vezes por semana, aproximadamente 60 min/ sessão). Os grupos AQ+GJ também consumiram 400 mL de suco de uva por dia nesse período. A capacidade funcional, mobilidade e o risco de quedas foram avaliados antes e após a intervenção. Além disso, foram realizadas coletas de sangue para análise de biomarcadores. O programa de exercícios aquáticos induziu melhora funcional em indivíduos com doença de Parkinson, melhorando especificamente sua mobilidade e capacidade funcional. Além disso, níveis aumentados de BDNF e acetilação de histonas H4 foram encontrados após a intervenção. O consumo de suco de uva não potencializou esses efeitos, pois não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos AQ e AQ+GJ em todas as variáveis analisadas.

Apesar desses achados envolvendo diferentes protocolos de exercício físico, ainda não se tem conhecimento sobre o efeito do uso de exergames sobre a modulação dos marcadores epigenéticos, tornando relevante essa busca.

2.7 *Exercícios cinesioterapêuticos com exergames*

O processo de envelhecimento pode provocar alterações fisiológicas tanto no sistema sensorial quanto no sistema motor, o que influencia na diminuição da força muscular, e causa alterações posturais, que acarretam perda da mobilidade funcional e déficit de equilíbrio (FERREIRA; FERREIRA, 2018). Essas alterações proporcionam grandes impactos na autonomia, reduzindo as atividades de vida diária (VASCONCELLOS et al., 2020).

Um programa de exercícios cinesioterapêuticos embasado em exercícios para ganho de equilíbrio, flexibilidade e força muscular, pode manter ou recuperar determinadas funções sensoriomotoras e cardiovasculares (BARNABERA et al., 2014). Os exercícios podem melhorar a resistência, o equilíbrio e aumentam a funcionalidade para as atividades de vida diária, 36 proporcionando ganhos no aspecto social, mental e físico, que permitirão maior autonomia e qualidade de vida na pessoa idosa.

A prática cinesioterapêutica é um programa de exercícios que visa a melhora e/ou a manutenção da função para o desenvolvimento das Atividades de Vida Diária (AVDs), melhora do condicionamento físico, alinhamento postural, redução de incapacidades, relaxamento, alívio de dor e melhora na qualidade de vida (VILELA, SOARES, MACIEL, 2017). A prática da atividade física em idosos tem sido considerada um importante componente de um estilo de vida saudável, associado com diversos benefícios para a saúde física e mental. A prática cinesioterapêutica tornam-se cada vez mais imprescindíveis no processo de envelhecimento, preservando a capacidade funcional, gerando maior autonomia, independência, bem-estar e qualidade de vida (MENDONÇA et al., 2018).

A realização de exercícios cinesioterapêuticos com o uso de reabilitação virtual vem evoluindo e se aprimorando (CORDEIRO et al., 2019). O uso de jogos faz com que os pacientes fiquem mais motivados (MACE et al., 2017) e satisfeitos

durante às sessões e tenham maior aderência ao tratamento. Os jogos fornecem uma natureza estimulante, integrativa e o ambiente torna-se enriquecido e com maior motivação para o aprendizado de habilidades motoras (VILELA et al., 2017). O número crescente de exergames comerciais (SATO et al., 2015; PADALA et al., 2017; STANMORE et al., 2019) ou desenvolvidos (HENRIQUE et al., 2019) revela um panorama de diferentes aplicações para reabilitação motora. Além de demonstrarem dinamismo e heterogeneidade, os estudos de intervenção para avaliar os efeitos dos exergames apresentam distintas técnicas de coleta de dados, instrumentos, número de participantes, tempo de intervenção e especificidade a ser reabilitada. Adicionalmente, comparando ao tratamento fisioterapêutico usual, os exergames apresentam melhorias na adesão ao tratamento e redução no número de sessões de tratamento (WU et al., 2015).

O termo exergame abrange uma ampla gama de jogos e requer que o usuário realize algum tipo de esforço físico (OLIVEIRA, NEUSTERIK e QUEIROS, 2016). Os exergames se diferenciam dos demais jogos devido ao esforço físico, ao maior gasto energético e às capacidades motoras exigidas, como a resistência, a coordenação de membros superiores e inferiores, a velocidade, a força, o equilíbrio e a flexibilidade (FRONZA et al., 2020).

Na procura por técnicas de reabilitação motivadoras e efetivas, a tecnologia que envolve jogos virtuais vem ganhando destaque. Os exergames buscam incentivar a interação com o ambiente virtual a partir de movimentos corporais captados com sensores de movimentos de baixo custo, tornando-os uma opção nos programas de reabilitação fisioterapêutica (HENRIQUE et al. 2019). Na prática fisioterapêutica é necessário cada vez mais desenvolver novos modelos de assistência ao idoso. Por isso há necessidade de inovar o desenvolvimento de novas possibilidades tecnológicas de aprendizado (HENRIQUE et al., 2019; KANNAN et al., 2019).

São evidentes os avanços na verificação dos possíveis impactos produzidos pela utilização dos jogos na reabilitação de pacientes e pela sua aptidão de produzir exercícios específicos para alguns grupos clínicos.

De uma forma geral, o uso de exergame, pode permitir que adultos sedentários mais velhos adotem com segurança a realização do exercício de acordo com o seu estilo de vida (PADALA et al., 2017). Evidências de resultados positivos com exergames foram encontrados na melhora do equilíbrio (KU et al. 2018; PADALA et al., 2017), coordenação motora, força muscular (CORDEIRO et al., 2019; STANMORE et al., 2019), trabalho cognitivo (MACE et al., 2017), pacientes pós-AVE (HENRIQUE et al., 2019), idosos saudáveis (BRANDÃO et al., 2017), na melhora da capacidade funcional (MUSSATO et al. 2012), na melhora do equilíbrio (KU et al., 2018; STANMORE et al., 2019) e na melhora da força muscular (PADALA et al., 2017; CORDEIRO et al., 2019).

Um estudo controlado randomizado realizado por Stanmore et al. (2019), avaliou a eficácia de um programa de exercícios para o equilíbrio e força muscular através de um exergame comercial. A amostra foi composta por 96 sujeitos com idade igual e superior a 55 anos, com tempo de intervenção de 12 semanas e com frequência de três vezes por semana. Os autores avaliaram um protocolo com uso de exergame e um protocolo apenas de exercícios convencionais. Os resultados identificaram que o grupo que realizou o protocolo de treinamento associado ao exergame demonstrou melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo que realizou as atividades convencionais.

Um programa de exercícios cinesioterapêuticos para ganho de equilíbrio e força muscular pode manter ou recuperar determinadas funções sensoriomotoras e cardiovasculares, tornando-se importante para auxiliar na melhora dos aspectos funcionais do idoso. O desafio está em propor uma prática fisioterapêutica inovadora, com resultados satisfatórios e que motive os idosos (MENDONÇA et al., 2018).

Apesar dos diversos resultados benéficos da aplicação dos exergames para a reabilitação física, os mecanismos moleculares não estão elucidados. Nesse sentido, sugere-se o envolvimento de marcadores epigenéticos e dos níveis de BDNF.

2.8 Aspectos Cognitivos e Exergame

Durante o envelhecimento, o córtex pré-frontal sofre alterações neuronais dependentes da idade, influenciando as funções cognitivas e motoras. As intervenções de aprendizado motor são sugeridas para melhorar os déficits motores e cognitivos em idosos. Especialmente o exercício físico baseado em videogame pode ter o potencial de treinamento motor em combinação com habilidades cognitivas nos idosos (SCHÄTTIN et al., 2016).

Em virtude da sua interface, a prática de exergames inclui habilidades motoras que envolvem uma ampla gama de feedback sensorial, amplitudes de movimento ajustáveis, níveis de velocidade e precisão, e também uma variedade de tarefas cognitivas e motoras. Assim sendo, alguns estudos têm verificado a associação do uso dos exergames com questões cognitivas (FRONZA et al., 2020).

O estudo de Karssemeijer et al. (2019) teve como objetivo investigar o efeito do treinamento com exergame e treinamento aeróbico no funcionamento cognitivo em idosos com demência. Participaram do estudo 115 idosos com idade média 79 anos. Foi um estudo controlado randomizado que comparou o treinamento com exergame, o treinamento aeróbico e uma intervenção de controle ativo, que consiste em exercícios de relaxamento e flexibilidade. Indivíduos com demência foram randomizados e treinados individualmente três vezes por semana durante 12 semanas. O funcionamento cognitivo foi medido na linha de base, após a período de intervenção de 12 semanas e de 24 semanas por avaliação neuropsicológica onde os domínios avaliados foram os da função executiva, memória episódica, memória de trabalho e velocidade psicomotora. Houve uma melhora significativa na velocidade psicomotora nos grupos aeróbico e exergame comparado ao grupo controle ativo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle para o funcionamento executivo, episódico memória e memória de trabalho.

A pesquisa de Schättin et al. (2016) comparou o treinamento de equilíbrio convencional com o exercício físico e exergame, sobre a potência relativa (PR) das frequências eletroencefalográficas (EEG) sobre o córtex pré-frontal (PFC), função executiva (EF) e desempenho da marcha. Participaram do estudo 27

pacientes com idade média de 79,2 que foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos denominados de treino com exergame e treino de equilíbrio convencional. Todos os participantes realizaram 24 sessões, 3 x por semana com duração de 30 minutos por sessão. Comparando pré e pós-teste, os EFs melhoraram em ambos os grupos, porém essa melhora foi maior no grupo exergame. Além disso, os parâmetros espaço-temporais da marcha melhoraram principalmente no grupo exergame em condições de dupla tarefa. Os resultados indicam que o treinamento com exergame, bem como o treinamento com equilíbrio, influencia positivamente a atividade e / ou a função do córtex pré-frontal em proporções variadas.

Ordnung et al. (2017) investigaram os efeitos de um treinamento com exergame por 6 semanas nas funções cognitivas, motoras e sensoriais em idosos saudáveis. Para esse fim, 30 idosos neurologicamente saudáveis foram aleatoriamente designados para o experimento (ETG n = 15, 1 h de treinamento, duas vezes por semana) ou um grupo controle (NTG n= 15, sem treinamento). O estudo indicou que, embora os exergames possam melhorar o desempenho dos jogos, não são eficaz o suficiente para realizar melhorias induzidas por eles.

Diante dessas evidências, os exergames representam uma categoria diferenciada de tratamento, pois são jogos fisicamente ativos e podem ter um maior potencial de impacto sobre a reabilitação das funções cognitivas com base na combinação de exercício físico e do envolvimento cognitivo.

2.9 *BDNF e Exergame*

Para jogar exergames, o indivíduo deve interagir com um contexto de ambiente virtual. Várias informações sensoriais (visual, auditiva e somatossensorial) são processadas nessa interação. Tudo isso gera um fluxo sensorial, que pode ocorrer por estímulos de tarefas com elementos previsíveis (tarefas fechadas) ou tarefas com elementos aleatórios (tarefas abertas). Tarefas fechadas requerem habilidades simples, porque não sofrem variações ambientais, enquanto o ambiente pode variar em tarefas abertas, exigindo maior atenção, controle inibitório, tomada de decisão e tempos de reação rápidos. As funções executivas são um elemento fundamental necessário para executar movimentos

adequados em resposta a um estímulo de tarefa aberta. Indivíduos que participam de atividades físicas com tarefas abertas apresentam melhores funções executivas e menor tempo de reação (MONTEIRO-JUNIOR et al., 2018). Nesse sentido, a maioria dos exergames pode ser considerada como tarefa aberta podendo melhorar as funções cognitivas.

Considerando que as tarefas duplas, propostas pelos exergames, requerem esforço físico, é possível que fatores tróficos como BDNF sejam sintetizados e secretados periféricamente durante a execução dessas atividades. Esses fatores poderiam subsequentemente viajar para o cérebro e estimular a diferenciação e proliferação de neurônios (ANDERSON-HANLEY et al., 2018).

Idosos com comprometimento cognitivo leve submetidos ao exercício físico apresentaram melhora da função cognitiva associada ao aumento do BDNF plasmático. Pesquisas básicas e clínicas sobre exercício físico e estimulação cognitiva mostram os benefícios potenciais dessas atividades. Assim, os exergames podem ser uma nova estratégia para estimular a neuroplasticidade e melhorar as funções cognitivas (NASCIMENTO et al., 2015).

No estudo de Anderson-Hanley et al. (2018) há evidências de melhorias na função executiva de 38 idosos (grupo experimental) em comparação com 41 controles. O grupo experimental realizou um programa de treinamento com um cicloergômetro no ambiente virtual (tarefa aberta), enquanto os controles realizaram a mesma atividade sem uma realidade virtual (tarefa fechada). Portanto, os exergames podem ser considerados uma nova perspectiva em relação às intervenções para manter ou melhorar as funções cognitivas dos idosos. As melhorias das funções executivas dos idosos foram aprimoradas após um programa de treinamento exergame e essas melhorias foram associadas aos níveis plasmáticos de BDNF.

Um estudo piloto comparou os efeitos do ciclismo submáximo de 30 minutos com os efeitos do exergame com a mesma duração e mesma classificação de esforço percebido através da escala de BORG nos fatores neurotróficos séricos (BDNF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) os

níveis de fator de crescimento (IGF) de 8 pacientes idosos com Diabete Mélitus tipo 2 (DM2) não dependentes de insulina com média de idade de 71 ± 4 anos. Os batimentos cardíacos foram quase iguais durante ciclismo e exergame, enquanto os valores de lactato foram significativamente maiores durante o ciclismo. Os níveis de BDNF e VEGF aumentaram significativamente pós-ciclismo. Este estudo demonstra que o exercício agudo pode aumentar os fatores neurotróficos (BDNF, VEGF) em pacientes idosos com DM2 (BRINKMANN et al., 2017). O estudo de Anderson-Hanley et al. (2018), denominado de Estudo de Exercício Aeróbico e Cognitivo (ACES), avaliou os benefícios cognitivos adicionais do exergame para idosos com ou em risco de comprometimento cognitivo leve. O ACES compara os efeitos de 6 meses de um exer-tour (passeios de realidade virtual de bicicleta), com os efeitos de uma atividade mais esforçada exer-score (pedalando através de um videogame para marcar pontos). No estudo, 14 idosos da comunidade que atendiam aos critérios de inclusão aderiram ao exercício designado por 6 meses. Como resultado, tanto o exer-tour quanto o exerc-score produziram efeitos moderados significativos na função executiva, não houve efeito de interação significativo. No entanto, após 3 meses, o esforço de excursão revelou um efeito significativo e moderado, enquanto o de esforço mostrou pouco impacto, assim como uma condição apenas de jogo. As condições de esforço também resultaram em melhorias significativas na memória verbal. Os efeitos parecem generalizar para a função cognitiva cotidiana autorreferida. Dados piloto, incluindo biomarcadores salivares e ressonância magnética estrutural, foram coletados e em 6 meses a dose de exercício foi associada ao aumento do BDNF.

Portanto, o exercício físico associado ao exergame é uma importante ferramenta pelo qual o BDNF e suas supostas consequências neuroplásticas, podem ser intensamente aprimoradas para o benefício dos aspectos cognitivos em idosos.

3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I:

Capítulo omitido por questões de originalidade de produção científica.

4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA II:

Capítulo omitido por questões de originalidade de produção científica

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da tese demonstraram que as intervenções propostas (12 sessões de exergame e/ou protocolo convencional) podem ser consideradas importantes estratégias capazes de promover melhora cognitiva em mulheres idosas saudáveis. Os achados revelam novas percepções sobre os caminhos envolvidos com o impacto benéfico do exergame em idosas e reforçam a importância de incentivar e implementar essa nova estratégia como ferramenta terapêutica e preventiva para essa população.

Os níveis de BDNF, estado de acetilação de histonas e citocinas inflamatórias são possíveis mecanismos moleculares mediadores dessa resposta benéfica, sendo distintamente modulados por exposição aguda e prolongada. Especificamente, o BDNF parece contribuir na orquestração da resposta adaptativa, uma vez que esta neurotrofina aumentou imediatamente após a 1ª sessão, sem qualquer efeito retardado; enquanto o estado de acetilação das histonas mudou após exposição crônica. Em relação às citocinas, observamos diminuição da concentração de IL-17 e TNF- α após o período de intervenção. É possível que o exergame tenha sido realizado em um nível de baixa intensidade em comparação com a terapia convencional, o que leva à falta de mobilização de IL-6. Nesse sentido, fica estabelecido que as alterações na resposta sistêmica das citocinas são específicas da intensidade em resposta ao exercício.

Mais pesquisas devem ser realizadas para expandir o escopo dos exergames, especialmente estudos que realizem avaliações semelhantes, utilizando amostras e contextos diferentes para verificar se os resultados encontrados estão associados ao exergame, ao método ou ao perfil do paciente.

Por fim, desenvolver um ensaio clínico durante a pandemia foi um desafio, sobretudo para garantir a segurança dos pesquisadores e sujeitos da pesquisa. A avaliação dos resultados clínicos foi realizada através de uma interação direta no local em que foi desenvolvido o ensaio. Com as restrições para circulação de pessoas e distanciamento social, tornou-se fácil visualizar os problemas enfrentados.

REFERÊNCIAS

ADOBE. Adobe Fuse. Disponível em: <<https://www.adobe.com/br/products/fuse.html>>. Acesso em: 10 maio. 2019.

ALVES, R.C.C.N., MENDONÇA, P. S. Efeitos da cinesioterapia ativa resistida no tratamento fisioterapêutico para portadoras da síndrome da fibromialgia: revisão narrativa. **J Health Sci Inst.** 2020;38(2):161-8

ANDERSON-HANLEY BARCELOS N.M. , ZIMMERMAN E.A., GILLEN R.W., DUNNAM, M. , KRAMER A.F. The Aerobic And Cognitive Exercise Stud (Aces) For Community-Dwelling Older Adults With Or At-Risk For Mild Cognitive Impairment (Mci): Neuropsychological, Neurobiological And Neuroimaging Outcomes Of A Randomized Clinical Trial. Original Research Article Front. Aging Neurosci. 2018 <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.0007673.114>.

ATSEM, S., REICHENBACH, J., POTABATTULA, R., DITTRICH, M., NAVA, C., DEPIENNE, C. Paternal age effects on sperm FOXP1 and KCNA7 methylation and transmission into the next generation. *Hum. Mol. Genet.* 2016. 25, 4996–5005.

BALARATNASINGAM S, JANCA A. Brain de-rived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders, *Pharmacol Ther.* 134(1):116-24. 2012 doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.01.006.

BARNABERA M, RODRIGUES D. N, CARDOSO F. S, MARCO A. L, FRANCIULLI P.M, FRANCICA J. V, MAZUCHI F. DE A. S., BIGONGIARI A. Estudo comparativo da reabilitação virtual e cinesioterapia em relação ao torque do joelho em idosos. *Acta Fisiatr.* 2014;21(4):171-176.

BARRÓN-CABRERA, E. RAMOS-LOPEZ, O. K. GONZ_ALEZ-BECERRA, J. I. RIEZU-BOJ, F. I. MILAGRO, E. MARTÍNEZ-LOPEZ, J. A. MARTÍNEZ, Epigenetic modifications as outcomes of exercise interventions related to specific metabolic alterations: A systematic review, *Lifestyle Genomics* 12 (1-6) (2019) 25{44, PMID: 31546245. doi:10:1159/000503289.

BIRD A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007, 447:396–398.

BLENDER. Blender. Disponível em: <<https://fund.blender.org/>>. Acesso em: 10 maio. 2019.

BRANDÃO, P. S., NETO, I. V. S., RAUBER, S. B., PIMENTE, R. P. F. A., ZUKOWSKI, M. S., FAGUNDES, F., CAMPBELL, C. S. G. Impacto de exergames na qualidade de vida em idosos. *Fisioterapia Brasil* 2017; 18(3): 320-328.

BEKINSCHTEIN P. CAMMAROTA M, MEDINA J. H. BDNF and memory processing *Neuropharmacology* 2013 1-7.

BRINKMANN C.; SCHÄFERL.; MASOUDM.; LATSCH J.; LAY D.; BLOCH W.; BRIXIUS K. Effects of Cycling and Exergaming on Neurotrophic Factors in Elderly Type 2 Diabetic Men – A Preliminary Investigation *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103967>.

BUNDEREN C.C. VAN, DEIJEN J.B., DRENT M.L. Effect of low-normal and highnormal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. 2018;1–10.

CAMPELO, A.M.; KATZ, L. Older adults' perceptions of the usefulness of technologies for engaging in physical activity: Using focus groups to explore physical literacy, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (4) 2020 1144, PMID:32053937.doi:10:3390/ijerph17041144.

CASTRO C, COSTA M.F.F., COMINI C. A. NEVES C.J.A.B. SAMPAIO R.F. Influência da escolaridade e condições de saúde no trabalho remunerado de idosos Brasileiros. *Ciência e Saude Coletiva* 2018.

CAVALCANTE M.M.; FRAGA I.; DALBOSCO P.DE MARCHI A.C.; IRACI L.; DA SILVA M.E.B; DANI C. DAL BOSCO A. ELSNER V. Exergame training-induced neuroplasticity and cognitive improvement in institutionalized older adults: A preliminary investigation. ***Physiology & Behavior***. V. 241, 2021, doi:113589

CAVILL, N.A. FOSTER, C.E. Enablers and barriers to older people's participation in strength and balance activities: A review of reviews, *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls* 03 (02) 2018 105{113, PMID: 32300698 doi:10:22540/jfsf03-105.

CHEN, B. H., MARIONI, R. E., COLICINO, E., PETERS, M. J., WARDCHRISTIANSEN, L., LENART, A., TAN, Q., VAUPEL, J. W., AVIV, A., MCGUE, M. DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study. *Aging Cell* 15, 149–154. 201). doi:10.1111/accel.12421.

COSÍN-TOMÁS M, ALVAREZ-LÓPEZ MJ, SANCHEZ-ROIGE S, LALANZA JF, BAYOD S, SANFELIU C, PALLÀS M, ESCORIHUELA RM, KALIMAN P Epigenetic alterations in hippocampus of SAMP8 senescent mice and modulation by voluntary physical exercise. *Front Aging Neurosci*. 20; 6:51. 2014.

CORDEIRO, H. I. P.; RODRIGUES, A. C. M. A.; AIVES, M. R.; ROJAR, V. G.; MAIELOT, P.; PIMENTEL, D. M.; REZENDE, L. F.; RODRIGUES, V. D.; MAIA, M. F. M.; CARNEIRO, L. S. F.; JUNIOR, R. S. M. Exercise with active video game or strength/balance training? Case reports comparing postural balance of older women. *Aging Clinical and Experimental Research* 2019.

DA SILVA I.R.V., DE ARAUJO C.L.P., DORNELES G.P., PERES A, BARD A.L., REINALDO G., TEIXEIRA P.J.Z., LAGO P.D., ELSNER V.R. Exercise modulated epigenetic markers and inflammatory response in COPD individuals: A pilot study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017 Aug;242:89-95.

DA SILVEIRA FP., BASSO C., RAUPP W., DALPIAZ M., BERTOLDI K., SIQUEIRA I.R., LAGO P.D., DE SOUZA M.P., ELSNER V.R. BDNF levels are increased in peripheral blood of middle-aged amateur runners with no changes on histone H4 acetylation levels. *J Physiol Sci*. Oct 14. 2016

DE ARAUJO C.L.P., DA SILVA I.R.V., REINALDO G.P., PECCIN P.K., POCHMANN D., TEIXEIRA P.J.Z., ELSNER V.R., DAL LAGO P. Pulmonary rehabilitation and BDNF levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study, *Resp Physiol & Neurobiol*. [Epub ahead of print]. 2018. doi: 10.1016/j.resp.2018.07.011.

DE FREITAS V.G. Efeito do treinamento de força sobre os escores de depressão e níveis plasmáticos de BDNF em idosos institucionalizados: estudos de casos EEFETO – 2017.

DE MEIRELES L.C.F, BERTOLDI K., CECHINEL.LR., SCHALLENBERGER B.L., DA SILVA V.K., SCHRÖDER N., SIQUEIRA I.R. Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats. *Neurosci Lett* 2016 634:19–24.

DE MEIRELES L.C. F. GALVÃO JR F. WALKER, D.M. CECHINEL. L.R. GREFENHAGEN A.J.S. ANDRADE G. PALAZZO R.P. LOVATEL G.A. BASSO C.G. NESTLER B. SIQUEIRA I.R. Exercise Modalities Improve Aversive Memory and Survival Rate in Aged Rats: Role of Hippocampal Epigenetic Modifications *Molecular Neurobiology* 2019 <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01675-w>.

DI BENEDETTO S, MÜLLER L, WENGER E, DÜZEL S, PAWELEC G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017; 75:114–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.044>doi: 10.1093/hmg/ddw328.

DORNELES G.P. DA SILVA I.R.V. KORB A. BERTOLDI K., SIQUEIRA I.R. ELSNER V.R.; ROMAO P.R.T. PERES A. High intensity interval exercise enhances the global HDAC activity in PBMC and anti-inflammatory cytokines of overweight-obese subjects *Obesity Medicine* 2 2016 25-30.

DORNELES, G.P.; BOEIRA, M.C.R.; SCHIPPER, L.L.; SILVA, I.R.V.; ELSNER, V. R. DAL LAGO, P.; PERES A.; ROMÃO P.R.T. Acute Strenuous Exercise Induces an Imbalance on Histone H4 Acetylation/Histone Deacetylase 2 and Increases the Proinflammatory Profile of PBMC of Obese Individuals *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1530230>.

ELSNER V.R. TREVIZOL L. BASSÔA L, FRAGA I, MUNHOZ I, POCHMANN D, DANI C. Grape juice consumption and/or exercise training-induced neuroplasticity and memory improvement in healthy elderly women *SDRP Journal of Cellular and Molecular Physiology* 2(2). 2018

ELSNER V.R., LOVATEL G.A., BERTOLDI K., VANZELLA C., SANTOS F.M., SPINDLER C., DE ALMEIDA E.F., NARDIN P., SIQUEIRA I.R. Effect of different exercise protocols on histone acetyl transferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience* 2011 192:580-587.

ELSNER V.R., LOVATEL G.A., MOYSÉS F., BERTOLDI K., SPINDLER C., CECHINEL L.R., MUOTRI A.R., SIQUEIRA I.R. Exercise induces agedependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminar study. *ExpGerontol.* 2013 48(2):136-9.

ERICKSON, K. I. et al., Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, v. 108, n. 7, p. 3017- 3022, 2011. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/108/7/3017>.

FERREIRA, L. K.; MEIRELES, J. F. F.; FERREIRA, M. E. C. Avaliação do estilo de qualidade de vida em idosos: uma revisão de literatura. *Rev. Bras. Geriatr.Gerontol.* Rio de Janeiro, 2018; 21(5): 639-651.

FIGUEIREDO, A. I, Jose Cunha J, Reichert Vital da Silva I, Luna Martins L, Bard A, et al., Running-induced Functional Mobility Improvement in the Elderly Males is Driven by Enhanced Plasma BDNF Levels and the Modulation of Global Histone H4 Acetylation Status, *Middle East J Rehabil Health Stud.* 2017 ;4(3): e57486.

FLODIN, P., JONASSON, L. S., RIKLUND, K., NYBERG, L., & BORAXBEKK, C.J. Does aerobic exercise influence intrinsic brain activity? An aerobic exercise intervention among healthy old adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 267. (2017). <https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00267>.

FRONZA, F.C.; FERRARI E.P. KAMYLA; FREITAS D.T.; CARDOSO F.L. INTERVENÇÃO com exergames efeitos sobre as funções executivas de crianças em idade escolar ETD - Educação Temática Digital v. 22 n. 1 2020.

GARCÍA-GIMÉNEZ, J. L., USHIJIMA, T., TOLLEFSBOL, T. O. "Epigenetic biomarkers: new findings, perspectives, and future directions in diagnostics," in

Epigenetic Biomarkers and Diagnostics, ed. J. L. GarcíaGiménez (Amsterdam: Elsevier), 1–18. 2016 doi: 10.1016/B978-0-12-801899-6.00001-2.

GOLDHARDT, M.G.; GILSON DORNELES, G. BARD, A.L.DA SILVA I.R.V Does a single bout of exercise impacts BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients? 158 *Functional Neurology* 2019; 34(3): 158-166.

GRAZIOLI, E., DIMAURO, I., N. MERCATELLI, G., WANG, Y., PITSILADIS, L. D., LUIGI, D., CAPOROSI D. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications, *BMC Genomics* 18 (S8), PMID: 29143608. doi:10.1186/s12864-017-4193-5.

GUPTA, S, Kim, SY, Artis S, Molfese DL, Schumacher A, Sweatt JD. Histone methylation regulates memory formation. *J Neurosci* 30:3589–3599 2010.

HANNUM, G., GUINNEY, J., ZHAO, L., ZHANG, L., HUGHES, G., SADDA, S., Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human Aging rates. *Mol. Cell* 49, 359–367. 2013. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.

HENRIQUE P.P.B., COLUSSI E.L., DE MARCHI A.C.B. Effects of exergame on patients' balance and upper limb motor function after stroke: a randomized controlled trial. *J stroke cerebrovasc dis.*, jun, 13, 2019.

HEYN, H., LI, N., FERREIRA, H. J., MORAN, S., PISANO, D. G., GOMEZ, A., Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc. Natl. Acad.Sci.U.S.A.* 109, 10522–10527. 2012. doi: 10.1073/pnas.1120658109.

HORVATH, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology*, v. 14, n. 10, p.3156. 2013.

IM, J. Y., BANG, H. S., SEO, D. Y. The effects of 12 weeks of a combined exercise program on physical function and hormonal status in elderly Korean women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019 Oct; 16(21): 4196. Available from: <http://doi.org/10.3390/ijerph16214196>.

ISSA, J.P. Aging and epigenetic drift: a vicious cycle *J Clin Invest*. 2014;124(1):24-29. <https://doi.org/10.1172/JCI69735>.

JAARSMA, T., KLOMPSTRA, L., GAL, T. B., BOYNE, J., VELLONE, E., BACK, M., DICKSTEIN, K., FRIDLUNT, B., HOES, A., PIEPOLI, M. F., CHIALÀ, O., MARTENSSON, J., STRÖMBERG, A. Increasing exercise capacity and quality of life of patients with heart failure through Wii gaming: the rationale, design and methodology of the HF-Wii study; a multicenter randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 17, n. 7, p. 743-748, 1 jul. 2015.

JUNIOR, J. L. A. S.; BIDUSKI, D.; BELLEI, E. A.; BECKER, O. H. C.; DAROIT, L.; PASQUALOTTI, A.; FILHO, H. T.; DE MARCHI, A. C. B. A bowling exergame

to improve functional capacity in older adults: co-design, development, and testing to compare the progress of playing alone versus playing with peers. *JMIR Serious Games*. Vol 9, No 1, 2021.

KAIM, L.; BACKES L. T. Envelhecimento Celular: Teorias E Mecanismos Revista Saúde Integrada, v. 12, n. 23. 2019.

KANNAN, L.; VORA, J.; BHATT, T.; HUGHES, S. Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, vol.44, no.4, pp.493-510, 2019.

KANANEN, L., MARTTILA, S., NEVALAINEN, T., KUMMOLA, L., JUNTTILA, I., MONONEN, N. The trajectory of the blood DNA methylome ageing rate is largely set before adulthood: evidence from two longitudinal studies. *Age* 2016. 38:65.DOI: 10.1007/S11357-016-9927-9.

KARSSEMEIJER, E.G.A., AARONSON J.A., WILLEM J. R. DONDERS R., MARCEL G. M. ROY P. C. KESSELS P.C. The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial *Alzheimer's Research & Therapy* 2019. 11:3 <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0454-z>.

KATAJAPUU, N.; LUIMULA, M. Y. L. THENG, T. P. PHAM, J. LI, A. PYAE, K. SATO, Benefits of exergame exercise on physical functioning of elderly people, in: 2017 8th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom), IEEE, 2017, pp. 85-90. doi:10.1109/coginfocom.2017.8268221.

KAERCHER, P. L. K.; GLÄNZEL, M. H.; DA ROCHA, G. G.; SCHMIDT, L. M.; NEPOMUCENO, P.; STROSCHÖEN, L.; POHL, H. H.; RECKZIEGEL, M. B. Escala de percepção subjetiva de esforço de Borg como ferramenta de monitorização da intensidade de esforço físico. *RBPFX - Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 12, n. 80, p. 1180-1185, 4 mar. 2019.

KIM, J.H, KIM D.Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women. *Exp Gerontol*. 104:60-65. 2018. doi: 10.1016/j.exger.2018.01.024.

KORB, A.; BERTOLDI K.; LOVATEL G.A.; DELEVATTI R.S.; ELSNER V. R.; MEIRELES L.C.F. KRUEL L.F.M.; SIQUEIRA I.R. Acute exercise and periodized training in different environments affect histone deacetylase activity and interleukin-10 levels in peripheral blood of patients with type 2 diabetes *Diabetes Research and Clinical Practice* 141 2018. 132 –139.

KOUZARIDES, T. 2007, Chromatin modifications and their function. *Cell* 4:693–705.

LAVRATTI, C., DORNELES G., POCHMANN D., PERES A., BARD A., SCHIPPER L., DAL LAGO P., WAGNER L.C., ELSNER V.R. Exercise-induced modulation of histone H4 acetylation status and cytokines levels in patients with schizophrenia. *PhysiolBehav.* 2017. Jan 1;168:84-90.

LEE, S.S., SO Y.S. The effects of endurance exercise on and cognitive function, irisin and BDNF in elderly women. *J. Korean Alliance Health Phys. Educ. Recreation Dance*, 23(6): 417–427. 2014.

LEI, H, Oh SP, Okano M, Juttermann R, Goss KA, Jaenisch R, Li E De novo DNA cytosine methyltransferase activities in mouse embryonic stem cells. *Develop* 122: 3195-3205. 1996,

LÉVESQUE, M. L., CASEY, K. F., SZYF, M., ISMAYLOVA, E., LY, V., VERNER, M.-P., Genome-wide DNA methylation variability in adolescent monozygotic twins followed since birth. *Epigenetics* 9, 1410–1421. 2014. doi: 10.4161/15592294.2014.970060.

LI, J. M. ERDT, L. CHEN, Y. CAO, S.Q. LEE, Y.L. THENG, Y., The social effects of exergames on older adults: Systematic review and metric analysis, *Journal of Medical Internet Research* 20 (6) 2018. e10486, PMID: 29954727. doi:10:2196/10486.

LLORENS, R, GÓMEZ G.J.A., ALCANIZ M, COLOMER C, NOÉ E. Improvement in balance using a virtual reality-based stepping exercise: a randomized controlled trial involving individuals with chronic stroke. *Clin Rehabil.* 2015; 29(3):261-268. doi:10.1177/0269215514543333.

LOPES, C. D. C.; MAGALHÃES, R. A.; HUNGER, M. S.; MARTELLI, A. Treinamento de força e terceira idade: componentes básicos para autonomia. *Arch Health Invest*, 2015; 4(1): 37-44.

LOVATEL, G.A., ELSNER V.R., BERTOLDI K., VANZELLA C., MOYSÉS DOS S., VIZUETE A., SPINDLER C., CECHINEL L.R., NETTO C.A., MUOTRI A.R., SIQUEIRA I.R. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol Learn Mem.* 2013. 101:94-102.

LU, A. T., HANNON, E., LEVINE, M. E., HAO, K., CRIMMINS, E. M., LUNNON, K., Genetic variants near MLST8 and DHX57 affect the epigenetic age of the cerebellum. *Nat. Commun.* 7:10561. 2016. doi: 10.1038/ncomms10561.

LU, A. T., HANNON, E., LEVINE, M. E., CRIMMINS, E. M., LUNNON, K., MILL, J., Genetic architecture of epigenetic and neuronal ageing rates in human brain regions. *Nat. Commun.* 8:15353. 2017. doi: 10.1038/ncomms15353.

LU, A. T., XUE, L., SALFATI, E. L., CHEN, B. H., FERRUCCI, L., LEVY, D. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT. *Nat. Commun.* 9:387. 2018. doi: 10.1038/s41467-017-02697-5.

MA, Z.; HU, H.; WANG, F., On Complexity Modeling of H.264/AVC Video Decoding and Its Application for Energy Efficient Decoding, *IEEE Transactions on Multimedia*, v. 13, n. 6, p. 124-1255, DECEMBER 2011.

MACE, M. et al, Balancing the playing field : collaborative gaming for physical training. p. 1–18, 2017. MARTSON, H. R. The design of a purpose-built exergame for fall prediction and prevention for older people. *European Review of Aging and Physical Activity*, v. 12, n. 1, p.13, 8 dez. 2015.

MCNULTY, P., MOUAWAD M., DOUST C., MAX M. Wii-based movement therapy to promote improved upper extremity function post-stroke: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2011; 43(6):527-533. doi:10.2340/16501977-0816.

MARTEL, M.R.F; COLUSSI E.L.; MARCHI A.C.B. De.Efeitos da intervenção com game na atenção e na independência funcional em idosos após acidente vascular encefálico. *Fisioter e Pesqui.* 2016; 23(1):52-58. doi:10.1590/1809-2950/14643623012016.

MAYHEW, A.J. GRI .TH, L.H. GILSING, M. K. BEAUCHAMP, A. KUSPINAR, P. RAINA, The association between self-reported and performance-based physical function with activities of daily living disability in the canadian longitudinal study on aging, *The Journals of Gerontology: Series A* 75 (1) 2019. 147{154, PMID: 31081885. doi:10:1093/gerona/glz122.

MEEKES, W.; STANMORE, E.K. Motivational determinants of exergame participation for older people in assisted living facilities: Mixed-methods study, *Journal of Medical Internet Research* 19 (7) 2017. e238, PMID: 28684385. doi:10:2196/jmir:6841.

MENDONÇA, C. S. MOURA, S. K. M. S. F. LOPES, D. T. Benefícios do treinamento de força para idosos: revisão bibliográfica. *Revista Campos do Saber* 2018; (1)4: 74-87.

MIYAMURA, K.; FHON, J.R.S BUENO A.A.; FUENTES-NEIRA, W.L. RODRIGUES R.A.P. Síndrome da fragilidade e comprometimento cognitivo em idosos: revisão sistemática da literatura *Rev. LatinoAm.Enfermagem* vol.27 Epub Oct 28, 2019.

MITCHELL, W.K.; WILLIAMS, J.; ATHERTON, M. LARVIN, J. LUND, M. NARICI, Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review, *Frontiers in Physiology* 3, 2012. PMID: 22934016. doi:10:3389/fphys:2012:00260.

MONTEIRO-JUNIOR, R.S.; FIGUEIREDO L.F.S.; MACIEL-PINHEIRO P.T.; ABUD E.L.R.; BRAGA A.E.M.; BARCA M.L.; ENGEDAL K.; NASCIMENTO O., DESLANDES A.C., LAKS I. Acute effects of exergames on cognitive function of institutionalized older persons: a single-blinded, randomized and controlled pilot study *Aging Clin Exp Res* 2016. DOI 10.1007/s40520-016-0595-5

MORONE, G, TRAMONTANO M, IOSA M, The efficacy of balance training with video game-based therapy in subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:580861. doi:10.1155/2014/580861.

NAN, X, JOHNSON N.G, LAHERTY C.A., TURNER B.M., EISENMAN R.N. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 393:386–389. 1998.

NASCIMENTO, C. M., PEREIRA, J. R., PIRES DE ANDRADE, L., GARUFFI, M., AYAN, C., KERR, D. S. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different Bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 81-91. 2015. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-140576>.

NASCIMENTO, M.M. Uma visão geral das teorias do envelhecimento humano. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 2020.

NASREDDINE, Z.S.; PHILLIPS A.N.; SIMON V.; WHITEHEAD, C.V.; COLLIN, I., CUMMINGS, J.L.; CHERTKOW, H. The Montreal Cognitive Assessment,

MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment *JAGS* 2005 v. 53, n. 4

NETTIKSIMMONS J, SIMONSICK EM, HARRIS T, SATTERFIELD S, ROSANO C, YAFFE K; Health ABC Study. 2014. The associations between serum brain-derived neurotrophic factor, potential confounders, and cognitive decline: a longitudinal study. *PLoS One*. 9(3):e91339. 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0091339.

NISHIGUCHI, S., YAMADA, M., TANIGAWA, T., SEKIYAMA, K., KAWAGOE, T., SUZUKI, M. A 12-Week Physical and Cognitive Exercise Program Can Improve Cognitive Function and Neural Efficiency in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(7), 1355-1363. 2015. <https://dx.doi.org/10.1111/jgs.13481>.

OLIVEIRA, B., NESTEURIK, S. QUEIROZ, P. Exergames: Amostragem da Produção Acadêmica entre 2010 e 2015 XV SBGames – Art & Design Track - Short Papers - São Paulo – SP – Brazil, September 8th - 10th, 2016.

ORDNUNG, M.; HOFF, M. KAMINSKI, E. VILLRINGER A RAGERT P. No Overt Effects of a 6-Week Exergame Training on Sensorimotor and Cognitive Function

in Older Adults. A Preliminary Investigation *Front. Hum. Neurosci.*, 2017. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00160>.

PADALA, K. P.; PADALA, P. R.; LENSING, S. Y.; DENNIS, R. A.; BOPP, M. M.; PARKES, C. M.; GARRISON, M. K.; DUBBERT, P. M.; ROBERSON, P. K.; SULLIVAN, D. H. Efficacy on wii-fit on static and dynamic balance in Community dwelling older veterans: a randomized controlled pilot trial. *Journal of Aging Research* 2017.

PEREZ, F.M.P.; HENRIQUE, P.P.B.; MARCHI, A.C.B.D. Protocolo de intervenção cinesioterapêutica com exergames para força muscular e equilíbrio em idosos - uma revisão sistemática da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 13, pág. e113101321063, 2021.

PORTH, C. M.; MATFIN, G. *Fisiopatologia*. 8 ed. v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

REIK, W, Kelsey G, Walter J (1999), Dissecting de novo methylation. *Nat Genet* 23: 380-382.

ROMERO-BLANCO, C. M. J. ARTIGA-GONZ_ALEZ, A. G_OMEZ-CABELLO, S. VILA-MALDONADO, J. A. CASAJ_US, I. ARA, S. AZNAR S., Strength and endurance training in older women in relation to ACTN3 r577x and ACE i/d polymorphisms, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (4) 2020. 1236, PMID: 32075076. doi:10:3390/ijerph17041236.

SAHA, R.N., PAHAN K. (2006), HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis. *CellDeathDiffer*13:539–550.

SANT'ANNA, G.S.; ELSNER, V.R.; MOYSÉS, F.; CECHINEL, L.R.; LOVATEL, G.A. SIQUEIRA, I.R. Histone deacetylase activity is altered in brain areas from aged rats. *Neuroscience Letters* 556 2013. 152– 154.

SANTOS, L. N. MATOS, A. B. CAMURÇA, A. J. S. Exergames como ferramenta terapêutica em pacientes com parkinson: uma revisão de literatura. **Revista Interfaces**. V.10, n.1, 2022.

SARMENTO, A. L.R. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal CognitiveAssessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve Saudáveis. *ConScientia e Saúde*, 2009. 242 2013;12(2):242-248.

SATO, K.; KUROKI, K.; SAIKI, S.; NAGATOMI, R. Improving walking, muscle strength and balance in the elderly with an exergame using Kinect: a randomized controlled trial. *Games for Health J* 2015; (3): 161-167.

SCHÄTTIN, A.; ARNER, R. GENNARO F. DE BRUIN E.D. Adaptations of Prefrontal Brain Activity, Executive Functions, and Gait in Healthy Elderly

Following Exergame and Balance Training: A Randomized-Controlled Study Aging Neurosci., 23 November 2016 <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00278>.

SILVA, C. N, B. S., GILL D.P., OWEN A.M., LIU T, HACHINSKI V, RYOSUKE SHIGEMATSU, R. PETRELLA R. J. Cognitive changes following multiplemodality exercise and mind-motor training in older adults with subjective cognitive complaints: The M4 study. 2018;1–17.

SILVA, F.L.C. SANTANA, W. R. DE; RODRIGUES, T. S. Envelhecimento Ativo: O Papel Da Fisioterapia Na Melhoria Da Qualidade De Vida Da Pessoa Idosa: Revisão Integrativa. Revista Uningá, [S.l.], v. 56, n. S4, p. 134-144, abr. 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/2321>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

SILVA, J.G.; CALDEIRA C.G. CRUZ G.E.C.P., DE CARVALHO L.E.D. Active aging, quality of life and cognition of elderly: a cross-sectional study in a city of Minas Gerais Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091 REAS/EJCH Vol.12(1) e1796 2020 DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e1796>.

SILVA, V. Campos C, Sá A. , Cavadas M, , Machado S., Barbosa-Rocha N. Wiibased exercise program to improve physical fitness, motor proficiency and functional mobility in adults with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, v. 61, n. 8, p. 755–765, ago. 2017.

SOFIATTI, S. L. et al., The importance of physiotherapy in the functional capacity of elderly people at risk of falls. Revista Brasileira Militar De Ciências, V. 7, N. 17, 2021

SPIERS, H. HANNON E, SCHALKWYK L.C. SMITH R, O'DONOVAN M. BRAY N.J., MILL J. Methylomic trajectories across human fetal brain development. Genome Res. 2015. 25, 338–352. doi: 10.1101/gr.1802.

SUO, C., SINGH, M. F., GATES, N., WEN, W., SACHDEV, P., BRODATY, H Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. Molecular psychiatry, 21(11), 1633-1642. 2016 <https://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.19>.

STANMORE, E. K.; MAVROEIDI, A.; JONG, L. D.; SKELTON, D. A.; SUTTON, C. J.; BENEDETTO, V.; MUNFORD, L.A.; MECKES, W.; BELL, V.; TODD, C. The effectiveness and cost-effectiveness of strength and balance exergames to reduce falls risk people aged 55 years and older in UK assisted living facilities: a multicenter, cluster randomized controlled trial. BMC Medicine 2019; 17:49.

SUZUKI, G, TOKUNO S, NIBUYA M, ISHIDA T, YAMAMOTO T, MUKAI Y, MITANI K, TSUMATORI G, SCOTT D, SHIMIZU K. Decreased plas-ma brainderived neurotrophic factor and vas-cular endothelial growth fator

concentrations during military training. PLoS One. 9(2):e89455. 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0089455.

TAN, Q., HEIJMANS, B. T., HJELMBORG, J. V. B., SOERENSEN, M., CHRISTENSEN, K., CHRISTIANSEN, L. Epigenetic drift in the aging genome: a ten-year follow-up in an elderly twin cohort. *Int. J. Epidemiol.* 45, 2016. 1146–1158. doi: 10.1093/ije/dyw132.

TROMBETTA, M.; BELLEI, E.A.; RIEDER, R.; DE MARCHI, A.C.B. Motion rehab 3d plus: Um exergame customiz_avel aplicado a reabilitação física, in: Anais do Simposio Brasileiro de Computação Aplicada a Saúde (SBCAS), Sociedade Brasileira de Computacao - SBC, 2018, pp. 1{12. doi:10:5753/sbcas:2018:3668.

UNITY. Unity. Disponível em: <<https://unity.com/>>. Acesso em: 1 maio. 2019.

VASCONCELOS, A. B. S.; RESENDE-NETO, A. G.; NOGUEIRA, A. C.; ARAGÃO-SANTOS, J. C.; MONTEIRO, M. R. P.; JUNIOR, G. S.M. Functional and traditional training improve muscle power and reduce proinflammatory cytokines in older women: A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*. 2020 Jul; 135:110920. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110920>.

VAUGHAN, S. Wallis M. Polit D. Shum D. Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. Queensland, v. 43, n. 5, p. 623-629, sep. 2014.

VEDOVELLI, K. Efeitos do exercício físico sobre a função cognitiva e os níveis plasmáticos de BDNF em mulheres idosas. 2017. 81f. Tese (Doutorado em Gerontologia Biomédica) - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

VIANA B. R. et al.; O uso dos exergames nos protocolos de reabilitação em diversas populações clínicas. *Rev. Bras. Pesq. Saúde*, Vitória, 20(3): 132-140, jul-set, 2018

VILELA, J.F, SOARES, V.M.G, MACIEL, A.M.S.B - A importância prática da cinesioterapia em grupo na qualidade de vida de idosos - *Acta Fisiatr.* 2017;24(3):133-137.

VOJCIECHOWSKI, A.S.; BIESEK, S. J. M. FILHO, E. I. RABITO, M. P. DO AMARAL, A. R. S. GOMES, A.R. Effects of physical training with the nintendo wii _t plus R and protein supplementation on musculoskeletal function and the risk of falls in pre-frail older women: Protocol for a randomized controlled clinical trial (the WiiProtein study), *Maturitas* 111 53-60, 2018 PMID: 29673832. doi:10:1016/j:maturitas: 2018:02:013.

WANG, Y., KARLSSON, R., LAMPA, E., ZHANG, Q., HEDMAN, ÅK., ALMGREN, M., Epigenetic influences on aging: a longitudinal genome-wide methylation study in old Swedish twins. *Epigenetics* 13, 975–987. 2018 doi: 10.1080/15592294.2018.1526028.

WIEDERHOLD, B.W. How virtual reality is changing the reality of aging, *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 23 (3) 141-142, 2020 PMID: 32150700. doi:10.1089/ cyber:2020:29176:bkw.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening: evidence and recommendations. *Documentos Técnicos*, v. WHO/RHR/19, n. 1, p. 13, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541902/>>. Acesso em: 13 abr. 2022.

WU, Z.; LI, J.; THENG, Y. L. Examining the Influencing Factors of Exercise Intention Among Older Adults: A Controlled Study Between Exergame and Traditional Exercise. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, v. 18, n. 9, p. 521–527, 2015.

ZIMMER, P, BLOCH W, SCHENK A, ZOPF EM, HILDEBRANDT U, STRECKMANN F, BEULERTZ J, KOLIAMITRA C, SCHOLLMAYER F, BAUMANN F. Exercise-induced Natural Killer Cell Activation is Driven by Epigenetic Modifications. *Int J Sports Med*. 2015 Jun;36(6):510-5.

APÊNDICES

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa, cujo objetivo é avaliar os efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica associado ao uso de um exergame sobre a força muscular e equilíbrio em idosas. A mesma terá duração de 3 meses. Em primeiro momento as voluntárias serão encaminhadas para uma avaliação inicial, na qual será feita uma anamnese, avaliação da cognição, equilíbrio e força muscular. As voluntárias serão divididas em dois grupos, sendo um o grupo intervenção (GI), as quais serão submetidas a prática de exercícios físicos com o uso do exergame e grupo controle (GC), o qual será submetido somente a prática de exercícios físicos sem o uso do exergame. Esse primeiro encontro terá duração aproximada de 1h30min.

Os encontros seguintes serão para realização do programa de exercício físico. Ao final dos 3 meses, você será avaliada novamente para que possa ser feita análise dos dados iniciais, comparando pré-intervenção, avaliação de seguimento (após 6 semanas) e pós intervenção. Todos os encontros acontecerão na Clínica Escola de Fisioterapia da Uri Campus de Erechim, localizada na Rua Maranhão, nº 560, Erechim – RS, telefone (54) 3520-9000.

Haverá ainda um último momento, a ser combinado e agendado com você, que será destinado para apresentar os resultados da pesquisa. Em caso de indisponibilidade, os resultados serão enviados por e-mail ou correio.

Conforme Resolução 466/12 CNS, a qual regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, este projeto apresenta risco moderado para o indivíduo, uma vez que prevê coletas sanguíneas necessárias para a dosagem dos biomarcadores, além da realização de exercício físico e aplicação de alguns questionários.

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias. Estas poderão causar o aparecimento de hematoma temporário e, em alguns casos, pode haver a ocorrência de desmaio. Em ambos os casos, você será atendido e tratado por um profissional devidamente capacitado para resolução do problema no próprio local de coleta (enfermeiro ou médico) para estabelecer o bem-estar físico do voluntário.

O exercício físico poderá causar cansaço e desconforto a participante. Neste caso, você também será atendida, tratada e orientada por um profissional devidamente capacitado que esteja acompanhando o mesmo durante as atividades.

Participar da pesquisa pode representar algum desconforto ainda ao responder aos questionários/escalas de avaliação que abordam questões relacionadas a sua saúde física e mental. Esse desconforto, se existir, será relacionado à natureza das perguntas, que podem despertar reflexões sobre sua vida. Caso ocorra qualquer desconforto, todos os cuidados e encaminhamentos serão tomados por parte dos pesquisadores deste projeto. Como estratégia para evitar qualquer desconforto, a aplicação dos mesmos será realizada em ambiente privado, sendo que todos os dados coletados durante o trabalho de pesquisa serão utilizados exclusivamente para fins científicos e a sua identidade será preservada. O material será armazenado por cinco anos e após este prazo, será desprezado. Caso desejar, você poderá optar por não responder à alguma pergunta específica ou ao questionário sem nenhum prejuízo.

Como benefícios a curto prazo, você receberá um relatório com os resultados de todas as suas avaliações e resultados. Somando-se a isso, a sua participação será importante para o desenvolvimento de novos conhecimentos acerca deste assunto, contribuindo para o crescimento da ciência e oportunizando outros benefícios para a população.

Destaca-se ainda um importante valor social, uma vez que você será beneficiado pela oportunidade de realizar uma intervenção supervisionada por profissionais preparados, o que poderá melhorar seu quadro clínico-funcional. Isso pode contribuir para a melhora da sua qualidade de vida, encorajando assim, a população não engajada em nenhum tipo de atividade física a buscarem esta prática.

A sua participação ajudará ainda no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar você e outras pessoas no futuro.

Os seus registros serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas você não será identificado(a) por nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará no tratamento normal que você tem direito. Você não terá custo nem receberá por participar. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação com o pesquisador ou com a instituição.

Caso você tenha dúvidas ou solicite esclarecimentos, entrar em contato com os pesquisadores responsáveis Fabrizzio Martin Pelle Perez, telefone (54) 991654105, Patrícia Paula Bazzanello Henrique (54) 99127-7012 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo pelo telefone (54) 3316.8157.

Assinatura do participante da pesquisa:

Assinatura do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador auxiliar:

Data: __/__/____

Observação: O presente documento baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/12), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do paciente ou de seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

Apêndice B. Protocolo de Intervenção Cinesioterapêutica

PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO CINESIOTERAPÊUTICA COM EXERGAME

- Anteriormente a realização da intervenção cinesioterapêutica, foi realizada a conversa em relação a dúvidas referentes à intervenção e/ou sessão de tratamento. Posteriormente foi realizada a verificação da pressão arterial.

- O protocolo de intervenção cinesioterapêutica foi iniciado com aquecimento na bicicleta ergométrica durante 10 minutos. Após a etapa do aquecimento, os exercícios foram realizados na respectiva sequência:

Exercício 1 - Agachamento com halteres nas mãos, realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 2 - Abdução horizontal de ombro com cotovelo em extensão segurando a faixa elástica, com a participante sentada na bola suíça; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 3 - Abdução de quadril com faixa elástica ao redor dos membros inferiores; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 4 - Diagonais de Kabat (adaptadas), com a participante sentada na bola suíça; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 5 - Flexão plantar - Panturrilha com halteres nas mãos; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 6 - Adução horizontal de ombro com cotovelo em extensão segurando a faixa elástica, com a participante sentada na bola suíça; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 7 - Flexão de cotovelo – (Bíceps) com o uso de faixa elástica, com a participante sentada na bola suíça; realizados durante três séries de dez repetições;

Exercício 8 - Extensão de cotovelo – (Tríceps) com o uso de faixa elástica, com a participante sentada na bola suíça, realizados durante três séries de dez repetições;

- O protocolo de intervenção cinesioterapêutica foi finalizado com alongamentos para a coluna cervical nos grupos musculares extensores, flexores laterais direito e esquerdo; alongamento lateral e posterior de tronco, alongamento de isquiotibiais, quadríceps, iliopsoas e gastrocnêmio.

Todos os alongamentos foram mantidos durante uma série de trinta segundos para cada grupo muscular.

- Ao término da realização dos exercícios foi realizada a verificação da pressão arterial e posteriormente a liberação da participante.

Apêndice C. Autorização das Dependências da Universidade Regional
Integrada do Alto Uruguai e das Missões para pesquisa

Termo de Autorização da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões para Pesquisa e Uso de Dependências.

Eu Paulo Roberto Giollo, abaixo assinado, responsável pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões autorizo a realização do estudo Efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de exergame como potencial agente modulador de marcadores epigenéticos e desfechos clínico-funcionais em idosas, a ser conduzido pelos pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na instituição a qual represento. Autorizo a utilização das dependências (Salão de Cinesioterapia) da Clínica Escola de Fisioterapia – URICEPP para que os pesquisadores abaixo listados possam realizar as coletas de dados na avaliação e reavaliação, bem como as intervenções fisioterapêuticas. Não haverá utilização de equipamentos. Declaro ainda ter lido e concordar com o parecer ético emitido pelo CEP da instituição proponente, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12 e CNS 510/16. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição proponente no fornecimento de condições técnicas necessárias para a realização da pesquisa proposta.

Erechim, 22 de agosto de 2019

Lista Nominal de Pesquisadores:

Patrícia Paula Bazzanello Henrique

Fabrizio Martin Pelle Perez

Ana Carolina Bertoletti De Marchi

Viviane Rostirola Elsner

Apêndice D. Autorização da Clínica-Escola



Autorizo a realização do projeto de pesquisa “Efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de exergame como potencial agente modulador de marcadores epigenéticos e desfechos clínico-funcionais em idosas” pelos pesquisadores Patrícia Paula Bazzanello Henrique e Fabrizzio Martins Pelle Perez nas dependências da Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim, após a emissão do parecer de aprovação pelo CEP.

Sem mais.

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Janesca Mansur Guedes', is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive.

Janesca Mansur Guedes

Coordenadora do Curso de Fisioterapia

URI Campus Erechim

ANEXOS

Anexo A. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

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

Anexo B. Escala de Depressão Geriátrica

Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage – versão reduzida (GDS-15)

A Escala de Depressão Geriátrica em versão reduzida de Yesavage (GDS-15). Amplamente utilizada e validada como instrumento diagnóstico de depressão em pacientes idosos. É um teste para detecção de sintomas depressivos no idoso, com 15 perguntas negativas/afirmativas onde o resultado de 5 ou mais pontos diagnostica depressão, sendo que o escore igual ou maior que 11 caracteriza depressão grave.

1	Você está satisfeito com a sua vida?
2	Você deixou de lado muitos de suas atividades e interesses?
3	Você sente que sua vida está vazia?
4	Você sente-se aborrecido com freqüência?
5	Está você de bom humor na maioria das vezes?
6	Você teme que algo de ruim lhe aconteça?
7	Você se sente feliz na maioria das vezes?
8	Você se sente freqüentemente desamparado?
9	Você prefere permanecer em casa do que sair e fazer coisas novas?
10	Você sente que tem mais problemas de memória que antes?
11	Você pensa que é maravilhoso estar vivo?
12	Você se sente inútil?
13	Você se sente cheio de energia?
14	Você sente que sua situação é sem esperança?
15	Você pensa de que a maioria das pessoas estão melhores do que você?
Contagem máxima de GDS = 15	

Anexo C. Escala de Borg Modificada

ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouca intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Anexo D. Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de exergame como potencial agente modulador de marcadores epigenéticos e desfechos clínico-funcionais em idosas

Pesquisador: Patricia Paula Bazzanello Henrique

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17197019.1.0000.5342

Instituição Proponente: Universidade de Passo Fundo/Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.479.038

Apresentação do Projeto:

O envelhecimento é um processo inevitável, irreversível e naturalmente acompanhado por diversas alterações. Entre elas estão, a diminuição da força muscular, déficit de equilíbrio, alterações das funções cognitivas, desequilíbrio de marcadores epigenéticos, entre outros. Um programa de exercícios cinesioterapêuticos pode manter ou recuperar determinadas funções. A fisioterapia necessita cada vez mais desenvolver e/ou modernizar novas possibilidades tecnológicas de aprendizado. A reabilitação virtual através de exergames estão tornando-se mais uma opção nos programas de reabilitação fisioterapêutica. Os objetivos da respectiva pesquisa são, avaliar os efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de um exergame na melhora da força muscular, equilíbrio, cognição e na modulação de marcadores epigenéticos. O respectivo estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado. A amostra será constituída por 24 pacientes com idade superior a 55 anos. As participantes serão estratificadas em dois grupos, o grupo controle, o qual fará apenas o protocolo de intervenção cinesioterapêutica e o grupo intervenção que fará o protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de um exergame. A coleta de dados acontecerá em três momentos, pré-intervenção, intervenção e pósintervenção. As sessões serão organizadas duas vezes por semana, com duração de uma hora cada sessão, num período de 12 semanas, totalizando 24 sessões.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

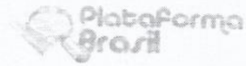
UF: RS,

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 3.479.038

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar os efeitos de um protocolo de intervenção cinesioterapêutica com o uso de um exergame sobre a modulação de marcadores epigenéticos periféricos em idosas.

Objetivos Secundários:

- Verificar o aumento da força muscular em membros superiores e membros inferiores pré e pós-intervenção com exercícios cinesioterapêuticos através do uso de exergame e através da terapia convencional.
- Verificar a melhora do equilíbrio pré e pós-intervenção com exercícios cinesioterapêuticos através do uso de exergame e através da terapia convencional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Conforme Resolução 466/12 CNS, a qual regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, este projeto apresenta risco moderado para o indivíduo, uma vez que prevê realização de exercício físico, aplicação de questionários e coleta sanguínea.

O exercício físico poderá causar cansaço e desconforto ao participante. Neste caso, ele será atendido, tratado e orientado por um profissional devidamente capacitado que esteja acompanhando o mesmo durante as atividades.

A coleta de sangue será realizada por uma profissional competente e treinada a qual utilizará luvas durante a coleta, além de seringas descartáveis e estéreis, o local de coleta será limpo e livre de contaminações. No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias. Estas poderão causar o aparecimento de hematoma temporário e, em alguns casos, pode haver a ocorrência de desmaio. Em ambos os casos, a participante será atendida e tratada por um profissional devidamente capacitado para resolução do problema no próprio local de coleta (médico) para estabelecer seu bem-estar físico.

Participar da pesquisa pode representar algum desconforto ainda ao responder aos questionários/escalas de avaliação que abordam questões relacionadas a saúde física e mental dos indivíduos. Esse desconforto, se existir, será relacionado à natureza das perguntas, que podem despertar no indivíduo reflexões sobre sua vida. Caso ocorra qualquer desconforto, todos os

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

UF: RS

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 3.479.038

cuidados e encaminhamentos serão tomados por parte dos pesquisadores deste projeto. Como estratégia para evitar qualquer desconforto, a aplicação dos mesmos será realizada em ambiente privado, sendo que todos os dados coletados durante o trabalho de pesquisa serão utilizados exclusivamente para fins científicos e a identidade do participante será preservada. O material será armazenado por cinco anos e após este prazo, será desprezado. Caso o voluntário desejar, poderá optar por não responder à alguma pergunta específica ou ao questionário.

BENEFÍCIOS:

Como benefícios a curto prazo, todos os participantes receberão um relatório com os resultados de todas as suas avaliações e resultados dos exames sanguíneos. Somando-se a isso, a sua participação será importante para o desenvolvimento de novos conhecimentos acerca deste assunto, contribuindo para o crescimento da ciência e oportunizando outros benefícios para a população. Destaca-se um importante valor social. Os indivíduos envolvidos serão beneficiados pela oportunidade de realizarem uma intervenção supervisionada por profissionais preparados, o que poderá melhorar seu quadro clínico-funcional. Somado a isso, a socialização, integração e troca de experiências dos indivíduos durante as sessões pode reverter à tendência ao isolamento. Todos esses aspectos podem contribuir para a melhora da sua qualidade de vida, equilíbrio e força muscular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

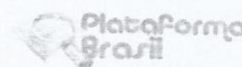
A população do estudo será composta por mulheres com idade superior a 55 anos, frequentadoras da Clínica Escola de Fisioterapia da Uri de Erechim - URICEPP, que atenderem aos critérios de inclusão e concordarem em participar da pesquisa por meio da Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A amostra será estratificada em dois grupos, sendo selecionados os pacientes pela ordem de concordância em participar do projeto, até que se atinja o número de pacientes estipulado e randomizada para um dos grupos – grupo intervenção ou grupo controle e será constituída por 24 pacientes, sendo um grupo intervenção (exercício cinesioterapêutico com o uso do exergame) composto por 12 participantes e um grupo controle (exercício cinesioterapêutico sem o uso do exergame) composto por 12 participantes. O n da amostra foi baseado em estudos que utilizaram metodologia semelhante, os quais avaliaram o efeito do exercício sobre marcadores epigenéticos, bem como o efeito da melhoria da mobilidade funcional induzida pela corrida nos idosos relacionadas aos marcadores epigenéticos. A coleta de dados acontecerá em três momentos: pré-intervenção, intervenção e pós- intervenção. Durante a

Endereço: BR 285- Km 292 Campus 1 - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



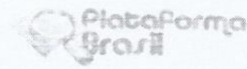
Continuação do Parecer: 3.479.038

pré intervenção serão aplicados os questionários para a avaliação na respectiva ordem: Avaliação da disfunção cognitiva através do protocolo Montreal Cognitive Assessment (MoCA); 2) O Equilíbrio será avaliado através do teste Time Up and Go (TUG); 3) Graduação da força muscular através da Dinamometria. Para a análise dos marcadores epigenéticos, serão realizadas coletas sanguíneas nos momentos pré e pós intervenção. Para a análise dos marcadores epigenéticos, serão realizadas coletas sanguíneas nos momentos pré e pós intervenção. O sangue será coletado na região antecubital, por um profissional devidamente qualificado e habilitado, bem como o local previamente preparado, higienizado e refrigerado para a realização do procedimento. Serão retirados 20mL de sangue através de punção venosa por meio de seringas e agulhas descartáveis. A agulha será descartada imediatamente em recipientes apropriados para materiais perfurocortantes, adotando todos os cuidados de biossegurança de acordo com a resolução 358/05 CONAMA. A randomização será estratificada para que os grupos de tratamento sejam similares, tendo em vista que o tamanho dos grupos será diminuto e as diferenças entre eles podem interferir de forma significativa nos resultados. Assim, os pacientes serão classificados segundo as características relevantes para a pesquisa e então randomizados para um dos grupos da pesquisa – GC ou GI. As sessões de intervenção para ambos os grupos serão organizadas duas vezes por semana, com duração de 1 hora cada, em um período de 12 semanas, totalizando 24 sessões. As participantes do GC e do GI não poderão estar realizando qualquer outro tipo de intervenção fisioterapêutica durante o período da aplicação desta pesquisa. O protocolo de cinesioterapia para ambos os grupos iniciará com aquecimento durante 10 minutos com uso de bicicleta ergométrica horizontal, os exercícios de fortalecimento serão compostos por 3 séries de 10 repetições para cada exercício, com intervalo de 1 minuto entre as séries. A sequência dos exercícios cinesioterapêuticos irá se basear no fortalecimento de quadríceps, isquiotibiais, glúteo médio, gastrocnêmio, deltoide, peitoral maior, bíceps realizados bilateralmente. Após a sequência dos exercícios de fortalecimento as participantes serão submetidas ao alongamento de coluna cervical, alongamento lateral e posterior de tronco, alongamento de isquiotibiais, quadríceps, íliopsoas e gastrocnêmio, realizados durante uma série de 30 segundos. Haverá uma tolerância de apenas duas faltas por participante com justificativa, podendo ser recuperada durante a semana. Na pós intervenção as pacientes serão reavaliadas com os mesmos protocolos utilizados na pré intervenção.

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 3.479.038

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os direitos fundamentais dos participantes foram garantidos no projeto e no TCLE. O protocolo foi instruído e apresentado de maneira completa e adequada. Os compromissos do pesquisador e das instituições estavam presentes. O projeto foi considerado claro em seus aspectos científicos, metodológicos e éticos.

Recomendações:

Após o término da pesquisa, o CEP UPF solicita: a) A devolução dos resultados do estudo aos sujeitos da pesquisa ou a instituição que forneceu os dados; b) Enviar o relatório final da pesquisa, pela plataforma, utilizando a opção, no final da página, "Enviar Notificação" + relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma como foi proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1394034.pdf	10/07/2019 16:17:43		Aceito
Outros	declaracaopesquisa.pdf	10/07/2019 16:16:52	Patrícia Paula Bazzanello Henrique	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoclinica.pdf	10/07/2019 16:15:28	Patrícia Paula Bazzanello Henrique	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoomite.pdf	10/07/2019 16:13:18	Patrícia Paula Bazzanello Henrique	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	10/07/2019 14:16:46	Patrícia Paula Bazzanello Henrique	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoconsentimento.docx	09/07/2019 21:04:48	Patrícia Paula Bazzanello Henrique	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar

Bairro: São José

CEP: 99.052-900

UF: RS

Município: PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer 3.479.038

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PASSO FUNDO, 31 de Julho de 2019

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador(a))

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo/Reitoria 4 andar
Bairro: São José CEP: 99.052-900
UF: RS Município: PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

Anexo E. Certificado de Registro de Programa de Computador

IPI
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: BR512021001373-5

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 04/01/2021, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: Físio Virtual

Data de criação: 04/01/2021

Titular(es): FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Autor(es): ANA CAROLINA BERTOLETTI DE MARCHI; OSVALDO HENRIQUE CEMIN BECKER; FABRÍZZIO MARTIN PELLE PEREZ; PATRICIA PAULA BAZZANELLO HENRIQUE

Linguagem: C#, OUTROS

Campo de aplicação: SD-06

Tipo de programa: ET-02

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

985e06c1a1a294dd3f925b8e9ea0eebd3c50f04808d91afd5b73765b16cf794ce428560a244ddc39a8c28e969715a763c79d87bb47eddb3948a0309e3f5351d2a

Expedido em: 29/06/2021

Aprovado por:
Carlos Alexandre Fernandes Silva
Chefe da DIPTO



UPF

UNIVERSIDADE
DE PASSO FUNDO

UPF Campus I - BR 285, São José
Passo Fundo - RS - CEP: 99052-900
(54) 3316 7000 - www.upf.br