
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(ÁREA: ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE)

EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO NO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF), FUNÇÕES COGNITIVAS E FUNCIONALIDADE MOTORA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

THAYS MARTINS VITAL

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Motricidade.

RIO CLARO

MAIO – 2015

THAYS MARTINS VITAL

EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO NO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF), FUNÇÕES COGNITIVAS E FUNCIONALIDADE MOTORA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

ORIENTADORA: Profa. Dra. RUTH FERREIRA SANTOS-GALDURÓZ

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Motricidade.

RIO CLARO

MAIO – 2015

796.19 Vital, Thays Martins
V836e Efeitos do treinamento aeróbio no fator de crescimento
endotelial vascular (VEGF), funções cognitivas e
funcionalidade motora na Doença de Alzheimer / Thays
Martins Vital. - Rio Claro, 2015
149 f. : il., figs., gráfs., tabs., fots.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências de Rio Claro
Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduroz

1. Educação física. 2. Exercício físico. 3. Biomarcadores.
4. Idosos. I. Título.

Dedico este trabalho ao meu noivo Eduardo, obrigada por todo amor, compreensão e companheirismo. À minha família e também a todos os idosos e cuidadores que convivi durante todos esses anos!

Minha eterna gratidão a cada um de vocês!

AGRADECIMENTOS

Nando Reis (Dessa vez):

*“... É bom olhar pra trás, E admirar a vida que soubemos fazer,
É bom olhar pra frente, é bom, nunca é igual,
Olhar, beijar e ouvir cantar um novo dia nascendo,
É bom e é tão diferente...”*

Gratidão esta é a palavra que define meu sentimento neste ciclo que se encerra e assim gostaria de agradecer a todos que de alguma forma participaram desta etapa muito importante na minha vida.

Inicialmente gostaria de agradecer a Deus e a Meishu Sama pelas permissões, proteções, purificações, graças e bênçãos recebidas para que eu pudesse trilhar este caminho e concluir este sonho, desejo cumprir com amor e dedicação a missão que me foi confiada.

Ao meu noivo Eduardo, obrigada por todo carinho, amor, respeito, paciência, companheirismo e principalmente por entender a minha ausência durante esses anos. Você me ensina a ver o mundo de uma forma diferente, com você tenho me tornado uma pessoa melhor. Obrigada por tudo e mais ainda, obrigada por acreditar no AMOR. AMO VOCÊ!

Agradeço a minha família, meus pais José Osmar e Ozirlene e ao meu irmão José Guilherme, pelo amor, orações, respeito, educação e carinho. Vocês são minha estrutura, meu exemplo de união, honestidade e dedicação. Obrigada por sempre me apoiarem, por acreditarem em mim e por voarem ao meu lado. A distância em quilômetros que nos separa há 10 anos, ao mesmo tempo nos aproxima e faz com que estejamos cada vez mais unidos e presentes na vida um do outro e que possamos permanecer unidos assim para sempre. Agradeço a Deus todos os dias pela permissão de nascer nesta família. AMO VOCÊS.

A todos os meus familiares (vô, vó, tios, tias, primos, cunhada), agradeço por estarem sempre do meu lado e por entenderem a minha ausência. Obrigada pelas orações, pela preocupação e pelas boas energias enviadas sempre.

Durante o doutorado ganhei uma família muito especial: Família Moraes da Silva, obrigada por me receberem tão bem e pelas orações. Agradeço a Deus sempre pela permissão de ter encontrado vocês.

A minha orientadora e amiga Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, pela oportunidade e confiança, durante todo este tempo. Obrigada por sempre estar atenta e disponível para tudo o que precisamos. Todo o conhecimento adquirido durante esses

anos seja na vida profissional ou pessoal levarei para sempre comigo! Obrigada pela sua amizade, carinho e dedicação.

Ao amigo Prof. Dr. Sebastião Gobbi, que abriu as portas do seu laboratório em 2008, para aquela mineira ainda desconfiada e assustada com tantas mudanças. Muito obrigada por toda a confiança depositada em mim e no meu trabalho e pelos ensinamentos que levarei para sempre em minha vida. Não tenho dúvidas de que o LAFE foi e sempre será uma inspiração para todos nós.

A minha amiga e irmã Flavinha, obrigada por ser a grande incentivadora para que tudo isso acontecesse, você que em 2008 me recebeu e me acolheu tão bem e que sempre esteve ao meu lado durante toda essa jornada. Obrigada por dividir comigo momentos de alegria, tristeza, felicidade, risadas e choros, mas sempre estávamos ali segurando uma na mão da outra e não deixando a peteca cair... Aprendo muito com você e tenho certeza que ter a permissão de dividirmos este trabalho durante anos, tornou a caminhada mais leve e feliz.

Agradeço a minha amiga e irmã, a pessoa que mais me perturba neste mundo, rrsrs, Angelica, você que esteve sempre tão presente durante toda esta fase, obrigada por toda a parceria, amizade, conversas, carinho, risadas e choros. Tenho que agradecer sempre a Deus por ele permitir que eu te encontrasse e dividisse tantos momentos com você. Juntas tenho certeza que conseguimos trilhar esse caminho de uma forma mais suave e mais alegre, afinal de contas estávamos ali sempre grudadas dando apoio uma para outra. Muita gratidão japonesa!!!

Agradeço as minhas amigas e irmãs Iane e Jessica que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos, passamos por tantas coisas juntas né. Tenho certeza que dividir tantos momentos com vocês tornaram os meus dias muito mais felizes. Obrigada por serem sempre tão atenciosas, cuidadosas e amáveis. Eu agradeço a Deus sempre, por colocar pessoas tão incríveis no meu caminho e fazer com que o mesmo se torne leve e feliz.

Ao Prof. Dr. José Luiz Riani Costa, pela confiança em mim depositada e por todos os ensinamentos compartilhados durante este período.

A Prof. Dra Geni de Araújo Costa, grande incentivadora para que eu seguisse nesta área de envelhecimento, obrigada por acreditar em mim desde o primeiro ano de faculdade!

Aos professores que durante toda esta jornada auxiliaram no desenvolvimento e discussão deste projeto e também aos professores que participaram do exame de qualificação (Prof. Dr. Sebastião Gobbi e Prof. Dra. Marcia Regina Cominetti), compartilhando seus conhecimentos.

Agradeço a Prof. Dra. Rosana Camarini e ao André Rueda do Laboratório de Neuroquímica e Farmacologia Comportamental do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP) pela colaboração e dedicação no desenvolvimento deste projeto. Obrigada por sempre nos receberem tão bem.

Aos avaliadores deste projeto: Franciel, Marcelo, Larissa, Grazi, Carlinha, Jessica e Gilson. Muito obrigada pelo empenho e carinho de vocês com este trabalho.

Aos amigos do LAFE, obrigada por compartilhar tantos momentos felizes!!! A convivência diária em um laboratório unido e coeso torna o caminho mais feliz. Agradeço pela troca de experiências, pelo carinho, pelas festas, viagens, congressos, tudo isso torna os nossos laços mais estreitos e enriquecem nosso trabalho. Tenho orgulho de dizer que já fui e sempre serei LAFEANA!

Ao Laboratório de Fisiologia Experimental, Profa. Dra. Eliete e Clarice, ao Núcleo de Atividade Física, Esporte e Saúde (NAFES), Prof. Dr. Eduardo Kokubun e integrantes, por ceder instrumentos e espaço físico necessário para o desenvolvimento deste estudo.

As minhas amigas de apartamento, Gabi e Gi, obrigada pelo carinho, respeito e dedicação na convivência diária. Para nós que estamos sempre tão distantes da família, poder dividir o lar com pessoas tão especiais é uma verdadeira dádiva de Deus.

Aos meus amigos de Bambuí, de Minas, da faculdade, da igreja, vocês são muito importantes na minha vida!!! Obrigada por dividirem momentos maravilhosos comigo e por permitirem a minha evolução!

Às irmãs e irmãos da Unesp e da UFABC, agradeço por todo conhecimento compartilhado em nossos encontros e reuniões. E também por todo o carinho, respeito e amizade durante este período.

Agradeço a todos os funcionários do Departamento de Educação Física e do Instituto de Biociências, em especial a Rose e a Ivana, que sempre nos receberam tão bem e estão sempre disponíveis para ajudar no que for preciso.

Aos idosos e cuidadores que participaram deste estudo, sem vocês nada disso seria possível. Muito obrigada por confiarem no meu trabalho e por permitirem que eu aprendesse tanto com vocês. Vocês são minha inspiração e motivação para que eu continue trilhando este caminho. Muita gratidão!!!

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo número: 2012/21286-7) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido a este estudo.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Recentemente tem sido apontado na literatura que fatores de crescimento poderiam estar relacionados aos benefícios do exercício físico na saúde mental de idosos com doença de Alzheimer (DA). Dentre estes fatores, destacaremos neste estudo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenha um importante papel nos processos de neurogênese e angiogênese. O presente estudo foi dividido em cinco capítulos, o primeiro apresentou a Introdução, objetivos, delineamento do estudo e revisão da literatura. O segundo capítulo consistiu em um artigo de revisão que teve como objetivo conduzir uma revisão sistemática de estudos que verificaram os efeitos do exercício físico no VEGF em idosos. Já o capítulo 3 versou em um estudo exploratório e teve como objetivo comparar as concentrações plasmáticas de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos preservados cognitivamente e idosos com DA. Outro objetivo deste estudo foi verificar e comparar o efeito agudo de uma sessão de exercício aeróbio nos níveis plasmáticos de VEGF de ambas as populações. Participaram deste estudo, 40 idosos preservados cognitivamente e 40 idosos no estágio leve da DA. Os idosos de ambos os grupos realizaram um protocolo de avaliações que consistia em testes cognitivos e motores, coleta sanguínea para obtenção dos níveis plasmáticos de VEGF e das variáveis metabólicas (hemograma, colesterol total e frações, triglicérides e glicemia) e realização de um teste incremental. O teste *t* independente apontou que os grupos foram diferentes no momento inicial para as seguintes variáveis: nível de atividade física, glicemia e plaquetas. Os testes estatísticos verificaram que idosos com DA apresentam menores concentrações de VEGF, antes e após o teste incremental, quando comparados ao grupo de idosos preservados cognitivamente. O grupo de idosos com DA, apresentou também uma pior funcionalidade motora. No entanto, foi verificado que uma sessão de exercício aeróbio não aumenta significativamente as concentrações de VEGF em ambos os grupos. O capítulo 4 é um estudo longitudinal e teve como objetivo verificar os efeitos do treinamento aeróbio nos níveis plasmáticos de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da DA e identificar possíveis relações entre estas variáveis. Para tanto participaram deste estudo 34 idosos no estágio leve da DA, que foram divididos em dois grupos. O Grupo Treinamento foi composto por 18 idosos que realizaram um protocolo de treinamento aeróbio de intensidade moderada, três vezes na semana, com duração de 25 a 40 minutos, durante 12 semanas. O Grupo Controle foi composto por 16 idosos que mantiveram sua rotina. Ambos os grupos realizaram o mesmo protocolo de avaliação descrito na parte 1, nos momentos pré e após doze semanas. O tratamento estatístico aplicado demonstrou que doze semanas de treinamento aeróbio não altera as concentrações de VEGF. Foi verificado ainda que o grupo treinamento melhorou a memória imediata, aumentou o tempo e a inclinação do teste incremental e reduziu a frequência cardíaca, após doze semanas. Além disso, foram verificadas associações entre os níveis de VEGF e funções executivas, frequência cardíaca e plaquetas. E por último o capítulo 5 demonstrou as considerações gerais do estudo.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Alzheimer, exercício físico, funções cognitivas, funcionalidade motora, VEGF, biomarcadores, idosos.

ABSTRACT

Recently it has been suggested in the literature that trophic factors could be related to the benefits of physical exercise on mental health of elderly with Alzheimer's disease (AD). Among this factor, in this study, the vascular endothelial growth factor will be highlighted, which makes an important role in neurogenesis and angiogenesis process. This study was divided in five chapters. The first presented the introduction, objectives, study design and review of the literature. The second chapter consisted of a review article aimed to conduct a systematic review of studies that found the effects of exercise on VEGF in the elderly. Already chapter three consisted of an exploratory study and the aim was to compare the plasma concentrations of VEGF, cognitive functions and motor functionality of cognitively preserved elderly and with AD. Another aim of this study was to determine and compare the acute effect of an aerobic exercise session in plasma levels of VEGF both populations. This study was composed of 40 cognitively preserved elderly and 40 elderly in the mild stage of AD. Elderly of both groups performed a protocol assessments consisting of cognitive and motors tests, blood collection to obtain plasma levels of VEGF and metabolic variables (hemogram, total cholesterol and fractions, triglycerides and glucose) and an incremental test. The independent t test showed that the groups were different at baseline for the following variables: level of physical activity, blood glucose and platelets. The statistical testes showed that AD patients have lower VEGF concentrations before and after the incremental test, when compared to the group of cognitively preserved elderly. The group of elderly with AD also has a worse motor functionality. However, an aerobic exercise session does not increase significantly the VEGF levels in both groups. The chapter 4 is a longitudinal study and the aim was to verify the effects of aerobic training in plasma levels of VEGF, cognitive functions and motor functionality in elderly with AD and identify possible relationships between these variables. Therefore in this study participated 34 elderly in the mild stage of AD, which were divided into two groups. The Training Group consisted of 18 elderly who performed an aerobic training protocol of moderate intensity, three times a week, lasting 25-40 minutes for 12 weeks. The Control Group was composed for 16 elderly in the mild stage of AD who maintained your routine. Both groups performed the same evaluation protocol described in Part 1, in the pre and post moments. The applied statistical analysis showed that twelve weeks of training does not alter the VEGF concentrations. It was also found that the training group improved immediate memory, increased the time and the inclination of the incremental test and reduced heart rate after twelve weeks. In addition, associations were found between VEGF levels and executive functions, heart rate and platelets. Finally Chapter 5 showed the general considerations of the study.

KEY-WORDS: Alzheimer's disease, physical exercise, cognitive functions, motor functionality, VEGF, biomarker, older adults.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Delineamento do estudo.....	19
Figura 1.2. Vias de sinalização ativadas pelo VEGFR-2. (Adaptado de RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009).....	21
Figura 3.1. Fluxograma do recrutamento e seleção dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente.....	47
Figura 3.2. Teste incremental e os procedimentos de coleta realizados durante o teste: a) familiarização na esteira; b) coleta do sangue para análise do lactato; c) coleta de material sanguíneo para mensuração do VEGF; d) aferição da pressão e verificação da frequência cardíaca.....	54
Figura 3.3. Média e desvio padrão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) antes e após a realização do teste incremental nos idosos com DA e idosos preservados cognitivamente (controle).....	58
Figura 3.4. Delta do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no teste incremental de idosos com DA e idosos preservados cognitivamente (controle).....	59
Figura 4.1. Fluxograma do recrutamento e seleção dos idosos com DA.....	74
Figura 4.2. Ponto de inflexão da curva, para determinação do limiar de lactato de um idoso com DA.....	81
Figura 4.3. Evolução da sobrecarga durante o treinamento.....	82
Figura 4.4. Ilustração do treinamento realizado em esteira ergométrica durante doze semanas.....	83
Figura 4.5. Concentrações plasmáticas do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no momento inicial (repouso) e após sessão aeróbia aguda (pós), antes de 12 semanas de experimento (A) e depois de 12 semanas de experimento (B), do grupo controle e do grupo treinamento.....	87
Figura 4.6. Delta dos níveis plasmáticos de VEGF do grupo controle e do grupo treinamento, expresso como a diferença entre níveis de VEGF pós menos os níveis de VEGF em repouso (Δ VEGF) no momento inicial e após 12 semanas de experimento.....	87
Figura 4.7. Comportamento da frequência cardíaca durante os diferentes volumes do treinamento aeróbio (25, 30, 35 e 40 minutos).....	92
Figura 4.8. Relação no momento pós-experimento entre os níveis plasmáticos de VEGF e o	

Teste do Desenho do Relógio (TDR) (A); entre os níveis plasmáticos de VEGF e frequência cardíaca (B); entre os níveis plasmáticos de VEGF e concentrações de plaquetas (C).....	93
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Médias, desvios-padrão das variáveis de caracterização da amostra: idade, escolaridade, tempo de doença, sexo, perfil cognitivo global, sintomas depressivos, nível de atividade física e variáveis metabólicas dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.....	56
Tabela 3.2. Percentual de patologias auto relatadas no grupo dos idosos preservados cognitivamente e no grupo de idosos com DA.....	57
Tabela 3.3. Médias e desvios-padrão das variáveis que avaliam as funções cognitivas dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.....	60
Tabela 3.4. Médias e desvios-padrão das variáveis que avaliam a funcionalidade motora dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.....	61
Tabela 3.5. Médias e desvios-padrão das variáveis relacionadas ao teste incremental dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.....	62
Tabela 4.1. Médias, desvios-padrão das variáveis de caracterização da amostra: idade, escolaridade, tempo de doença, perfil cognitivo global, sintomas depressivos, nível de atividade física e variáveis metabólicas do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, no momento inicial.....	85
Tabela 4.2. Comparação das variáveis cognitivas do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.....	88
Tabela 4.3. Comparação das variáveis da funcionalidade motora do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.....	89
Tabela 4.4. Comparação das variáveis relacionadas ao teste incremental do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.....	91

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	14
Introdução, objetivos, delineamento do estudo e revisão de literatura	
1.1. INTRODUÇÃO.....	15
1.2. OBJETIVOS E DELINEAMENTO DA TESE.....	18
1.3. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
1.3.1. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).....	20
1.3.2. Doença de Alzheimer e VEGF.....	25
1.3.3. Doença de Alzheimer, Funções Cognitivas e Funcionalidade Motora.....	27
1.3.4. Exercício físico, mecanismos neurobiológicos e VEGF.....	28
1.3.5. Exercício físico, funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer	32
CAPÍTULO 2.....	34
Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review	
CAPÍTULO 3.....	41
Exercício físico aeróbio agudo, VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer	
3.1. INTRODUÇÃO.....	42
3.2. MÉTODOS.....	44
3.3. RESULTADOS.....	55
3.4. DISCUSSÃO.....	62
4.5. CONCLUSÃO.....	68
CAPÍTULO 4.....	69
Efeito do treinamento aeróbio no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer	
4.1. INTRODUÇÃO.....	70
4.2. MÉTODOS.....	71
4.3. RESULTADOS.....	84
4.4. DISCUSSÃO.....	93
4.5. CONCLUSÃO	100
CAPÍTULO 5.....	101
Considerações Gerais e Conclusões	
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	102
5.2. CONCLUSÕES.....	104
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
ANEXOS.....	120
APÊNDICES.....	124

CAPÍTULO 1

**INTRODUÇÃO, OBJETIVOS,
DELINEAMENTO DO ESTUDO E REVISÃO DA LITERATURA**

1. 1. INTRODUÇÃO

A *Alzheimer's Disease International* (2013) estima que no ano de 2050, o mundo terá aproximadamente 277 milhões de idosos com algum tipo de dependência, sendo que metade destes poderá apresentar demência ou transtorno cognitivo. Dentre os tipos de demência, a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum, sendo responsável por 60% a 80% dos casos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012).

A DA é caracterizada por dois marcadores clássicos que são o acúmulo das placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares (BRAAK et al., 1999; BRAAK; BRAAK, 1996). Os idosos com DA apresentam uma redução na disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina, que é produzido pelo núcleo Basal de Meynert, sendo um dos principais responsáveis pelo processamento cognitivo (MACHADO, 2000; AULD et al., 2002; FORLENZA, 2005).

Por outro lado, nos últimos anos, algumas evidências apontam que o acúmulo da proteína beta-amilóide não seria a causa da DA e sim a consequência do processo degenerativo (DRACHMAN, 2014). Alguns estudos realizados com medicamentos que removeram a proteína beta-amilóide no encéfalo de idosos com DA, verificaram que após esta remoção, não foram observadas melhoras do funcionamento cognitivo (RINNE et al, 2010; NICOLL et al, 2003).

Confluyente a esta nova teoria, um estudo de revisão publicado recentemente, verificou que a DA acometeria encéfalos mais vulneráveis, ou seja, aqueles encéfalos que apresentariam alterações, além das mudanças características do processo de envelhecimento, sendo que esta vulnerabilidade poderia ser potencializada pela diminuição do funcionamento microvascular do encéfalo (DRACHMAN, 2014). Estes autores propõem também que a atrofia neural poderia ser provocada pela redução do fluxo sanguíneo cerebral e consequente redução de oxigênio, diminuição na disponibilidade de fatores de crescimento relacionados ao endotélio e também diminuição da função da microvasculatura cerebral, reforçando assim que fatores angiogênicos poderiam estar relacionados à neuropatologia da DA (DRACHMAN, 2014; NATION et al., 2011). Todas essas alterações resultariam em uma atrofia cerebral, provocando a morte neuronal, que contribui para o aparecimento das alterações cognitivas, comportamentais e funcionais desta doença (BRAAK et al., 1999; LANARI et al., 2006).

Dentro desta perspectiva de que fatores angiogênicos estariam relacionados à neuropatologia da DA, alguns estudos têm apontado que os fatores de crescimento tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), poderiam ter suas concentrações alteradas nesta população (KIM; KIM, 2012; CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013).

Os efeitos do VEGF atrelados à angiogênese são: proliferação, ativação e migração de células endoteliais. Além disso, este fator de crescimento exerce um importante papel na neurogênese, por meio da estimulação de células endoteliais, que promoveriam a proliferação de células neurais (PRIOR et al. 2003; RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Este mecanismo destaca que os sistemas vascular e neural poderiam estar interligados, e que o VEGF poderia ser o principal mediador entre estes sistemas, fazendo com que ocorra a formação de novas células neurais e endoteliais (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009).

A prática regular e sistematizada de exercício físico pode promover uma série de ações no nosso organismo, como as inúmeras cascatas de reações moleculares, que resultariam em diversos benefícios, tais como a angiogênese, neurogênese e sinaptogênese. Estas alterações neurobiológicas poderiam promover benefícios em níveis centrais e periféricos, e conseqüentemente ocasionar uma melhora das funções cognitivas e da funcionalidade motora (ARCHER, 2011; LISTA; SORRENTINO, 2009; DESLANDES et al. 2009; COTMAN et al., 2007; COLCOMBE et al., 2004).

Em relação à população com DA, já está bem evidenciado na literatura que o exercício físico promove melhora ou manutenção dos diferentes sintomas desta doença, tais como os cognitivos, motores, comportamentais, funcionais e metabólicos (COELHO et al., 2013; HERNANDEZ et al., 2010; VITAL et al., 2010; LAUTENSCHLAGER et al. 2008; COELHO et al., 2009; ROLLAND et al., 2007; HEYN; ABREU; OTTENBACHER, 2004).

Alguns estudos realizados com protocolos de exercício aeróbio verificaram melhora das funções cognitivas em idosos com DA. É importante destacar que a maioria destes estudos realizaram protocolos de caminhada (ARCOVERDE et al, 2014; VENTURELLI, SCARSINI; SCHENA, 2011; WINCHESTER et al., 2011; ROLLAND et al., 2000).

Em relação à funcionalidade motora os estudos com protocolos aeróbios são escassos (ARCOVERDE et al., 2014), pois a maioria das intervenções foram realizadas com exercícios generalizados, que proporcionaram melhora de diferentes componentes

da capacidade funcional (GARUFFI et al., 2013; PEDROSO et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2010; SANTANA-ROSA et al., 2008).

Em um estudo de revisão realizado por Vital et al. (2014) foi verificado que não existe um consenso em relação aos efeitos do exercício físico agudo ou crônico nas concentrações de VEGF em idosos. Estes autores apontam também que não foi encontrado nenhum estudo que verificasse o efeito do exercício físico nas concentrações deste fator em idosos com DA. Além disso, os estudos, em sua maioria, foram realizados com idosos que tinham algum tipo de patologia cardiovascular, o que dificulta a extrapolação dos dados referentes aos níveis de VEGF para outras populações.

A relação entre VEGF e cognição tem sido apontada em alguns experimentos em modelo animal, nos quais foram verificados que animais que aumentaram a expressão de VEGF, tiveram também um melhor desempenho cognitivo (LICHT et al., 2011; CAO et al., 2004).

Diante do exposto e com o objetivo de aprofundar o conhecimento em relação aos mecanismos envolvidos nos benefícios do exercício físico para esta população, é necessário investigar os efeitos do exercício aeróbio nas variáveis cognitivas, motoras e nas concentrações de VEGF em idosos com DA.

Além disso, não podemos deixar de reforçar que a DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva e buscar formas de identificar as alterações características desta doença pode representar uma possibilidade de atenuação dos sintomas, podendo ainda ser encontradas novas intervenções/terapias para o tratamento desta população. Do mesmo modo, investigar quais seriam os mecanismos envolvidos neste processo, tais como o papel do VEGF, é essencial para o entendimento de qual seria a atuação do exercício físico nesta patologia.

Ainda, é esperado que este tipo de trabalho possa contribuir para o desenvolvimento de novas políticas públicas que auxiliem tanto no tratamento quanto na prevenção da DA e que sirva também como base para o desenvolvimento de estratégias nos diferentes campos de atuação da área da saúde, contribuindo assim para uma melhor qualidade de vida de todos os envolvidos na DA.

1.2. OBJETIVOS E DELINEAMENTO DA TESE

O objetivo geral deste estudo foi analisar os efeitos do exercício aeróbio nas concentrações plasmáticas de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos no estágio leve da doença de Alzheimer.

Com o intuito de responder a esses objetivos foram produzidos 3 artigos, apresentados nos capítulos 2, 3, 4. Nestes três artigos estão descritos os procedimentos realizados com a finalidade de responder aos seguintes objetivos:

Capítulo 2. Realizar uma revisão sistemática da literatura dos artigos que investigaram os efeitos do exercício físico nas concentrações de VEGF em idosos.

Capítulo 3. Analisar as concentrações plasmáticas de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos preservados cognitivamente e em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer e ainda verificar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio nas concentrações plasmáticas de VEGF em ambos os grupos.

Capítulo 4. Verificar os efeitos do treinamento aeróbio nos níveis plasmáticos do VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer e ainda verificar possíveis relações entre níveis plasmáticos de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer após doze semanas de um programa de treinamento aeróbio. A Figura 1 demonstra o delineamento dos capítulos 3 e 4.

No **capítulo 5** são apresentadas as considerações gerais e conclusões finais baseadas nos resultados encontrados em cada capítulo do estudo.

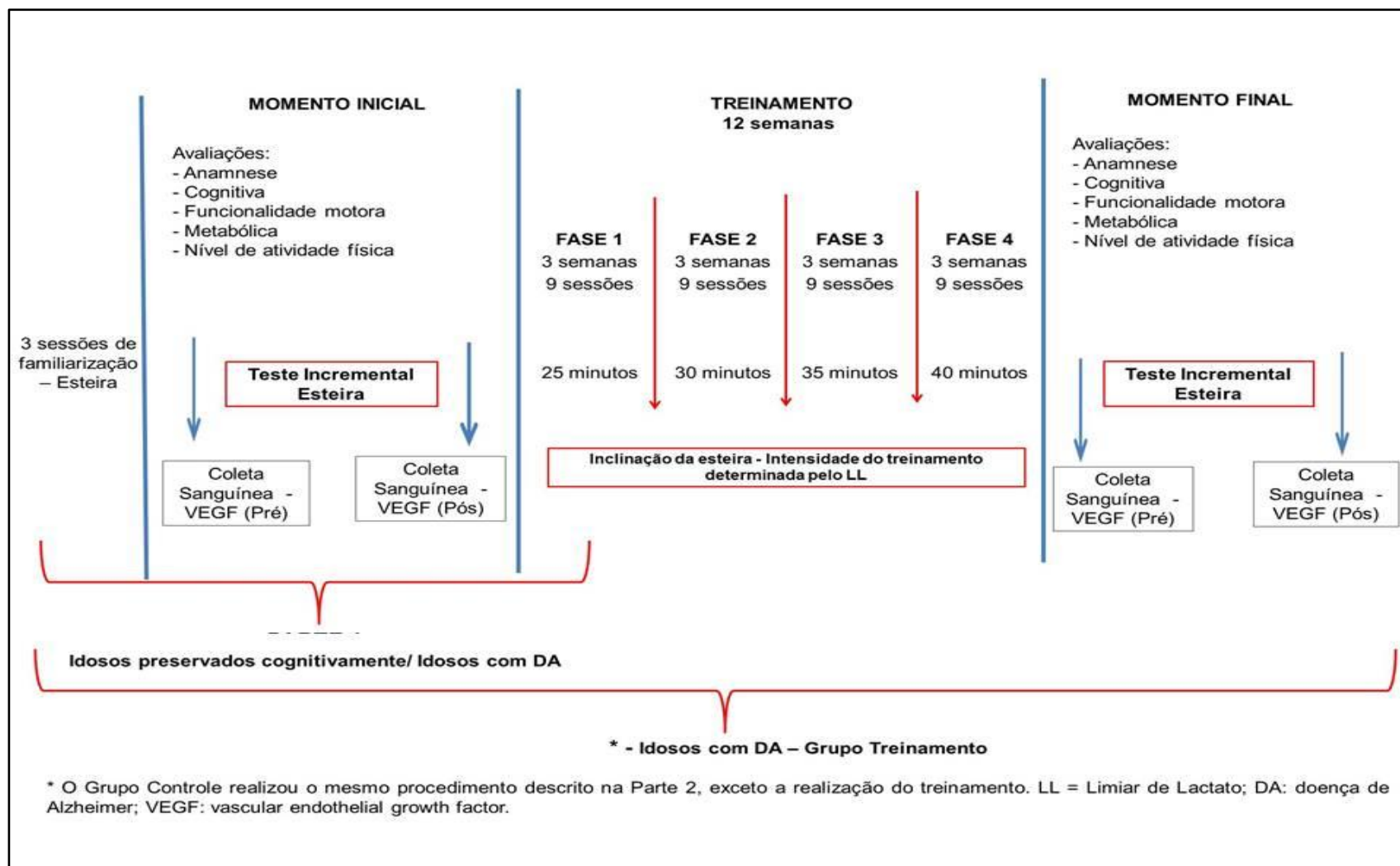


Figura 1.1. Delineamento do estudo.

1.3. REVISÃO DE LITERATURA

1.3.1. Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

O *vascular endothelial growth factor* (VEGF), ou fator de crescimento endotelial vascular é uma glicoproteína dimérica, considerado como fator de crescimento, produzido principalmente por células endoteliais. Além disso, o VEGF pode ser expresso pelos músculos liso e esquelético, pelo tecido endotelial, pelas plaquetas e também pelos astrócitos e neurônios (SENGER et al., 1983; KRAUS et al., 2004; GAVIN et al., 2004; PRIOR et al. 2003; OGHUNSHOLA et al., 2002; ACKER; BECK; PLATE, 2001).

O VEGF existe em diferentes isoformas, sendo que entre estas o número de aminoácidos que as compõem pode variar. Já foram identificadas as seguintes isoformas: 145, 165, 183, 189 e 206 (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). A isoforma 165 é a mais comum (MATEO et al., 2007).

Além disso, existem outros membros da família VEGF, tais como VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e o *placental growth factor* (PlGF), que também possuem um papel importante na angiogênese e na neurogênese. Os membros da família VEGF podem se ligar a três receptores de tirosina quinase tais como, VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, além das neuropilinas, NRP1 e NRP2, que também atuam como receptores, sendo que cada um destes receptores apresenta suas características e afinidades (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009).

A isoforma 165 que será investigada neste estudo se liga aos receptores VEGFR-1, VEGFR-2 (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Este último receptor desempenha papéis importantes nos processos de angiogênese e neurogênese (proliferação, migração e sobrevivência) (CAO et al., 2004; JIN et al., 2002). O VEGFR-2 apresenta uma atividade de tirosina quinase muito forte (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Já o VEGFR-1 apresenta uma atividade de tirosina quinase considerada pobre e não é necessário para o funcionamento das células endoteliais, além disso, suas funções ainda não estão totalmente esclarecidas (KOCH; CLAEISSON-WELCH, 2012). Diante disso, daremos uma maior ênfase às vias de sinalização da ligação entre VEGF e seu receptor VEGFR-2

A ação do VEGF se inicia através da ligação deste aos seus receptores de tirosina quinase, neste caso o VEGFR-2, o qual promoveria uma série de ações interligadas, denominada de cascata de sinalização. O VEGF se liga aos domínios 2 e 3 de seu receptor, o que promove uma dimerização, permitindo assim a trans/ autofosforilação de

resíduos de tirosina na porção intracelular do receptor. Os principais resíduos de fosforilação da tirosina são Y951, Y1054, Y1059, Y1175 e Y1214. As tirosinas fosforiladas servirão como locais de ligação para outras proteínas pertencentes a vias de sinalização intracelular que mediarão ações como proliferação, sobrevivência e migração de células endoteliais e neurais. A fosforilação do resíduo Y1175 permite a ativação de duas vias: a primeira pela fosfolipase C (PLC γ) que ativa a via *protein kinase C* (PKC) que promove a proliferação celular; já quando a fosforilação deste resíduo ativa a via *phosphatidylinositol 3-Kinase* (PI3K)/AKT ocorre a sobrevivência celular. Quando os resíduos Y951 e Y1214 são fosforilados ocorre a ativação das *Src* quinases e a *T-cell specific adaptor* que promovem a migração celular. Além destas vias, para que ocorra a migração de células neurais a via PI3K/AKT também podem ser ativada. Todas essas vias citadas anteriormente são estimuladas para que ocorra a formação de novas células endoteliais e neurais. É importante destacar que as vias ligadas às células endoteliais estão mais esclarecidas do que as vias que estimulam a produção de novas células neurais (Figura 1.2) (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; KOCH; CLAEISSON-WELCH, 2012; CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013).

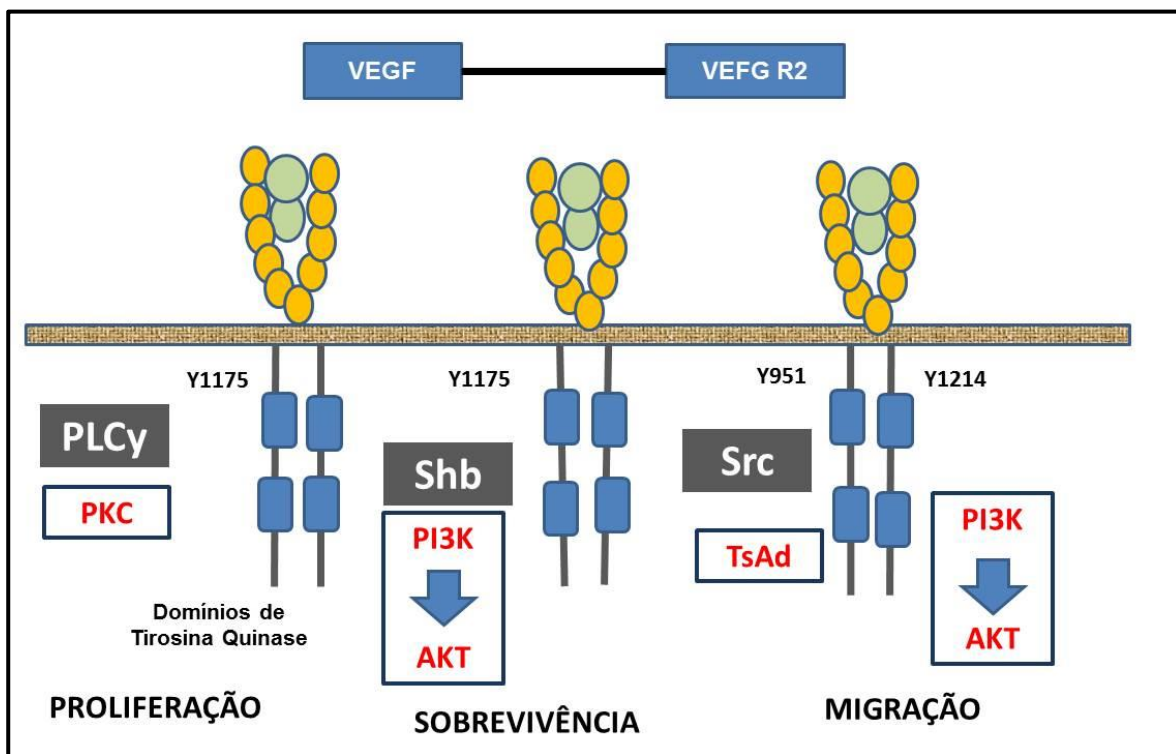


Figura 1.2. Vias de sinalização ativadas pelo VEGFR-2. (Adaptado de RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009)

O VEGF pode ser considerado uma angioneurina, por desempenhar papéis importantes no funcionamento de células neurais e endoteliais (ZACCHIGNA et al., 2008). O papel do VEGF em relação a seus efeitos na angiogênese está muito bem consolidado na literatura. A angiogênese consiste em um processo com muitas etapas, caracterizados pelas seguintes alterações: aumento no diâmetro dos vasos, aumento no número e na densidade de capilares, entre outras mudanças que têm como principal consequência o aumento do fluxo sanguíneo e a maior perfusão de oxigênio (WOOD et al., 2006; BLOOR, 2005; PRIOR; YANG; TERJUNG, 2004). Assim, acredita-se que o VEGF desempenharia um papel primordial neste processo (PRIOR et al., 2003). Além de sua importante função na angiogênese o VEGF também é responsável por manter a integridade da barreira hematoencefálica (GREENBERG; JIN, 2004), além de ter a capacidade de atravessar esta barreira (ZHANG et al., 2000; KALARIA et al., 1998).

E qual seria o papel do VEGF na angiogênese? O VEGF desempenha um papel importante na ativação, proliferação e migração das células precursoras endoteliais (PRIOR et al. 2003), visto que este fator é considerado um poderoso estimulador de mitose, o que levaria consequentemente a um aumento no número destas células (GUSTAFSSON et al., 1999; PRIOR; YANG; TERJUNG, 2004). No decorrer da angiogênese, o VEGF desempenha as seguintes funções: manutenção da integridade vascular; migração das células endoteliais no tubo vascular; produção do óxido nítrico e remodelamento da matriz extra-celular (PRIOR et al. 2003).

A hipóxia é considerada o fator chave para a produção do VEGF (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009), sendo considerado um importante estimulador da angiogênese, pois quando a célula se encontra nesta condição, a mesma libera fatores angiogênicos, resultando assim em um maior aporte de oxigênio, o que leva a formação de novos vasos (PRIOR et al., 2003; MINCHENKO et al., 1994). Além disso, na condição de hipóxia ocorre a liberação do fator de transcrição induzível pela hipóxia (HIF), que promove a transcrição do VEGF_{mRNA} para VEGF (VOSS et al., 2013; PRIOR et al., 2003; PRIOR; YANG; TERJUNG, 2004).

Recentemente, uma nova vertente aponta que o VEGF também desempenharia um papel fundamental no sistema nervoso central e periférico, durante a fase de desenvolvimento, na vida adulta e também em condições de doença (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013; RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; GALVAN; GREENBERG; JIN, 2006; CARMELIET, 2003). O VEGF pode desempenhar as seguintes funções no sistema nervoso: migração e sobrevivência neuronal, melhora da transmissão sináptica,

crescimento axonal, orientação do axônio, denditrogênese, migração e sobrevivência das células da glia, migração do oligodendrocito, além de auxiliar na regulação da neurogênese e da plasticidade sináptica (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013; MACKENZIE; RUHRBERG, 2012; ZACCHIGNA et al., 2008).

Estudos *in vitro* demonstraram que o VEGF apresenta uma característica mitógena para as células da glia e Schwann (KRUM et al., 2002; MANI et al., 2005). Mackenzie; Ruhrberg (2012) verificaram que o mecanismo molecular envolvido na relação VEGF e neurogênese difere entre os tipos de células neurais, e reforçam ainda que estes mecanismos precisam ser mais bem investigados. Além disso, fatores de crescimento, tais como o VEGF, podem ser produzidos por estas células, auxiliando no crescimento neuronal (KRUM; ROSENSTEIN, 1998). Este fator de crescimento também auxilia na sobrevivência neuronal no Sistema Nervoso Periférico (SONDELL et al., 2000).

Diversos estudos têm demonstrado que quando ocorre alguma manipulação ou alteração na expressão do VEGF, temos como consequência alterações no processo da neurogênese, ou até mesmo a não ocorrência da mesma (CAO et al., 2004; FABEL et al., 2003).

O sistema nervoso central, assim com o periférico necessita de uma boa vascularização durante a fase de desenvolvimento e também durante a vida adulta, afinal é por meio desta vascularização que este sistema recebe a quantidade de oxigênio e nutrientes necessários para o desenvolvimento de suas funções (MACKENZIE; RUHRBERG, 2012). Carmeliet; Tessier-Lavigne (2005) destacaram que tanto o sistema nervoso quanto o sistema vascular apresentam uma base molecular e uma distribuição de suas estruturas pelo corpo, muito semelhante, chegando a se sobrepor em diversos locais. Além de exercerem algumas funções que estão diretamente relacionadas. Este achado reforça que ambos os sistemas estariam intimamente interligados e que o VEGF poderia ser um dos fatores que regula tanto a angiogênese quanto a neurogênese.

E como estes sistemas estariam interligados? No encéfalo existem nichos vasculares, nos quais células endoteliais e neurais estão acopladas, e no interior desses nichos quando as células endoteliais são estimuladas, por diversos fatores dentre eles o VEGF, ocorre também a produção de novas células neurais, promovendo assim a neurogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). De acordo com Mackenzie; Ruhrberg (2012) a atuação do VEGF na angiogênese e neurogênese, estimulada nos nichos vasculares poderia ocorrer de duas formas: a) o VEGF poderia estimular diretamente as células progenitoras neurais; b) VEGF pode estimular os vasos sanguíneos, promovendo

a neurogênese, por meio da liberação de fatores neurogênicos e também pelo seu papel essencial para a nutrição e oxigenação da célula.

Em um estudo com ratos adultos foi verificado que dentro de cada nicho vascular, localizados na zona subgranular e subventricular do giro denteado do hipocampo, existem células progenitoras neurais, que são responsáveis por promover o surgimento de novas células neurais. Para que estas células possam se desenvolver e proliferar é necessário um estímulo das células endoteliais que também estão localizadas neste nicho vascular, estas células endoteliais podem ser estimuladas pelo VEGF, o que produziria também novas células neurais. Assim parece que o VEGF seria o mediador entre esses dois sistemas, atuando tanto na angiogênese quanto na neurogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Mackenzie; Ruhrberg (2012) demonstraram que diversos estudos *in vitro* apontam que o VEGF poderia também regular a neurogênese de forma direta, sem a interferência das células endoteliais, por meio do estímulo das células progenitoras neurais ou evitando que ocorra a morte destas células.

Como vimos no parágrafo anterior a neurogênese ocorre principalmente no hipocampo, mais especificamente na zona subgranular e na zona subventricular do ventrículo lateral (LEE; SOON, 2009). Carmeliet; Ruiz de Almodovar (2013) apontaram em seu estudo que apesar do VEGF desempenhar um papel importante na neurogênese, ainda não está claro na literatura se ele pode atuar diretamente no sistema nervoso central e periférico ou se o mesmo atua de forma indireta por meio de seus efeitos vasculares no encéfalo, como por exemplo, a estimulação de células endoteliais. Estes mesmos autores apontam ainda que são necessários novos estudos que investiguem o chamado "*link neurovascular*" - ligação entre os sistemas vascular e nervoso. Assim o melhor entendimento desta conexão auxiliaria a responder algumas questões relacionadas à neurogênese, angiogênese e também sobre o desenvolvimento de algumas patologias neurodegenerativas, tais como a DA (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013). Além do mais, a expressão do VEGF pode ser uma importante ferramenta no tratamento de doenças neurodegenerativas, pois este fator é capaz de promover a angiogênese, a neurogênese e como consequência proporcionar a neuroproteção, que se encontram prejudicadas na maioria destas doenças (MACKENZIE; RUHRBERG, 2012)

1.3.2. Doença de Alzheimer e VEGF

Fatores de risco cardiovasculares, tais como hipertensão e obesidade adquiridas na vida adulta, fumo, diabetes, aterosclerose, dentre outros, tem sido associados a DA (DRACHMAN et al., 2014; BARNES; YAFFE, 2011). Drachman et al. (2014) em um estudo de revisão apontaram que o atrito microvascular provocado por estes fatores de risco poderiam resultar em uma atrofia cerebral, promovendo assim uma disfunção cognitiva.

A diminuição do desempenho estrutural e funcional do sistema vascular poderia estar relacionada com a DA, por meio das seguintes alterações: redução da angiogênese, redução do fluxo sanguíneo cerebral, diminuição da integridade da microvasculatura cerebral, disfunção da barreira hematoencefálica, entre outras alterações (DRACHMAN et al., 2014; KIM; KIM, 2012; CARMELIET; JAIN, 2000; ZACCHIGNA et al., 2008). Estudos com modelo animal demonstraram que alterações nos vasos sanguíneos, como redução da sua densidade, ocorrem em regiões do encéfalo consideradas vulneráveis, antes mesmo do acúmulo da proteína beta-amilóide (NIWA et al., 2002).

O estudo de revisão de Drachman et al. (2014) demonstrou que existe uma competição entre uma proteína chamada Notch-1 e a proteína beta-amilóide, para que estas sejam clivadas pelas presenilinas. A Notch-1 quando clivada pela presenilina, se liga ao VEGF promovendo a angiogênese. Assim, quando ocorre uma diminuição na clivagem da Notch-1, temos como consequência um aumento na clivagem da proteína beta-amilóide, promovendo o acúmulo desta proteína. De forma isolada ou em conjunto a redução da clivagem da Notch-1, a diminuição da integridade vascular, resultante da idade ou de algum processo patológico, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e a perda da capacidade trófica do endotélio, promoveriam a diminuição da angiogênese e em consequência destas alterações ocorreria uma degeneração cerebral, com possível piora do desempenho cognitivo (DRACHMAN et al., 2014; NATION et al., 2011).

Diante destas evidências, pode-se observar que a redução de fatores tróficos pode estar diretamente relacionada à causa da DA. Dentre os fatores tróficos ligados ao endotélio temos o VEGF, que pode estar envolvido na neuropatologia da DA (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013; TANG et al., 2013).

Wang et al. (2007), em um estudo com animais, verificaram presença de VEGF nas placas senis. O acúmulo do VEGF nestas placas poderia causar uma disfunção neuronal

e vascular nesta patologia, visto que o VEGF desempenha importantes funções nestes dois sistemas (TANG et al., 2013; WANG et al., 2007).

Alguns estudos verificaram que idosos com DA possuem menores concentrações de VEGF quando comparados a idosos sem comprometimento cognitivo (MATEO et al., 2007; HUANG; JIA; LIU, 2013). Além disso, as concentrações de VEGF parecem estar inversamente relacionadas com a progressão da doença (HUANG; JIA; LIU, 2013; TANG et al., 2013). No entanto, Matteo et al. (2007) não encontraram relações entre a progressão da doença e as concentrações de VEGF.

Porém, outros estudos demonstraram resultados contrários aos citados anteriormente, pois alguns autores verificaram que idosos com DA apresentam maiores concentrações de VEGF, quando comparados aos seus controles (KIM; KIM, 2012; CORSI et al., 2011). Diante desses resultados, parece ainda não existir um consenso em relação às concentrações de VEGF em idosos com DA.

Com relação ao VEGF e a cognição, estudos realizados com animais apontaram que este fator poderia ser um importante mediador da ligação entre neurogênese, aprendizagem e memória (DURING; CAO, 2006; CAO et al., 2004).

Licht et al. (2011) demonstraram que em estudos com modelo animal, quando ocorre o aumento da expressão de VEGF, é possível notar um aumento da angiogênese e da neurogênese e conseqüentemente uma melhora da memória mediada pelo hipocampo. Porém quando ocorre a inibição de VEGF, é observada a melhora da memória nesta região, mas sem benefícios relacionados à angiogênese e neurogênese. Assim, estes autores acreditam que nesta última condição a melhora da memória (hipocampo) poderia ter ocorrido devido ao aumento da conectividade dos neurônios. During; Cao (2006) verificaram que o aumento das concentrações de VEGF no hipocampo de ratos, resultou em um aumento da neurogênese, associada à melhora cognitiva. Quando houve o bloqueio deste fator, não foram observadas neurogênese e melhora da cognição.

Como pode ser observado, o VEGF está envolvido desde a neurobiologia da DA até os seus efeitos no desempenho cognitivo. Assim todas estas alterações poderiam ser decorrentes do fato de que o VEGF seria um dos principais mediadores tanto da angiogênese, quanto da neurogênese, além de atuar como um fator neuroprotetor (TANG et al., 2013).

1.3.3. Doença de Alzheimer, Funções Cognitivas e Funcionalidade Motora

A DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva. Suas principais características são as alterações cognitivas, motoras, comportamentais e funcionais, o que leva consequentemente a alterações nas atividades de vida diária, fazendo com que o idoso com DA reduza sua independência e autonomia (YAARI; BLOOM, 2007; LAKS; MARINHO; ENGELDHART, 2006; LYKETSOS *et al.*, 2002; NUNES; SANTOS, 2008). Neste estudo focaremos apenas nas alterações cognitivas e motoras resultantes desta doença.

De acordo com a evolução da doença ocorre um aumento progressivo da perda das funções cognitivas. No entanto, na fase inicial já são observadas alterações significativas na atenção, memória recente, desorientação espacial e temporal, dificuldade para reter novas informações, funções executivas, dentre outros (YAARI; BLOOM, 2007; LAKS; MARINHO; ENGELDHART, 2006; LYKETSOS *et al.*, 2002; MACHADO, 2011).

Além das perdas cognitivas, idosos com DA no estágio leve também podem apresentar alterações motoras (MAQUET *et al.*, 2010; SHERIDAN; HAUSDORFF, 2007). As alterações motoras na DA sempre foram mais investigadas nos estágios avançados da mesma, pois se acreditava que estas alterações surgiam com maior frequência nesta fase. No entanto, diversos autores têm demonstrado que as alterações motoras já estão presentes nos estágios iniciais da doença, ou até mesmo em fases que a antecedem, tais como o declínio cognitivo leve (MAQUET *et al.*, 2010; SHERIDAN; HAUSDORFF, 2007).

Andrade *et al.* (2013a) apontaram que as principais alterações que ocorrem na DA seriam relacionadas ao controle postural e à marcha, além de alterações relacionadas aos componentes da capacidade funcional, tais como: flexibilidade, equilíbrio, agilidade, coordenação motora e força. É importante destacar que todas estas alterações citadas anteriormente, fazem com que os idosos com DA se tornem mais propensos a quedas (PEDROSO *et al.*, 2012).

Alguns estudos verificaram que idosos no estágio leve da DA quando comparados a idosos sem comprometimento cognitivo, apresentavam menores índices de equilíbrio, resistência de força de membros inferiores e superiores, coordenação, flexibilidade, agilidade/mobilidade e resistência aeróbia (ANDREATTO, 2013; EGGERMONT *et al.*, 2010; MANCKOUNDIA *et al.*, 2010; FRANSSEN *et al.*, 1999).

Assim pode-se observar que todas estas alterações relacionadas ao funcionamento cognitivo e motor já são bem evidentes nos estágios iniciais da DA. Neste contexto, é importante investigarmos o uso de alguns tipos de ferramentas não farmacológicas, como o exercício físico agudo ou crônico que possam atenuar estes sintomas característicos da doença, prolongando o máximo possível a independência e autonomia desta população.

1.3.4. Exercício físico, mecanismos neurobiológicos e VEGF

A literatura tem evidenciado que o exercício físico pode ser uma importante ferramenta não farmacológica no controle das alterações resultantes da DA, promovendo melhora das funções cognitivas, dos sintomas comportamentais, da funcionalidade motora e também das alterações metabólicas (COELHO et al., 2013; PEDROSO et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2010; VITAL et al., 2010; LAUTENSCHLAGER et al. 2008; COELHO et al., 2009; STEINBERG et al., 2009; ROLLAND et al., 2007; HEYN; ABREU; OTTENBACHER, 2004).

Erickson et al. (2009) verificaram que idosos que tinham um melhor condicionamento aeróbio, possuíam maiores volumes de hipocampo e também melhora da memória espacial, quando comparados aos seus pares menos ativos. Outro estudo realizado por Erickson et al. (2011) corroborou aos resultados anteriores, demonstrando que em idosos sem demência quanto melhor o condicionamento aeróbio, maiores foram os aumentos no volume do hipocampo. Mas quais seriam os mecanismos neurobiológicos envolvidos nos benefícios do exercício físico? Deslandes et al. (2009) em um estudo de revisão reforçaram que o mesmo pode ser considerado como uma forma de tratamento adjacente para a saúde mental de forma geral e também para algumas doenças neurodegenerativas, tais como a DA. Estes autores apontam que estes benefícios podem ocorrer por alguns mecanismos, entre eles a síntese e liberação de fatores neurotróficos, aumento na liberação de neurotransmissores e aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Quando o exercício físico é realizado, o corpo sofre uma série de alterações cardiovasculares e pulmonares, tais como: aumento da frequência cardíaca, da taxa de cisalhamento, da resistência periférica, do volume sistólico, da pressão arterial, do débito cardíaco, da ventilação pulmonar, entre outras. Todas estas alterações são necessárias para que o organismo receba energia suficiente para realização do exercício, atendendo assim a demanda energética. Estas mudanças são promovidas por estímulos mecânicos, neurais e metabólicos (MCARDLE et al., 2003; NOBREGA et al., 2014). Além disso, o

corpo necessita regular a pressão arterial de forma adequada, para que todos os órgãos mantenham a quantidade necessária de sangue para desempenharem suas funções vitais (NOBREGA et al., 2014).

Bolduc et al. (2013) em um estudo de revisão demonstram que o fluxo sanguíneo cerebral não aumenta de forma geral, mas sim em áreas específicas do encéfalo, tais como: hemisférios encefálicos, cerebelo, tronco encefálico, entre outras. No momento do exercício físico, algumas áreas específicas são ativadas no encéfalo, tais como: regiões responsáveis pelo recrutamento de unidades motoras e controle da locomoção; região responsável pelo equilíbrio, pela integração sensoria motora, pela visão e respiração, além de ativar também áreas da medula que são responsáveis pelo controle cardiovascular (NOBREGA et al., 2014; DELP et al., 2001). Colcombe et al. (2004) verificaram que em idosos o exercício físico promove a ativação de áreas que modulam a atenção. Estudos realizados com animais verificaram que o exercício físico promove aumento da densidade dos vasos sanguíneos no hipocampo e no cerebelo (SIKORSKI et al., 2008; KERR et al., 2010).

Além disso, durante o exercício físico o fluxo sanguíneo é redirecionado para regiões do corpo que estão sendo mais utilizadas, tais como o músculo esquelético (MCARDLE et al., 2003; WILMORE; COSTILL, 2001). Juntamente com essa redistribuição sanguínea, o fluxo sanguíneo cerebral também aumenta (OGOHO; AINSLIE, 2009). Um estudo de revisão realizado por Ogoh, Ainslie (2009) demonstrou que diversos fatores fisiológicos poderiam estar envolvidos no aumento do fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício, tais como: mudanças na vascularização cerebral, na ventilação pulmonar, no metabolismo cerebral, na atividade nervosa simpática e nos fatores cardiovasculares sistêmicos. Todos estes fatores estariam interligados por mecanismos complexos, que precisam ser mais bem investigados.

Bolduc et al. (2013) questionaram em seu estudo: como o exercício físico promoveria benefícios na saúde cerebrovascular para um órgão que teoricamente “não faz exercício”, como o encéfalo? Estes autores apontaram três hipóteses pelas quais estes benefícios ocorreriam: a) aumento da taxa de cisalhamento; b) aumento da atividade simpática, o que aumentaria a oferta de nutrientes e a circulação de catecolaminas; c) redução da frequência cardíaca no período de repouso, o que diminuiria a pressão sobre as artérias encefálicas. Todas estas alterações promovidas pelo exercício físico podem auxiliar na manutenção ou melhora da saúde cerebral.

Ratey; Loehr (2011) dividiram os possíveis mecanismos envolvidos na relação entre exercício físico e cognição em três grupos: sistemas neurais (cognitivos: atenção, aprendizagem e memória); moleculares (fatores de crescimento) e celulares (angiogênese, neurogênese e plasticidade sináptica), estes autores reforçam que estes mecanismos estariam intimamente interligados.

Dentre os fatores de crescimento, podemos destacar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), todos estes fatores parecem estar envolvidos de forma direta ou indireta nos processos de angiogênese, neurogênese, sinaptogênese e consequentemente na plasticidade cerebral (ARCHER, 2011; NATION et al., 2011; LISTA; SORRENTINO, 2009; DESLANDES et al. 2009; COTMAN; BERCHTOLD; CHRISTIE, 2007).

Como já citado anteriormente, o VEGF desenvolve um importante papel no processo de angiogênese e neurogênese, pois este fator é um potente estimulador das células endoteliais, dentro dos nichos vasculares, que poderiam promover a síntese e liberação de células neurais ou pelo estímulo direto de células neurais. Como consequência destas reações ocorreria a angiogênese e a neurogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; ZACCHIGNA et al., 2008; CARMELIET, 2003; CAO et al., 2004). O VEGF está diretamente associado aos benefícios vasculares promovidos pelo exercício físico (COTMAN et al., 2007; CARMELIET, 2003; FABEL et al., 2003). Além disso, na DA o exercício físico regular pode neutralizar a fisiopatologia desta doença, através da construção de uma reserva vascular (LANGE-ASSCHENFELDT; KOJDA, 2008). O exercício físico também pode promover a angiogênese por diferentes mecanismos, tais como: aumento do estímulo hemodinâmico e metabólico; aumento da taxa de cisalhamento (resultante do aumento do fluxo sanguíneo) e ainda por fatores extrínsecos (PRIOR et al., 2003)

Com estas evidências torna-se cada vez mais claro que o VEGF é um dos fatores que medeiam a angiogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Além disso, este fator também desempenha uma função importante na neurogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009). Durante a realização de exercício físico ocorre o aumento da produção de VEGF (PRIOR et al., 2003; DING et al., 2006). Assim aumentando as concentrações de VEGF, dentro dos nichos neurovasculares poderia ocorrer um maior estímulo à síntese e proliferação das células endoteliais, ou um estímulo direto nas células neurais, que podem

instigar a produção e proliferação de novas células neurais (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; ZACCHIGNA et al., 2008).

Alguns sinais de angiogênese podem ocorrer com uma sessão aguda de exercício físico, mas o esperado é que seus efeitos mais significativos, como o aumento da capilaridade, sejam notados após um período de treinamento. O VEGF encontra-se aumentado até 4 horas depois do exercício e retorna a seus valores basais em até 24 horas (PRIOR et al., 2003). Estes mesmos autores enfatizam que a intensidade e a duração do treinamento podem influenciar diretamente para que ocorra a angiogênese.

Um estudo realizado por Kraus et al. (2004) com adultos treinados e sedentários, verificou que ambos os grupos aumentaram as concentrações séricas e plasmáticas de VEGF após uma sessão de exercício físico, com duração de uma hora em cicloergômetro. Estudos realizados em modelo animal observaram que o exercício físico aeróbio aumenta as concentrações de VEGF (LOPEZ-LOPEZ; LEROITH; TORRES-ALEMAN, 2004; DING et al., 2006). Ding et al. (2006) realizaram este treinamento com ratos idosos, evidenciando assim que pode ocorrer o aumento da expressão de VEGF mesmo no envelhecimento, após a realização de um protocolo de treinamento.

Alguns estudos verificaram o efeito do exercício físico crônico nas concentrações de VEGF em idosos, alguns estudos observaram aumento destas concentrações (PARK et al., 2010), no entanto outros estudos não observaram alterações significativas nas concentrações de VEGF (VOSS et al., 2013; OGAWA et al., 2010).

Em relação ao efeito agudo do exercício físico, a maioria dos estudos encontrados foi com idosos que apresentavam alguma patologia arterial. Os achados foram divergentes, em alguns estudos houve aumento das concentrações de VEGF (SANDRI et al., 2011; SANDRI et al., 2005; ADAMS et al., 2004), já, em outros estudos estas concentrações não sofreram alterações (DANZIG et al., 2010; WOOD et al., 2006). Em relação aos estudos que investigaram o efeito agudo do exercício físico, as diferentes populações estudadas e a diferença metodológica nos estudos, podem ter influenciado nos diferentes resultados encontrados.

Não foram encontrados estudos que verificassem os efeitos de uma sessão de exercício físico ou de um período de treinamento nas concentrações de VEGF em idosos com DA ou com algum tipo de declínio cognitivo. Assim diante do fato que a DA é uma doença na qual o idoso pode apresentar uma redução nas concentrações de VEGF, torna-se cada vez mais necessário investigar os efeitos do exercício físico nesta variável para esta população. Estes resultados poderão auxiliar em um melhor entendimento dos

mecanismos pelos quais o VEGF poderia contribuir para a melhora da saúde mental. Além disso, Archer (2011) reforça ainda que o princípio “use-o ou perda” está totalmente atrelado à saúde do encéfalo. Assim quanto mais estímulos nós oferecemos ao nosso corpo, maiores serão os benefícios.

1.3.5. Exercício físico, funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer

Diversos estudos têm verificado que o exercício físico quando praticado de forma regular e sistematizada promove benefícios nas funções cognitivas em idosos com DA (ANDRADE et al., 2013b; COELHO et al., 2013; PEDROSO et al., 2012; COELHO et al., 2009; STEINBERG et al. 2009; ROLLAND et al., 2007).

Uma meta análise realizada por Farina, Rusted, Tabet (2014) observou que intervenções que utilizaram somente protocolos de exercício físico, sem nenhum estímulo adicional, melhoraram as funções cognitivas globais em idosos com DA. Arcoverde et al.(2014) realizaram um estudo controlado e randomizado, sendo que o grupo treinamento foi submetido a 3 meses de exercício aeróbio, duas vezes na semana, com duração de 30 minutos, a 60% do VO_{2max} . Após o período de treinamento os autores concluíram que houve uma melhora das funções cognitivas

Outros estudos que aplicaram protocolos de exercício aeróbio nesta população também observaram melhora das funções cognitivas, após o período de treinamento (YU et al., 2013; VENTURELLI, SCARSINI; SCHENA,2011).

No que tange o aspecto da funcionalidade motora, existem evidências na literatura de que o exercício físico pode promover resultados benéficos para idosos com DA (ARCOVERDE et al., 2014; GARUFFI et al., 2013; PEDROSO et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2010; SANTANA-ROSA et al., 2008).

Um estudo realizado por Santana-Rosa et al. (2008) aplicou um protocolo de exercícios generalizados e observaram que após doze semanas de treinamento, os idosos com DA melhoraram alguns componentes da capacidade funcional, tais como: força de membros superiores e inferiores, flexibilidade, agilidade, equilíbrio e resistência aeróbia. Outros dois estudos também utilizaram protocolos de exercícios generalizados, porém, as características dos treinamentos foram diferentes. No entanto, foi observada uma manutenção da agilidade e do equilíbrio para os grupos que realizaram o treinamento (PEDROSO et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2010).

Garuffi et al. (2013) realizaram um protocolo de treinamento resistido durante 16 semanas em idosos nos estágios leve e moderado da DA e observaram que o grupo treinamento melhorou a agilidade, a força de membros inferiores e o equilíbrio. O protocolo realizado em esteira ergométrica por Arcoverde et al. (2014), descrito anteriormente, promoveu uma melhora no equilíbrio e na mobilidade de idosos com DA.

Como pode ser observado existe uma grande diversidade de protocolos de exercício físico para idosos com DA, o que dificulta a criação de uma recomendação de qual tipo de exercício seria mais eficiente para a melhora ou manutenção das funções cognitivas e da funcionalidade motora desta população. O exercício aeróbio tem sido o mais recomendado, quando se trata de benefícios para as funções cognitivas, principalmente para as funções cognitivas frontais em idosos preservados cognitivamente (KRAMER; ERICKSON, 2007).

Apesar de existirem muitas evidências que apontam uma relação positiva entre exercício aeróbio e cognição, podemos notar que poucos foram os estudos que investigaram os efeitos do treinamento aeróbio na DA. Mais escassos ainda são os estudos que utilizaram protocolos de exercícios em esteira ergométrica.

Diante de todos estes apontamentos, torna-se claro que o exercício físico quando praticado de forma sistematizada e regular, promove uma série de benefícios, tais como melhora das funções cognitivas e da funcionalidade motora, na população idosa com DA. Além disso, o VEGF parece ser um dos principais mediadores dos benefícios do exercício físico para a melhora destes sintomas.

CAPÍTULO 2

Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review

VITAL, T. M.; STEIN, A. M.; COELHO, F. G. M.; ARANTES, F. J.; TEODOROV, E.; SANTOS-GALDURÓZ, R. F. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 59, p. 234-239, 2014.



Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review



Thays Martins Vital^{a,1,*}, Angelica Miki Stein^{a,1}, Flávia Gomes de Melo Coelho^{a,1}, Franciel José Arantes^{a,1}, Elizabeth Teodorov^b, Ruth Ferreira Santos-Galduróz^{b,a,2}

^a Institute of Biosciences, UNESP – Univ Estadual Paulista, Physical Activity and Aging Lab (LAFE), Avenida 24 A, 1515 – Bela Vista, Rio Claro, SP CEP 13506-900, Brazil

^b Center of Mathematics, Computing and Cognition, UFABC, Federal University of ABC, Santo André, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 September 2013

Received in revised form 24 February 2014

Accepted 25 April 2014

Available online 6 May 2014

Keywords:

Exercise
Older people
VEGF
Biomarkers
Review

ABSTRACT

The aim of this study was to conduct a systematic review of studies that verified the effects of physical exercise on vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly.

Methodology: The bibliographic search was conducted in five database, from 1990 to 2013, with the following keywords and boolean operators: physical exercise OR physical exercise OR physical therapy OR exercise OR training AND VEGF OR vascular endothelial growth factor AND aged OR older OR elderly. The inclusion criteria were: (1) sample including elderly with average age of 60; (2) studies that verified the effects of acute exercise; (3) studies that verified the effects of chronic physical exercise; (4) studies with humans; (5) randomized controlled trials, randomized non-controlled trials, non-randomized controlled trials, non-randomized and non-controlled trials; (6) assessment of VEGF peripheral concentrations.

Results: Ten studies were selected, and that four of them verified an increase of VEGF concentrations after practicing physical exercise and six studies did not verify any change on VEGF concentrations.

Conclusion: Different populations found in this study and the different exercise protocols applied in the studies of this review make it difficult to establish parameters of what would be the best type of exercise to promote an increase on the concentrations of VEGF in the elderly. Therefore, we suggest that further studies can be performed, so that we can establish some recommendations for this population.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Recently, it has been emphasized in literature that the regular and systematic practice of physical exercise can promote benefits related to vascular and brain functioning, as angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007; Deslandes et al., 2009; Lange-Asschenfeldt & Kojda, 2008; Lista and Sorrentino, 2010; Nation et al., 2011).

Angiogenesis is considered a delicate and complex process, for many steps are necessary to take in order to have effectiveness. This procedure occurs through migration process and proliferation of endothelial cells already in existing. Besides, angiogenesis is

characterized by functional and structural alteration, as blood vessel changes, artery diameter increases and capillary network extension, which causes blood flow increase (Prior, Lloyd, Yang, & Terjung, 2003; Schams & Berisha, 2004; Wood et al., 2006).

Studies have evidenced that vascular endothelial growth factor (VEGF) is involved in the angiogenesis process (Neufeld, Cohen, Gengrinovitch, & Poltorak, 1999; Prior et al., 2003; Prior, Yang, & Terjung, 2004; Wood et al., 2006). VEGF can be found in the platelets and in the smooth and skeletal muscles (Gavin et al., 2004; Kraus, Stallings, Yeager, & Gavin, 2004; Prior et al., 2003). Cotman et al. (2007) say that VEGF can be produced in central or peripheral areas.

Some authors indicate that this growth factor can be nominated as “angioneurin” and it seems to be related to the vascular benefits of the physical exercise, developing the role of an important moderator of the angiogenesis (Cotman et al., 2007; Carmeliet, 2003; Fabel et al., 2003). Bullitt et al. (2009) verified that chronic exercise can be related to angiogenesis. Sandri et al. (2011) and Adams et al. (2004) verified that an acute session of aerobic

* Corresponding author. Rua 5, number 3.700, Bloco 2, Apartamento 34, Jardim Portugal, Rio Claro- SP, Brazil, Zip Code: 13.504-021. Tel.: +55 19 3526 4312.

E-mail address: thaysmv@yahoo.com.br (T.M. Vital).

¹ Tel.: +55 19 3526 4312.

² Tel.: +55 11 3442 3001.

exercise can increase VEGF concentrations in elderly with some artery pathology, such as peripheral arterial occlusive disease and ischemic coronary artery disease.

In a study with animals, [Lopez-Lopez, LeRoit, and Torres-Aleman \(2004\)](#) observed that peripheral VEGF increases during the practice of aerobic exercise. [Ding et al. \(2006\)](#) verified that old rats, submitted to three weeks of aerobic exercise, increased their VEGF concentration, showing that it is feasible to have angiogenesis in elderly. These authors still suggest that angiogenesis, which is already decreased in the elderly, can be recovered through the practice of physical exercise.

Studies indicated that physical exercise, angiogenesis and neurogenesis could be connected. For angiogenesis to occur it would be necessary that VEGF performs its functions. Emphasizing, therefore, a new role of this factor, which could be associated not only to angiogenesis, but also to cerebral plasticity and neurogenesis ([Cao et al., 2004](#); [Carmeliet, 2003](#); [Cotman et al., 2007](#); [Trejo, Carro, & Torres-Aleman, 2001](#); [Voss et al., 2013](#)).

[Voss et al. \(2013\)](#) indicate that the increase of concentration of these factors, as VEGF, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the insulin like growth factor 1 (IGF-1) could make the brain more resistant to functional and structural neurodegeneration.

From the above exposed, it becomes important to investigate the behavior of VEGF, since there are many decreases related to vascular and neural area during the elderly process. Besides that, it is important to verify what would be the physical exercise benefits on the modulation of VEGF concentrations, which is an important factor to angiogenesis and can supposedly be associated to neurogenesis process, as indicated in literature.

So, the aim of this review was to analyze studies that verified the effects of physical exercise on vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly.

2. Methods

2.1. Search strategy

The methodological design of this study consisted in the search and analysis of articles that verified the effects of physical exercise on VEGF peripheral concentrations in elderly. The bibliographic search was conducted on the following database: Web of Science, Pubmed, Biological Abstracts, PsycINFO and Scopus, from 1990 to 2013.

The keywords and boolean operators were used: physical exercise OR physical activity OR physical therapy OR exercise OR training AND VEGF OR vascular endothelial growth factor AND aged OR older OR elderly. Besides database search, it was made a manual search on the references from the selected articles. The search was conducted in January of 2013. In addition to that, a registration was done in all databases to alert messages in case of some new article showing up, relative to the same keywords used in the search.

Afterwards, articles were analyzed by the following way: (1) title analysis; (2) abstract analysis; (3) whole article analysis; (4) selection of articles.

2.2. Inclusion criteria

Inclusion criteria were: (1) sample including elderly with average age of 60; (2) studies that verified the effects of acute exercise; (3) studies that verified the effects of chronic physical exercise; (4) studies with humans; (5) randomized controlled trials, randomized non-controlled trials, non-randomized controlled trials, non-randomized and non-controlled trials; (6) assessment of VEGF peripheral concentrations.

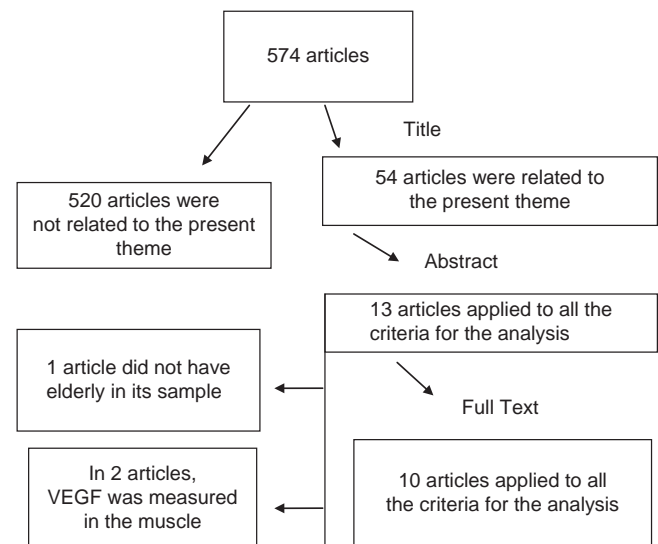


Fig. 1. Selection steps for the studies included in the systematic review.

3. Results

After search based on the established criteria, there were found 574 articles. In first analysis, 520 articles were excluded, because the title was not related to the aim of this study, remaining 54 articles for further analysis. After that, 41 articles were excluded by their abstracts, because they did not match the study inclusion criteria. Thus the reading of the 13 selected articles was performed. It has been found that three articles did not match the study inclusion criteria, one of them did not have elderly in its sample and two of them measured VEGF in the muscle. From that, ten articles were selected for this systematic review. [Fig. 1](#) illustrates all the steps of the selection of articles.

[Table 1](#) presents a summary of studies selected for this review.

4. Discussion

The aim of this systematic review was to analyze studies that verified the effects of physical exercise on concentrations of VEGF in elderly. From the total of 574 articles found in the systematic search, ten of them were included in this review, because they matched the inclusion criteria established in this study. In general, four of them verified increase of VEGF concentrations after physical exercise practice ([Adams et al., 2004](#); [Park et al., 2010](#); [Sandri et al., 2011, 2005](#)) and six of them did not verify any changes in the VEGF concentrations ([Beck et al., 2011](#); [Danzig et al., 2010](#); [Ogawa et al., 2010](#); [Schalager et al., 2011](#); [Voss et al., 2013](#); [Wood et al., 2006](#)).

Among the ten studies found, seven of them analyzed some kind of artery disease, where four studies had volunteers who had peripheral arterial disease ([Sandri et al., 2005, 2011](#); [Schalager et al., 2011](#); [Wood et al., 2006](#)) and three studies had volunteers who had coronary artery disease ([Adams et al., 2004](#); [Beck et al., 2011](#); [Danzig et al., 2010](#)). The remaining studies were performed with other types of sample: one of them analyzed obese female elderly ([Park et al., 2010](#)) and the others did not specify any kind of pathology in the analyzed population ([Ogawa et al., 2010](#); [Voss et al., 2013](#)).

From the indicated results, we can verify that most of the studies with VEGF and physical exercise were performed with elderly presenting some arterial pathology, probably due to the fact that, in these populations, the angiogenesis is low, as a consequence from the pathogenic screen installed.

Table 1

Characteristics of the studies that analyzed the effects of physical exercise on peripheral levels of VEGF in the elderly.

Study (year)	Type	Sample characterization	VEGF	Type of physical exercise	Results
Voss et al. (2013)	1	Walking Group – $n=30$; 67.3 years. Control Group – $n=35$; 65.4 years.	A	Walking Group – 3 times per week, duration: 10 min until 40 min for one year. Control Group – 3 times per week, toning muscle, balance and stretching exercises.	No significant changes were found on VEGF concentrations for both groups.
Schalager et al. (2011)	1	Peripheral artery disease. Training Group + Medicine – $n=20$; 69 years. Control Group – $n=20$; 70 years.	B	Training Group + Medicine – walking program twice a week, duration: 35 to 50 min, during six months, a follow up of six months was made. Control Group – this group kept its routine.	No significant changes were observed on VEGF concentrations for both groups.
Sandri et al. (2011)	2	Peripheral arterial occlusive disease. Training Group – $n=23$; 61.4 years. Cessation Group – $n=17$; 31.3 years.	B	Training Group – acute session of treadmill exercise, inclination of 12% and speed of 3.5 km/h. Cessation Group – a blood pressure cuff was positioned on the upper thigh of the patients during 15 min.	Significant increase was observed on VEGF concentrations until 24 h since the end of both interventions.
Beck et al. (2011)	1	Coronary artery disease. Training Group – $n=20$; 62 years. Control Group – $n=19$; 63 years.	C	Training Group – The training was made in a hospital, 3 times per week, 10 min on a bicycle ergometer and 10 min on row ergometer, during four weeks. Control Group – the group kept its routine.	No changes were observed on VEGF concentrations for both groups.
Danzig et al. (2010)	2	Coronary artery disease. Training Group – $n=21$; 65 years. Control Group – $n=22$; 30 years.	A	Training and Control Group – acute exercise on bicycle ergometer using a starting load of 50 W, and for every 3 min, it was increased by 50 W.	No significant changes were observed on VEGF concentrations for both groups.
Ogawa et al. (2010)	3	Training Group – $n=21$; 85 years.	B	The training group performed four resistance exercises training, once a week, during 12 weeks, each session was of 40 min.	No changes were observed on VEGF concentrations after the training period.
Park et al. (2010)	1	Obese older women. Training Group – $n=10$; 66.1 years. Control Group – $n=10$; 67.7 years.	C	Incremental test on the treadmill before and after 12 weeks of training. Training Group – combined exercises program, during 12 weeks of training, 3 times per week, for 70 min. Control Group – the group kept its routine.	After 12 weeks of combined training, there was an increase on VEGF concentrations.
Wood et al. (2006)	1	Peripheral arterial disease. Acute exercise – $n=18$; 62 years. Training Group – $n=7$; 64 years. Control Group – $n=6$; 56 years.	B	Incremental treadmill test, speed – 2.7 km/h, no inclination, and every 3 min – increase of 2% on inclination. The test was performed before and after the six weeks of training or control. Training Group – There were made 10 sessions of 2 min separated by 2 min of rest during 6 weeks; 3 weeks – 80% VO_{2max} ; last 3 weeks – 100% VO_{2max} . Control Group – the group kept its routine.	No change was observed on VEGF concentrations in response to acute exercise and to the training.
Sandri et al. (2005)	1	Peripheral arterial occlusive disease. Group A – $n=18$; 57 years. Group B – $n=18$; 63 years. Group C – $n=31$; 61 years.	B	Study Group A and B – They made an incremental treadmill test and were randomized in training and control groups. <i>Training Group</i> : walking on treadmill, 6 times a day, 5 times per week during 4 weeks. Study Group C – They made maximal symptom-limited ergospirometry and were randomized in training and control groups. <i>Training Group</i> – bicycle ergometer, 6 times a day, during 10 min, 5 times per week, during 4 weeks. All the studies had a <i>Control Group</i> that kept the routine and previous medication.	It was observed a significant increase on VEGF concentrations for Group A (103% after two weeks of training) and kept increasing until the end of the training. No significant changes were observed in the control group.
Adams et al. (2004)	2	Group A – Ischemic coronary artery disease, induced by exercise – $n=16$; 65 years. Group B – Nonischemic coronary artery disease induced by exercise – $n=12$; 60 years. Group C – Healthy patients – $n=11$; 59 years.	B	All the groups made an acute exercise on the bicycle. The test started at 25 W and for every 3 min there was an incremental of 25 W.	There were observed increases on VEGF concentrations in Group A.

Study design: 1 – randomized controlled; 2 – controlled; 3 – uncontrolled. Assessment VEGF: sample/analysis Kit: A – Serum/ELISA; B – Plasma/ELISA; C – No information/ELISA.

Coronary artery disease and peripheral arterial disease have as main cause the advanced atherosclerosis (Diehm, Kareem, & Lawall, 2004; Pedrosa, Sebastião, Nascimento, & Costa, 2013); these pathologies are very common in elderly (Diehm et al., 2004). The peripheral artery disease can lead to constant pain especially when the patient practices some kind of exercise, like jogging. This symptom is known as lameness, which can confine, for example, the daily activities performance (Caro, Migliaccio-Walle, Ishak, & Proskorovsky, 2005; Diehm et al., 2004). On the other hand, the coronary artery disease, as indicated by Pedrosa et al. (2013), is related to obstruction of right or left coronary arteries, implicating the reached area, probably leading to acute myocardial infarction.

Park et al. (2010) analyzed obese female elderly, since the authors from this study indicated that this population may present unlimited inflammatory factors and complications as atherosclerosis and dyslipidemia, having justifying the importance of promoting angiogenesis in this population.

Although, what are the mechanisms of VEGF liberation during the physical exercise? The practice of physical exercise promotes many alterations in the cardiovascular components, as increasing blood flow on the exercised area, increasing shear rate and consecutive increase of nitric oxide, systolic volume, tension and others. Hemodynamic stimuli caused by increasing shear stress and tension on the vessel wall may cause VEGF liberation (Brown, 2003; Prior et al., 2003). Besides these factors, in hypoxia condition occurs transcription from VEGF_{mRNA} to VEGF, process that can also suffer influence from physical exercise intensity (Prior et al., 2004, 2003).

Other two studies performed by Ogawa et al. (2010) and Voss et al. (2013) did not specify if the elderly population presented some kind of pathology. One of the aims of the study of Voss et al. (2013) was to investigate the association among physical exercise, VEGF and cerebral plasticity, highlighting, therefore, that VEGF would not operate only on angiogenesis. Some authors have been indicating that VEGF can promote neurogenesis and synaptogenesis, operating as an intermediate mechanism, through neural cells differentiation and proliferation (Ruiz de Almodovar, Lambrechts, Mazzone, & Carmeliet, 2009; Zacchigna, Lambrechts, & Carmeliet, 2008).

The type of physical exercise of higher prevalence applied on the studies of this review was the aerobic method (Adams et al., 2004; Beck et al., 2011; Danzig et al., 2010; Sandri et al., 2005, 2011; Schalager et al., 2011; Voss et al., 2013; Wood et al., 2006). Only the study of Ogawa et al. (2010) used resistance training protocol and the study of Park et al. (2010) chose a protocol combined of aerobic activities, resistance training and yoga. From the studies which had done training protocols or acute sessions of aerobic activities, three of them found increase on VEGF concentrations after physical exercise practice, and the study of Park et al. (2010), that used combined activities protocol, where 40 min of the session were reserved for aerobic exercise, has also found increase on VEGF concentrations.

The study of Ogawa et al. (2010) was the only one to verify effects of a resistance training protocol on VEGF concentrations and observed that this kind of training did not increase this growth factor in elderly. Going to this same direction, a study made by Rojas Vega, Knicker, Hollmann, Bloch, and Strüder (2010) with young people did not observe increase on VEGF concentrations after resistance exercises practice of high and low intensity.

Therefore, it seems that aerobic exercise would be the most indicated for increasing VEGF concentrations. However, the limited number of studies and different population analyzed can make more difficult to reach some conclusions, being necessary further studies using this kind of protocol to elucidate the association between aerobic exercise and VEGF.

The duration of interventions varied from 4 weeks to 1 year. As we can observe, there is a large variation on training duration.

Moreover, three studies performed only one acute session of aerobic exercise (Adams et al., 2004; Danzig et al., 2010; Sandri et al., 2011).

Among studies that verified increase on VEGF concentrations, Sandri et al. (2011) and Adams et al. (2004) made only one physical exercise session (acute) on treadmill and exercise bike, respectively. On the other hand, Park et al. (2010) found increase on levels of VEGF after 12 weeks of physical exercise. Sandri et al. (2005) observed increase on VEGF concentrations after 4 weeks of aerobic activities. The results indicate that both chronic and acute physical exercise can promote an increase on VEGF concentrations. Additionally, we can verify that few weeks of training still seem to promote increase on these concentrations.

Related to physical exercise intensity, some studies indicated that parameters were used to determine intensity during the training, as VO_{2max} , Borg scale and heart rate. Intensity varied from low to moderate on these studies that described intensity control parameters (Park et al., 2010; Voss et al., 2013; Wood et al., 2006). Only in the study of Wood et al. (2006), in the last three weeks, they made the training in a considered high intensity (100% VO_{2max}).

Some studies evaluated the motor condition of this older population to verify if the type of training could cause alteration on biochemical and motor parameters. The study of Wood et al. (2006) did not find changes on VEGF concentrations, however, they found tendency of VO_{2max} increase. On this same line, Schalager et al. (2011) found increase on distance in the incremental test after training, nevertheless, VEGF concentrations were not modified. Nonetheless, Park et al. (2010) verified improvement on the physical function of elderly (cardiorespiratory capacity, strength of inferior members) and also improvement on VEGF concentrations. The study of Ogawa et al. (2010) did not find improvement on motor and biochemical aspects.

The weekly frequency in the studies that performed training program varied from 1 to 5 times a week; whereas among studies which observed increase on VEGF concentrations, the frequency was from 3 to 5 times a week (Park et al., 2010; Sandri et al., 2005). From these results, it seems that in the studies that adopted less frequency a week, the stimulus could not be enough to promote increase on VEGF production and liberation in elderly after the determined training program duration. Besides that, the incomplete training description makes difficult to reach possible conclusions related to the benefits of exercise in the improvement of the concentrations of these growth factors.

In the review study of Prior et al. (2003), they also emphasized that the type, intensity and duration of physical exercise are important for the angiogenesis to occur. However, these authors did not indicate what characteristics of the training would be considered ideal for the angiogenesis to occur. These same authors emphasized that some changes are expected in the short-term, but those changes in capillary remodeling, for example, could only be observed after a long period of training.

An important factor to verify the quality of an article is to check if the study was controlled and randomized. From the analyzed studies, only the study of Ogawa et al. (2010) was not controlled, becoming a limiting factor for this study, after all, comparing the analyzed group to other groups fortifies the methodological quality of the study.

The methodology used for VEGF analysis in all studies was ELISA and six studies analyzed this biomarker in the plasma. Wood et al. (2006) indicated that VEGF is found in a higher quantity in the plasma.

Another important factor is the time the blood collection was performed. From this review study we can note that there is not a consensus, because the studies are different among themselves, so it is hard to create a possible standardization of what would be the best procedure and time of blood collection for VEGF analysis.

The different populations with or without pathologies studied in this review make difficult to reach possible conclusions of what would be the best physical exercise prescription to increase concentrations of VEGF. Mainly due to the fact that VEGF alterations may be found in different levels according to the health condition of the analyzed group or still may answer differently to the kind of pathology. Because, as indicated by [Prior et al. \(2003\)](#), VEGF can be decreased in individuals with some pathological condition.

Among the four studies that analyzed older people with peripheral arterial disease, two of them observed an improvement on VEGF concentrations. [Sandri et al. \(2011\)](#), after an acute session of physical exercise, verified that VEGF increased its concentration until 24 h after the exercise. Another study from this same author ([Sandri et al., 2005](#)) observed an increase of 103% after two weeks of training and these numbers kept increasing until the end of the training for those volunteers who presented ischemic symptoms. For the group who went through a recent vascularization or for the health group, there were no significant differences observed. Relative to the studies which analyzed older people with coronary artery disease, only the study of [Adams et al. \(2004\)](#) verified an improvement on the VEGF concentrations after a session of activities on an exercise bike. It is interesting to highlight that in both studies of [Sandri et al. \(2005\)](#) and [Adams et al. \(2004\)](#), the groups that showed positive results are those that presented ischemic disease that was found during the training or the acute session.

The study of [Park et al. \(2010\)](#) was done with obese old women and, after the period of combined exercise, VEGF concentrations increased in a significant way. It is worth to highlight that obesity is a pathology that may result in cardiovascular and metabolic alterations.

Thus, it seems that VEGF increases in response to the exercise in groups of elderly that had already presented some pathology installed, mainly when it is related to the cardiovascular area, highlighting, thus, the important role of physical exercise on this angiogenesis stimulation process. As indicated by [Bloor \(2005\)](#), the improvement on VEGF concentrations can result on the inner diameter of the artery increase and capillary network expansion. Another issue to be verified on this review would be the relation between VEGF and cerebral plasticity. Many studies have been indicating that VEGF is involved in this process, mainly as a moderator, in angiogenesis or neurogenesis, and that this growth factor can be stimulated through physical exercise ([Cao et al., 2004](#); [Carmeliet, 2003](#); [Cotman et al., 2007](#); [Lange-Asschenfeldt & Kojda, 2008](#); [Nation et al., 2011](#); [Trejo et al., 2001](#); [Voss et al., 2013](#)), which could result in benefits on mental health of different populations.

[Ding et al. \(2006\)](#), in a study with old rats, they found that induced angiogenesis through exercise is related to improvement of VEGF_{mRNA} and VEGF in the brain. [Fabel et al. \(2003\)](#) verified, in a study with rats, that peripheral VEGF produced is necessary for neurogenesis to occur in brain.

However, during this review study, it was found only one study ([Voss et al., 2013](#)) that sought to verify the relation among growth factors, physical exercise and cognitive performance in elderly. So, it seems that there is still a lack related to the mechanisms that promote benefits in mental health in elderly. Therefore, new studies must seek to understand what would be these mechanisms and the role of these growth factors in this process and then, consequently, improve the elderly health that is frequently affected by neurodegenerative diseases.

From all the above, it was observed that there is not a consensus related to the benefits of physical exercise on VEGF concentrations in elderly. [Park et al. \(2010\)](#) indicated that results are also controversial related to the effects of physical exercise on VEGF

concentrations in adults. Besides that, the big different methodologies among the studies and the different pathologies studied make difficult to understand the relation among physical exercise, elderly and VEGF.

Consequently, new controlled and randomized studies must be done with elderly with or without pathology and with other methodological procedures so we can verify effects of physical activities on VEGF levels of this population. So, after understanding this process, we can have theoretical support for prescription of the best kind of training so it increases VEGF concentrations and promotes angiogenesis and neurogenesis in elderly.

5. Conclusion

The different populations found in this review study and also the different exercise protocols adopted performed difficult to establish parameters of what would be the best type of exercise to promote an increase on concentrations of VEGF in the elderly. Therefore, we suggest that further studies may be performed, so that we can establish some recommendations for this population.

Contributions

The conception and design of the study and acquisition of data.

Financial support

São Paulo Research Foundation (FAPESP), process number: 2012/21286-7.

Conflict of interest

None declared.

Acknowledgements

Laboratory of Physical Activity and Aging (LAFE), Fundunesp, PROEX-UNESP and São Paulo Research Foundation (FAPESP), process number: 2012/21286-7.

References

- Adams, V., Lenk, K., Linke, A., Lenz, D., Erbs, S., Sandri, M., et al. (2004). Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise induced ischemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 24, 684–690.
- Beck, E. B., Erbs, S., Möbius-Winkle, S., Adams, V., Woitek, F. J., Walther, T., et al. (2011). Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factors in patients with stable coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 0, 1–7.
- Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 83, 263–271.
- Brown, M. D. (2003). Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart. *Experimental Physiology*, 88, 1231–1236.
- Bullitt, E., Rahman, F. N., Smith, J. K., Kim, E., Zeng, D., Katz, I. M., et al. (2009). The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 30, 1857–1863.
- Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D. S., Fong, D. M., Young, D., & During, M. J. (2004). VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nature Genetics*, 36, 827–835.
- Carmeliet, P. (2003). Blood vessels and nerves: Common signals, pathways and diseases. *Nature Reviews Genetics*, 4, 710–720.
- Caro, J., Migliaccio-Walle, K., Ishak, K. J., & Proskorovsky, I. (2005). The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: Long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22, 5–14.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, I. (2007). Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neuroscience*, 20, 464–472.
- Danzig, V., Mikova, B., Ruchynka, H., Benakova, H., Zima, T., Kittnar, O., et al. (2010). Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. *Physiological Research*, 59, 385–392.

- Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., et al. (2009). Exercise and mental health: Many reasons to move. *Neuropsychobiology*, 59, 191–198.
- Diehm, C., Kareem, S., & Lawall, H. (2004). Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa*, 33, 183–189.
- Ding, Y., Li, J., Zhou, Y., Rafols, J. A., Clark, J. C., & Ding, Y. (2006). Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Current Neurovascular Research*, 3, 15–23.
- Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C. J., et al. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *The European Journal of Neuroscience*, 18, 2803–2812.
- Gavin, T. P., Robinson, C. B., Yeager, R. C., England, J. A., Nifong, L. W., & Hickner, R. C. (2004). Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 96, 19–24.
- Kraus, R. M., Stallings, H. W., Yeager, R. C., & Gavin, T. P. (2004). Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*, 96, 1445–1450.
- Lange-Asschenfeldt, C., & Kojda, G. (2008). Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: From vessels to neurons. *Experimental Gerontology*, 43, 499–504.
- Lista, I., & Sorrentino, G. (2010). Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30, 493–503.
- Lopez-Lopez, C., LeRoit, D., & Torres-Aleman, I. (2004). Insulin-like growth factor is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 9833–9838.
- Nation, D. A., Hong, S., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Mills, P. J., Bondi, M. W., et al. (2011). Stress, exercise, and Alzheimer's disease: A neurovascular Pathway. *Medical Hypotheses*, 76, 847–854.
- Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB Journal*, 13, 9–22.
- Ogawa, K., Sanada, K., Machida, S., Okutsu, M., & Suzuki, K. (2010). Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. *Mediators of Inflammation*. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/171023>
- Park, J., Nakamura, Y., Kwon, Y., Park, H., Kim, E., & Park, S. (2010). The effect of combined exercise training on carotid artery structure and function and vascular endothelial growth factor VEGF in obese older women. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 59, 495–504.
- Pedroso, R. V., Sebastião, E., Nascimento, C., & Costa, J. L. R. (2013). Doenças degenerativas e envelhecimento. In F. G. M. Coelho, S. Gobbi, J. L. R. Costa, & L. T. B. Gobbi (Eds.), *Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática* (pp. 63–81). Curitiba: Editora CRV (in Portuguese).
- Prior, B. M., Lloyd, P. G., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2003). Exercise-induced vascular remodeling. *Exercise and Sports Sciences Reviews*, 31, 26–33.
- Prior, B. M., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2004). What makes vessels grow with exercise training? *Journal of Applied Physiology*, 97, 1119–1128.
- Rojas Vega, S., Knicker, A., Hollmann, W., Bloch, W., & Strüder, H. K. (2010). Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Hormone and Metabolic Research*, 42, 982–986.
- Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., & Carmeliet, P. (2009). Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiological Reviews*, 89, 607–648.
- Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., Lenk, K., Krankel, N., et al. (2005). Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: Results of 3 randomized studies. *Circulation*, 111, 3391–3399.
- Sandri, M., Beck, E. B., Adams, V., Gielen, S., Lenk, K., Höllriegel, R., et al. (2011). Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 18, 55–64.
- Schalager, O., Giurgea, A., Schuhfried, O., Seidinger, D., Hammer, A., Groger, M., et al. (2011). Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis*, 217, 240–248.
- Schams, D., & Berisha, B. (2004). Regulation of corpus luteum function in cattle – an overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 39, 241–251.
- Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1628–1634.
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, E. L., Alves, H., et al. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behaviour and Immunity*, 28, 90–99.
- Wood, R. E., Sanderson, B. E., Askew, C. D., Walker, P. J., Green, S., & Stewart, L. B. (2006). Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Science*, 111, 401–409.
- Zacchigna, S., Lambrechts, D., & Carmeliet, P. (2008). Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nature Review Neuroscience*, 9, 169–181.

CAPÍTULO 3

Exercício físico aeróbio agudo, VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer

3.1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, uma nova vertente na literatura tem ganhado destaque no que tange o aspecto da neuropatologia da doença de Alzheimer (DA). Diversos autores demonstraram em seus estudos que a redução do desempenho estrutural e funcional do sistema cardiovascular poderia estar diretamente relacionada às características patológicas desta doença (DRACHMAN et al., 2014; KIM; KIM, 2012; ZACCHIGNA et al., 2008; CARMELIET; JAIN, 2000).

Alterações vasculares que ocorrem antes do aparecimento da DA ou depois que a patologia já está instalada, podem proporcionar modificações nas concentrações de fatores tróficos, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR, 2013; TANG et al., 2013). O VEGF é um fator de crescimento produzido principalmente por células endoteliais (GAVIN et al., 2004; PRIOR et al. 2003), que possui importante papel nos sistemas neural e vascular, participando dos processos de angiogênese e neurogênese (ZACCHIGNA et al., 2008).

Ainda não existe um consenso, quando o assunto refere-se a concentrações de VEGF em idosos com DA, pois os resultados encontrados nos estudos que investigaram as concentrações deste fator nesta população são divergentes (HUANG; JIA; LIU, 2013; KIM; KIM, 2012; CORSI et al., 2011; MATEO et al., 2007).

Além das mudanças metabólicas, as alterações cognitivas e motoras também são características da DA, e todas estas mudanças são resultantes das diversas modificações patológicas que acontecem nesta doença (YAARI; BLOOM, 2007; LAKS; MARINHO; ENGELDHART, 2006). Outro aspecto que sofre alterações nesta patologia é a funcionalidade motora, alguns estudos apontam que idosos no estágio leve da DA apresentam pior desempenho em testes motores quando comparados a idosos sem comprometimento cognitivo (ANDREATTO, 2013; EGGERMONT et al., 2010). Estes resultados reforçam que idosos com DA ainda no estágio leve podem apresentar um pior desempenho motor, fato este que pode estar atrelado ao pior desempenho cognitivo (ANDRADE et al., 2013; HERNANDEZ et al., 2010).

Assim, podemos observar que a DA pode resultar em alterações cognitivas, motoras e ainda promover mudanças nas concentrações de fatores de crescimento, tais como o VEGF. Portanto torna-se cada vez mais necessário buscar formas de amenizar estas perdas e controlar alterações provocadas por esta patologia. Diante deste cenário, a prática de exercício físico pode ser vista como uma importante ferramenta para a

promoção de benefícios motores, cognitivos e também para modular as concentrações dos fatores de crescimento (FARINA et al., 2014; VITAL et al., 2014; COELHO et al., 2014; BLANKEVOORT et al., 2010). A maioria dos estudos que investigaram os efeitos do exercício físico na DA foram realizados com protocolos de exercício físico crônico (ARCOVERDE et al, 2014, VENTURELLI et al., 2011, WINCHESTER et al., 2011). Porém pouco se sabe a respeito dos efeitos do exercício físico agudo nesta população.

Em uma revisão sistemática, recente, em que foi investigado os efeitos do exercício físico nas concentrações de VEGF em idosos, Vital et al. (2014) encontraram estudos que utilizaram protocolos de exercícios físicos agudos e crônicos. Em relação ao exercício agudo, os resultados foram divergentes, sendo que em alguns estudos as concentrações de VEGF aumentaram e em outros estudos não foram observadas alterações significativas. É importante destacar que na maioria dos estudos revisados, os idosos apresentavam algum tipo de doença cardiovascular e não foram encontrados estudos em relação aos efeitos de uma sessão de exercício físico aeróbio em idosos com DA.

Diante de todos estes apontamentos, podemos notar que o VEGF tem uma importante função nos processos de neurogênese e angiogênese, sendo que estes mecanismos estão diretamente envolvidos na neuroplasticidade cerebral, promovendo em consequência disso benefícios cognitivos e motores. O exercício físico, mesmo que agudamente parece ser uma importante ferramenta na modulação deste fator de crescimento. Sendo assim, para que possamos entender se existe relação, entre exercício físico agudo, VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora. O objetivo deste estudo foi analisar as concentrações plasmáticas de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos preservados cognitivamente e em idosos no estágio leve da DA e verificar e comparar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio nas concentrações plasmáticas de VEGF nesta mesma população.

3.2. MÉTODOS

Delineamento da pesquisa

O capítulo 3 se caracteriza por um estudo exploratório, com a finalidade de comparar as concentrações plasmáticas de VEGF em idosos preservados cognitivamente e em idosos com DA. E ainda verificar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio (agudo) nos níveis plasmáticos de VEGF nestas mesmas populações. E por último analisar as funções cognitivas e a funcionalidade motora de idosos preservados cognitivamente e de idosos com DA. Para tanto foram aplicados instrumentos para avaliar as funções cognitivas, o nível de atividade física, a funcionalidade motora e os sintomas depressivos. Além disso, foi realizada coleta sanguínea para análise dos níveis plasmáticos de VEGF e das variáveis laboratoriais de idosos preservados cognitivamente e de idosos com DA. Neste estudo, ainda foi realizada uma sessão aguda de exercício aeróbio com o objetivo de verificar seus efeitos nas concentrações de VEGF em ambos os grupos.

Aspectos Éticos

Os cuidadores dos idosos com DA e os idosos preservados cognitivamente participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1, 2 e 3), segundo as normas estabelecidas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde às pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética (nº 4808) em Pesquisa da Instituição (Anexo 1).

Participantes

A amostra foi constituída por idosos preservados cognitivamente e por idosos com DA, de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 60 anos, residentes no município de Rio Claro. Após a realização do cálculo amostral, com base no poder estatístico de 0,80, foi verificado que para este estudo deveriam ser recrutados 40 idosos preservados cognitivamente e 40 idosos no estágio leve da DA.

A divulgação para participação no estudo foi realizada nos meios de comunicação, tais como rádio, mídia eletrônica e televisão; também foram realizadas visitas a grupos de terceira idade da cidade de Rio Claro e aos consultórios médicos. Além disso, a divulgação também foi realizada nos projetos de extensão oferecidos pelo Instituto de Biociências - Departamento de Educação Física – UNESP/Rio Claro, tais como o Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva de Idosos com doença de Alzheimer (PRO-CDA) (SANTOS et al., 2013; GARUFFI et al, 2011) e Programa de Atividade Física para a Terceira Idade (PROFIT) (UENO et al., 2013). Os critérios de inclusão para participação no estudo foram:

Idosos preservados cognitivamente

- Idosos preservados cognitivamente, segundo o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; BRUCKI et al., 2003).
- Disponibilidade para participação das atividades propostas pelo pesquisador.
- Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido baseado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.
- Idosos que não apresentam doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição à prática de atividade física.
- Idosos que não apresentam comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção ou a realização dos testes cognitivos.
- Idosos que não apresentam doença neuropsiquiátrica.

Idosos com DA

- Idosos com o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR) (APA, 2000).
- Nível de gravidade da demência leve, segundo o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) (MORRIS, 1993; MONTAÑO; RAMOS, 2005). A escolha deste critério deve-se à natureza dos procedimentos específicos do protocolo de intervenção motora proposto, que exige determinado nível de compreensão das atividades por parte do idoso.

- O cuidador responsável pelo idoso deve concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido baseado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.
- Idosos que não apresentam doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não controlada e sintomas de angina, ou que tenham qualquer restrição à prática de atividade física.
- Idosos que não apresentam comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção ou a realização dos testes cognitivos.
- Idosos que não apresentam outras condições neuropsiquiátricas.

Foram recrutados para participarem do estudo 170 idosos, sendo que 114 tinham DA e 56 idosos eram preservados cognitivamente. No entanto foram incluídos no estudo 40 idosos no estágio leve da DA e 40 idosos preservados cognitivamente. No recrutamento dos idosos com DA surgiram muitas dificuldades para a seleção destes participantes, tais como: restrições médicas; perdas amostrais, devido à desistência ou problemas médicos; e incompatibilidade com os critérios de inclusão do estudo. A figura 3.1 demonstra o fluxograma de recrutamento e seleção dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente, para participação no estudo. Após os idosos serem selecionados para o estudo, os cuidadores dos idosos com DA apresentaram uma declaração do médico responsável, o qual consta o diagnóstico de DA e também um atestado do médico constando que o idoso estava apto a realizar exercícios físicos e os idosos preservados cognitivamente também apresentaram um atestado médico de que estavam aptos a realizarem exercícios físicos.

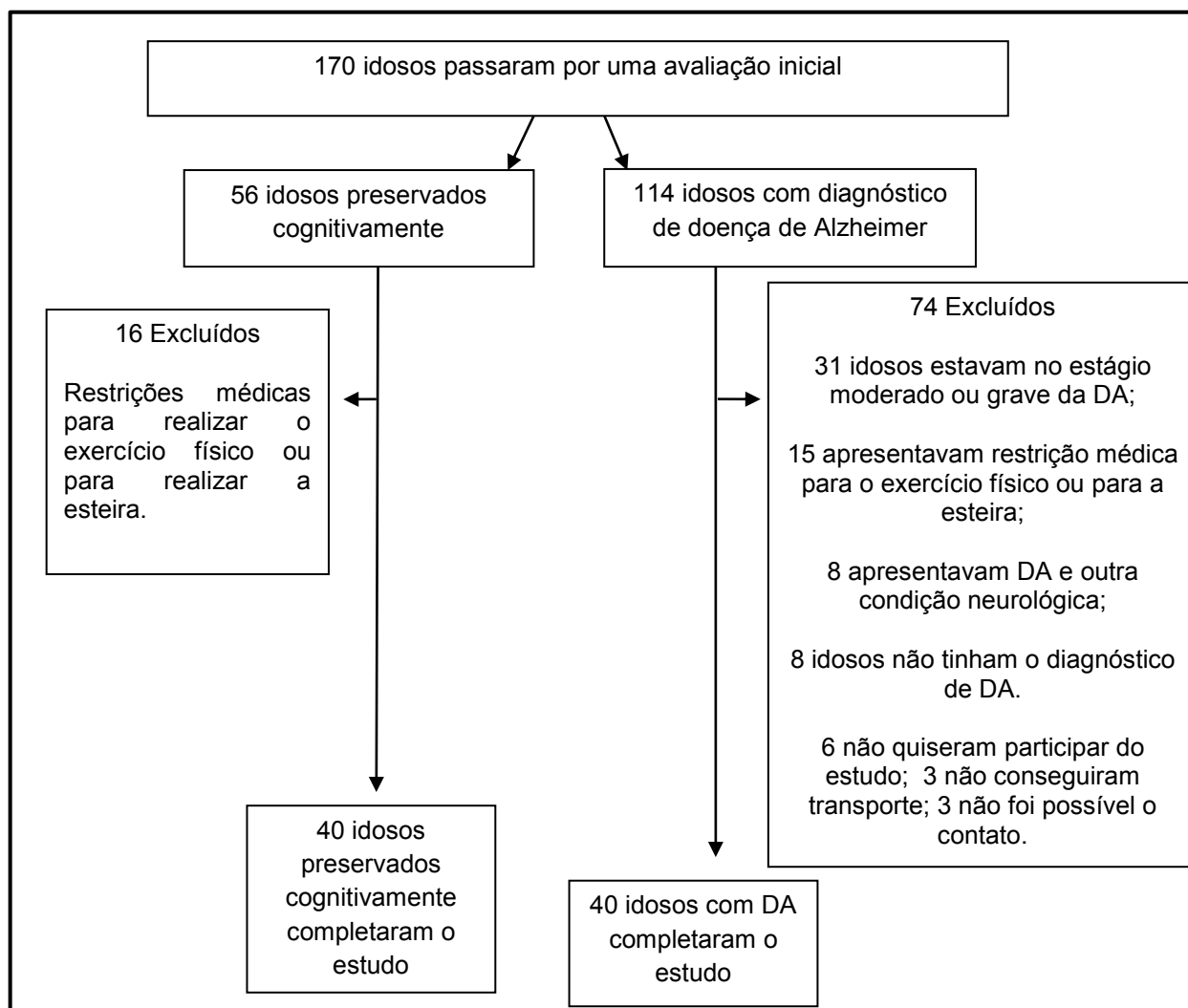


Figura 3.1. Fluxograma do recrutamento e seleção dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente.

Procedimentos metodológicos

Em uma primeira visita ao Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) os idosos preservados cognitivamente responderam a uma anamnese estruturada, para coleta de algumas informações gerais e realizaram uma avaliação cognitiva. Nesta visita foi solicitado ao idoso a realização do eletrocardiograma de esforço por seu médico responsável. Em seguida foram marcadas as demais avaliações do estudo.

Os idosos com DA, na primeira visita, responderam a uma anamnese estruturada e realizaram uma avaliação cognitiva. Alguns dados da anamnese foram coletados com os cuidadores tais como: histórico da doença, tempo da doença, medicamentos. Além disso, o cuidador também respondeu ao Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) para

classificação do nível de gravidade da DA. Nesta visita foi solicitado ao cuidador responsável pelo idoso que fosse realizado um eletrocardiograma de esforço pelo médico responsável. Em seguida foram marcadas as demais avaliações.

Os avaliadores foram treinados a fim de se minimizarem possíveis desvios durante as avaliações, os mesmos foram instruídos a falarem pausadamente, dar instruções simples com comandos segmentados, certificando-se que o idoso poderia compreendê-lo. A coleta sanguínea para obtenção dos níveis plasmáticos do VEGF, lactato e variáveis metabólicas, bem como, a avaliação cognitiva, funcionalidade motora e aptidão aeróbia foram executadas diretamente com o idoso. As avaliações cognitivas e da funcionalidade motora foram sempre realizadas no período da tarde. Já o teste incremental e a coleta sanguínea para as variáveis metabólicas foram realizadas no período da manhã.

O protocolo de avaliação foi dividido em seis etapas e constituído pelos instrumentos descritos abaixo. As avaliações cognitiva e motora foram realizadas no mesmo dia, com duração máxima de 1 hora e 30 minutos, evitando assim que o idoso ficasse cansado. Em outro dia o idoso foi conduzido a um laboratório de análises clínicas da cidade de Rio Claro, no qual foi realizada a coleta de material sanguíneo para mensuração das variáveis laboratoriais. E por último, o teste incremental foi realizado sempre no período da manhã e teve duração média aproximada de 1 hora e 30 minutos.

Dados Gerais

A avaliação de dados gerais do idoso foi realizada por meio de uma anamnese estruturada (Apêndice 4), na qual foram coletados: dados sócio demográficos, dados referentes ao estilo de vida e dados clínicos.

Avaliação do Nível de Demência e dos Sintomas Depressivos:

a) Escore de Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) (MORRIS, 1993; MONTANO; RAMOS, 2005) (Anexo 2): foi utilizado para classificar a gravidade da demência. Este instrumento é dividido em seis categorias, cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (demência questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). A classificação final da escala é obtida pela análise dessas classificações por categoria. **b) Escala Geriátrica de Depressão (GDS) (YESAVAGE, 1983):** este instrumento é utilizado

para a detecção de sintomas depressivos em idosos. Consiste em 30 perguntas negativas/afirmativas, em que resultados iguais ou acima de 10 pontos sugerem a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes.

Avaliação do VEGF

Para análise do VEGF (isoforma 165) plasmático foram realizadas duas coletas sanguíneas: antes e imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio. O participante permaneceu sentado durante 30 minutos antes da primeira coleta. O sangue foi coletado em tubos com o anticoagulante EDTA e centrifugado por 20 minutos, a uma rotação de 3000 rpm e temperatura de 4°C. Em seguida, 300 µl de plasma sanguíneo foram pipetados em microtubos, que foram armazenados em um freezer -80° C até a análise.

Os níveis plasmáticos de VEGF foram determinados pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando kit comercial (R&D Systems Inc®, Minneapolis, MN, EUA - DVE00). Este kit contém uma placa com 96 poços que já apresenta o anticorpo aderido à mesma. Além disso, todos os materiais necessários para análise, tais como tampão de lavagem, curva padrão do VEGF, diluentes, anticorpo conjugado, substrato e solução de parada, encontram-se disponíveis no kit. Após a preparação de todos os reagentes, curva padrão de VEGF e amostras, 100 µl do diluente RD1W (disponível no Kit) foram adicionados na placa. Logo em seguida foram adicionados, em duplicata, 100 µl de cada ponto da curva padrão do VEGF e também das amostras. A placa foi selada e incubada por 2 h à temperatura ambiente. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem, utilizando uma pisseta, após a lavagem utilizamos papel toalha para secar a placa, por meio de batidas fortes. Após a lavagem, 200 µl de anticorpo anti-VEGF conjugado à enzima peroxidase foram pipetados na placa, e novamente a mesma foi selada e incubada por 2 horas à temperatura ambiente. Outro procedimento de lavagem, já descrito anteriormente, foi realizado. Ao término da lavagem foram adicionados 200 µl da solução de substrato na placa e novamente a placa foi selada e incubada durante 25 minutos, protegida da luz. Ao término da incubação foram pipetados 50 µl da solução de parada. Para o estudo foi utilizada a leitura de 540 – 450 nm, deste valor foi descontando o valor do branco. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

Avaliação das variáveis laboratoriais

Variáveis tais como colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hemograma (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas) foram utilizados para caracterização da amostra e também para verificar se estas variáveis poderiam interferir nas concentrações de outras medidas do estudo.

Assim, o idoso foi conduzido a um laboratório especializado da cidade de Rio Claro- SP, Hemodiag Laboratórios de Análises Clínicas Ltda, localizado na Avenida 11, número 125, Bairro Saúde, Rio Claro-SP. Neste laboratório foram realizados os procedimentos necessários para mensuração destas variáveis. Os idosos foram instruídos a realizarem 12 horas de jejum antes da coleta sanguínea. Foi entregue aos idosos preservados cognitivamente e aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta da alimentação e medicamentos ingeridos no dia anterior à coleta sanguínea (Apêndice 5).

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva abrangeu instrumentos que mensuram as funções executivas, a atenção, a linguagem, a memória semântica e a habilidade visuoespacial e visuoespacial, com realização dos seguintes testes:

a) Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) instrumento que avalia o perfil cognitivo global. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores mais baixos apontam para possível déficit cognitivo. O mesmo é respondido pelo idoso. Como o MEEM sofre influência da escolaridade, valores de referência foram propostos com objetivo de distinguir sujeitos com possíveis déficits cognitivos (BRUCKI et al., 2003); **b) Procurar Símbolos – Sub-teste da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – III / WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III; WECHSLER, 2004):** Este sub-teste avalia atenção e rapidez do processamento mental. É composto por séries de sequências de símbolos sendo que, em cada uma, são apresentados ao sujeito dois símbolos-modelos e cinco símbolos-respostas. A bateria da WAIS-III, incluindo o sub-teste Procurar Símbolos, foi adaptada e validada no Brasil por Nascimento (2000); **c) Bateria Breve de rastreio cognitivo (BBRC) (NITRINI et al., 1995; NITRINI et al., 2004):** esta bateria é considerada um instrumento de rastreio que avalia as funções cognitivas, mais especificamente a

memória. São apresentadas ao sujeito 10 figuras comuns. Este instrumento avalia: identificação/nomeação; memória incidental; memória imediata; memória de aprendizagem e evocação (cinco minutos). Antes destes 5 minutos são aplicados dois testes, que são utilizados como distratores. São eles: o Teste de Fluência Verbal, categoria animais (LEZAK, 1995; BRUCKI et al., 1997) e o Teste do Desenho do Relógio (SUNDERLAND et al., 1989; ATALAIA-SILVA; LOURENÇO, 2008). Após a aplicação destes instrumentos é solicitado que o sujeito evoque as figuras. Em seguida as figuras são reapresentadas com outras 10 figuras, o avaliado deve reconhecer as figuras que foram apresentadas desde o início do teste; **d) Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Revisada / WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III) – Psychological Corporation, San Antonio: Texas (WECHSLER, 2004). Sub-teste: Dígitos:** avalia memória imediata e a memória operacional, pelo fato de que o participante deverá repetir a sequência de números imediatamente após o avaliador apresentar a mesma verbalmente e, na segunda oportunidade, o avaliado deverá repetir na ordem inversa, ou seja, reorganizar os números e dizer a partir do último número ditado.

Avaliação do nível de atividade física e da funcionalidade motora:

Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado o **Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI) (VOORRIPS et al., 1991)** que é composto por 10 questões relacionadas com atividades básicas e instrumentais, além disso, verifica a utilização do tempo livre e da prática de atividade física pelo idoso.

A avaliação da funcionalidade motora englobou instrumentos que mensuram equilíbrio, agilidade, força de membros superiores e inferiores e flexibilidade, com a realização dos seguintes testes: **a) Timed Up and Go (TUG) (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991)** que avalia equilíbrio e mobilidade funcional. O avaliado é instruído a levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros e retornar à cadeira. Deve-se contabilizar o número de passos e o tempo de execução do percurso. **b) Banco de Wells (BW) (WELLS; DILON, 1952)** para mensuração da flexibilidade, onde o indivíduo senta-se de frente para o banco, colocando os pés no apoio com os joelhos estendidos; ergue o braço e sobrepõe uma mão à outra e leva-as para frente até que toquem a régua do banco. **c) Resistência membros superiores (RMS) (OSNESS et al., 1990)** que avalia força de membros superiores. Foram utilizados halteres pesando 1,814 Kg (peso para mulheres) e 3,628 Kg (peso para homens). O participante sentou-se em uma cadeira e com o braço dominante o mesmo realizou o maior número possível de flexões de cotovelo em 30 segundos. **d) Sentar e levantar da**

cadeira em 30" (RIKLI; JONES, 1999) que avalia força de membros inferiores. O avaliado deverá sentar e levantar de uma cadeira o máximo de vezes que conseguir em 30 segundos. **e) Escala de Equilíbrio Funcional de Berg (EEFB) (BERG, 1992)** é uma escala composta por 14 itens envolvendo tarefas funcionais específicas em diferentes bases de apoio. O escore varia entre 0 e 56, com pontuações inferiores caracterizando um maior risco de quedas.

Avaliação da aptidão aeróbia

Adaptação

Todos os participantes compareceram ao laboratório em três dias alternados, durante uma semana, para familiarização na esteira ergométrica. Posteriormente, ou seja, na 4ª visita (segunda semana) ao laboratório, foi realizado o teste incremental. Em todos os dias foram averiguadas a frequência cardíaca (FC) de repouso e pressão arterial antes da sessão de familiarização e teste incremental. Para maior segurança, a FC e a pressão arterial também foram verificadas durante e ao final de cada intervenção. Foi entregue aos idosos preservados cognitivamente e aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta de informações relacionadas à alimentação e aos medicamentos ingeridos no dia anterior ao teste incremental (Apêndice 6).

Teste incremental

Após a familiarização, os idosos realizaram um teste incremental submáximo em esteira ergométrica. O protocolo utilizado foi similar ao protocolo de Balke-Ware, devido aos seus baixos estágios de progressão, que são mais adequados para os indivíduos idosos (ACSM, 2003). Além disso, neste protocolo ocorreu progressão apenas no ângulo de inclinação, ao contrário da velocidade, que foi constante. O teste de Balke-Ware foi adaptado, no intuito de diminuir os riscos da população estudada. Assim, o teste iniciou-se com uma carga de trabalho de 3 km/h, com inclinação zero, durante dois minutos de exercício. No início do terceiro minuto, a inclinação foi elevada para 1%, no início do quarto minuto para 2% e no início do quinto minuto para 3%. Neste momento iniciou-se o teste propriamente dito, com uma velocidade de 4 km/h e 3 % de inclinação, sendo que a cada 3 minutos foi adicionado 1% de inclinação, até o indivíduo atingir a frequência cardíaca

referente a 80% da máxima prevista pela fórmula de Tanaka et al. (2001) - $FC_{max} = 208 - (0,7 \times \text{Idade em anos})$, e/ou uma percepção subjetiva de esforço (PSE) igual ou acima de 17 na escala de Borg (1982). Durante o teste, o participante manteve a velocidade constante em 4 km/h e foi permitido segurar nas barras lateral ou frontal da esteira. A temperatura da sala para condução dos testes foi mantida entre 21 e 23° C. Foram monitoradas algumas variáveis antes, durante cada estágio e após o teste de esforço: frequência cardíaca, pressão arterial, percepção subjetiva de esforço (PSE) e sintomas clínicos. Todos os dados foram anotados na ficha de coleta do teste incremental (Apêndice 7). O teste incremental não teve uma duração igual para todos os participantes, pois o mesmo foi interrompido quando o participante apresentasse alguma das seguintes situações:

- Qualquer sintoma de mal-estar, dores no peito ou outros fatores que impedissem a realização do teste.
- Variação repentina da FC e da pressão arterial;
- Atingisse uma frequência cardíaca referente a 80% da máxima prevista;
- Percepção subjetiva de esforço igual ou acima de 17 na escala de Borg.

Coleta e análise do lactato

Entre cada estágio de 3 minutos do teste incremental descrito anteriormente foram realizadas coletas de amostra de sangue no lóbulo da orelha através de tiras reagentes, que foram analisados por um lactímetro da modelo *Accutrend Lactate*. Assim, a aptidão aeróbia foi obtida por meio do lactato máximo, tempo de exaustão e inclinação máxima da esteira atingida durante o teste incremental.

No decorrer do desenvolvimento deste estudo, a empresa que fabricava as tiras reagentes nos comunicou que por um período indeterminado as tiras não seriam comercializadas. Assim, com o objetivo de continuarmos a medir esta variável no estudo, optamos por coletar o sangue para avaliação do lactato por meio de capilares heparinizados, até que as tiras voltassem a ser comercializadas. Diante deste fato, o procedimento de coleta passou a ocorrer da seguinte forma: “Entre cada estágio de 3 minutos foram realizadas coletas de amostra 25µL de sangue no lóbulo da orelha através de capilares heparinizados, que foram colocadas em tubos contendo 400µL de ácido tricloroacético (TCA), armazenadas a 4°C. A concentração sanguínea de lactato foi analisada por meio do método colorimétrico conforme descrito por Engels; Jones (1978). O procedimento ocorreu da seguinte forma: as amostras de 25 µL de sangue foram depositadas em tubos contendo

L de cido tricloroac tico T e levemente agitadas para homogeneizar a amostra p s a homogeneiza o as amostras foram centrifugadas por 1 min a 1 rpm e L de sobrenadante foi adicionado a L de reativo e incu ado durante 6 minutos para posterior leitura a 340nm. Os valores de lactato serão expressos em mmol/l. A preparação do reativo foi realizada com 25mL de estoque de lici na T g de glicina de T q sp de gua destilada para mL adicionada a mL de idrat o de idraz ina a 24% e ajustado para o pH a 9,54. Em seguida foi adicionado 50mg de Beta-Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Sigma Aldrich e 7 L de Lactato desidrogenase Sigma ldrich

Neste estudo 24 idosos preservados cognitivamente tiveram o lactato mensurado pelo método de tiras reagentes e 16 pelo método de capilares heparinizados. Já os idosos com DA, 37 mensuraram o lactato por meio de tiras e 3 por meio de capilares. A figura 3.2 ilustra o teste incremental e os procedimentos de coleta realizados durante o teste.



Figura 3.2. Teste incremental e os procedimentos de coleta realizados durante o teste: a) familiarização na esteira; b) coleta do sangue para análise do lactato; c) coleta de material sanguíneo para mensuração do VEGF; d) aferição da pressão e verificação da frequência cardíaca.

Análise dos Dados

Para análise dos dados foi utilizado o *software* SPSS, versão 18. Inicialmente o teste de *Shapiro Wilk* foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Para aqueles dados que rejeitaram a hipótese de normalidade (VEGF, escolaridade, GDS, QBMI, HDL, VLDL, triglicérides, glicemia, leucócitos, plaquetas, VEGF, variáveis cognitivas, banco de Wells, Sentar e Levantar da cadeira, TUG passos, EEFB, limiar de lactato, lactato máximo, tempo do teste e PSE) utilizou-se o z-escore para padronização dos dados. Em seguida, foram utilizados os seguintes testes: *t* de student independente, para comparação dos grupos; com o intuito de comparar os valores percentuais foi utilizado o teste de qui-quadrado, para investigar os efeitos do exercício aeróbio agudo nas concentrações de VEGF em ambos os grupos foi utilizada a ANOVA medidas repetidas. Foi admitido um nível de significância de 5 % para todas as análises.

3.3. RESULTADOS

Na tabela 3.1, estão dispostos os dados de caracterização da amostra, valores médios e desvios-padrão para idade, escolaridade, sexo, perfil cognitivo global (pontuação no MEEM), sintomas depressivos (GDS), nível de atividade física (QBMI), tempo de doença e variáveis metabólicas para o grupo de idosos preservados cognitivamente e para o grupo de idosos com DA. O tratamento estatístico realizado pelo teste *t* de *student* independente apontou diferença significativa para o perfil cognitivo global medido pelo MEEM. Além disso, este teste também apontou diferença significativa para o nível de atividade física, glicemia e plaquetas. O teste de qui-quadrado apontou diferença em relação ao número de mulheres pertencentes a cada grupo.

Em relação ao nível de atividade física, podemos observar que idosos com DA apresentam menores níveis de atividade física, quando comparados a idosos preservados cognitivamente. Para as variáveis glicemia e plaquetas foi possível observar que idosos com DA apresentam menores concentrações destas variáveis. Para complementar na tabela 3.2 está relatado o percentual de incidência de algumas patologias em ambos os grupos, o teste de qui quadrado encontrou diferença significativa ($p=0,02$) na frequência de artrose entre os dois grupos, demonstrando que o grupo de idosos preservados cognitivamente tem mais idosos com esta patologia do que o grupo de idosos com DA.

Tabela 3.1. Médias, desvios-padrão das variáveis de caracterização da amostra: idade, escolaridade, tempo de doença, sexo, perfil cognitivo global, sintomas depressivos, nível de atividade física e variáveis metabólicas dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.

Variáveis	Idosos preservados cognitivamente (Média ± DP)	Idosos com DA (Média ± DP)	p
Idade (anos)	74,1 ± 4,6	76,1 ± 6,4	0,11
Escolaridade (anos)	6,8 ± 4,9	6,9 ± 5,5	0,94
Tempo de doença (meses)	-	21,8 ± 21,2	-
Sexo Feminino (%)	72,5 %	55 %	0,05*
MEEM (pontos)	27,9 ± 2,1	21,1 ± 4,1	0,00*
GDS (pontos)	4,9 ± 4,9	6,6 ± 4,5	0,07
QBMI (pontos)	5,3 ± 2,8	2,4 ± 1,7	0,00*
Colesterol total (mg/dl)	206,4 ± 31,1	202 ± 41,6	0,59
LDL (mg/dl)	122,9 ± 29,8	127,3 ± 35,6	0,55
HDL (mg/dl)	55,8 ± 15	50 ± 15,9	0,09
VLDL (mg/dl)	27,7 ± 9,7	27,3 ± 12,8	0,86
Triglicérides (mg/dl)	138,5 ± 48,5	137,6 ± 65,5	0,94
Glicemia (mg/dl)	111,8 ± 45,2	93 ± 16,6	0,01*
Hemograma			
Eritrócitos (mm³)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,96
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,2	13,7 ± 1,3	0,58
Hematócrito (%)	41,3 ± 3,5	41 ± 3,6	0,7
Leucócitos (mm³)	6.517,5 ± 1770,8	6.547,5 ± 1826,8	0,93
Plaquetas (mm³)	243.600 ± 57.390,6	210.575 ± 65.815,5	0,01*

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; GDS: Escala Geriátrica de Depressão; QBMI: Questionário Baecke Modificado para Idosos; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade *p≤

Tabela 3.2. Percentual de patologias auto relatadas no grupo dos idosos preservados cognitivamente e no grupo de idosos com DA.

Patologias (%)	Idosos Preservados cognitivamente (%)	Idosos com DA (%)	p
Diabetes Mellitus	25%	30%	0,9
Hipertensão Arterial	67,5%	57,5%	0,1
Osteoporose	20%	25%	0,5
Artrose	35%	15%	0,02*
Artrite	12,5%	12,5%	0,9

* $p < 0,05$

O VEGF foi mensurado nos momentos pré e pós a aplicação do teste incremental. Para este dado especificamente, foram excluídos dois participantes do grupo de idosos preservados cognitivamente e um participante do grupo de idosos com DA, pois os mesmos foram identificados como *outliers*. Posteriormente à análise estatística dos dados referentes ao VEGF, a ANOVA medidas repetidas não apontou interação de grupo e momento, bem como não foi verificado efeito de momento para ambos os grupos. Porém este mesmo teste estatístico encontrou um efeito de grupo, demonstrando que ambos os grupos se comportaram de forma diferente nos momentos pré e pós. O *post hoc de Bonferroni* identificou que o grupo de idosos com DA no momento pré teste incremental apresentou menores concentrações de VEGF quando comparados aos idosos preservados cognitivamente ($p=0,04$; $F= 4,15$; tamanho do efeito = 0,05; poder amostral = 0,52). No momento pós teste incremental este mesmo resultado também foi observado ($p=0,006$; $F= 7,86$; tamanho do efeito = 0,09; poder amostral = 0,79). Além da ANOVA foi realizado também um delta ($\Delta = \text{pós} - \text{pré}$) para as concentrações de VEGF em ambos os grupos e na sequência foi realizado um teste *t* para amostras independentes que não apontou diferença significativa entre os grupos ($p=0,2$). Conquanto não tenham sido observadas diferenças significativas entre os momentos pré e pós em ambos o grupos, quando as concentrações de VEGF são observadas pode ser verificado que o grupo de idosos preservados cognitivamente teve um aumento de 19,44 % na concentração deste fator após o teste incremental (pré= $69,82 \pm 35,21$ pg/ml; pós= $89,31 \pm 60,66$ pg/ml). Já o

grupo de idosos com DA apresentou um aumento mais discreto das concentrações de VEGF (9,9%) após a realização do mesmo teste (pré= $53,85 \pm 37,16$ pg/ml; pós= $59,2 \pm 32,8$ pg/ml). A figura 3.3 ilustra os valores médios do VEGF nos momentos pré e pós teste incremental, para ambos os grupos. Já a figura 3.4 demonstra o valor do delta do VEGF no teste incremental, para ambos os grupos.

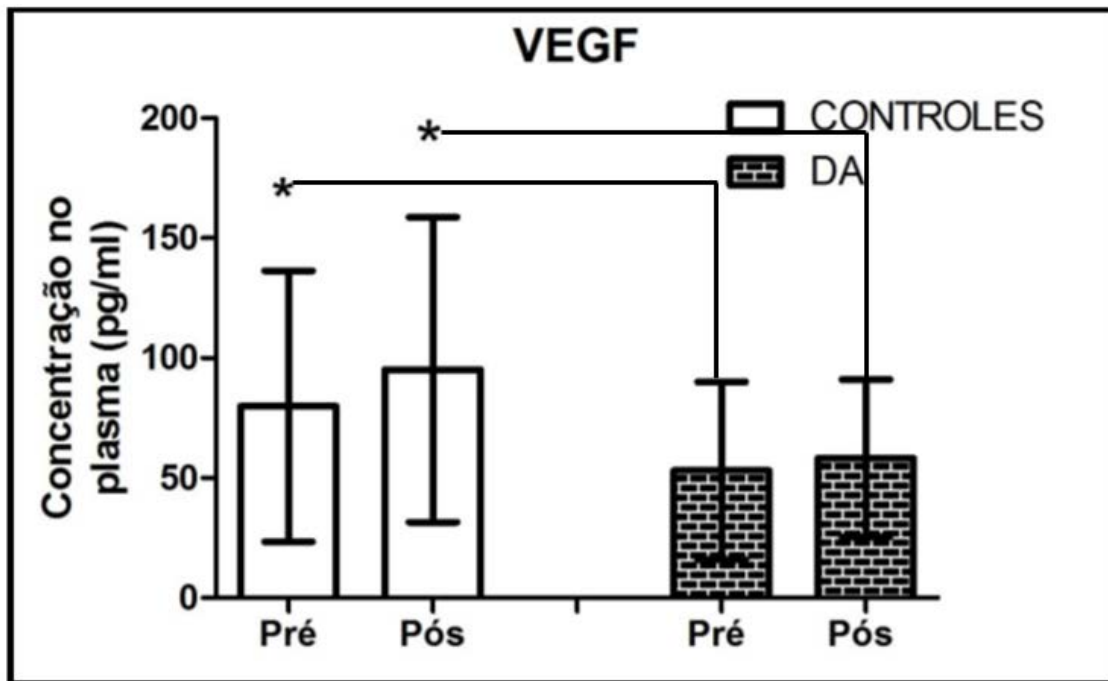


Figura 3.3. Média e desvio padrão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) antes e após a realização do teste incremental nos idosos com DA e idosos preservados cognitivamente (controle). * Diferença significativa entre grupos nos momentos pré e pós ($p < 0,05$).

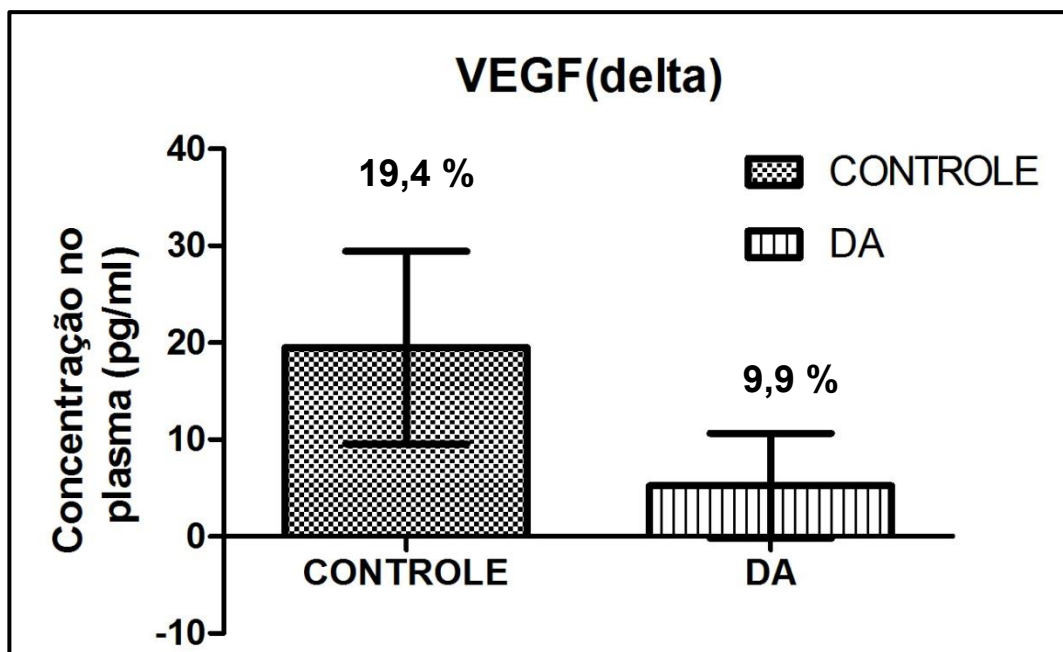


Figura 3.4. Delta do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no teste incremental de idosos com DA e idosos preservados cognitivamente (controle).

Em relação às variáveis cognitivas, O test *t* de *student* para amostras independentes demonstrou diferenças significativas para todas as variáveis cognitivas, exceto para o teste de procurar símbolos em seu domínio erros; para o teste de Dígitos Ordem Direta que mede memória imediata e também para o domínio reconhecimento da BBRC. Os resultados em relação às funções cognitivas foram utilizados somente para caracterizar a amostra, pois já está bem consolidado na literatura que idosos com DA apresentam pior desempenho cognitivo quando comparados a idosos preservados cognitivamente. A tabela 3.3 ilustra os valores médios e desvios-padrão de todas as variáveis cognitivas de ambos os grupos.

Tabela 3.3. Médias e desvios-padrão das variáveis que avaliam as funções cognitivas dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.

Testes Cognitivos (pontos)	Idosos preservados cognitivamente (Média ± DP)	Idosos com DA (Média ± DP)	p
TDR	9,4 ± 2,0	7,1 ± 2,2	0,00*
FVS	11,5 ± 3,8	8,9 ± 3	0,00*
Símbolos-acertos	14,6 ± 5,5	8,7 ± 4	0,00*
Símbolos-erros	1,4 ± 1,2	1,7 ± 1,8	0,45
Dígitos Ordem Direta	4,7 ± 2	4,1 ± 1,5	0,09
Dígitos Ordem Inversa	4,4 ± 1,8	3,6 ± 1,3	0,02*
BBRC			
Identificação	9,9 ± 0,5	9,6 ± 0,8	0,09
Memória Incidental	5,3 ± 1,6	2,4 ± 1,5	0,00*
Memória Imediata	7,1 ± 1,7	4,2 ± 2	0,00*
Memória de Aprendizagem	8,3 ± 1,2	4,9 ± 2,4	0,00*
Evocação	7,3 ± 2,1	2,7 ± 3	0,00*
Reconhecimento	9,7 ± 0,7	6,2 ± 2,6	0,00*

TDR: Teste do Desenho do Relógio; FVS: Teste de Fluência Verbal Semântica; Símbolos: Teste de Procurar Símbolos da Bateria da WAIS-III; BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. *p≤

Para as variáveis de funcionalidade motora, o tratamento estatístico utilizado demonstrou diferença estatisticamente significativa para as seguintes variáveis: equilíbrio e agilidade medida pelo teste TUG tempo e pelo EEFB; flexibilidade medida pelo BW; força de membros superiores e inferiores medidas pelo RMS e SLC, respectivamente. Para o banco de Wells que mede a flexibilidade da articulação coxo-femural, 4 idosos preservados cognitivamente e 10 idosos com DA não alcançaram o início do banco, sendo assim para esta variável os dados apresentados na tabela 3.4 são referentes a 36 idosos preservados cognitivamente e 30 idosos com DA. Para todas as variáveis motoras os idosos com DA apresentaram um pior desempenho quando comparados a idosos preservados cognitivamente. A tabela 3.4 demonstra os valores médios e desvios-padrão das variáveis da funcionalidade motora dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.

Tabela 3.4. Médias e desvios-padrão das variáveis que avaliam a funcionalidade motora dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.

Variáveis	Idosos preservados cognitivamente (Média ± DP)	Idosos com DA (Média ± DP)	p
TUG (segundos)	6,4 ± 1	7,3 ± 1	0,00*
TUG (passos)	14,1 ± 2,6	14,6 ± 3,2	0,49
BW (cm)	25,3 ± 15,1	18,7 ± 8,8	0,01*
RMS (repetições)	26,2 ± 6,4	17,7 ± 3,5	0,00*
SLC (repetições)	16,1 ± 3,6	12,8 ± 2,3	0,00*
EEFB (pontos)	54,9 ± 1,5	54,1 ± 1,9	0,03*

TUG: Time UP and Go; BW: Banco de Wells; RMS: Resistência de Membros Superiores; SLC: Sentar e Levantar da cadeira em 30 segundos; EEFB: escala de Equilíbrio Funcional de Berg. *p ≤ 0,05

Após a análise dos dados referentes às variáveis relacionadas ao teste incremental, o teste *t* de *student* para amostras independentes apontou diferença significativa para as seguintes variáveis: lactato máximo, tempo do teste e percepção de esforço. O lactato máximo e a percepção de esforço foram maiores para o grupo de idosos com DA. Já o tempo de duração do teste e inclinação máxima atingida foi menor para este mesmo grupo. É importante destacar que os dados do lactato máximo apresentados na tabela 3.5, 24 idosos preservados cognitivamente tiveram o lactato mensurado pelo método de tiras reagentes e 16 pelo método de capilares heparinizados. Já para o grupo de idosos com DA, 37 mensuraram o lactato por meio de tiras e 3 por capilares. A tabela 3.5 aponta os valores médios e desvios-padrão das variáveis relacionadas ao teste incremental do grupo de idosos preservados cognitivamente e do grupo de idosos com DA.

Dentre os idosos que participaram deste estudo, 5 idosos preservados cognitivamente e 3 idosos com DA faziam o uso de medicamentos betabloqueadores para controle da pressão arterial. Como este tipo de medicamento pode reduzir a frequência cardíaca (BORTOLOTTI, CONSOLIM-COLOMBO, 2009), foi realizada a correção da mesma para estes idosos, por meio das seguintes fórmulas: a) $\%FC = (Y + 95,58) / 9,74$; onde *y* = é a quantidade de medicamento em mg e b) $FC \text{ corrigida} = fc_{\max} - (fc_{\max} \times \%FC)$ (GODOY et al., 1997).

Tabela 3.5. Médias e desvios-padrão das variáveis relacionadas ao teste incremental dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.

Variáveis	Idosos preservados cognitivamente (Média ± DP)	Idosos com DA (Média ± DP)	p
Lactato máximo (mmol/l)	2,8 ± 1,2	3,4 ± 1,5	0,04*
Inclinação (%)	8,7 ± 3,2	7,4 ± 2,8	0,07
Tempo do teste (min)	20,4 ± 9,4	15,6 ± 8,2	0,01*
PSE (pontos)	12,9 ± 2,9	14,4 ± 2	0,01*
FC (bat.min)	115,3 ± 12,1	114,6 ± 17,8	0,82

PSE: Percepção Subjetiva de Esforço; FC: Frequência cardíaca no final do exercício. *p≤

3.4. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF quando comparados aos idosos preservados cognitivamente e ambos os grupos não aumentaram de forma significativa as concentrações de VEGF imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio. Além disso, foi observado também que idosos com DA apresentam um pior desempenho da funcionalidade motora (equilíbrio, agilidade, flexibilidade e força de membros superiores e inferiores, capacidade aeróbia).

O fato de os níveis de VEGF estarem diminuídos em idosos com DA, pode ser explicado em partes pelo fato da angiogênese também estar diminuída nesta população (DRACHMAN et al., 2014; ZACCHIGNA et al., 2008). Como apontado por Viboolborakul, Patumraj (2014), alterações na microvasculatura cerebral em ratos idosos é associada à redução nas concentrações de VEGF. Além disso, Tang et al. (2013) e Wang et al. (2007) apontaram que existe VEGF agregado nas placas senis, o que poderia causar uma disfunção neuronal e vascular e ainda diminuir os níveis de VEGF circulante.

Nos últimos anos, alguns estudos investigaram as concentrações de VEGF em idosos com DA. Porém os resultados encontrados foram conflitantes (TANG et al., 2013; HUANG; JIA; LIU, 2013; KIM; KIM, 2012; CORSI et al., 2011; MATEO et al., 2007). Como apontado anteriormente, o presente estudo verificou que idosos com DA no estágio leve apresentam menores concentrações de VEGF, resultado este que corrobora os achados de Huang, Jia, Liu (2013) que verificaram que idosos com DA apresentam menores concentrações de VEGF quando comparados ao grupo controle. Estes mesmos autores destacam ainda que este fator parece estar envolvido na neuropatologia da DA, antes

mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos, pois suas concentrações já estão diminuídas em idosos com comprometimento cognitivo leve (fase pré-clínica da DA).

Mateo et al.(2007) observaram que idosos com DA em diferentes estágios da doença apresentam menores concentrações de VEGF que seus pares controles. É importante destacar que o nosso estudo apresenta características semelhantes de outras pesquisas, pois para mensurar os níveis de VEGF foi realizada uma coleta sanguínea e a análise deste fator foi mensurada pelo método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (HUANG, JIA, LIU, 2013) e MATEO et al., 2007). No entanto as concentrações de VEGF nos estudos citados foram dosadas no soro e no nosso estudo no plasma.

Existe a discussão na literatura sobre qual seria a melhor forma de mensurar o VEGF sanguíneo. Jelkman (2001) em um estudo de revisão sugeriu que este fator deveria ser medido no plasma por dois motivos: a) presença de plaquetas, que armazenam e liberam o VEGF; b) existência de proteínas no plasma que se ligam ao VEGF. No entanto, diante de tantos resultados divergentes, estes métodos precisam ser mais bem investigados em estudos futuros.

Sendo assim, a maioria das pesquisas realizadas até o momento parece indicar que os níveis de VEGF estão diminuídos na DA, porém, estes resultados ainda devem ser vistos com bastante cautela, diante dos diferentes procedimentos metodológicos adotados por estas pesquisas.

Este estudo também teve como objetivo investigar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico nas concentrações de VEGF em idosos com DA e em seus pares preservados cognitivamente. Após a realização do teste incremental foi observado que idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF nos momentos pré e pós, quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. Quando a análise intra-grupo foi realizada, não foram observadas diferenças significativas entre os momentos pré e pós para ambos os grupos. No entanto, percentualmente o grupo de idosos preservados cognitivamente aumentou as concentrações de VEGF plasmático em 19, 4% e o grupo de idosos no estágio leve da DA em 9,9%. Outro fato que pode ter influenciado na ausência de mudanças significativas nas concentrações de VEGF após a sessão aguda, foi a grande variação da amostra, lembrando que esta variação é comum quando se trata de medidas bioquímicas, que podem ser influenciadas por diversos fatores. Esta variação pode ser demonstrada pelo desvio padrão, sendo que para o grupo de idosos preservados cognitivamente os desvios foram 35,21 e 60,66 nos momentos pré e pós, respectivamente, Já o grupo DA, 32,76 e 34,28.

Os estudos encontrados até o momento que verificaram o efeito de uma sessão de exercício nas concentrações de VEGF foram realizados com idosos que tinham algum tipo de doença cardiovascular. Alguns autores observaram aumento das concentrações de VEGF plasmático após a realização de uma sessão de exercício aeróbio em esteira ergométrica ou bicicleta estacionária (SANDRI et al., 2011; SANDRI et al., 2005; ADAMS et al., 2004). Já Danzing et al. (2010) e Wood et al. (2006) não verificaram aumentos significativos nas concentrações de VEGF. É importante destacar que em todos estes estudos o método de análise do VEGF foi o ELISA. Até o presente momento não foi encontrado nenhum estudo que investigasse os efeitos da prática de exercício físico nas concentrações de VEGF em idosos com DA ou algum tipo de comprometimento cognitivo.

No presente estudo, mesmo que o resultado não tenha sido significativo estatisticamente, as concentrações de VEGF plasmático aumentaram aproximadamente 20% no grupo de idosos preservados cognitivamente. No grupo de idosos com DA, o aumento do VEGF foi de aproximadamente 10%, mas também não foi significativo estatisticamente. Um ponto que pode ser considerado como uma limitação do estudo foi que a coleta sanguínea para mensurar o VEGF foi realizada imediatamente após a sessão de exercício físico. Prior et al. (2003) enfatizam que o VEGF se encontra aumentado até 4 horas após a sessão de exercício físico, mas estes autores não apontam qual seria o tempo mínimo para o VEGF ter sua expressão aumentada após o exercício. Sendo assim como a coleta sanguínea foi realizada imediatamente após o término da sessão, os níveis de VEGF poderiam ainda não estar aumentados de forma significativa.

Além do VEGF, existem outros fatores de crescimento, tais como o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o fator de crescimento semelhante à insulina 1(IGF-1) que também podem ser modulados com a prática de exercício físico. Coelho et al. (2013) verificaram que idosos com e sem DA submetidos a uma sessão de exercício aeróbio aumentam as concentrações de BDNF. Além disso, este estudo também observou que maiores níveis de atividade física estão associados a maiores concentrações de BDNF.

Perante a ausência de consonância, torna-se evidente que esta relação entre VEGF e DA precisa ser mais bem investigada em outros estudos que controlem algumas variáveis metodológicas, tais como sexo, idade, gravidade da doença, presença de outras patologias, método de análise do VEGF, entre outros. Conquanto, a discussão relacionada a este fator vascular não demonstre nenhum consenso, ao mesmo tempo pode ser observado que este fator de crescimento relacionado ao endotélio, pode sim

estar alterado nesta população, o que reforçaria a teoria apontada por alguns autores de que fatores angiogênicos estão diretamente atrelados à neuropatologia da DA (DRACHMAN, 2014; NATION et al., 2011).

Em relação às variáveis de caracterização da amostra, foram verificadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos para as seguintes variáveis: nível de atividade física, glicemia e plaquetas.

O nível de atividade física, mensurado pelo Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI), demonstrou que idosos no estágio leve da DA já apresentam menor nível de atividade física (2,4 pontos) quando comparados aos idosos sem comprometimento cognitivo (5,3 pontos). Este resultado corrobora outros estudos na literatura, que verificaram resultados semelhantes (COELHO et al., 2013; PEDROSO, 2012).

No presente estudo também foram observadas menores concentrações de glicemia e de plaquetas nos idosos com DA. As concentrações de glicemia encontradas pelo nosso estudo, não representa o que foi encontrado por outros autores na literatura, de que idosos com DA apresentam maiores concentrações de glicemia e em consequência disso maiores chances de desenvolverem diabetes (JANSON et al., 2004; KUUSISTO et al., 1997). Além disso, idosos preservados cognitivamente que apresentam maiores níveis de glicemia apresentam mais chance de desenvolver DA, destacando ainda que a diabetes é considerada um fator de risco para esta patologia (BARNES; YAFFE, 2011; BAKER et al., 2011).

Em relação às plaquetas, foi verificado que idosos com DA apresentam menores concentrações de plaquetas. Nosso estudo corrobora os achados de Wang et al. (2013) que verificaram que idosos com DA e com comprometimento cognitivo leve apresentam menor volume plaquetário. Estes mesmos autores verificaram ainda, que reduções neste volume podem estar associadas ao declínio cognitivo. E qual seria o papel das plaquetas na neuropatologia da DA? Estudos têm demonstrado que as plaquetas desempenham papel fundamental em processos de neuroinflamação (HORSTMAN et al., 2010; LANGER; CHAVASKIS, 2013). Diante disso, Wang et al. (2013) destacam que a DA é uma doença com características inflamatórias, e que assim as concentrações de plaquetas poderiam estar reduzidas nesta população. No entanto, os próprios autores reforçam que esta relação precisa ser mais bem investigada. Jelkmann (2001) indicam que as plaquetas exercem a função de estocar e liberar o VEGF. Em nosso estudo foram verificadas menores concentrações de plaquetas e também de VEGF em idosos com DA, reforçando uma possível relação entre estes dois componentes.

No que se referem aos componentes da capacidade funcional, o grupo de idosos no estágio leve da DA apresentou menor aptidão aeróbia, que foi determinada pelas variáveis do teste incremental, tais como menor tempo de permanência na esteira. Além disso, esse grupo também demonstrou maiores níveis de lactato máximo e maior percepção de esforço. Anderson et al. (2011) verificaram a reprodutibilidade da aplicação de testes de esforço, realizados em esteira ergométrica, em idosos com DA no estágio leve. O resultado encontrado foi que este tipo de teste apresenta uma alta reprodutibilidade teste-reteste para esta população. Os autores apontam ainda que este tipo de ferramenta pode auxiliar na detecção de resultados em estudos clínicos.

Bilinger et al. (2011) realizaram um teste submáximo em esteira ergométrica com idosos com DA no estágio leve e idosos preservados cognitivamente. Neste estudo foi realizado um teste no momento inicial e após dois anos com o objetivo de investigar se a aptidão cardiorrespiratória sofreria alterações de acordo com a progressão da doença. Após a aplicação do teste foi observado que idosos com DA durante os estágios iniciais do teste ergométrico, respondem de forma semelhante aos idosos sem demência, tanto no *baseline* quanto no *follow up*. Porém, quando os resultados estavam relacionados ao esforço máximo, o VO_{2pico} dos idosos com DA foi menor em ambos os momentos.

A aptidão cardiorrespiratória pode estar relacionada à atrofia cerebral em idosos com DA que estão nos estágios iniciais da doença, este foi o resultado encontrado por Burns et al. (2008) após realizarem um teste incremental em esteira ergométrica nesta população. A aptidão cardiorrespiratória foi medida pelo VO_{2pico} e a atrofia por exame de neuroimagem. Os idosos com DA foram comparados a idosos sem demência. Estes autores destacam que manter maiores níveis de atividade física nesta população, pode auxiliar na preservação do volume cerebral, independentemente da idade e da gravidade da demência.

Durante a realização do teste incremental em nosso estudo, o tempo de permanência na esteira para os idosos com DA foi menor do que o grupo considerado controle, este resultado é semelhante aos achados de Bilinger et al.(2011) e Burns et al. (2008) que também verificaram condição semelhante.

Para o lactato máximo (último valor de lactato no teste incremental), o grupo de idosos com DA apresentou maiores concentrações ($3,4 \pm 1,5$ mmol/l), quando comparados ao grupo de idosos preservados cognitivamente ($2,8 \pm 1,2$ mmol/l). Vale a pena ressaltar que os idosos com DA também apresentaram uma maior percepção de esforço durante a realização do teste. Mancuso et al.(2003) analisaram as concentrações

de lactato (repouso, recuperação e pico) durante a realização de exercício de preensão manual, em idosos com DA e em seus pares controles. Os autores verificaram que idosos com DA apresentam maiores concentrações de lactato no momento inicial (2,76 mmol/l) do que idosos sem DA (1,78 mmol/l). Além disso, a concentração do lactato pico (maior nível de lactato atingido durante o exercício) para o grupo DA foi 8,18 mmol/l. Ainda no estudo de Mancuso et al.(2003) foi verificado que idosos com DA atingem antes o limiar de lactato, durante a realização do tipo de exercício proposto.

Em se tratando dos demais componentes da capacidade funcional que foram avaliados neste estudo, os idosos com DA no estágio leve apresentaram redução no desempenho de alguns destes componentes, como o equilíbrio, a agilidade, a flexibilidade e a força de membros superiores e inferiores. Andrade et al. (2013) descreveram que as alterações motoras encontradas nos estágios iniciais da doença podem estar relacionadas ao declínio cognitivo característico da DA ou também aos baixos níveis de atividade física encontrados nesta população.

No entanto, Hebert e colaboradores (2010) verificaram que o desempenho motor contribui diretamente para o prejuízo funcional na DA, independentemente da condição cognitiva. Estes autores apontam que é essencial descobrir formas de preservar a condição física desta população, refletindo diretamente no desempenho funcional destes idosos. Além disso, Hebert et al. (2010) destacam que testes motores podem ser importantes ferramentas para identificar idosos com DA que apresentam maiores chances de se tornarem dependentes funcionalmente.

Eggermont et al.(2010) verificaram que idosos com DA no estágio leve apresentam menores índices de equilíbrio e mobilidade, mensurados pelo TUG (13,6 segundos), quando comparados ao grupo de idosos sem comprometimento cognitivo.

O estudo realizado por Pedroso (2012) verificou que idosos com DA no estágio leve apresentaram pior desempenho nos testes que mensuraram a resistência de força de membros inferiores e superiores, agilidade, mobilidade e equilíbrio. Os instrumentos utilizados para medir estes componentes foram os mesmos do presente estudo. Como podem ser observados os nossos achados reforçam os resultados encontrados por outros autores nos últimos anos, destacando que idosos com DA no estágio inicial já apresentam declínio significativo da funcionalidade motora. Além disso, não podemos deixar de ressaltar que o declínio da capacidade funcional pode acarretar em um maior risco de quedas para esta população já nos estágios iniciais da doença (IMAMURA et al., 2000).

Diante de todas estas evidências discutidas anteriormente em torno dos resultados

encontrados de que idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF e também pior aptidão física, torna-se evidente que ainda é necessário investigar de forma mais aprofundada essa relação entre aptidão física e saúde mental nesta população. Pois como apontado por Billinger et al. (2011) a somatória destes estudos que buscam entender o comportamento dos idosos com DA em resposta a prática de exercício físico, em diferentes aspectos, pode contribuir para uma melhor prescrição e em consequência disso promover maiores benefícios para esta população.

3.5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados neste estudo podemos concluir que: a) idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF plasmático, quando comparados a idosos preservados cognitivamente; b) idosos no estágio leve da DA e idosos preservados cognitivamente não aumentam de forma significativa as concentrações de VEGF imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio; c) idosos no estágio leve da DA apresentam um pior desempenho em testes que mediram a funcionalidade motora (capacidade aeróbia, equilíbrio, agilidade, flexibilidade e força de membros superiores e inferiores), comparados a idosos preservados cognitivamente.

CAPÍTULO 4

Efeitos do treinamento aeróbio no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da doença de Alzheimer

4.1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por alterações cognitivas, motoras, comportamentais e metabólicas. A prática regular e sistematizada de exercício físico tem promovido diversos benefícios para esta população (ARCOVERDE et al., 2014; FARINA et al., 2014; GARUFFI et al., 2013; STEINBERG et al. 2009).

Estudos que utilizaram protocolos de exercício aeróbio verificaram que idosos com DA após serem submetidos a um determinado período de exercícios, tais como caminhada ao ar livre ou em esteira ergométrica, ou exercícios realizados em cicloergômetro, melhoraram ou mantiveram suas funções cognitivas (WINCHESTER et al., 2013; ARCOVERDE et al., 2014; YU et al., 2013; VENTURELLI et al., 2013; ROLLAND et al, 2000). Já em relação à funcionalidade motora somente o estudo de Arcoverde et al. (2014) verificou o efeito do exercício aeróbio isolado na capacidade motora, e foram observadas melhoras do equilíbrio e da agilidade para o grupo que realizou o treinamento.

Diante das evidências de que o exercício físico promove inúmeros benefícios para esta população, necessita-se ainda de um maior entendimento de quais seriam os mecanismos envolvidos nesta relação. Diversos autores têm apontado que o exercício físico promove benefícios na saúde mental, por meio de alguns mecanismos, tais como o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, aumento da síntese e liberação de fatores de crescimento e de neurotransmissores, entre outros. Todas estas alterações resultam em fenômenos essenciais para a neuroplasticidade, envolvendo angiogênese, neurogênese e sinaptogênese (RATEY; LOEHR, 2011; NATION et al., 2011; DESLANDES et al., 2009; LISTA; SORRENTINO, 2009).

Bolduc et al. (2013) apontaram que existe uma relação muito íntima e estreita entre o sistema vascular e o exercício físico, visto que este sistema é muito sensível e responde quase que diretamente a este estímulo, por meio de diversos mecanismos. Os fatores de crescimento parecem sofrer alterações em suas concentrações diante da prática de exercício físico, podendo destacar o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que está diretamente relacionado ao endotélio (NATION et al., 2011; LISTA; SORRENTINO, 2009). Evidências tem demonstrado que este fator estaria envolvido nos processos de angiogênese e neurogênese, participando assim da neuroplasticidade cerebral (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; ZACCHIGNA et al., 2008; CARMELIET, 2003).

Assim, visto que o VEGF desempenha importante papel na angiogênese, e acompanhar as alterações deste fator após a realização regular e sistematizada de exercício físico, poderá fornecer informações importantes sobre a adaptação vascular que ocorre com o treinamento (WOOD et al., 2006).

Vital et al. (2014) verificaram em sua revisão, que dos 3 estudos encontrados, somente um observou que idosos preservados cognitivamente submetidos a um programa de exercícios combinados aumentaram as concentrações de VEGF. Arcoverde et al. (2014) realizaram um protocolo de exercício aeróbio em esteira ergométrica e verificaram seus efeitos nas funções cognitivas e na funcionalidade motora. No entanto, estes autores reforçam que não foram mensurados fatores de crescimento que poderiam auxiliar no entendimento de mecanismos envolvidos nos benefícios do treinamento aeróbio para a população em questão.

Conquanto o exercício físico seja capaz de modular as concentrações dos fatores de crescimento e que os mesmos podem estar associados a diversos benefícios na DA, é necessário verificar se esta ferramenta de tratamento não farmacológico pode auxiliar na manutenção ou melhora das funções cognitivas e da funcionalidade motora e compreender se o VEGF estaria envolvido neste processo. E ainda verificar se existe uma relação entre exercício físico crônico, VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora na DA. Assim o objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do treinamento aeróbio nos níveis plasmáticos de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora em idosos no estágio leve da DA e verificar possíveis relações entre níveis plasmáticos de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora nesta população após doze semanas de um programa de treinamento aeróbio.

4.2. MÉTODOS

Delineamento da Pesquisa

O capítulo 4 deste estudo compreende um estudo longitudinal. O desenho experimental deste estudo foi caracterizado pela comparação entre dois grupos: a) Um grupo de idosos com DA que participou de um programa de exercício aeróbio, com duração de doze semanas e, que manteve sua conduta medicamentosa e de rotina; b) Um grupo de idosos com DA que não participou de nenhum tipo de intervenção e manteve sua conduta medicamentosa e de rotina, este grupo foi considerado o grupo

controle. O presente estudo investigou os efeitos do treinamento aeróbio realizado durante doze semanas nas concentrações plasmáticas de VEGF, nas funções cognitivas e na funcionalidade motora de idosos no estágio leve da DA. E ainda verificou possíveis relações entre níveis plasmáticos de VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora nesta mesma população. Para tanto foram aplicados instrumentos para avaliar as funções cognitivas e a funcionalidade motora. Além disso, foi realizada coleta sanguínea para análise dos níveis plasmáticos de VEGF. Todas estas avaliações foram realizadas antes e após doze semanas.

Aspectos Éticos

Os cuidadores dos idosos com DA participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices 2 e 3), segundo as normas estabelecidas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde às pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética (nº 4808) em Pesquisa da Instituição (Anexo 1).

Participantes

Este foi um estudo quasi experimental que inicialmente incluiu 114 idosos com DA. Todos estes idosos realizaram uma avaliação cognitiva e seus respectivos cuidadores responderam a uma anamnese estruturada. Após a triagem inicial 74 idosos foram excluídos. Sendo assim 40 idosos com DA foram convidados para participar deste estudo. No entanto, 2 idosos se recusaram a participar da intervenção e 4 idosos apresentaram complicações relacionadas a problemas de saúde e interromperam a participação no estudo. Sendo assim, completaram o estudo, 34 idosos no estágio leve da DA, sendo que 16 participaram do grupo controle e 18 do grupo treinamento. A figura 4.1 detalha todo o processo de recrutamento dos participantes deste estudo.

A amostra foi dividida por conveniência de maneira a obedecer a uma distribuição semelhante quanto aos fatores idade, sexo, escolaridade, tempo de doença, perfil cognitivo, sintomas depressivos e condição clínica. Todos os idosos, independentemente do grupo ao qual pertenciam, mantiveram as prescrições farmacológicas de rotina determinadas por seus respectivos médicos.

A divulgação para participação no estudo foi realizada nos meios de comunicação, tais como rádio, mídia eletrônica e televisão; também foram realizadas visitas a grupos de terceira idade da cidade de Rio Claro e aos consultórios médicos. Além disso, a divulgação

também foi realizada no Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva de Idosos com doença de Alzheimer (PRO-CDA) (SANTOS et al., 2013; GARUFFI et al., 2011). Os critérios de inclusão para participação no estudo foram:

Crêterios de Inclusão

- Idosos com o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR) (APA, 2000).
- Nível de gravidade da demência leve, segundo o Escore de Avalia o Clínica de Demência (CDR) (MORRIS, 1993; MONTA O; RAMOS, 2005). A escolha deste critério deve-se   natureza dos procedimentos específicos do protocolo de intervenção motora proposto, que exige determinado nível de compreensão das atividades por parte do idoso.
- O cuidador responsável pelo idoso deve concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido baseado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.
- Idosos que não apresentem doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição   prática de atividade física.
- Idosos que não apresentem comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção ou a realização dos testes cognitivos.
- Idosos que não apresentem outras condições neuropsiquiátricas.
- Idosos que frequentaram no mínimo 80% do treinamento proposto (Grupo Treinamento).

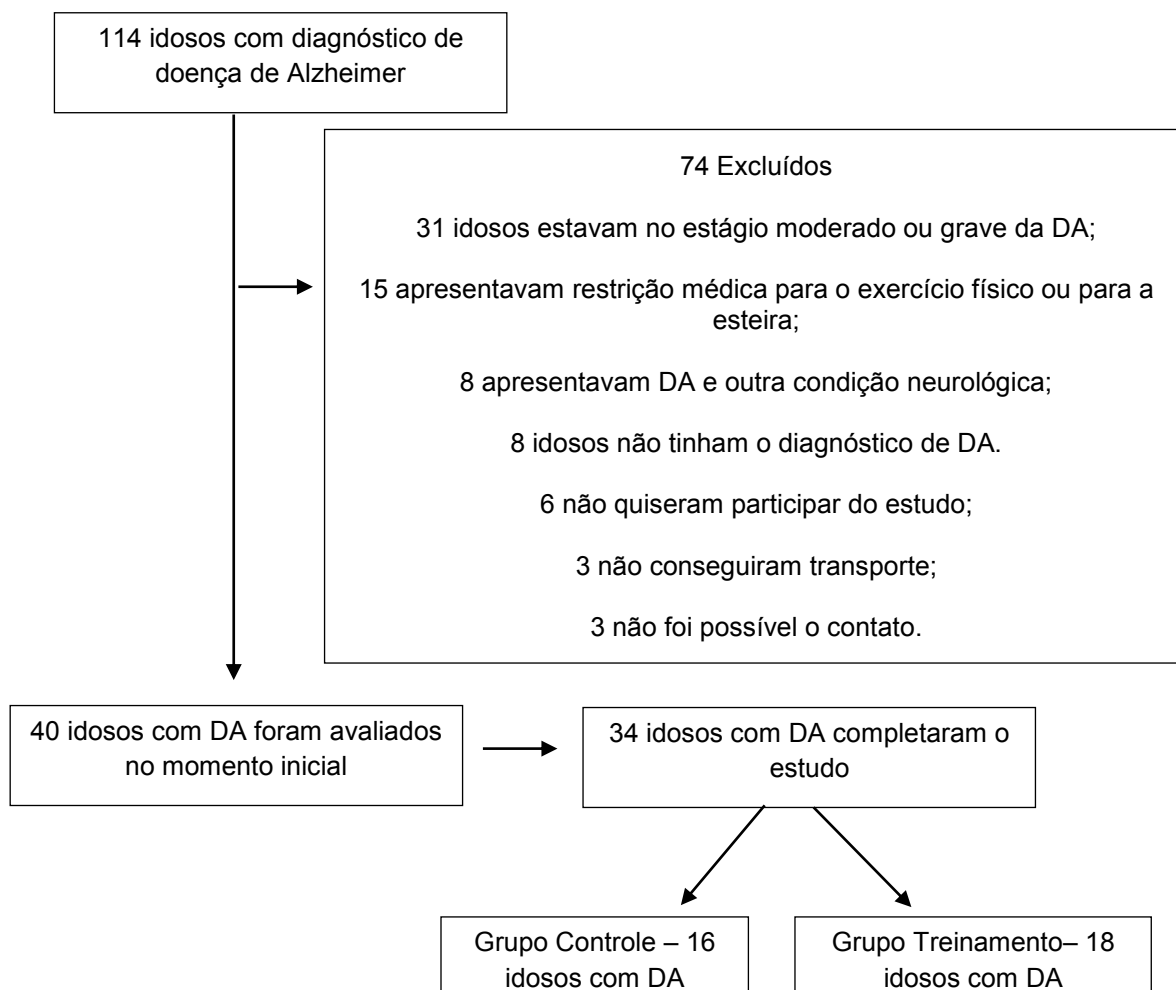


Figura 4.1. Fluxograma do recrutamento e seleção dos idosos com DA.

Procedimentos metodológicos

A coleta de dados (dados gerais, avaliação cognitiva, motora, variáveis laboratoriais e VEFG) foi realizada no início do programa e após doze semanas de experimento (Grupo Treinamento e Grupo Controle). Todas as avaliações foram realizadas por avaliador “cego”, em relação a qual grupo pertencia o participante. Além disso, os avaliadores foram treinados a fim de se minimizarem possíveis desvios durante as avaliações, o mesmo foi instruído a falar pausadamente, dar instruções simples com comandos segmentados, certificando-se que o idoso poderia compreendê-lo.

Inicialmente o idoso realizou uma avaliação cognitiva e seu cuidador respondeu a uma anamnese estruturada. Além disso, o cuidador também respondeu ao Escore de

Avaliação Clínica de Demência (CDR) para classificação do nível de gravidade da DA. Nesta visita foi solicitado também ao cuidador responsável pelo idoso que fosse realizado um eletrocardiograma de esforço pelo médico responsável. Logo em seguida aqueles idosos que se encaixaram nos critérios de inclusão foram convidados a participarem do estudo. Sendo assim em uma visita estes idosos realizaram uma avaliação cognitiva e motora, com duração máxima de 1 hora e 30 minutos. Em outro dia os idosos realizaram o teste incremental, que teve uma duração média aproximada também de 1 hora e 30 minutos. Ainda em outra data os idosos foram conduzidos a um laboratório especializado da cidade de Rio Claro, para coleta de material sanguíneo, que foi utilizado para mensurar as variáveis metabólicas.

As alterações de medicamentos, comportamento e alimentação, bem como, a ocorrência de quedas, de infecções e de doenças foram coletadas quinzenalmente, durante as doze semanas do estudo. Tais informações foram respondidas pelos cuidadores responsáveis (Apêndices 8, 9). O Grupo controle manteve somente sua rotina, não realizando nenhum tipo de exercício físico sistematizado durante o período de doze semanas.

Dados Gerais

A avaliação de dados gerais do idoso foi realizada por meio de uma Anamnese Estruturada (Apêndice 4), na qual foram coletados: dados sócio demográficos, dados referentes ao estilo de vida e dados clínicos.

Avaliação do Nível de Demência e dos Sintomas Depressivos:

a) Escore de Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) (MORRIS, 1993; MONTANO; RAMOS, 20050 (Anexo 2): foi utilizado para classificar a gravidade da demência. Este instrumento é dividido em seis categorias, cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (demência questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). A classificação final da escala é obtida pela análise dessas classificações por categoria. **b) Escala Geriátrica de Depressão (GDS) (YESAVAGE, 1983):** é utilizada para a detecção de sintomas depressivos em idosos. Consiste em 30 perguntas negativas/afirmativas, em que resultados iguais ou acima de 10 pontos sugerem a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes.

Avaliação do VEGF

Para análise do VEGF (isoforma 165) plasmático foram realizadas duas coletas sanguíneas: antes e imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio. O participante permaneceu sentado durante 30 minutos antes da primeira coleta. O sangue foi coletado em tubos com o anticoagulante EDTA e centrifugado por 20 minutos, a uma rotação de 3000 rpm e temperatura de 4°C. Em seguida, 300 µl de plasma sanguíneo foram pipetados em microtubos, que foram armazenados em um freezer -80° C até a análise.

Os níveis plasmáticos de VEGF foram determinados pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando kit comercial (R&D Systems Inc®, Minneapolis, MN, EUA - DVE00). Este kit contém uma placa com 96 poços que já apresenta o anticorpo aderido à mesma. Além disso, todos os materiais necessários para análise, tais como tampão de lavagem, curva padrão do VEGF, diluentes, anticorpo conjugado, substrato e solução de parada, encontram-se disponíveis no kit. Após a preparação de todos os reagentes, curva padrão de VEGF e amostras, 100 µl do diluente RD1W (disponível no Kit) foram adicionados na placa. Logo em seguida foram adicionados, em duplicata, 100 µl de cada ponto da curva padrão do VEGF e também das amostras. A placa foi selada e incubada por 2 h à temperatura ambiente. Em seguida, a placa foi lavada três vezes com tampão de lavagem, utilizando uma pisseta. Após a lavagem, 200 µl de anticorpo anti-VEGF conjugado à enzima peroxidase foram pipetados na placa, e novamente a mesma foi selada e incubada por 2 horas à temperatura ambiente. Outro procedimento de lavagem, já descrito anteriormente, foi realizado. Ao término da lavagem foram adicionados 200 µl da solução de substrato na placa e novamente a placa foi selada e incubada durante 25 minutos, protegida da luz. Ao término da incubação foram pipetados 50 µl da solução de parada. Para o estudo foi utilizada a leitura de 540 – 450 nm, deste cálculo foi descontando o branco. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

Avaliação das variáveis laboratoriais

Variáveis tais como colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hemograma (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas) foram utilizados para caracterização da amostra e também para verificar se estas variáveis poderiam interferir nas concentrações de outras medidas que foram analisadas.

Assim, o idoso foi conduzido a um laboratório especializado da cidade de Rio Claro- SP, Hemodiag Laboratórios de Análises Clínicas Ltda, localizado na Avenida 11,

número 125, Bairro Saúde, Rio Claro-SP. Neste laboratório foram realizados os procedimentos necessários para mensuração destas variáveis. Os idosos foram instruídos a realizarem 12 horas de jejum antes da coleta sanguínea. Foi entregue aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta de dados referentes à alimentação e aos medicamentos ingeridos no dia anterior à coleta sanguínea (Apêndice 5).

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva abrangeu instrumentos que mensuram as funções executivas, a atenção, a linguagem, a memória semântica e a habilidade visuoespacial e visuoespacial, com realização dos seguintes testes:

a) Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) é um instrumento que avalia o perfil cognitivo global. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores mais baixos apontam para possível déficit cognitivo. O mesmo é respondido pelo idoso. Como o MEEM sofre influência da escolaridade, valores de referência foram propostos com objetivo de distinguir sujeitos com possíveis déficits cognitivos (BRUCKI et al., 2003); **b) Procurar Símbolos – Sub-teste da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – III / WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III; WECHSLER, 2004)** é um sub-teste que avalia atenção e rapidez do processamento mental. É composto por séries de sequências de símbolos sendo que, em cada uma, são apresentados ao sujeito dois símbolos-modelos e cinco símbolos-respostas. A bateria da WAIS-III, incluindo o sub-teste Procurar Símbolos, foi adaptada e validada no Brasil por Nascimento (2000); **c) Bateria Breve de rastreio cognitivo (BBRC) (NITRINI et al., 1995; NITRINI et al., 2004)** é considerada um instrumento de rastreio que avalia as funções cognitivas, mais especificamente a memória. São apresentadas ao sujeito 10 figuras comuns. Este instrumento avalia: identificação/nomeação; memória incidental; memória imediata; memória de aprendizagem e evocação (cinco minutos). Antes destes 5 minutos são aplicados dois testes, que são utilizados como distratores. São eles: o Teste de Fluência Verbal, categoria animais (LEZAK, 1995; BRUCKI et al., 1997) e o Teste do Desenho do Relógio (SUNDERLAND et al., 1989; ATALAIA-SILVA; LOURENÇO, 2008). Após a aplicação destes instrumentos foi solicitado que o sujeito evoque as figuras. Em seguida as figuras são reapresentadas com outras 10 figuras, o avaliado deve reconhecer as figuras que foram apresentadas desde o início do teste; **d) Escala Wechsler de Inteligência para**

Adultos – Revisada / WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III) – Psychological Corporation, San Antonio: Texas (WECHSLER, 2004). Sub-teste: Dígitos que avalia memória imediata e a memória operacional, pelo fato de que o participante deverá repetir a sequência de números imediatamente após o avaliador apresentar a mesma verbalmente e, na segunda oportunidade, o avaliado deverá repetir na ordem inversa, ou seja, reorganizar os números e dizer a partir do último número ditado.

Avaliação do nível de atividade física e da funcionalidade motora:

Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado o **Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI) (VOORRIPS et al., 1991)** que é composto por 10 questões relacionadas com atividades básicas e instrumentais, além disso, verifica a utilização do tempo livre e da prática de atividade física pelo idoso

A avaliação da funcionalidade motora englobou instrumentos que mensuram equilíbrio, agilidade, força de membros superiores e inferiores e flexibilidade, com a realização dos seguintes testes: **a) Timed Up and Go (TUG) (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991)** que avalia equilíbrio e mobilidade funcional. O avaliado é instruído a levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros e retornar à cadeira. Deve-se contabilizar o número de passos e o tempo de execução do percurso. **b) Banco de Wells (BW) (WELLS; DILON, 1952)** é utilizado para mensuração da flexibilidade, onde o indivíduo senta-se de frente para o banco, colocando os pés no apoio com os joelhos estendidos; ergue o braço e sobrepõe uma mão à outra e leva-as para frente até que toquem a régua do banco. **c) Resistência membros superiores (RMS) (OSNESS et al., 1990)** que avalia força de membros superiores. Foram utilizados halteres pesando 1,814 Kg (peso para mulheres) e 3,628 Kg (peso para homens). O participante sentou-se em uma cadeira e com o braço dominante o mesmo realizou o maior número possível de flexões de cotovelo em 30 segundos. **d) Sentar e levantar da cadeira em 30” (RIKLI; JONES, 1999)** que avalia a força de membros inferiores. O avaliado deveria sentar e levantar de uma cadeira o máximo de vezes que conseguir em 30 segundos. **e) Escala de Equilíbrio Funcional de Berg (EEFB) (BERG, 1992)** que é uma escala composta por 14 itens envolvendo tarefas funcionais específicas em diferentes bases de apoio. O escore varia entre 0 e 56, com pontuações inferiores caracterizando um maior risco de quedas.

Avaliação da aptidão aeróbia

Adaptação

Todos os participantes compareceram ao laboratório em três dias alternados, durante uma semana, para familiarização na esteira ergométrica. Posteriormente, ou seja, na 4ª visita (segunda semana) ao laboratório, foi realizado o teste incremental. Em todos os dias foram averiguadas a frequência cardíaca (FC) de repouso e pressão arterial antes da sessão de familiarização e teste incremental. Para maior segurança, a FC e a pressão arterial também foram verificadas durante e ao final de cada intervenção. Foi entregue aos idosos preservados cognitivamente e aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta da alimentação e medicamentos ingeridos no dia anterior ao teste incremental (Apêndice 6).

Teste incremental

Após a familiarização em esteira ergométrica, os idosos realizaram um teste incremental submáximo em esteira ergométrica. O protocolo utilizado foi similar ao protocolo de Balke-Ware, devido aos seus baixos estágios de progressão, que são mais adequados para os indivíduos idosos (ACSM, 2003). Além disso, neste protocolo ocorre progressão apenas no ângulo de inclinação, ao contrário da velocidade, que é constante. O teste de Balke-Ware foi adaptado, no intuito de diminuir os riscos da população estudada. Assim, o teste iniciou-se com uma carga de trabalho de 3 km/h, com inclinação zero, durante dois minutos de exercício. No início do terceiro minuto, a inclinação foi elevada para 1%, no início do quarto minuto para 2% e no início do quinto minuto para 3%. Neste momento iniciou-se o teste propriamente dito, com uma velocidade de 4 km/h e 3 % de inclinação, sendo que a cada 3 minutos foi adicionado 1% de inclinação, até o indivíduo atingir a frequência cardíaca referente a 80% da máxima prevista pela fórmula de Tanaka et al. (2001) - $FC_{max} = 208 - (0,7 \times Idade \text{ em anos})$, e/ou uma percepção subjetiva de esforço (PSE) igual ou acima de 17 na escala de Borg (1982). Durante o teste, o participante manteve a velocidade constante em 4 km/h e foi permitido segurar nas barras lateral ou frontal da esteira. A temperatura da sala para condução dos testes foi mantida entre 21 e 23° C. Foram monitoradas as seguintes variáveis antes, durante cada estágio e após o teste de esforço: frequência cardíaca, pressão arterial, percepção subjetiva de esforço (PSE) e sintomas clínicos. Todos os dados foram anotados na ficha de coleta do teste incremental (Apêndice 7). O teste incremental não teve uma duração igual para todos os participantes, pois o mesmo foi interrompido caso o participante apresentasse alguma das seguintes situações:

- Qualquer sintoma de mal-estar, dores no peito ou outros fatores que impedissem a realização do teste.
- Variação repentina da FC e da pressão arterial;
- Atingisse uma frequência cardíaca referente a 80% da máxima prevista;
- Percepção subjetiva de esforço igual ou acima de 17 na escala de Borg.

Coleta e análise do lactato

Entre cada estágio de 3 minutos do teste incremental descrito anteriormente foram realizadas coletas de amostra de sangue no lóbulo da orelha através de tiras reagentes, que foram analisados por um lactímetro da marca *Accutrend Lactate*. Após análise da concentração de lactato sanguíneo, o limiar de lactato (LL) foi identificado plotando a cinética do lactato em cada estágio, com as respectivas intensidades de exercício (% de inclinação) no teste incremental, analisando o ponto de inflexão da curva do lactato sanguíneo, determinando assim qual seria a intensidade do treinamento para os idosos com DA (WASSERMAN; MACILORY, 1964). É importante destacar que neste estudo o limiar de lactato foi utilizado somente para prescrever a intensidade do treinamento para cada idoso. Assim, a aptidão aeróbia foi obtida por meio do lactato máximo, pelo tempo de duração do teste e pela inclinação máxima da esteira atingida durante o teste incremental.

No decorrer do desenvolvimento deste estudo, a empresa que fabricava as tiras reagentes nos comunicou que por um período indeterminado as tiras não seriam comercializadas. Assim, com o objetivo de continuarmos a medir esta variável, optamos por coletar o sangue para avaliação do lactato por meio de capilares heparinizados, até que as tiras voltassem a ser comercializadas. Diante deste fato, o procedimento de coleta passou a ocorrer da seguinte forma: “Entre cada estágio de 3 minutos foram realizadas coletas de amostra 25µL de sangue no lóbulo da orelha através de capilares heparinizados, que foram colocadas em tubos contendo 400µL de ácido tricloroacético (TCA), armazenadas a 4°C. A concentração sanguínea de lactato foi analisada por meio do método colorimétrico conforme descrito por Engels e Jones (1978). O procedimento ocorreu da seguinte forma: as amostras de 25 µL de sangue foram depositadas em tubos contendo 400 µL de ácido tricloroacético (TCA) e levemente agitadas para homogeneizar a amostra. Após a homogeneização as amostras foram centrifugadas por 1 minuto a 1000 rpm e 250 µL de soro renadante foi adicionado a 250 µL de reativo e incubado durante 6 minutos para posterior leitura a 340nm. Os valores de lactato foram expressos em mmol/l. A preparação do reativo foi

realizada com 10 mL de estoque de lício na 100 mg de glicina de 100 qsp de água destilada para 10 mL adicionada a 10 mL de i drato de i drazina a 10 e ajustado para o pH a 9,54. Em seguida foi adicionado 50mg de Beta-Nicotinamide Adenine i nucleotide Sigma Idrich e 7 L de Lactato desidrogenase Sigma Idrich

No presente estudo para o Grupo treinamento no momento pré, todos os idosos realizaram a mensuração do lactato por meio de tiras reagentes, já no momento pós, 13 utilizaram as tiras e 5 idosos usaram os capilares. Já no grupo controle no momento pré somente 1 idoso utilizou o capilar, os demais idosos utilizaram tiras reagentes no momento pré e pós. A Figura 4.2 demonstra o ponto de inflexão da curva, para determinação do limiar de lactato de um idoso com DA.

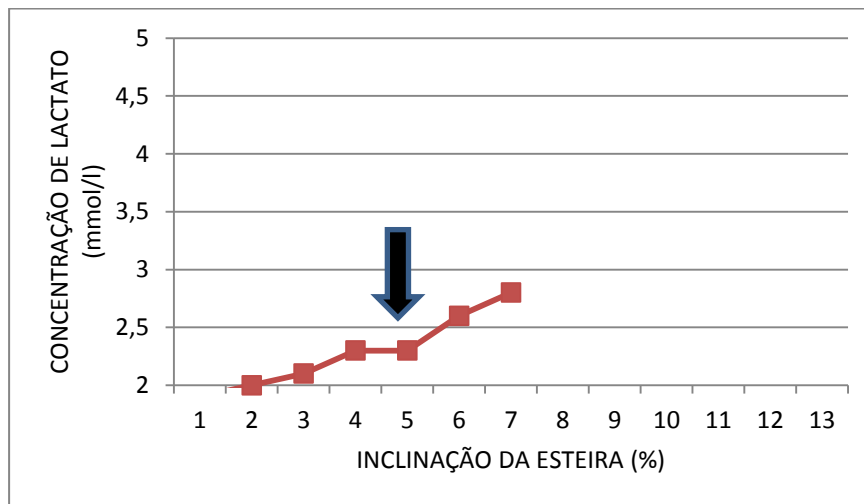


Figura 4.2. Ponto de inflexão da curva, para determinação do limiar de lactato de um idoso com DA.

Protocolo de Treinamento

O protocolo de treinamento aeróbio foi realizado na esteira ergométrica, três vezes por semana, durante o período de doze semanas. A intensidade do treinamento aeróbio foi determinada pelo LL (obtido no teste incremental). Desta forma, para cada idoso a inclinação na esteira foi de 90% da inclinação do LL individual obtido no teste incremental, o que correspondeu a aproximadamente 75% da FC máxima.

A inclinação de treinamento foi mantida durante todo o treinamento, bem como a velocidade de 4 km/h. A sobrecarga do treinamento foi realizada alterando somente o volume. Com o objetivo de seguirmos o princípio da sobrecarga, o treinamento durante as 3

primeiras semanas teve duração de 25 minutos, nas 3 semanas seguintes foi de 30 minutos, posteriormente 35 minutos, e por fim, 40 minutos nas 3 semanas finais.

A frequência cardíaca dos participantes foi averiguada antes, durante e ao término de todas as sessões de treinamento por meio da utilização de um frequencímetro da marca polar. A cada 5 minutos durante a sessão de treinamento foi anotado o valor da frequência cardíaca. A pressão arterial também foi averiguada antes, durante e após a sessão. Estes procedimentos foram efetuados como medida de segurança em relação à condição física dos idosos.

A velocidade do treinamento foi de 4 km/h para todos os idosos, o que alterou foi somente a inclinação da esteira ergométrica para cada idoso, esta inclinação foi determinada pelo resultado do teste incremental realizado previamente. Durante todo o período foi mantida uma frequência cardíaca entre 70 a 75 % da máxima, para que o treinamento se mantivesse na intensidade moderada.

É importante destacar que 3 idosos que participaram do grupo treinamento faziam o uso de medicamentos betabloqueadores, e como este tipo de medicamento pode reduzir a frequência cardíaca (BORTOLOTTI, CONSOLIM-COLOMBO, 2009), foi necessário realizar a correção da frequência cardíaca de acordo com as seguintes fórmulas (GODOY et al., 1997): a) $\%FC = (Y + 95,58) / 9,74$; onde $y =$ é a quantidade de medicamento em mg e b) $FC \text{ corrigida} = fc_{\max} - (fc_{\max} \times \%FC)$. A figura 4.3. demonstra como ocorreu a sobrecarga durante as doze semanas de treinamento. Já a figura 4.4 ilustra o treinamento realizado durante doze semanas.

TREINAMENTO - 12 semanas - 36 sessões

FASE 1	FASE 2	FASE 3	FASE 4
3 semanas	3 semanas	3 semanas	3 semanas
9 sessões	9 sessões	9 sessões	9 sessões
25 minutos	30 minutos	35 minutos	40 minutos
70 – 75% da FC	70 – 75% da FC	70 – 75% da FC	70 – 75% da FC

Figura 4.3. Evolução da sobrecarga durante o treinamento.

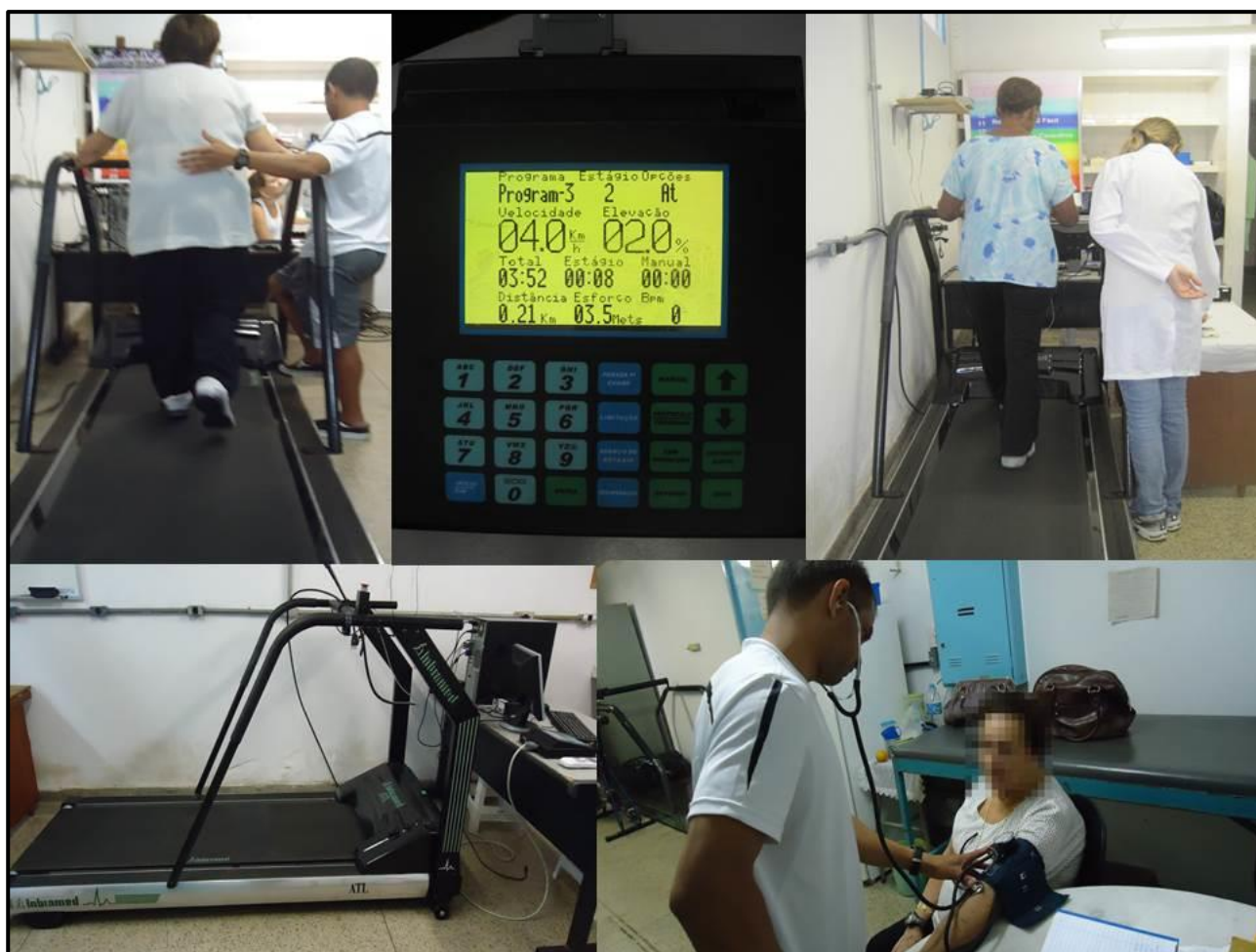


Figura 4.4. Ilustração do treinamento realizado em esteira ergométrica durante doze semanas.

Análise dos Dados

Para análise dos dados foi utilizado o software SPSS, versão 18. Inicialmente o teste de *Shapiro Wilk* foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Para aqueles dados que rejeitaram a hipótese de normalidade: VEGF, escolaridade, nível de atividade física, tempo de doença, variáveis metabólicas (VLDL, HDL, triglicérides e plaquetas), tempo de doença, variáveis cognitivas (exceto o teste de Fluência Verbal), TUG passos e BERG, utilizou-se o z-score para padronização dos dados. Após a padronização foi utilizado o teste *t* para amostras independentes para comparar os grupos no momento inicial, a ANOVA Medidas Repetidas para análise de interação dos grupos e momentos e também para verificar efeito principal e o *post hoc* de Bonferroni para verificar onde houve interação. O teste de correlação de *Pearson* foi utilizado para verificar a associação entre níveis de VEGF, funções cognitivas, funcionalidade motora e variáveis metabólicas.

Foram realizadas também análises do tamanho do efeito e do poder amostral. Foi admitido um nível de significância de 5 % para todas as análises.

4.3. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 34 idosos com DA, sendo que 16 participaram do Grupo Controle e 18 participaram do Grupo Treinamento. Na tabela 4.1 estão dispostos os valores médios e desvios-padrão das variáveis de caracterização da amostra: idade, escolaridade, perfil cognitivo global (pontuação no MEEM), sintomas depressivos (GDS), nível de atividade física (QBMI), tempo de doença e variáveis metabólicas de ambos os grupos. O teste *t* de *student* independente não apontou diferenças significativas entre os grupos para todas as variáveis de caracterização da amostra no momento inicial.

Tabela 4.1. Médias, desvios-padrão das variáveis de caracterização da amostra: idade, escolaridade, tempo de doença, perfil cognitivo global, sintomas depressivos, nível de atividade física e variáveis metabólicas do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, no momento inicial.

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Treinamento	p
	(Média ± DP)	(Média ± DP)	
Idade (anos)	75 ± 6,3	75,2 ± 6,1	0,9
Escolaridade (anos)	7,8 ± 6,3	6,2 ± 4,8	0,4
Tempo de doença (meses)	17,5 ± 10,6	19,5 ± 20,9	0,7
MEEM (pontos)	21,7 ± 3,7	19,6 ± 4,9	0,2
GDS (pontos)	6,2 ± 4,1	6,3 ± 4,1	0,9
QBMI (pontos)	2,7 ± 2	2,6 ± 1,5	0,8
Colesterol Total (mg/dl)	200,6 ± 47,5	209,1 ± 41,9	0,6
LDL (mg/dl)	126,3 ± 39	126,4 ± 37	0,99
HDL (mg/dl)	51,6 ± 16,1	53,2 ± 17	0,8
VLDL (mg/dl)	29,7 ± 15,4	29,4 ± 11,1	0,9
Triglicérides (mg/dl)	148,5 ± 77	147 ± 55,9	0,9
Glicemia (mg/dl)	91,6 ± 14,3	96,6 ± 26,1	0,5
Hemograma			
Eritrócitos (mm³)	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,5	0,8
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,2	13,6 ± 1,3	0,5
Hematócrito (%)	41,4 ± 3,3	41,3 ± 3,6	0,9
Leucócitos (mm³)	6.412,5 ± 1.220,8	6.306,2 ± 1.560,9	0,8
Plaquetas (mm³)	211.312,5 ± 48.758,8	218.062,5 ± 82.343,5	0,8

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; GDS: Escala Geriátrica de Depressão; QBMI: Questionário Baecke Modificado para Idosos; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

Em relação aos níveis de VEGF plasmáticos, o grupo controle foi composto por 16 idosos e o grupo treinamento por 17 idosos, um participante foi excluído do grupo treinamento somente para esta análise por ser considerado *outlier*. A ANOVA medidas repetidas não apontou interação grupo versus momento, efeito de grupo e momento, para as concentrações de VEGF. Estes resultados demonstram que os grupos se comportaram de maneira similar entre os momentos pré e pós-experimento. Além disso, foi verificado também que o treinamento aeróbio não foi capaz de promover alterações significativas estatisticamente nas concentrações de VEGF. O grupo controle também não modificou as concentrações de VEGF entre os momentos pré e pós. Os níveis de VEGF foram mensurados antes e após a realização do teste incremental, sendo que o referido teste foi realizado no momento inicial e após doze semanas de experimento para os grupos treinamento e controle.

No momento inicial os idosos do grupo controle apresentaram os seguintes valores médios de VEGF: (Pré teste incremental: $44,27 \pm 15,35$ pg/ml e Pós teste incremental: $54,85 \pm 26,64$ pg/ml) e os idosos do grupo treinamento: (Pré teste incremental: $45,14 \pm 30,66$ pg/ml e Pós teste incremental: $55,37 \pm 38,16$ pg/ml) (Figura 4.5.A). Já após as 12 semanas de experimento os valores médios encontrados no grupo controle foram: (Pré teste incremental: $42,9 \pm 25,66$ pg/ml e Pós teste incremental: $51,08 \pm 41,69$ pg/ml) e para o grupo treinamento: (Pré teste incremental: $56,03 \pm 27,86$ pg/ml e Pós teste incremental: $51,54 \pm 29,93$ pg/ml) (Figura 4.5.B). A figura 4.5 (A e B) ilustra as concentrações plasmáticas de VEGF no momento inicial (repouso) e após sessão aeróbia aguda (pós) antes de 12 semanas de experimento (A) e após 12 semanas de experimento (B), para os grupos controle e treinamento.

No momento inicial e após 12 semanas de experimento foi calculado o delta dos níveis de VEGF de cada teste incremental ($\Delta = \text{pós} - \text{pré}$), para ambos os grupos. A ANOVA medidas repetidas não apontou interação grupo x momento, efeito de grupo e momento, demonstrando assim que as mudanças nas concentrações de VEGF para ambos os grupos antes e após o experimento, não foram diferentes (Figura 4.6).

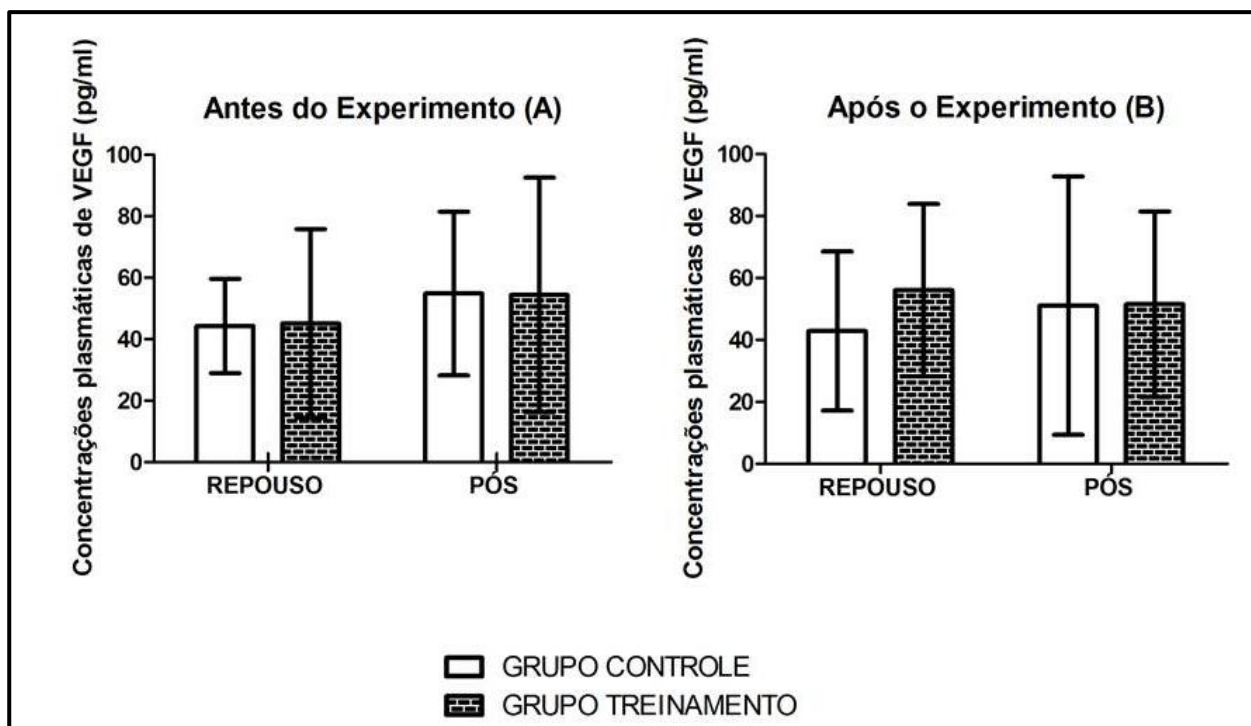


Figura 4.5. Concentrações plasmáticas do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no momento inicial (repouso) e após sessão aeróbia aguda (pós), antes de 12 semanas de experimento (A) e depois de 12 semanas de experimento (B), do grupo controle e do grupo treinamento.

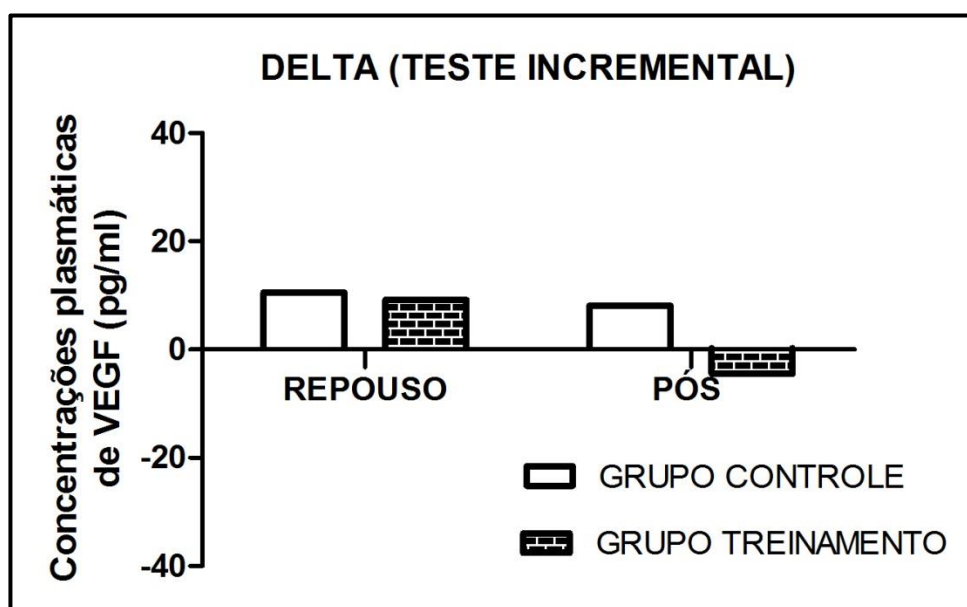


Figura 4.6. Delta dos níveis plasmáticos de VEGF do grupo controle e do grupo treinamento, expresso como a diferença entre níveis de VEGF no momento pós menos os níveis de VEGF em repouso (Δ VEGF) no momento inicial e após 12 semanas de experimento.

A tabela 4.2 ilustra os valores médios de todas as variáveis cognitivas do Grupo Controle e do Grupo Treinamento nos momentos pré e pós. A ANOVA medidas repetidas apontou diferença significativa no momento inicial somente para o teste Fluência Verbal Semântica (FVS- $p=0,03$), sendo que o Grupo Controle apresentou um melhor desempenho do que o Grupo Treinamento. A ANOVA medidas repetidas apontou interação de grupo e momento somente para o teste Dígitos Ordem Direta que mensura memória imediata ($p=0,05$; $F= 3,92$; tamanho do efeito = 0,1; poder amostral = 0,48). Porém o teste de *post hoc Bonferroni*, não demonstrou em que momento ocorreu esta diferença. Sendo assim, a Anova verificou que os grupos se comportaram de forma diferente, observando as médias pode-se verificar que após doze semanas, o Grupo controle piorou o desempenho neste teste e o Grupo treinamento melhorou o desempenho. (Tabela 4.2).

Tabela 4.2. Comparação das variáveis cognitivas do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.

Testes Cognitivos (pontos)	Grupo Controle (Média \pm DP)		Grupo Treinamento (Média \pm DP)		p	F
	Pré	Pós	Pré	Pós		
TDR	7,4 \pm 1,6	6,9 \pm 2,5	6,9 \pm 2,6	6 \pm 2,9	0,9	0,002
FVS	10,1 \pm 2,7 ^a	9,1 \pm 3,2	8 \pm 2,9	8,7 \pm 3,9	0,08	3,16
Símbolos-acertos	8,6 \pm 3	8,5 \pm 3,8	9,1 \pm 4,2	8,8 \pm 3,5	0,8	0,08
Símbolos-erros	1,4 \pm 1,7	1,5 \pm 2,1	2,0 \pm 1,9	1,4 \pm 1,1	0,3	1,29
Dígitos Ordem Direta	4,1 \pm 1,5 ^b	3,6 \pm 1,3	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,2	0,05	3,92
Dígitos Ordem Inversa	3,5 \pm 1,3	3,1 \pm 1,5	3,8 \pm 1,2	3,4 \pm 1,4	0,9	0,08
BBRC						
Identificação	9,5 \pm 0,7	9,7 \pm 0,8	9,8 \pm 0,7	9,6 \pm 0,8	0,3	1,31
Memória Incidental	2,4 \pm 1,5	2,7 \pm 1,6	2,2 \pm 1,6	2,9 \pm 2	0,4	0,66
Memória Imediata	4 \pm 1,9	5,2 \pm 1,9	4,4 \pm 2	4,6 \pm 2,3	0,07	3,52
Memória de	5,2 \pm 2,2	5 \pm 2,5	4,6 \pm 2,4	4,6 \pm 2,3	0,8	0,07
Aprendizagem						
Evocação	3 \pm 2,8	2,9 \pm 2,4	2,2 \pm 3,1	3,3 \pm 3,6	0,09	3,02
Reconhecimento	6,5 \pm 1,8	7,2 \pm 2,6	5,6 \pm 3,1	6,6 \pm 2,9	0,6	0,34

TDR: Teste do Desenho do Relógio; FVS: Teste de Fluência Verbal Semântica; Símbolos: Teste de Procurar símbolos da bateria da WAIS-III; BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. a) diferença

estatisticamente significativa entre grupos no momento inicial ($p=0,03$). b) a ANOVA medidas repetidas apontou interação entre grupo e momento ($p=0,05$).

Em relação as variáveis que avaliaram a funcionalidade motora, o teste *t* de *student* para amostras independentes não apontou diferença significativa no momento inicial para nenhuma das variáveis. A ANOVA medidas repetidas também não apontou interação ou efeito de grupo e momento para nenhuma das variáveis motoras. É importante destacar que os dados referentes ao Banco de Wells(BW) apresentados na tabela 4.3 são referentes a 12 idosos do Grupo Controle e 14 idosos do Grupo Treinamento, 4 idosos em ambos os grupos não conseguiram realizar o teste nos momentos pré e pós. A tabela 4.3 ilustra os valores médios das variáveis que avaliaram a funcionalidade motora do Grupo Controle e do Grupo Treinamento nos momentos pré e pós.

Tabela 4.3. Comparação das variáveis da funcionalidade motora do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.

Variáveis Motoras	Grupo Controle (Média ± DP)		Grupo Treinamento (Média ± DP)		p	F
	Pré	Pós	Pré	Pós		
TUG (segundos)	7,3 ± 1,1	7,6 ± 1,2	7,3 ± 0,9	7,4 ± 1,6	0,9	0,01
TUG (passos)	13,7 ± 2,4	13,9 ± 1,9	15,2 ± 4	15,7 ± 4,7	0,8	0,05
BW (cm)	19,0 ± 9,49	19,6 ± 8,7	18,2 ± 8,5	17,9 ± 7,7	0,6	0,29
RMS (repetições)	18,6 ± 3,4	18 ± 3,4	16,8 ± 3,8	19,8 ± 5,3	0,07	3,42
SLC (repetições)	12,3 ± 2,2	13,5 ± 2,5	13,2 ± 2,7	13,4 ± 3,4	0,2	1,89
EEFB (pontos)	54,3 ± 1,3	53,6 ± 2,2	54,3 ± 1,9	54,4 ± 1,5	0,3	0,92

TUG: Time UP and Go; BW: Banco de Wells; RMS: Resistência de Membros Superiores; SLC: Sentar e Levantar da cadeira em 30 segundos; EEFB: escala de equilíbrio Funcional de Berg

O teste *t* de *student* para amostras independentes não apontou diferença significativa no momento inicial para todas as variáveis do teste incremental. O presente estudo demonstrou que idosos no estágio leve da DA que realizaram doze semanas de treinamento aeróbio em esteira ergométrica melhoram a resistência aeróbia. Para a variável inclinação máxima atingida durante o teste, a ANOVA medidas repetidas apontou interação de grupo e momento ($p=0,00$; $F= 45,34$; tamanho do efeito = 0,58; poder amostral = 1,0). Em seguida, foi utilizado o teste de *post hoc Bonferroni* que demonstrou que ocorreu um efeito de momento para o Grupo Treinamento ($p=0,00$; $F= 80,31$; tamanho do efeito = 0,71; poder amostral = 1,0), sendo que este grupo aumentou a

inclinação máxima atingida no teste incremental, após doze semanas de treinamento. O *post hoc Bonferroni* verificou ainda um efeito de grupo, demonstrando que os grupos foram diferentes no momento pós ($p=0,00$; $F= 19,22$; tamanho do efeito = 0,37; poder amostral = 0,98), sendo que o grupo treinamento atingiu uma maior inclinação na esteira quando comparado ao grupo controle após doze semanas de experimento.

No que se refere à variável tempo de duração do teste incremental, a ANOVA medidas repetidas demonstrou uma interação de grupo e momento ($p=0,00$; $F= 46,62$; tamanho do efeito = 0,59; poder amostral = 1,0). O teste de *post hoc Bonferroni* apontou que ocorreu um efeito de momento somente para o Grupo Treinamento ($p=0,00$; $F= 89,49$; tamanho do efeito = 0,73; poder amostral = 1,0), demonstrando que quando comparados os momentos pré e pós de cada grupo, o Grupo Treinamento aumentou expressivamente (55,5%) o tempo de duração do teste incremental, enquanto que o grupo controle manteve este tempo. Para esta mesma variável também ocorreu um efeito de grupo, demonstrando que os grupos controle e treinamento se diferiram no momento pós ($p=0,00$; $F= 19,87$; tamanho do efeito = 0,38; poder amostral = 0,99), sendo que o grupo treinamento permaneceu mais tempo na esteira durante o teste incremental, quando comparado ao grupo controle.

A ANOVA medidas repetidas apontou interação de grupo e momento para a frequência cardíaca ($p=0,03$; $F= 4,70$; tamanho do efeito = 0,12; poder amostral = 0,55). O teste de *post hoc Bonferroni* demonstrou um efeito de momento para o Grupo treinamento, que diminuiu significativamente a frequência cardíaca após doze semanas de treinamento ($p=0,03$; $F= 5,07$; tamanho do efeito = 0,13; poder amostral = 0,58). Para o grupo controle não foi verificada diferença significativa para esta mesma condição.

A seguir a tabela 4.4 demonstra os valores médios de todas as variáveis relacionadas ao teste incremental (lactato máximo, inclinação máxima atingida, tempo de duração do teste, percepção de esforço, frequência cardíaca) do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós.

Tabela 4.4. Comparação das variáveis relacionadas ao teste incremental do Grupo Controle e do Grupo Treinamento, nos momentos pré e pós, expressos em médias e desvios-padrão.

Variáveis	Grupo Controle		Grupo Treinamento		p	F
	(Média ± DP)		(Média ± DP)			
	Pré		Pré	Pós		
	Pós					
Lactato máximo (mmol/l)	3,6 ± 1,8	2,8 ± 0,8	3 ± 0,8	3 ± 1	0,2	1,76
Inclinação (%)	7,2 ± 2,7 ^a	6,9 ± 3,5	8 ± 2,7 ^b	11,3 ± 2,3 ^c	0,0	45,34
Tempo do teste (min)	15,5 ± 8,2 ^a	15 ± 9,7	18 ± 8 ^b	27,9 ± 7 ^c	0,0	46,62
PSE	14,7 ± 1,5	14,4 ± 2	13,8 ± 2,3	13,8 ± 2,7	0,8	0,03
FC (bat.min)	113,1 ± 22,3 ^a	115,1 ± 21,2	110,5 ± 15,9 ^b	105,5 ± 18,3	0,0	4,7

PSE: Percepção Subjetiva de Esforço; FC: Frequência cardíaca no final do exercício. a) A ANOVA medidas repetidas apontou interação entre grupo e momento; b) O *post hoc de Bonferroni* apontou efeito de momento; c) O *post hoc de Bonferroni* apontou efeito de grupo no momento pós.

Com o objetivo de verificar se a frequência cardíaca referente à intensidade moderada (70 a 75 %) foi mantida durante o treinamento (12 semanas) foi realizada a média da frequência cardíaca de cada volume de treinamento. Para calcular a média, inicialmente foi identificada a média individual para cada participante e posteriormente foi calculada a média de cada volume de treinamento. A figura 4.7 demonstra os valores médios da frequência cardíaca durante os períodos de treinamento 1, 3, 5 e 7. A intensidade de 70 a 75 % da frequência cardíaca máxima foi mantida durante as doze semanas de treinamento. Além disso, nos Apêndices 10 e 11 são demonstradas as mudanças na ingestão de medicamentos e também alterações na alimentação, no comportamento, aparecimento de doenças e quedas durante as doze semanas de acompanhamento dos grupos controle e treinamento.

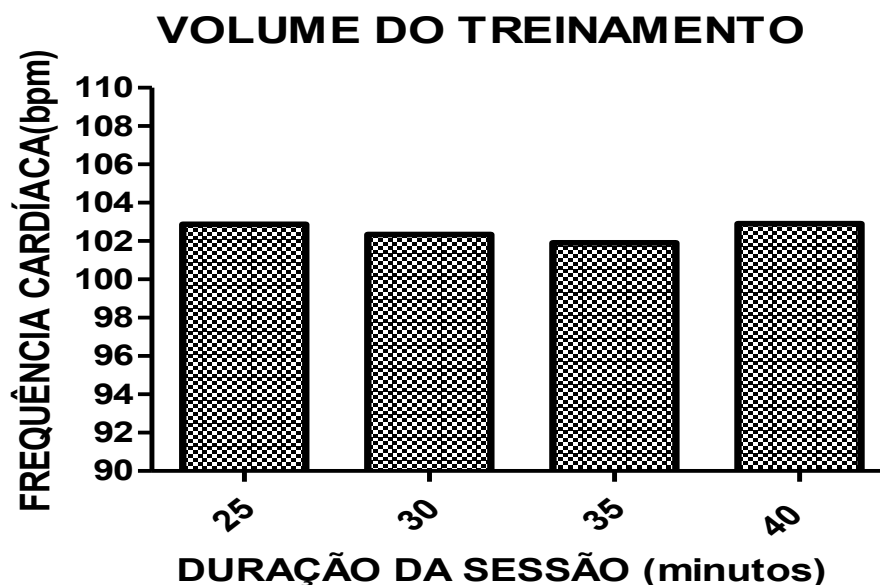


Figura 4.7. Comportamento da frequência cardíaca durante os diferentes volumes do treinamento aeróbio (25, 30, 35 e 40 minutos).

Em relação às associações entre os níveis de VEGF, funções cognitivas, funcionalidade motora e variáveis metabólicas, verificadas no momento pós-experimento foram encontradas relações moderadas entre os níveis de VEGF e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) que avalia funções executivas ($r = -0,42$; $p = 0,01$) (Figura 4.8.A), entre os níveis de VEGF e a frequência cardíaca, referente ao último estágio do teste incremental ($r = 0,4$; $p = 0,02$) (Figura 4.8.B) e também entre os níveis de VEGF e as concentrações de plaquetas ($r = 0,54$; $p = 0,02$) (Figura 4.8.C).

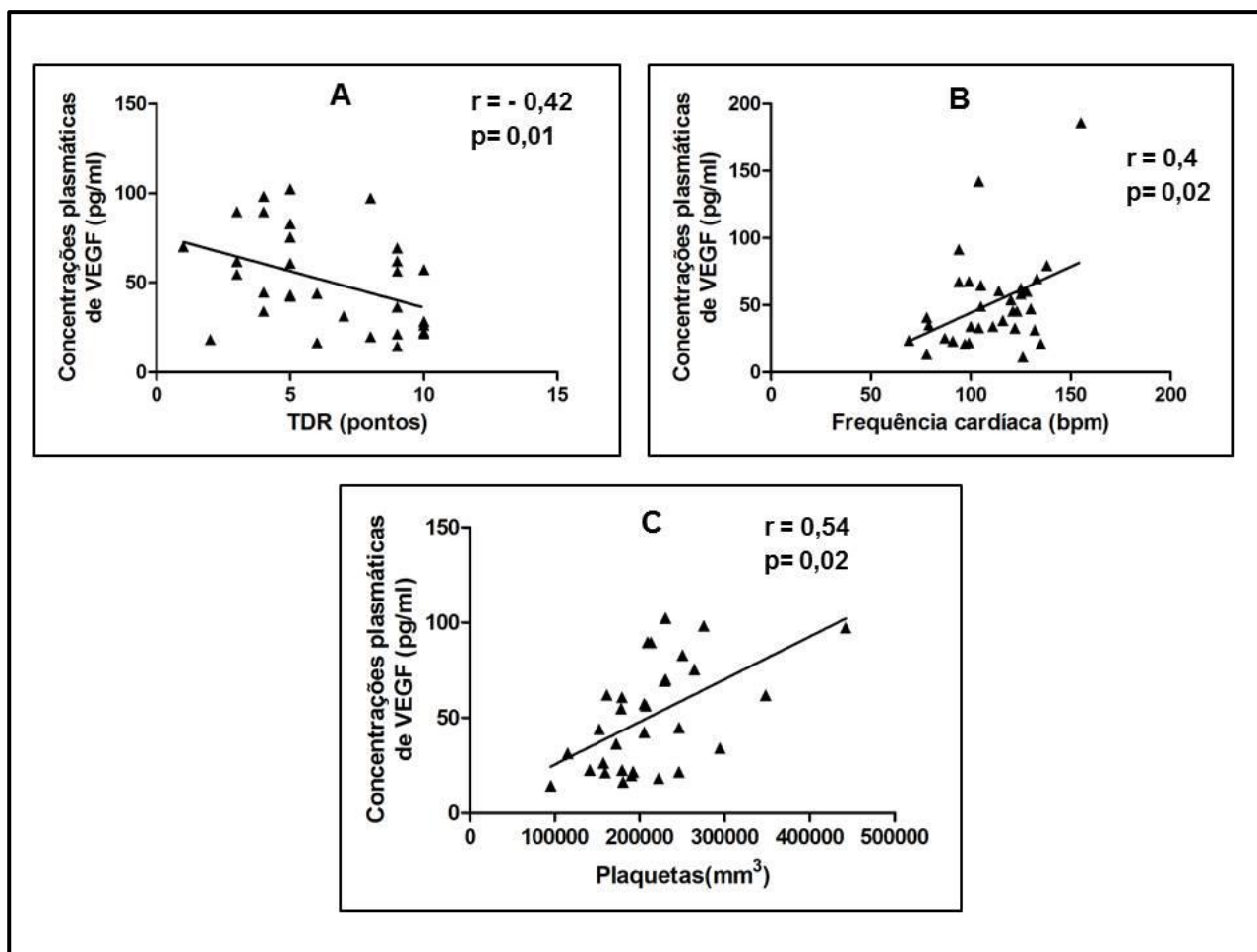


Figura 4.8. Relação no momento pós-experimento entre os níveis plasmáticos de VEGF e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) (A); entre os níveis plasmáticos de VEGF e frequência cardíaca (B); entre os níveis plasmáticos de VEGF e concentrações de plaquetas (C).

4.4. DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo foram que o treinamento aeróbio realizado em esteira ergométrica durante doze semanas não foi capaz de aumentar as concentrações de VEGF em idosos no estágio leve da DA. No entanto este tipo de treinamento melhorou a memória imediata e a aptidão aeróbia de idosos no estágio leve desta doença. Além disso, foi verificado que o VEGF no momento pós experimento se associa às funções executivas, à frequência cardíaca e aos níveis plaquetários.

Como apontado anteriormente o treinamento proposto pelo presente estudo não foi capaz de modular de forma significativa os níveis de VEGF em idosos no estágio leve da DA. Não foram encontrados estudos na literatura que investigassem o efeito do exercício

físico nos níveis de VEGF nesta população. Já os estudos que foram realizados com idosos preservados cognitivamente encontraram resultados divergentes (VITAL et al., 2014; VOSS et al., 2013; OGAWA et al., 2010; PARK et al., 2010).

Park et al. (2010) realizaram um estudo com mulheres obesas e verificaram que após doze semanas de exercícios combinados (caminhada, exercícios com faixas elásticas e ioga), com duração de 70 minutos a sessão, três vezes por semana, os níveis de VEGF aumentaram e também ocorreu melhora da aptidão física. Já o estudo de Voss et al. (2013) e Ogawa et al. (2010) encontraram resultados distintos. Voss et al. (2013) verificaram que idosos que realizaram um programa de exercícios aeróbios ou um programa de exercícios generalizado, três vezes na semana durante um ano, não aumentam as concentrações de VEGF. O estudo realizado por Ogawa et al. (2010) verificou que as concentrações de VEGF plasmático não aumentam após a realização de treinamento resistido de baixa intensidade, uma vez na semana, durante doze semanas.

Em estudo com o modelo animal, Viboolborakul, Patumraj (2014) demonstraram que existe uma deterioração da microvasculatura cerebral no envelhecimento, diminuindo o fluxo sanguíneo e a capilaridade. No entanto, estas perdas podem ser restauradas parcialmente por meio do exercício físico crônico. Gavin et al. (2014) verificaram que ocorre um aumento da capilarização muscular após oito semanas de treinamento aeróbio em mulheres idosas. Ambos os estudos apontaram que o VEGF seria um dos fatores responsáveis pelos efeitos do exercício físico nos vasos sanguíneos encefálicos e periféricos (VIBOOLBORAKUL; PATUMRAJ, 2014; GAVIN et al., 2014).

Diversos autores têm demonstrado que o VEGF desempenha um papel fundamental na angiogênese (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; PRIOR et al., 2003). Afinal, com a prática de exercício físico, o VEGF pode ser regulado por diversos mecanismos relacionados ao sistema vascular, como o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, da taxa de cisalhamento, do débito cardíaco, entre outros. Durante a realização de exercício físico ocorre o aumento do fluxo sanguíneo em algumas áreas do encéfalo, esta mudança no fluxo pode promover uma elevação da taxa de cisalhamento e consequentemente a liberação de fatores relacionados ao endotélio, tais como o VEGF (OGOHO; AINSLIE, 2009). Além disso, este fator de crescimento pode ficar armazenado em vesículas do músculo esquelético e após sua liberação atua na regulação da capilarização muscular, promovida pelo exercício físico (GAVIN et al., 2014).

Já para a relação neurogênese, VEGF e exercício físico, os mecanismos ainda permanecem desconhecidos, o que se sabe até o momento é que o VEGF estimularia de

forma direta a proliferação de novas células neurais ou de forma indireta, por meio do estímulo de células endoteliais (RUIZ DE ALMODOVAR et al., 2009; ZACCHIGNA et al., 2008).

Embora diversos estudos realizados com modelo animal tenham demonstrado que o exercício físico é capaz de promover aumento nas concentrações dos fatores de crescimento, dentre eles o VEGF (VIBOOLVORAKUL; PATUMRAJ, 2014; COTMAN et al., 2007; LOPEZ-LOPEZ; LEROITH; TORRES-ALEMAN, 2004; DING et al., 2006), quando esta temática se refere a população idosa, existem ainda pouquíssimos estudos que investigaram esta relação em idosos com e sem comprometimento cognitivo, sendo que os resultados encontrados ainda são controversos.

Voss et al. (2013) indicam que novos estudos precisam ser realizados controlando fatores ambientais, dieta, nível cognitivo, estresse, dentre outros, pois os mesmos poderiam interferir nas concentrações dos fatores tróficos. Em meio aos fatores apontados por Voss et al. (2013) o presente estudo controlou algumas variáveis, como o estagiamento da doença (cognição) e também o nível de atividade física que foi igual entre os grupos controle e treinamento.

Mas quais seriam às características ideais para que o exercício físico module as concentrações de VEGF em idosos com DA? Diante dos diferentes resultados discutidos até o momento, não é possível estabelecer quais seriam as condições ideais para que as concentrações de VEGF sejam modificadas. Além disso, não podemos deixar de destacar que diversas variáveis podem interferir nesta relação. Intensidade, tipo de exercício, duração do treinamento, frequência semanal, aptidão física, método de análise do fator de crescimento, dentre outros, são exemplos nesta relação. Como apontado por Prior et al. (2003), a intensidade e a duração do treinamento podem influenciar para que ocorra a angiogênese. No entanto, estes autores não indicam quais seriam as condições ideais de treinamento físico para que este fenômeno ocorra. No presente estudo a duração do treinamento e da sessão, podem não ter sido suficientes para promover alterações nos níveis de VEGF. Outro fator que pode ter influenciado é a grande variação das concentrações de VEGF na amostra, esta variação pode dificultar que diferenças significativas apareçam em pequenos grupos.

Do mesmo modo, não foram identificados estudos que verificaram se as concentrações de VEGF periféricos refletem os valores encefálicos, ou vice-versa. Voss et al. (2012) complementam que os fatores de crescimento podem auxiliar no entendimento de como o exercício físico promove benefícios para a saúde mental. Assim

pesquisas futuras precisam ser realizadas para entender qual seria a melhor prescrição de exercício físico para a modulação destes fatores de crescimento em idosos com DA.

Outra vertente investigada neste estudo foi a identificação dos efeitos do treinamento proposto nas funções cognitivas em idosos no estágio leve da DA, ressaltando que a prática regular e sistematizada de exercício físico pode ser considerada uma importante ferramenta no controle das alterações causadas por esta patologia. O presente estudo verificou uma melhora na memória imediata (Teste de Dígitos – Ordem Direta), para o grupo treinamento, após 12 semanas.

Recentemente, Farina, Rusted, Tabet (2014) realizaram um estudo de meta análise, que tinha como objetivo investigar o efeito do exercício físico na cognição de idosos com DA. Foram encontrados 6 estudos nesta temática. Após a análise dos artigos, os autores verificaram que o exercício físico é capaz de promover benefícios para a cognição nesta população.

Ainda que a literatura demonstre que o exercício físico aeróbico é o mais eficaz para promover benefícios para a população idosa sem demência (KRAMER; ERICKSON, 2007; ERICKSON; KRAMER, 2009), poucos estudos investigaram essa relação em idosos com DA (FARINA; RUSTED; TABET, 2014). Diante disso temos a seguinte questão: dentre os estudos que foram realizados até o momento, quais seriam os efeitos do exercício aeróbico na cognição de idosos com DA? Farina, Rusted, Tabet (2014) verificaram em sua revisão que dos seis estudos encontrados, somente um utilizou um protocolo de exercício aeróbico, os demais estudos realizaram protocolos generalizados, com diferentes atividades.

Os resultados do presente estudo corroboram os achados de outros autores que também investigaram o efeito do exercício aeróbico e encontraram melhora de alguns domínios das funções cognitivas (ARCOVERDE et al., 2014; WINCHESTER et al., 2013).

Arcoverde et al. (2014) realizaram um estudo em esteira ergométrica com 20 idosos com demência leve (16 idosos com DA/ 4 idosos com demência mista), os mesmos foram randomizados em grupo controle e treinamento. O grupo treinamento realizou exercício aeróbico em esteira ergométrica, duas vezes na semana, durante três meses. A sessão de treinamento foi dividida da seguinte forma: 10 minutos de aquecimento a 40% do VO_{2max} , que foi determinado anteriormente em um teste incremental e os outros 20 minutos a 60 % do VO_{2max} . Ao final das sessões foi realizado alongamento para os principais grupamentos musculares. A intensidade adotada no treinamento foi moderada. O grupo controle manteve sua rotina diária. Após o período de

treinamento foi observada melhora da função cognitiva global para o grupo que treinou. Neste estudo também foi utilizado o teste de dígitos ordem direta, entretanto, não foram identificadas melhoras na memória imediata.

Winchester et al. (2013) verificaram que idosos nos estágios leve e moderado da DA que praticaram caminhada no último ano apresentaram maiores escores no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), quando comparados a idosos com DA sedentários. Além disso, esses autores também observaram que os idosos com DA que realizaram 1 hora de caminhada por semana tiveram uma atenuação do declínio cognitivo. Já nos idosos que praticaram 2 horas ou mais, foi observada uma melhora na pontuação do MEEM após um ano.

Outros estudos realizados com protocolos de exercício aeróbio observaram uma manutenção das funções cognitivas nesta população, após um período de treinamento (YU et al., 2013; VENTURELLI; SCARSINI; SCHENA, 2011). Yu et al. (2013) realizaram um protocolo de treinamento aeróbio de intensidade moderada em cicloergômetro, três vezes na semana, durante 6 meses, com idosos com DA no estágio leve para moderado. Já Venturelli, Scarsini e Schena (2011) realizaram um protocolo de caminhada, quatro vezes na semana com duração máxima de 30 minutos cada sessão, com idosos no estágio avançado da DA. Ambos os estudos encontraram uma manutenção das funções cognitivas de idosos com DA, após um período de treinamento. Além disso, o estudo de Venturelli, Scarsini e Schena (2011) observou também uma piora das funções cognitivas no grupo controle.

No presente estudo, para as demais variáveis cognitivas não foram observadas melhoras significativas, porém também foi possível observar a manutenção de alguns domínios cognitivos para o grupo treinamento, tais como a linguagem medida pelo teste de fluência verbal e para alguns tipos de memória, mensuradas pela BBRC. Diante do fato de que a DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva, promover manutenção destas funções cognitivas, já pode ser considerado um resultado bastante positivo (STEIN et al., 2013).

Arcoverde et al. (2014) destacaram em seu estudo que protocolos de treinamento que envolvam caminhada são muito interessantes, por reproduzirem de forma direta, uma das atividades mais realizadas no dia a dia por estes idosos.

Já em relação à funcionalidade motora, que também sofre alterações oriundas da DA, foi encontrada melhora da aptidão aeróbia após 12 semanas de treinamento. Mas não houve melhora para os demais componentes da capacidade funcional (agilidade,

equilíbrio, flexibilidade e força). É importante destacar que bons níveis de aptidão física, podem estar diretamente relacionados com a saúde cerebral (BURNS et al., 2008).

O estudo de Arcoverde et al. (2014) com idosos com demência leve (DA e Mista), no qual foi realizado um programa de exercício físico em esteira ergométrica de intensidade moderada, descrito anteriormente, verificou melhora do equilíbrio e da mobilidade para o grupo que realizou o treinamento aeróbio durante doze semanas. Não foram observadas diferenças significativas em ambos os grupos para a força de membros inferiores. Diante disso, nossos achados corroboram em parte com os resultados encontrados por Arcoverde et al.(2014), pois também não foi verificada melhora na força de membros inferiores, medida pelo mesmo teste, Sentar e Levantar da Cadeira em 30 segundos. É importante destacar que Arcoverde et al. (2014) incluíram idosos com DA e demência mista em sua população, o que pode ter influenciado nos resultados em relação aos demais componentes da capacidade funcional. Além disso, no presente estudo os idosos no estágio leve da DA podem ter apresentado um efeito teto para alguns testes, não sendo possível melhorar ainda mais o seu desempenho.

Por outro lado, foi observada melhora de algumas variáveis do teste incremental, que podem ser consideradas como indicativos de uma melhora na aptidão aeróbia. Após doze semanas, foi verificado que o grupo treinamento aumentou a duração, a inclinação máxima atingida e reduziu a frequência cardíaca durante o teste. Diante disso pode ser verificado que o treinamento aplicado foi capaz de melhorar variáveis relacionadas à aptidão aeróbia (medida de forma indireta) nesta população.

Os resultados encontrados pelo nosso estudo reforçam o princípio da especificidade do treinamento, pois o protocolo aplicado em esteira ergométrica não foi capaz de melhorar os demais componentes da capacidade funcional, tais como equilíbrio, mobilidade, flexibilidade e força de membros superiores e inferiores. No entanto, o grupo treinamento melhorou o desempenho das variáveis do teste incremental, demonstrando melhora da aptidão aeróbia. Poucos estudos realizaram programas de exercícios físicos em esteira ergométrica para idosos. Um diferencial deste tipo de atividade é que a mesma pode ser realizada de forma individual, podendo assim controlar com maior precisão algumas variáveis - intensidade do treinamento, monitoramento da frequência cardíaca e pressão arterial, acompanhamento da percepção de esforço, entre outros.

É importante destacar que durante todo o período de treinamento manteve-se uma intensidade moderada, verificada por meio da frequência cardíaca, que variou entre 70 a

75 % da FCM em todas as fases do treinamento (25, 30, 35 e 40 minutos). A manutenção desta intensidade foi essencial para os benefícios observados na aptidão aeróbia.

Um ponto a ser discutido é que a maioria dos estudos que investigaram os efeitos do exercício físico na funcionalidade motora foi realizada com protocolos de caráter multimodal, ou seja, protocolos que estimularam vários componentes da capacidade funcional. Estes estudos verificaram melhora do equilíbrio, mobilidade, força de membros inferiores e superiores, agilidade e flexibilidade (ANDRADE et al., 2013b; GARUFFI et al., 2013; PEDROSO et al., 2012; HERNANDEZ et al., 2010; SANTANA-ROSA et al., 2008).

Diante deste contexto será que protocolos multimodais seriam melhores para a promoção de benefícios na capacidade funcional? Blankevoort et al. (2010) em um estudo de revisão, recomendaram que para idosos com demência, o programa de exercício físico deve ser multimodal com duração mínima de doze semanas, três vezes por semana, de 45 a 60 minutos por sessão. No entanto é importante destacar que estas recomendações são para idosos com demência de uma forma geral e perante o fato de que cada demência apresenta características e alterações específicas, o ideal seria uma recomendação de exercício físico para cada tipo de demência.

Deslandes (2014) reforça estes apontamentos discutidos anteriormente, de que novos estudos precisam desenvolver uma prescrição de exercício físico direcionada para cada tipo de doença neurodegenerativa, respeitando suas particularidades.

Em relação às associações que foram investigadas neste estudo, foi verificada uma associação negativa e moderada entre os níveis de VEGF plasmático e funções executivas (mensurada pelo Teste do Desenho do Relógio). Pesquisas com modelo animal demonstraram uma relação oposta da que foi encontrada no presente estudo - o aumento da expressão do VEGF estaria relacionada a uma melhora da memória e da aprendizagem, em consequência do aumento da neurogênese (LICHT et al., 2011; DURING; CAO, 2006; CAO et al., 2004).

As concentrações de VEGF também se associaram com a frequência cardíaca em idosos com DA, essa associação foi moderada e positiva. Não foram encontrados estudos que investigaram esta associação em outras populações. Por último, foi encontrada uma relação positiva e moderada entre VEGF e plaquetas. Este resultado é bastante interessante, pois como apontado por Mohle (1997) e Jelkmann (2001) as plaquetas são um dos locais de armazenamento e liberação do VEGF, sendo uma das principais fontes de VEGF circulante. Sendo assim os níveis plaquetários poderiam estar diretamente associados à quantidade de VEGF disponível na circulação sanguínea.

Em suma, embora o treinamento aeróbio tenha promovido benefícios para a memória imediata e para a aptidão aeróbia, não foram observadas alterações significativas nos níveis plasmáticos de VEGF em idosos no estágio leve da DA. Por isso, a relação entre VEGF, funções cognitivas e funcionalidade motora precisa ser melhor investigada em outros estudos. Além disso, é necessário que as variáveis do treinamento físico sejam moduladas, uma vez que, com um melhor entendimento de todas estas questões, algumas lacunas poderão ser preenchidas e prescrições mais adequadas de exercício físico poderão ser realizadas para esta população.

4.5. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que: a) o treinamento aeróbio não aumentou os níveis de plasmáticos de VEGF; b) este treinamento melhorou a memória imediata e a aptidão aeróbia; c) o VEGF no momento pós experimento associa-se às funções executivas, à frequência cardíaca e aos níveis plaquetários em idosos no estágio leve da DA.

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES GERAIS E CONCLUSÕES

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O detalhamento metodológico adotado nesta tese, permitiu a investigação de diversos fatores que estão envolvidos na DA, tais como os cognitivos e motores e também as alterações metabólicas. Todos os resultados encontrados e discutidos neste estudo auxiliaram no entendimento desta complexa relação entre exercício físico aeróbio, funções cognitivas, funcionalidade motora e fatores de crescimento em idosos preservados cognitivamente e com DA.

Durante o desenvolvimento deste estudo pôde ser notado que diversos autores apontam que os fatores de crescimento estariam dentre os mecanismos que promovem benefícios na saúde mental para diversas populações. No entanto a revisão de literatura e o artigo de revisão que foram realizados indicam que ainda existem poucos estudos que aprofundaram o conhecimento desta relação em populações de idosos preservados cognitivamente e com DA. Os estudos que foram concretizados até o momento apresentam inúmeras diferenças metodológicas o que dificulta a extrapolação destes dados e também o estabelecimento de uma prescrição de exercício físico mais eficaz para as referidas populações. Além disso, durante o levantamento bibliográfico, foi possível identificar a importância destes fatores de crescimento, dentre eles o VEGF e de algumas alterações características da DA, que podem ser atenuadas com a prática de exercício físico.

Assim, o capítulo 3 deste estudo buscou identificar os níveis de VEGF plasmático e a funcionalidade motora em idosos preservados cognitivamente e com DA, conhecendo assim quais seriam as características destas populações e identificando possíveis diferenças. Este capítulo também investigou o efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbio nas concentrações de VEGF em ambas as populações. Os resultados encontrados no presente estudo demonstram que idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF plasmático e um pior desempenho da funcionalidade motora, quando comparados a idosos preservados cognitivamente. Já a sessão aguda de exercício aeróbio não alterou de forma significativa os níveis de VEGF em ambas as populações.

Como pode ser observado neste trabalho já nos estágios iniciais da DA podemos notar alterações na funcionalidade motora, este resultado pode auxiliar no estabelecimento de programas de exercício físico que estimulem esses componentes da capacidade funcional e consequentemente resultem em uma melhor aptidão física para essa população, auxiliando na preservação de sua autonomia e independência. Já no que se refere ao níveis de VEGF plasmático, idosos com DA também apresentam menores concentrações deste

fator. Como apontado no decorrer deste estudo, o VEGF desempenha importantes funções nos processos de angiogênese e neurogênese e a diminuição de suas concentrações em uma doença neurodegenerativa e progressiva, como a DA, pode contribuir talvez para uma piora de diversos aspectos envolvidos nesta patologia.

O exercício físico tem sido apontado como uma importante ferramenta para a modulação destes fatores de crescimento em diferentes populações. No entanto, em nosso estudo foi identificado que uma sessão aguda de exercício aeróbio não altera de forma significativa as concentrações deste fator. Porém, estes resultados precisam ser vistos com cautela, pois, devido a escassez de estudos com estas populações, possíveis comparações se tornam limitadas.

O capítulo 4 verificou os efeitos do exercício físico aeróbio crônico nas concentrações de VEGF plasmático, funcionalidade motora e funções cognitivas em idosos no estágio leve da DA. Além disso, identificou possíveis relações entre essas variáveis. Sendo assim após a realização de doze semanas de treinamento aeróbio em esteira ergométrica foi possível verificar que este tipo de treinamento não proporcionou alterações significativas nas concentrações de VEGF plasmático. Porém, foi observada uma melhora da memória imediata e da aptidão aeróbia. Foi verificado ainda que o VEGF tem relação com as funções executivas, com a frequência cardíaca e com os níveis plaquetários.

Conquanto o treinamento aeróbio, não tenha sido capaz de alterar as concentrações do VEGF, foram observados benefícios cognitivos e motores, que são resultados extremamente benéficos, ao se tratar de uma doença progressiva que afeta inúmeros aspectos do funcionamento humano. Em relação ao fator de crescimento, diversos aspectos envolvidos nas variáveis do treinamento, podem interferir nos efeitos do exercício físico para a modulação das concentrações destes fatores. Sendo assim, devido a importância que o VEGF tem em diversos mecanismos que estão envolvidos na saúde mental, sugere-se a realização de novos estudos que modulem estas variáveis do treinamento, tais como intensidade, volume, sobrecarga, duração e frequência, para que assim o treinamento ideal possa ser prescrito, e em consequência deste, ocorram benefícios não só para os fatores de crescimento, mas também para todos os aspectos envolvidos nesta patologia.

Diante de todos estes apontamentos, é possível notar que a relação entre exercício físico e saúde mental é algo muito complexo e que precisa ser investigada em outros estudos, pois com a realização de novas pesquisas, os mecanismos que proporcionam os benefícios na saúde mental, por meio do exercício físico, poderão ser investigados e aprofundados, permitindo assim o estabelecimento de uma melhor prescrição de exercício

físico para que estes benefícios aconteçam. Do mesmo modo, é necessária a realização de pesquisas que utilizem instrumentos mais sensíveis e sofisticados para a mensuração das variáveis cognitivas e motoras e também para os aspectos moleculares. Porém, não podemos deixar de destacar que os resultados deste estudo reforçam que o exercício físico pode ser considerado uma importante ferramenta não farmacológica que auxilia no tratamento de diversas alterações oriundas da DA.

É importante destacar que o presente estudo apresenta algumas limitações tais como o método utilizado para a mensuração do VEGF, o momento da coleta sanguínea (imediatamente após a sessão aeróbia) e as medidas indiretas de capacidade aeróbia. No entanto, sugere-se que estas variáveis sejam modificadas em outras pesquisas, para que possíveis diferenças possam ser identificadas. Assim diante da escassez de estudos nesta temática, o que dificulta possíveis comparações e das limitações apontadas, os resultados encontrados precisam ser analisados com cautela.

Cabe ainda ressaltar que os achados do presente estudo podem auxiliar no preenchimento de uma lacuna do conhecimento e também poderão ser utilizados como referência para o direcionamento e implementação de novas políticas públicas, relacionadas a prática de exercício físico como uma intervenção não farmacológica e terapêutica para o tratamento da DA. E ainda auxiliar diversos profissionais e estudantes da área da saúde que desejam aprofundar o conhecimento relacionado a prática de exercício físico e seus benefícios na saúde mental de idosos preservados cognitivamente e com DA.

5.2. CONCLUSÕES

Os resultados encontrados no presente estudo foram: a) idosos no estágio leve da DA apresentam menores concentrações de VEGF, quando comparados a idosos preservados cognitivamente; b) idosos no estágio leve da DA e idosos preservados cognitivamente não aumentam de forma significativa as concentrações de VEGF imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio; c) idosos no estágio leve da DA apresentam um pior desempenho da funcionalidade motora quando comparados a idosos preservados cognitivamente; d) o treinamento aeróbio não alterou os níveis de VEGF plasmático em idosos no estágio leve da DA; e) o treinamento aeróbio melhorou a memória imediata e a aptidão aeróbia de idosos com DA; f) O VEGF associa-se com as funções executivas, com a frequência cardíaca e com as plaquetas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKER, T.; BECK, H.; PLATE, K.H. Cell type specific expression of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 and -2 suggest an important role of astrocytes in cerebellar vascularization. **Mechanisms of Development**, v.108, p.45-57, 2001.

ADAMS, V.; LENK, K.; LINKE, A.; LENZ, D.; ERBS, S.; SANDRI, M.; TARNOK, A.; GIELEN, S.; EMMRICH, F.; SCHULER, G.; HAMBRECHT, R. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise induced ischemia. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 24, p.684–690, 2004.

LZIMR'S SSOITION Alzheimer's disease facts and figures **Alzheimer's & Dementia**, v.10, p.e47-e92, 2014.

LZIMR'S SSOITION 1 Alzheimer's disease Facts and Figures **Alzheimer's and Dementia**, v. 8, n. 2, p. 1 -72, 2012.

LZIMR'S ISSINTRN TION L **World Alzheimer Report 2013** Alzheimer's disease International London Alzheimer's Disease International, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, APA, 2000.

ANDERSON, H.S.; KLUDING, P.M.; GAJEWSKI, B.J.; DONNELLY, E.; BURNS, J.F. Reliability of peak treadmill exercise tests in mild Alzheimer disease. **International Journal of Neuroscience**, v.121, n.8, p.450–456, 2011.

ANDRADE, L.P.; COELHO, F.G.M.; BARBIERI, F.A.; ORCIOLI-SILVA, D.; SIMIELI, L. Alterações motoras na doença de Alzheimer. In: COELHO, F.G.M.; GOBBI, S.; COSTA, J.L.R.; GOBBI, L.T.B. **Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. Curitiba (PR): Editora CRV, 2013a, p. 201-213.

ANDRADE, L.; GOBBI, L.T.; COELHO, F.G.; CHRISTOFOLETTI, G.; COSTA, J.L.R.; STELLA, F. Benefits of multimodal exercise intervention on postural control and frontal cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: controlled trial **Journal of American Geriatrics Society**, v. 61, p. 1919–1926, 2013b.

ANDREATTO, C.A.A. **Percepção de tempo e outras funções cognitivas, funcionalidade motora e o nível de atividade física de idosos com Doença de Alzheimer no estágio leve**. 2013. 123f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2013.

ARCHER, T. Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimers disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 123, p.221-238, 2011.

ARCOVERDE, C.; DESLANDES, A.; MORAES, H.; ALMEIDA, C.; BOM DE ARAÚJO, N.; VASQUES, P.E.; SILVEIRA, H.; LAKS, J. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.72, n.3, p.190-196, 2014.

ATALAIA-SILVA, K. C.; LOURENÇO, R. A. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 930-937, 2008.

AULD, D.S.; KORNECOOK, T.J.; BASTIANETTO, S.; QUIRION, R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid, peptides, cognition and treatment strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 68, n.3, p.209-245, 2002.

BAKER, L. D. et al. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. **Archives Neurology**, v. 68, n. 1, p. 51-57, 2011.

BARNES, D. E.; Y FF K The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurology**, 10, 819–828, 2011.

BLOOR, C.M. Angiogenesis during exercise and training. **Angiogenesis**, v. 83, p. 263-271, 2005.

BRAAK, E.; GRIFFING, K.; ARAI, K.; BOHL, J.; BRATZKE, H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since Alzheimer? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 249, Suppl. 2, p.14-22, 1999.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. **Acta Neuropathologica**, n. 92, p. 197-201, 1996.

BERG, K. O.; WOOD-DAUPHINÉE, S. L.; WILLIAMS, J. I.; MAKI, B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. **Canadian Journal of Public Health**, v.83, Suppl. 2, p.S7-S11, 1992.

BILLINGER, S.A.; VIDONI, E.D.; HONEA, R.A.; BURNS, J.M. Cardiorespiratory response to exercise testing in individuals with Alzheimer's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 92, p.2000-2005, 2011.

BLANKEVOORT, C. G.; HEUVELEN, M. J. G.; BOERSMA, F.; LUNING, H.; JONG, J.; SCHERDER, E. J. A. Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. **Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders**, v.30, p.392–402, 2010.

BOLDUC, V.; THORIN-TRESCASES, N.; THORIN, E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. **American Journal of Physiology. Heart Circulation Physiology**, v. 305, p.H620–H633, 2013.

BORG, G.A.V. Physiological bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.14, n.3, p.377-87, 1982.

BORTOLOTTO, L.A., CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.4, p. 215-220, 2009.

BRUCKI, S. M. D.; MALHEIROS, S. M. F.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLUCCI, P. H. F. Dados normativos para o uso do teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.55, p. 56-61, 1997.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, J. H. Suggestions for the utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.61, n.3-B, p.777-781, 2003.

BURNS, J.M.; JOHNSON, D.K.; WATTS, A.; SWERDLOW, R.H.; BROOKS, W.M. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. **Archives of neurology**, v. 67:428-433, 2010.

CAO, L.; JIAO, X.; ZUZGA, D.S.; FONG, D.M.; YOUNG, D.; DURING, M.J. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. **Nature Genetics**, v.36, p.827–835, 2004.

CARMELIET P. Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, n.9, p.710–720, 2003.

CARMELIET, P.; JAIN, R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, v. 407, p. 249–257, 2000.

CARMELIET, P.; RUIZ DE ALMODOVAR, C. VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration. **Celular and Molecular Life Sciences**, v. 70, p. 1763-1778, 2013.

CARMELIET, P.; TESSIER-LAVIGNE, M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. **Nature**, v.436, p. 193–200, 2005.

COELHO, F. G. M.; ANDRADE, L. P.; PEDROSO, R. V.; SANTOS-GALDUROZ, R. F.; GOBBI, S.; COSTA, J. L. R.; GOBBI, L. T. B. Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: A controlled trial. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 13, p. 198-203, 2013.

COELHO, F. G. M. et al. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 2, p. 163-70, 2009.

COELHO, F. G. M.; VITAL, T.M.; STEIN, A.M.; ARANTES, F.J.; RUEDA, A.V.; CAMARINI, R.; TEODOROV, E.; SANTOS-GALDURÓZ, R.F. Acute Aerobic Exercise Increases Brain derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's disease **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401-408, 2014.

COLCOMBE, S.J.; KRAMER, A.F.; ERICKSON, K.I.; SCALF, P.; MCAULEY, E.; COHEN, N.J.; WEBB, A.; JEROME, G.J.; MARQUEZ, D.X.; ELAVSKY, S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101, p.3316–3321, 2004.

CORSI, M.M.; LICASTRO, F.; PORCELLINI, E.; DOGLIOTTI, G.; GALLIERA, E.; LAMONT, J.L.; INNOCENZI, P.J.; FITZGERALD, S.P. Reduced plasma levels of P-selectin and L-selectin in a pilot study from Alzheimer disease: relationship with neurodegeneration. **Biogerontology**, v. 12, p.451-454, 2011.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C.; CHRISTIE, L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v.20, n.9, p. 464-472, 2007.

DANZIG, V.; MIKOVA, B.; RUCHYNKA, H.; BENAKOVA, H.; ZIMA, T.; KITTNAR, O.; SKRHA, J.; LINHART, A.; KALOUSOVÁ, M. Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. **Physiological Research**, v. 59, p. 385-392, 2010.

DELP, M.D.; ARMSTRONG, R.B.; GODFREY, D.A.; LAUGHLIN, M.H.; ROSS, C.D.; WILKERSON, M.K. Exercise increases blood flow to locomotor, vestibular, cardiorespiratory and visual regions of the brain in miniature swine. **The Journal of Physiology**, v. 533, p. 849–859, 2001.

DESLANDES, A.C. Exercise and mental health: what did we learn in the last 20 years? **Frontiers in Psychiatry**, v.5, p.1-3, 2014.

DESLANDES, A.; MORAES, H.; FERREIRA, C.; VEIGA, H.; SILVEIRA, H.; MOUTA, R.; POMPEU, F.A.M.S.; COUTINHO, E.S.F.; ÇAKS, J. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, p.191–198, 2009.

DING, Y.; LI, J.; ZHOU, Y.; RAFOLS, J.A.; CLARK, J.C.; DING, Y. Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. **Current Neurovascular Research**, v. 3, p. 15-23, 2006.

DURING, M.J.; CAO, L. VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. **Current Alzheimer Research**, v. 3, p. 29-33, 2006.

DRACHMAN, D.A. The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, v. 10, p.372–380, 2014.

EGGERMONT, L. H.; GAVETT, B.E.; VOLKERS, K.M.; BLANKEVOORT, C.G.; SCHERDER, E. J.; JEFFERSON, A.L.; STEINBERG, E.; NAIR, A.; GREEN, R. C.; STERN, R. A. Lower-Extremity Function in Cognitively Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v.91, p. 584-588, 2010.

ENGEL, P.C.; JONES, J.B. Causes and elimination of erratic blanks in enzymatic metabolite assays involving the use of NAD⁺ in alkaline hydrazine buffers: improved conditions for the assay of L-glutamate, L-lactate, and other metabolites. **Analytical Biochemistry**, v.88, n.2, p.475-84, 1978.

ERICKSON, K.I.; PRAKASH, R.S.; VOSS, M.W.; CHADDOCK, L.; HU, L.; MORRIS, K.S.; WHITE, S.M.; WÓJCICKI, T.R.; MCAULEY, E.; KRAMER, A.F. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. **Hippocampus**, v.19, p. 1030–1039, 2009.

ERICKSON, K. I.; VOSS, M.W.; PRAKASH, R.S.; BASAK, C.; SZABO, A.; CHADDOCK, A.; KIM, J.S.; HEO, S.; ALVES, H.; WITE, S.M.; WOJCICKI, T.R.; MAILEY, E.; VIEIRA, V.J.; MARTIN, S.A.; PENCE, B.D.; WOODS, J.A.; McAULEY, E.; KRAMER, A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

FABEL, K.; FABEL, K.; TAM, B.; KAUFER, D.; BAIKER, A.; SIMMONS, N.; KUO, C.J.; PALMER, T.D. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. **The European Journal of Neuroscience**, v.18, n.10, p.2803–2812, 2003.

FARINA, F.; RUSTED, J.; TABET, N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review **International Psychogeriatrics**, v. 26, n.1, p. 9–18, 2014.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive patients for the clinician. **Journal Psychiatry Research**, v.12, n.3, p.189-98, 1975.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

FRANSSEN, E.H.; SOUREN, L.E.M.; TOROSSIAN, C.L.; REISBERG, B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.47, p. 463-499, 1999.

GALVAN, V.; GREENBERG, D.A.; JIN, K. the role of vascular endothelial growth factor in neurogenesis in adult brain. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 667-669, 2006.

GARUFFI, M.; COSTA, J. L. R.; HERNÁNDEZ, S. S. S.; VITAL, T. M.; STEIN, A. M.; SANTOS, J. G.; STELLA, F. Effects of resistance training on the performance of activities of daily living in patients with Alzheimer's disease **Geriatrics and Gerontology International**, v.13, p. 322-328, 2013.

GARUFFI, M.; GOBBI, S.; HERNANDEZ, S.S.S.; VITAL, T.M., STEIN, A.M.; PEDROSO, R.V.; CORAZZA, D.I.; ANDRADE, L.P.; ANDREATTO, C.A.; COSTA, J.L.R.; STELLA, F. Atividade física para promoção da saúde de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v.16, n.1, p-80-83, 2011.

GAVIN, T.P.; ROBINSON, C.B.; YEAGER, R.C.; ENGLAND, J.A.; NIFONG, L.W.; HICKNER, R.C. Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, p.19–24, 2004.

GAVIN, T.P.; KRAUS, R.M.; CARRITHERS, A.; GARRY, P.; HICNER, R.C. Aging and the skeletal muscle angiogenic response to exercise in women. **Journals of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES**, p.1-10. 2014;

GODOY, M. et al. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, n.4, p. 267-291, 1997.

GREENBERG, D.A.; JIN, K. Experiencing VEGF. **Nature Genetics**, v.36, n.8, p. 792-803, 2004.

GUSTAFSSON, T.; PUNTSCHART.; KAIJSER, L.; JANSSON, E.; SUNDBERG, C.J. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. **The American Journal of Physiology**, v.276, p.H679-85, 1999.

HEBERT, L.S.; BIENIAS, J.L.; McCANN, J.J.; SCHERR, P.A.; WILSON, R.S.; EVANS, D.A. Upper and lower extremity motor performance and functional impairment in Alzheimer's disease. **American Journal of Alzheimer's disease and Others Dementia**; v.25, n.5, p. 425–431, 2010.

HERNANDEZ, S.S.S.; COELHO, F.G.M.; GOBBI, S.; STELLA, F. Effects of physical activity on cognitive functions, balance and risk of fall in elderly with Alzheimer's dementia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 14, n.1, p. 68-74, 2010.

HEYN, P.; ABREU, B.C.; OTTENBACHER, K.J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. **Archives of Psychol Medicine and Rehabilitation**, v. 85, p. 1964-1704, 2004.

HORSTMAN, L.L.; JY, W.; AHN Y.S. ZIVADINOV, R.; MAGHZI, A.H.; ETEMADIFAR, M.; ALEXANDER, J.S.; MINAGAR, A. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. **Journal of Neuroinflammation**, p. 7-10, 2010.

HUANG, L.; JIA, J.; LIU, R. Decreased serum levels of the angiogenic factors VEGF and T F 1 in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment **Neuroscience Letters**, v. 550, p. 60-63, 2013.

IMAMURA T. Fall- related injuries in dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, Oxford, v.7, p.77-79, 2000.

JANSON, J; LAEDTKE, T.; PARISI, J.E.; O'BRIEN, P.; PETERSEN, R.C.; BUTLER, P.C. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. **Diabetes**, v. 53, p. 474-481, 2004.

JELKMANN W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. **Clinical Chemistry**, v. 47, p.617–23, 2001.

JIN, K.; ZHU, Y.; SUN, Y.; MAO, X.O.; XIE, L.; GREENBERG, D.A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.99, p.11946–11950, 2002.

KALARIA, R.N.; COHEN, D.L.; PREMKUMAR, D.R.; NAG, S.; LAMANNA, J.C.; LUST, W.D. Vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease and experimental cerebral ischemia. **Brain Research**, v. 62, p.101–105, 1998.

KERR, .A.; STEUER, E.; POCHTAREV, V.; SWAIN, R.A. Angiogenesis but not neurogenesis is critical for normal learning and memory acquisition. **Neuroscience**, v.171, p.214–226, 2010.

KIM, Y.N.; KIM, D.H. Decreased serum angiogenin level in Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. v.38, p.116-120, 2012.

KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I. Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: Human interventions. **Alzheimer's and Dementia**, v. 3, n. 2, p. S45-S51, 2007.

KRAUS, R.M.; STALLINGS, H.W.; YEAGER, R.C.; GAVIN, T.P. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, p.1445–1450, 2004.

KRUM, J.M.; MANI, N.; ROSENSTEIN, J. M. Angiogenic and astroglial responses to vascular endothelial growth factor administration in adult rat brain. **Neuroscience**, v. 110, p. 589-604, 2002.

KRUM, J. M.; ROSENSTEIN, J. M. VEGF mRNA and its receptor flt-1 are expressed in reactive astrocytes following neural grafting and tumor cell implantation in the adult CNS. **Experimental Neurology**, v.154, p.57-65, 1998

KOCH, S.; CLAESSEON-WELSH, L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v.2, p. 1-21, 2012.

KUUSISTO, J.; KOIVISTO, K.; MYKKANEN, L.; HELKALA, E.; VANHANEN, M.; HANNINEN, T.; KERVINEN, K.; KESANIEMI, Y.A.; RIEKKINEN, P.J.; LAAKSO, M. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. **British Medical Journal**, v. 315, p. 1045-1049, 1997.

LAKS, J.; MARINHO, V.; ENGELDHART, E. Diagnóstico clínico da doença de Alzheimer. In: BOTTINO, C.M.C.; LAKS, J.; BLAY, S.L. **Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p.173-176.

LANARI, A.; AMENTA, F.; SIVESTRELLI, G.; TOMASSONI, D.; PARNETTI, L. Neurotransmitter deficits in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.127, p.158-165, 2006.

LANGE-ASSCHENFELDT, C.; KOJDA, G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. **Experimental Gerontology**, v.43, n.6, p.499-504, 2008.

LANGER, H.F.; CHAVAKIS, T. Platelets and neurovascular inflammation. **Thrombosis and Haemostasis**, v.110, p. 888-893, 2013.

LAUTENSCHLAGER, N. T.; COX, K. L.; FLICKER, L.; FOSTER, J. K.; VAN BOCKXMEER, F. M.; XIAO, J.; GREENOP, K. R.; ALMEIDA, O. P. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A Randomized Trial. **Journal of the American Medical Association**, v.300, n.9, p.1027-1037, 2008.

LEE, E.; SON, H.; Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. **BMB Reports**, v. x; p. 239-244, 2009.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological Assessment**. 3^a. ed. Oxford: University Press. 1995.

LICHT, T.; GOSHENB, I.; AVITAL, A.; KREISELB, T.; ZUBEDAT, S.; EAVRI, R.; SEGAL, M.; YIRMIYA, R.; KESHET, E. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n.12, p.5081-5086, 2011.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. **Cellular Molecular Neurobiology**, v.30, n.4, p. 493- 503, 2009.

LOPEZ-LOPEZ, C.; LeROITH, D.; TORRES-ALEMAN, I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain., v. 101, n. 26, p. 9833-9838, 2004.

LYKETSOS, C.G.; LOPEZ, O.; JONES, B.; FITZPATRICK, A.L.; BREITNER, J.; DEKOSKY, S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. **Journal of the American Medical Association**, v.288, n.12, p.1475–1483, 2002.

MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2000.

MACHADO, J.C. Doença de Alzheimer. In FREITAS, E.V.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 178- 201.

MACKENZIE, F.; RUHRBERG, C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. **Development**, v.139, p. 1371-1380, 2012.

MANCKOUNDIA, P.; Pfitz NM Y R P ; ' T IS P ; U BOST V ; MOUR Y F Impact of cognitive task on the posture of elderly subjects with Alzheimer's disease compared to healthy elderly subjects. **Movement Disorders**, v.21, p.236-244, 2006.

MANCUSO, M.; FILOSTO, M.; BOSETTI, F.; CERAVOLO, R.; ROCCHI, A.; TOGNONI, G.; MANCA, M.L.; SOLAINI, G.; SCILIANO, G.; MURRI, L. Decreased platelet cytochrome c oxidase activity is accompanied by increased blood lactate concentration during exercise in patients with Alzheimer disease. **Experimental Neurology**, v.182, p.421-426, 2003.

MANI, N.; KHAIBULLINA, A.; KRUM, J. M.; ROSENSTEIN, J. M. Astrocyte growth effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) application to perinatal neocortical explants: Receptor mediation and signal transduction pathways. **Experimental Neurology**, v.192, p.394-406, 2005.

MAQUET, D.; LEKEU, F.; WARZEE, E.; GILLAIN, S.; WOJTASIK, V.; SALMON, E.; PETERMANS, J.; CROISIER, J. L. Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild Alzheimer's disease: simple versus dual task: a preliminary report. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v.30, p.51–56, 2010.

MATEO, I.; LLORCA, J.; INFANTE, J.; RODRI'GUEZ-RODRIGUEZ, E.; FERNANDEZ-VIADERO. C.; PENA, N.; BERCIANO, J.; COMBARROS, O. Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease **Acta Neurologica Scandinavica**, v.116, n.1, p.56–58, 2007.

MCARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do Exercício. Energia, Nutrição e Desempenho Humano. 5 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2003.

MINCHENKO, A.; SALCEDA, S.; BAUER, T.; CARO, J. Hypoxia regulatory elements of the human vascular endothelial growth factor gene. **Cellular and Molecular Biology Research**, v. 40, p. 35–39, 1994.

MOHLE, R.; GREEN, D.; MOORE, M.A.S.; NACHMAN, R.L.; RAFII, S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human

megakaryocytes and platelets. **Proceedings of. National Academy of Sciences**, v.94, p. 663–668, 1997.

MONTAÑO, M.B.M.M.; RAMOS, L.R. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating (CDR). **Revista de Saúde Pública**, v.39, n.6, p.912-917, 2005.

MORRIS, J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology**, v.43, n.11, p.2412-2414, 1993.

NASCIMENTO, E. **Adaptação, validação e normatização do teste WAIS-III para um contexto brasileiro**. 2000. Tese de Doutorado Não-Publicada. Programa de Pós-Graduação do Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, Brasília, 2000.

NATION, D.A.; HONG, S.; JAK, A.J.; DELANO-WOOD, L.; MILLS, P.J.; BONDI, M.W.; DIMSDALE, J.E. Stress, exercise, and Alzheimer's disease: A neurovascular pathway. **Medical Hypotheses** v.76, n.6, p.847–854.

NICOLL, J.A.; WILKINSON, D.; HOLMES, C.; STEART, P.; MARKHAM, H.; WELLER, R.O. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. **Nature Medicine**, v.9, p.448–452, 2003.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E.J. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects two tests of long-term memory. **Journal of International Neuropsychological Society**, v.10, n.4, p.634-638, 2004.

NITRINI, R.; LEFÉVRE, B.H.; MATHIAS, S.C.; CARAMELLI, P.; CARRILHO, P.E.; SAUAIA, N.; MASSAD, E.; TAKIGUTI, C.; DA SILVA, I.O.; PORTO, C.S. Neuropsychological testes of simple application for diagnosing dementia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.52, n.4, p.634-638, 1995.

NIWA, K.; KAZAMA, K.; YOUNKIN, L.; YOUNKIN, S.G.; CARLSON, G.A.; IADECOLA, C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v.283, p.H315–H323, 2002.

NOBRE, L.; O'LEARY, S.; SILVA, B.M.; MIRONI, F.; PIPOLO, M.F.; CRISAFULL, A. Neural Regulation of Cardiovascular Response to Exercise: Role of Central Command and Peripheral Afferents. **BioMed Research International**, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/478965>, 2014.

NUNES, E.D.; SANTOS, R.R. Demências Irreversíveis. In: **Princípios Básicos de Geriatria e Gerontologia**. 1 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008, p.313-342.

OGAWA, K.; SANADA, K.; MACHIDA, S.; OKUTSU, M.; SUZUKI, K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women. **Mediators of inflammation**, doi:10.1155/2010/171023, 2010.

OGOH, S.; AINSLIE, P.N. Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 37, n. 3, p.123–129, 2009.

OGUNSHOLA, O.; ANTIC, A.; DONOGHUE, M.J.; FAN, S.Y.; KIM, H.; STEWART, W.B.; MADRI, J.A.; MENT, L.R. Paracrine and autocrine functions of neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the central nervous system. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, p.11410-11415, 2002.

OSNESS, W.H; ADRIAN, M.; CLARK, B.; HORGER, W.; RAAB, D.; WISWELL, R. Functional fitness assessment for adults over 60 years. The american alliance for health, physical education, recreation and dance. Association for research administration, professional councils, and societies. Council on aging and adult development. **Association Drive. Reston**, v. 22091, 1990.

PARK, J.; NAKAMURA, Y.; KWON, Y.; PARK, H.; KIM, E.; PARK, S. The effect of combined exercise training on carotid artery structure and function and vascular endothelial growth factor VEGF in obese older women. **Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine**, v. 59, p.495-504, 2010.

PEDROSO, R.V. **Relação entre nível de atividade física, cognição, processamento da informação e funcionalidade motora de idosos no estágio leve da doença de Alzheimer**. 2012. 166f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2012.

PEDROSO, R. V.; COELHO, F. G. M.; SANTOS-GALDUROZ, R. F.; GOBBI, S. ; COSTA, J. L. R.; STELLA, F. Balance, executive functions and falls in elderly with Alzheimer's Dementia: A longitudinal study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, p. 348-352, 2012

POPSI LO ; RI R SON S The “Timed Up and o ”: a test of asic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of American Geriatric Society**, v. 39, p. 142-8, 1991.

PRIOR, B.M.; LLOYD P.G.; YANG, H.T.; TERJUNG, R.L. Exercise-induced vascular remodeling. **Exercise and Sports Sciences Reviews**, v.31, p.26-33, 2003.

PRIOR, B.M.; YANG, H.T.; TERJUNG, R.L. What makes vessels grow with exercise training? **Journal of Applied Physiology**, v. 97, p.1119–1128, 2004.

RATEY, J.J.; LOEHR, J.E. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: a review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. **Reviews in Neuroscience**, v.22, n.2, p.171-185, 2011.

RIKLI, R. E.; JONES C. J. Development and validation of a functional fitness test for community residing older adults. **Journal of Aging and Physical Activity**, v.7, n.129-161, 1999.

RINNE, J.O.; BROOKS, D.J.; ROSSOR, M.N.; FOX, N.C.; BULLOCK, R.; KLUNK, W.E.;

MATHIS, C.A.; BLENNOW, K.; BARAKOS, J.; OKELLO, A.A.; RODRIGUEZ, M L. S.; LIU, E.; KOLLER, M.; GREGG, K.M.; SCHENK, D.; BLACK, R.; GRUNDMAN, M. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- η load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. **Lancet Neurology**, v.9, p.363–372, 2010.

ROLLAND, Y.; RIVAL, L.; PILLARD, F.; LAFONT, C.; RIVÉRE, D.; ALBARÉDE, J.; VELLAS, B. Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. **Journal of nutrition, health, and aging**, v. 4, n. 2, p. 109- 113, 2000.

ROLLAND, Y.; PILLARD, F.; KLAPOUSZCZAK, A.; REYNISH, E.; THOMAS, D.; ANDRIEU, S.; RIVIERE, D.; VELLAS, B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: 1-year randomized, controlled trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, p.158-65, 2007.

RUIZ DE ALMODOVAR, C.; LAMBRECHTS, D.; MAZZONE, M.; CARMELIET, P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. **Physiological Reviews**, v.89, n.2, p.607–648, 2009.

SANDRI, M.; ADAMS, V.; GIELEN, S.; LINKE, A.; LENK, K.; KRANKEL, N.; LENZ, D.; ERBS, S.; SCHEINERT, D.; MOHR, F.W.; SCHULE, G.; HAMBRECHT, R. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. **Circulation**, v. 111, p. 3391–3399, 2005.

SANDRI, M.; BECK, E.B.; ADAMS, V.; GIELEN, S.; LENK, K.; HÖLLRIEGEL, R.; MANGNER, N.; LINKE, A.; ERBS, S.; MÖBIUS-WINKLER, S.; SCHEINERT, D.; HAMBRECHT, R.; SCHULER, G. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 18, p. 55–64, 2011.

SANTANA-ROSA, E.; BARRIOPEDRO, M.I.; LÓPEZ-MOJARES, L.M.; PÉREZ, M.; LUCIA, A. Exercise Training is Beneficial for Alzheimer's Patients **Internal Journal of Sports Medicine**, v. 29, p. 1–6, 2008.

SANTOS, J.G.; STEIN, A.M.; PEDROSO, R.V.; HERNANDEZ, S.S.S. Exercício físico e a doença de Alzheimer: Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva para idosos com Doença de Alzheimer (PROCDA). In: COELHO, F.G.M.; GOBBI, S.; COSTA, J.L.R.; GOBBI, L.T.B. **Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. Curitiba (PR): Editora CRV, 2013, p. 215-230.

SENGER, D.R.; GALLI, S.J.; DVORAK, A.M.; PERRUZZI, C.A.; HARVEY, V.S.; DVORAK, H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. **Science**, v. 219, p. 983–985, 1983.

- SHERIDAN, P. L.; HAUSDORFF J. M. The role of higher - level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 24, p. 125-137, 2007.
- SIKORSKI, A.; HEBERT, N.; SWAIN, R. Conjugated linoleic acid (CLA) inhibits new vessel growth in the mammalian brain. **Brain Research**, v.1213, p.35-40, 2008.
- SONDELL, M.; SUNDLER, F.; KANJE, M. Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor. The **European Journal of Neuroscience**, v.12, p.4243-4254, 2000.
- STEIN, A.M.; HERNANDEZ, S.S.S.; VITAL, T.M.; GARUFFI, M. Treinamento com pesos na doença de Alzheimer. In: COELHO, F.G.M.; GOBBI, S.; COSTA, J.L.R.; GOBBI, L.T.B. **Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. Curitiba (PR): Editora CRV, 2013, p. 247-258.
- STEINBERG, M.; LEOUTSAKOS, J.S.; PODEWILS, L.J.; LYKETSOS, C.G. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: The maximizing independence in dementia (MIND) study. **International Journal Geriatrics Psychiatry**, v.24, n.7, p.680-685, 2009.
- SUNDERLAND, T.; HILL, J. L.; MELLOW, A. M.; LAWLOR, B. A.; GUNDERSHEIMER, J.; NEWHOUSE, P. A.; GRAFMAN, J.H. Clock drawing in Alzheimer's disease: novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.37, n.8, p.725-729, 1989.
- TANAKA H.; MONAHAN K.D.; SEALS, D.R. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. **Journal of America College Cardiology**, v. 37, p. 153-156, 2001.
- TANG, H.; MAO, X.; XIE, L.; GREENBERG, D.A.; JIN, K. Expression level of vascular endothelial growth factor in hippocampus is associated with cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease **Neurobiology of Aging**, v. 34, p. 1412-1415, 2013.
- UENO, D.T.; SEBASTIÃO, E.; JAMBASSI FILHO, J.C.; GOBBI, S. Benefícios do exercício físico no envelhecimento. Programa de atividade física para a terceira idade (PROFIT). In: COELHO, F.G.M.; GOBBI, S.; COSTA, J.L.R.; GOBBI, L.T.B. **Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. Curitiba (PR): Editora CRV, 2013, p. 88-113.
- VENTURELLI, M.; SCARSINI, R.; SCHENA, F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v.26, n.5, p.381-388, 2011.
- VITAL, T.M.; HERNANDEZ, S.S.S.; GOBBI, S.; COSTA, J.L.R.; STELLA, F. Atividade física sistematizada e sintomas de depressão na demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.59, n.1, p.58-64, 2010.

VITAL, T.M.; STEIN, A.M.; COELHO, F.G.M.; ARANTES, F.J.; TEODOROV, E.; SANTOS-GALDUROZ, R.F. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: a systematic review. **Archives of Geriatrics and Gerontology**, v.59, n.2; p. 234-239, 2014.

VIBOOLBORAKUL, S.; PATUMRAJ, S. Exercise training could improve age-related changes in cerebral blood flow and capillary vascularity through the upregulation of VEGF and Enos. **BioMed Research International**, p 1-12, 2014.

VOORRIPS, L.; RAVELLI, A.; DONGELMANS, P.; DEURENBERG, P.; VAN STAVEREN, W. A physical activity questionnaire for elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 23, n. 8, p. 974-979, 1991.

VOSS, M.W.; ERICKSON, K.I.; PRAKASH, R.S.; CHADDOCK, L.; KIM, J.S.; ALVES, H.; SZABO, A.; PHILLIPS, S.M.; WÓJCICKI, T.R.; MAILEY, E.L.; OLSON, E.A.; GOTHE, N.; VIEIRA-POTTER, V.J.; MARTIN, S.A.; PENCE, B.D.; COOK, M.D.; WOODS, J.A.; McAULEY, E.; KRAMER, A.F. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 28, p. 90-99, 2013.

WASSERMAN, K.; MCLLORY, M.B. Detecting the threshold of metabolism in cardiac patients during exercise. **American Journal of Cardiology**, v.14, p.844-852, 1964.

WANG, R.; JIN, D.; LI, Y.; LIANG, Q. Decreased mean platelet volume and platelet distribution width are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, p. 644-649, 2013.

WANG, Y.; MAO, X.O.; XIE, L.; BANWAIT, S.; MARTI, H.H.; GREENBERG, D.A.; JIN, K. Vascular endothelial growth factor overexpression delays neurodegeneration and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mice. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n.2, p. 304–307, 2007.

WECHSLER, D. **WAIS-III: escala de inteligência Wechsler para adultos**: Manual. Tradução de M. C. V. M. Silva; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira E. Nascimento. 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WELLS, K. F.; DILLON, E. K. The Sit and Reach – A test of Back and Leg Flexibility. **Research Quarterly**, n. 23, p. 115 – 118, 1952.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2 ed. Barueri: Editora Manole, 2001.

WINCHESTER, J.; DICK, M.B.; GILLEN, D.; REED, B.; MILLER, B.; TINKLENBERG, J.; MUNGAS, D.; CHUI, H.; GALASKO, D.; HEWETT, L.; COTMAN, C.W. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease across one year **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 65, p. 96-103; 2013.

WOOD, R.E.; SANDERSON, B.E; ASKEW, C.D.; WALKER, P.J.; GREEN, S.; STEWART, L.B. Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. **Clinical Science**, v.111, p. 401–409, 2006.

YERIN; BLOOM J Alzheimer's disease **Seminars in neurology**, v. 27, p. 32-41, 2007.

YESAVAGE, J. A; BRINK, T. L.; ROSE, T. L.; LUM, O.; HUANG, V.; ADEY, M.; LEIRER, V. O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v.17, p.37-49, 1983.

YU, F.; THOMAS, W.; NELSON, N.W.; BRONAS, U.G.; DYSKEN, M.; WYMAN, J.F. Impact of 6-month aerobic exercise on Alzheimer's Symptoms **Journal of Applied Gerontology**, DOI: 10.1177/0733464813512895, 2013.

ZACCHIGNA, S.; LAMBRECHTS, D.; CARMELIET, P. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. **Nature Reviews. Neuroscience**, v.9, p.169-181, 2008.

ZHANG, Z.G.; ZHANG, L.; JIANG, Q.; ZHANG, R.; DAVIES, K.; POWERS, C.; BRUGGEN, N.; CHOPP, M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. **The Journal of Clinical Investigation**, v.106, p.829–838, 2000.

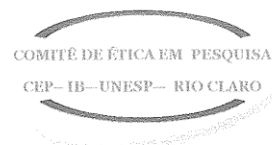
ESTUDO FINANCIADO PELA FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO – FAPESP (BOLSA DE ESTUDO – PROCESSO 2012/21286-7).

ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Rio Claro



DECISÃO CEP Nº 109/2012

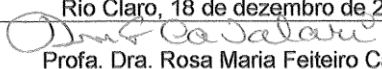
Instituição: UNESP – IB – CRC	Departamento: Educação Física
Protocolo nº: 4808	Data de Registro CEP: 06.07.2012
Projeto de Pesquisa: "Efeitos do treinamento aeróbio na angiogênese, funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer"	

Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável: -.-
	Colaboradores: -.-
Pesquisa Alunos de Graduação	Pesquisador Responsável: -.-
	Orientando(a): -.-
Pesquisa Alunos de Pós-Graduação	Pesquisador Responsável: Thays Martins Vital
	Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduróz

Objetivo Acadêmico:	<input type="checkbox"/> TCC
	<input type="checkbox"/> Mestrado
	<input checked="" type="checkbox"/> Doutorado
	<input type="checkbox"/> Outros – (especificar)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua 54ª reunião ordinária, realizada em 18/12/2012.	
<input type="checkbox"/>	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
<input type="checkbox"/>	Desde que atendidas as pendências apontadas na reunião (vide anexo), aprova o Projeto de Pesquisa acima citado.
<input checked="" type="checkbox"/>	Referendou o Projeto de Pesquisa acima citado.
<input type="checkbox"/>	Aprovou retornar ao interessado para atendimento das pendências encontradas (prazo máximo de 60 dias):
<input type="checkbox"/>	Não Aprovou.
<input type="checkbox"/>	Retirou, devido à permanência das pendências.
<input type="checkbox"/>	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado e o encaminha, com o devido parecer, para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP/MS, por se tratar de um dos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

<p>“Formulário para Acompanhamento dos Protocolos de Pesquisa Aprovados”</p> <p>Data de Entrega: Janeiro de 2017</p>
--

<p>Rio Claro, 18 de dezembro de 2012.</p> <p></p> <p>Profa. Dra. Rosa Maria Feiteiro Cavalari</p> <p>Coordenadora do CEP</p>
--

Protocolo nº: 4808
Data Registro CEP: 06-07-2012

Rio Claro, 06 de dezembro de 2012.

Ofício CEP 252/2012

Prezada Senhora,

Aprovo "*ad referendum*" do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências, UNESP, Campus de Rio Claro (CEP-IB-UNESP), o projeto intitulado "*Efeitos do treinamento aeróbio na angiogênese, funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer*", sob sua responsabilidade e orientadora: Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz.

Atenciosamente,


Profa. Dra. Rosa Maria Feteiro Cavalari
Coordenadora

Ilma. Sra.
Thays Martins Vital
UNESP/IB-CRC

Anexo 2 – Escore de Clínico de Demência

QUADRO 1. Escala de estaglamento da demência: Escore Clínico de Demência (CDR).

	Escore Clínico de Demência				
	Normal 0	Questionável 0,5	Leve 1	Moderado 2	Avançado 3
Memória	Sem perda de memória ou esquecimento leve e inconstante.	Esquecimento leve e constante (em oposição a eventual); recordação parcial de eventos; esquecimento "benigno".	Moderada perda de memória; mais marcada para eventos recentes; déficit interfere nas atividades cotidianas.	Perda de memória grave; somente retém material intensamente aprendido; material novo rapidamente perdido.	Perda de memória grave; restam apenas fragmentos.
Orientação	Plenamente orientado.	Plenamente orientado, exceto por leve dificuldade nas relações temporais.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado para o lugar do exame; pode ter desorientação geográfica em outros lugares.	Dificuldade grave com relações temporais; usualmente desorientado para o tempo, frequentemente para o espaço.	Orientado apenas para pessoa.
Julgamento e resolução de problemas	Resolve bem problemas diários e administra bem negócios e finanças; bom julgamento em relação ao desempenho próprio.	Leve dificuldade em resolver problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada para administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente mantido.	Grave dificuldade em administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente comprometido.	Incapaz de fazer julgamentos ou de resolver problemas.
Assuntos Comunitários	Função independente no nível usual no trabalho, em compras, grupos sociais ou de voluntários.	Leve dificuldade nessas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa engajar-se em algumas; parece normal à inspeção casual.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar bem para ser levado a atividades fora de ambiente familiar.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar muito doente para ser levado a atividades fora de ambiente familiar.
Tarefas do Lar e Atividades de Lazer	Vida no lar, passatempo e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida no lar, passatempo e atividades intelectuais levemente comprometidos.	Dificuldade leve mas evidente nas funções do lar; tarefas mais difíceis abandonadas; passatempo e interesses mais complexos abandonados.	Somente tarefas simples preservadas, interesses muito restritos e mal sustentados.	Sem função significativa em casa.
Autocuidado	Plenamente capaz de auto-cuidado.		Necessita estímulo.	Requer ajuda para vestir-se, higiene e cuidado com objetos pessoais.	Requer muita ajuda para o cuidado pessoal, incontinência frequente.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Idosos preservados cognitivamente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96).

Olá, Eu, Thays Martins Vital, RG MG-14.289.448, aluna do Curso de Pós-graduação pelo programa de Ciências da Motricidade Humana, tendo como orientadora a Prof. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, convido o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa que pretende descrever os aspectos cognitivos, funcionais, vasculares e bioquímicos de idosos preservados cognitivamente, assim como também pretende analisar a influência do exercício físico aeróbico sobre tais aspectos. O desenvolvimento deste estudo é de extrema importância para verificarmos os benefícios do exercício para as variáveis citadas anteriormente e ainda contribuir com o trabalho e profissionais da área da saúde. O objetivo desta pesquisa é analisar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbico nos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e na viscosidade sanguínea e traçar um perfil das funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos preservados cognitivamente. Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá dez questionários, quatro avaliam o aspecto cognitivo, dois questionários verificam a questão comportamental e os demais questionários avaliam o nível de atividade física, a percepção das atividades de vida diária, a qualidade de vida e as atividades funcionais. O senhor (a) realizará também cinco testes motores, todas as avaliações serão realizadas nas dependências da UNESP. Além disso, fará uma coleta sanguínea, em jejum de 12 horas, para avaliação do colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hemograma completo, que será realizada no Hemodiag Laboratórios de Análises Clínicas Ltda, localizado na Avenida 11, número 125, Bairro Saúde, Rio Claro-SP. Em outro dia será feita outra coleta sanguínea para analisar o lactato, o fator de crescimento endotelial vascular e a viscosidade sanguínea, que será realizada nas dependências da UNESP por uma enfermeira com experiência nestas coletas. O laboratório poderá ser alterado, caso o (a) Sr(a) tenha residência fora da cidade de Rio Claro-SP, sendo que a escolha do mesmo será realizada de maneira a seguir as características do Laboratório Hemodiag, buscando profissionais qualificados, especializados que proporcionarão semelhante segurança para tal coleta. Os questionários e testes motores também poderão ser realizados em outro ambiente, sendo que a pesquisadora se faz responsável por eleger ambientes semelhantes ao da UNESP para tais avaliações. Para os questionários (avaliação cognitiva) existe o risco do avaliado se sentir constrangido com alguma pergunta, no entanto, o senhor (a) terá o direito de não responder aos testes. Além disso, o ambiente para avaliação cognitiva é tranquilo e individualizado e a avaliação é realizada por um profissional de psicologia habilitado. Os testes motores e o teste na esteira (sessão aguda) serão realizados na própria UNESP e os eventuais riscos como quedas ou lesões músculo esqueléticas serão minimizados pela presença de um profissional de educação física habilitado e com conhecimentos em primeiros socorros, haverá também a disponibilidade de material de primeiros socorros. Além disso, os exercícios realizados na esteira, durante a sessão aguda serão de intensidade moderada, adequados para sua idade e condição física, a frequência cardíaca será monitorada durante toda a atividade. Vale destacar que o profissional de educação física supervisionará e ministrará as atividades ficando ao lado do idoso durante toda a sessão, bem como serão utilizados equipamentos e instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação. Além dos riscos serem mínimos, os benefícios advindos da prática são maiores.

Para realização de tais procedimentos o senhor (a) deverá apresentar um exame médico constando a autorização do cardiologista e que se encontra apto para realizar exercícios físicos. Todas as avaliações não representarão custo financeiro para o (a) senhor (a), sendo que estas coletas serão realizadas uma única vez.

Caso o(a) Sr(a) aceite a participar desta pesquisa, será realizada uma sessão aguda de exercício aeróbico na esteira.

Neste estudo, o (a) Sr(a) será beneficiado com o conhecimento do seu estado cognitivo, funcional e padrão sanguíneo. Além disso, o (a) Sr(a) estará ajudando a aumentar o conhecimento nesta área e também beneficiará outros idosos.

O(A) Sr(a) poderá se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhe serão dados todos os esclarecimentos que desejar, em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa, para confecção de uma tese de doutorado e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que sua identidade pessoal será mantida em sigilo.

A pesquisadora estará disponível para quaisquer esclarecimentos antes, durante ou até mesmo após o encerramento desta pesquisa.

Após a leitura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se o senhor estiver suficientemente esclarecido, convido-o a assinar este Termo em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor (a) e outra com a pesquisadora responsável.

Título do Projeto: “ Efeitos do treinamento aeróbico na angiogênese funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer”

Pesquisador Responsável: Thays Martins Vital

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 8305-5487 **email:** thaysmv@yahoo.com.br

Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduroz

Cargo/Função: Profa. Dra./ Universidade Federal do ABC e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 3526-4361 **Email:** ruthfsantos@gmail.com

I – Dados de identificação do participante da pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M

Telefone: _____, residente a
_____, bairro _____

Assinatura do participante: _____

Rio Claro, ____/____/____

Visto:

Doutoranda Thays Martins Vital

Pesquisadora Responsável

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz

Orientadora

Apêndice 2 – Idosos com DA - Grupo Controle

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96).

Olá, Eu, Thays Martins Vital, RG MG-14.289.448, aluna do Curso de Pós-graduação pelo programa de Ciências da Motricidade Humana, tendo como orientadora a Prof. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, convido o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa que pretende descrever os aspectos cognitivos, funcionais, vasculares e bioquímicos de idosos com doença de Alzheimer, assim como também pretende analisar a influência do exercício físico aeróbico sobre tais aspectos. O desenvolvimento deste estudo é de extrema importância para verificarmos os benefícios do exercício para as variáveis citadas anteriormente e ainda contribuir com o trabalho de cuidadores e profissionais da área da saúde, no sentido de melhor atendimento às pessoas com a doença de Alzheimer.

Esta pesquisa tem como objetivos:

- 1- Analisar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbico nos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e na viscosidade sanguínea e traçar um perfil das funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos com doença de Alzheimer;
- 2- Verificar a influência de um programa de exercício aeróbico e do destreinamento no fator de crescimento endotelial vascular, na viscosidade sanguínea, nas funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos com a doença de Alzheimer.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá onze questionários, quatro avaliam o aspecto cognitivo, dois questionários verificam a questão comportamental e os demais questionários avaliam o estagiamento da doença, o nível de atividade física, a percepção das atividades de vida diária, a qualidade de vida e as atividades funcionais. O senhor (a) realizará também cinco testes motores, todas as avaliações serão realizadas nas dependências da UNESP. Além disso, fará uma coleta sanguínea, em jejum de 12 horas, para avaliação do colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hemograma completo, que será realizada no Hemodiag Laboratórios de Análises Clínicas Ltda, localizado na Avenida 11, número 125, Bairro Saúde, Rio Claro-SP. Em outro dia será feita outra coleta sanguínea para analisar o lactato, o fator de crescimento endotelial vascular e a viscosidade sanguínea, que será realizada nas dependências da UNESP por uma enfermeira com experiência nestas coletas. O laboratório poderá ser alterado, caso o (a) Sr(a) tenha residência fora da cidade de Rio Claro-SP, sendo que a escolha do mesmo será realizada de maneira a seguir as características do Laboratório Hemodiag, buscando profissionais qualificados, especializados que proporcionarão semelhante segurança para tal coleta. Os questionários e testes motores também poderão ser realizados em outro ambiente, sendo que a pesquisadora se faz responsável por eleger ambientes semelhantes ao da UNESP para tais avaliações. Para os questionários (avaliação cognitiva) existe o risco do avaliado se sentir constrangido com alguma pergunta, no entanto, o senhor(a) terá o direito de não responder aos testes. Além disso, o ambiente para avaliação cognitiva é tranquilo e individualizado e a avaliação é realizada por um profissional de psicologia habilitado. Os testes motores e o teste na esteira (sessão aguda) e programa de treinamento serão realizados na própria UNESP e os eventuais riscos como quedas ou lesões músculo esqueléticas serão minimizados pela presença de um profissional de educação física habilitado e com conhecimentos em primeiros socorros, haverá também a disponibilidade de material de primeiros socorros. Além disso, os exercícios realizados na esteira, durante a sessão aguda serão de intensidade moderada, adequados para sua idade e condição

física, a frequência cardíaca será monitorada durante toda a atividade. Vale destacar que o profissional de educação física supervisionará e ministrará as atividades ficando ao lado do idoso durante toda a sessão, bem como serão utilizados equipamentos e instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação.

Para realização de tais procedimentos o Sr (a) deverá apresentar um exame médico constando a autorização do cardiologista e que se encontra apto para realizar exercícios físicos. Todas as avaliações não representarão custo financeiro para o(a) senhor(a), sendo que estas coletas serão realizadas em dois momentos, antes e após doze semanas sem a realização de exercício físico. Após o encerramento da pesquisa será oferecido para o Sr(a) um protocolo de exercícios físicos com a duração de doze semanas.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, será realizada uma sessão aguda de exercício aeróbico na esteira e após esta sessão o Sr(a) deverá manter suas atividades rotineiras durante doze semanas. No entanto, não poderá participar de nenhum tipo de exercício físico sistematizado.

Neste estudo, o (a) Sr(a) será beneficiado com o conhecimento do seu estado cognitivo, funcional e padrão sanguíneo. Além disso, o (a) Sr(a) estará ajudando a aumentar o conhecimento nesta área e também beneficiará outros idosos.

O(A) Sr(a) poderá se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhe serão dados todos os esclarecimentos que desejar, em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa, para confecção de uma tese de doutorado e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que sua identidade pessoal será mantida em sigilo.

A pesquisadora estará disponível para quaisquer esclarecimentos antes, durante ou até mesmo após o encerramento desta pesquisa.

Após a leitura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se o senhor estiver suficientemente esclarecido, convido-o a assinar este Termo em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor (a) e outra com a pesquisadora responsável.

Título do Projeto: “ Efeitos do treinamento aeróbico na angiogênese funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer”

Pesquisador Responsável: Thays Martins Vital

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 8305-5487 **email:** thaysmv@yahoo.com.br

Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduroz

Cargo/Função: Profa. Dra./ Universidade Federal do ABC e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 3526-4361 **Email:** ruthfsantos@gmail.com

I – Dados de identificação do participante da pesquisa (idoso):

Nome do Participante: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M

Telefone: _____, residente a
_____,bairro_____

II – Dados de identificação do representante legal do idoso (cuidador):

Nome do cuidador: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M

Natureza (grau de parentesco, cuidador, etc.) _____

Telefone: _____, residente a
_____,bairro_____

Assinatura do (a) responsável legal:_____

Rio Claro, ____/____/____

Visto:

Doutoranda Thays Martins Vital

Pesquisadora Responsável

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz

Orientadora

Apêndice 3 – Idosos com DA – Grupo Treinamento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96).

Olá, Eu, Thays Martins Vital, RG MG-14.289.448, aluna do Curso de Pós-graduação pelo programa de Ciências da Motricidade Humana, tendo como orientadora a Prof. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, convido o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa que pretende descrever os aspectos cognitivos, funcionais, vasculares e bioquímicos de idosos com doença de Alzheimer, assim como também pretende analisar a influência do exercício físico aeróbico sobre tais aspectos. O desenvolvimento deste estudo é de extrema importância para verificarmos os benefícios do exercício para as variáveis citadas anteriormente e ainda contribuir com o trabalho de cuidadores e profissionais da área da saúde, no sentido de melhor atendimento às pessoas com a doença de Alzheimer.

Esta pesquisa tem como objetivos:

- 1- Analisar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbico nos níveis do fator de crescimento endotelial vascular e na viscosidade sanguínea e traçar um perfil das funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos com doença de Alzheimer;
- 2- Verificar a influência de um programa de exercício aeróbico e do destreinamento no fator de crescimento endotelial vascular, na viscosidade sanguínea, nas funções cognitivas e funcionalidade motora de idosos com a doença de Alzheimer.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá onze questionários, quatro avaliam o aspecto cognitivo, dois questionários verificam a questão comportamental e os demais questionários avaliam o estagiamento da doença, o nível de atividade física, a percepção das atividades de vida diária, a qualidade de vida e as atividades funcionais. O senhor (a) realizará também cinco testes motores, todas as avaliações serão realizadas nas dependências da UNESP. Além disso, o senhor (a) fará uma coleta sanguínea, em jejum de 12 horas, para avaliação do colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hemograma completo, que será realizada no Hemodiag Laboratórios de Análises Clínicas Ltda, localizado na Avenida 11, número 125, Bairro Saúde, Rio Claro-SP. Em outro dia será feita outra coleta sanguínea para analisar o lactato, o fator de crescimento endotelial vascular e a viscosidade sanguínea, que será realizada nas dependências da UNESP por uma enfermeira com experiência nestas coletas. O laboratório poderá ser alterado, caso o (a) Sr(a) tenha residência fora da cidade de Rio Claro-SP, sendo que a escolha do mesmo será realizada de maneira a seguir as características do Laboratório Hemodiag, buscando profissionais qualificados, especializados que proporcionarão semelhante segurança para tal coleta. Os questionários e testes motores também poderão ser realizados em outro ambiente, sendo que a pesquisadora se faz responsável por eleger ambientes semelhantes ao da UNESP para tais avaliações. Para os questionários (avaliação cognitiva) existe o risco do avaliado se sentir constrangido com alguma pergunta, no entanto, o senhor (a) terá o direito de não responder aos testes. Além disso, o ambiente para avaliação cognitiva é tranquilo e individualizado e a avaliação é realizada por um profissional de psicologia habilitado. Os testes motores, o teste na esteira (sessão aguda) e programa de treinamento serão realizados na própria UNESP e os eventuais riscos como quedas ou lesões músculo esqueléticas serão minimizados pela presença de um profissional de educação física habilitado e com conhecimentos em primeiros socorros, haverá também a disponibilidade de material de primeiros socorros. Além disso, os exercícios realizados na esteira, tanto durante a sessão aguda, quanto durante o treinamento serão de intensidade moderada,

adequados para sua idade e condição física, a frequência cardíaca será monitorada durante toda a atividade. Vale destacar que o profissional de educação física supervisionará e ministrará as atividades ficando ao lado do idoso durante toda a sessão, bem como serão utilizados equipamentos e instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação.

Para realização de tais procedimentos o Sr(a) deverá apresentar um exame médico constando a autorização do cardiologista e que se encontra apto para realizar exercícios físicos. Todas as avaliações não representarão custo financeiro para o(a) senhor(a), sendo que estas coletas serão realizadas em dois momentos, antes, após doze semanas de treinamento e após doze semanas de destreinamento.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, será realizada uma sessão aguda de exercício aeróbio na esteira e após esta sessão será realizado um programa de exercício físico com 3 sessões semanais, de duração máxima de 40 minutos cada, por doze semanas. Este programa de exercício físico será desenvolvido de acordo com as capacidades funcionais e cognitivas de cada participante.

Além dos riscos serem mínimos, os benefícios advindos da prática de exercício físico são maiores. Após as doze semanas de exercício, será iniciado um período de destreino com duração de doze semanas, neste período o(a) Sr(a) deverá manter suas atividades rotineiras, no entanto, não poderá participar de nenhum tipo de exercício físico sistematizado.

Neste estudo (a) Sr(a) será beneficiado com o conhecimento do seu estado cognitivo, funcional e padrão sanguíneo. Além disso, o(a) Sr(a) estará ajudando a aumentar o conhecimento nesta área e também beneficiará outros idosos.

O(A) Sr(a) poderá se recusar ou interromper a participação no estudo sem qualquer penalização, bem como lhe serão dados todos os esclarecimentos que desejar, em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados somente para fins de pesquisa, para confecção de uma tese de doutorado e publicados em revistas e congressos nacionais e internacionais, sendo que sua identidade pessoal será mantida em sigilo.

A pesquisadora estará disponível para quaisquer esclarecimentos antes, durante ou até mesmo após o encerramento desta pesquisa.

Após a leitura do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se o senhor estiver suficientemente esclarecido, convido-o a assinar este Termo em 2 vias, sendo que uma ficará com o senhor (a) e outra com a pesquisadora responsável.

Título do Projeto: “efeitos do treinamento aeróbio na angiogênese funções cognitivas e funcionalidade motora na doença de Alzheimer”

Pesquisador Responsável: Thays Martins Vital

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 8305-5487 **email:** thaysmv@yahoo.com.br

Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduroz

Cargo/Função: Profa. Dra./ Universidade Federal do ABC e credenciada no Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade

Instituição: Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro.

Fone: (19) 3526-4361

Email: ruthfsantos@gmail.com

I – Dados de identificação do participante da pesquisa (idoso):

Nome do Participante: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M

Telefone: _____, residente a
_____, bairro _____

II – Dados de identificação do representante legal do idoso (cuidador):

Nome do cuidador: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Sexo: () F () M

Natureza (grau de parentesco, cuidador, etc.) _____

Telefone: _____, residente a
_____, bairro _____

Assinatura do(a) responsável legal: _____

Rio Claro, ____/____/____

Visto:

Doutoranda Thays Martins Vital
Pesquisadora Responsável

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz
Orientadora

Apêndice 4. Anamnese Estruturada



ANAMNESE

Avaliador: _____ **Data:** _____

Paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ anos

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Escolaridade: _____

Estado Civil: ☐ Casado ☐ Solteiro ☐ Viúvo ☐ Separado

Profissão: _____

Naturalidade: _____

Filhos: ☐ Não ☐ Sim – Quantos? _____

Religião: _____

Endereço: _____ nº _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefones: _____

Tempo de Doença: _____

Pratica Atividade Física: ☐ Não ☐ Sim – Quantas vezes por semana: _____

Há quanto tempo: _____ Qual tipo? _____

Médico Responsável pelo Paciente: _____

Cuidador: _____ Data de nasc: ____/____/____

Tem mais algum outro cuidador? _____ Nasc: ____/____/____

Grau de Parentesco: _____

Tempo de Cuidado: _____

Endereço: _____ nº _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefones: _____

O cuidador pratica alguma atividade física? ☐ Não ☐ Sim –

Quantas vezes por semana: _____ Há quanto tempo: _____ Qual tipo? _____

CONDIÇÕES CLÍNICAS

Óculos: Utiliza óculos para corrigir problemas de visão?

☐ Não ☐ Sim – Qual tipo de problema? _____

Audição: Utiliza aparelho para corrigir problemas de audição?

☐ Não ☐ Sim – Em qual ouvido? _____

Cirurgias: Realizou alguma cirurgia?

☐ Não ☐ Sim – Aonde? _____

Artrite: ☐ Não ☐ Sim

Artrose: ☐ Não ☐ Sim

Osteoporose: ☐ Não ☐ Sim

Reumatismo: ☐ Não ☐ Sim

Fraqueza: ☐ Não ☐ Sim

Labirintite: ☐ Não ☐ Sim

Enjôo: ☐ Não ☐ Sim

Vertigens: ☐ Não ☐ Sim

Cãibras: ☐ Não ☐ Sim – Onde? _____

Diabetes: ☐ Não ☐ Sim – Tipo? _____

Hipertensão não controlada: ☐ Não ☐ Sim

Marcapasso: ☐ Não ☐ Sim

Insuficiência Renal: ☐ Não ☐ Sim

Asma /DPOC: ☐ Não ☐ Sim

Doença Coronaria: ☐ Não ☐ Sim – Qual? _____

Dores no peito: ☐ Não ☐ Sim

Sintomas de Angina: ☐ Não ☐ Sim

Depressão: ☐ Não ☐ Sim – Desde quando tem o diagnóstico? _____

Colesterol alto: ☐ Não ☐ Sim

Triglicérides alto: ☐ Não ☐ Sim

Tem alguma restrição à prática de Atividade Física? ☐ Não ☐ Sim – Qual? _____

Alguém da família tem diabetes? ☐ Não ☐ Sim – Quem? _____

Alguém da família tem pressão alta? ☐ Não ☐ Sim – Quem? _____

Tem algum animal de estimação? Qual? _____ Quantos? _____

Quedas: ☐ Não ☐ Sim – Há quanto tempo? _____

Medicações: _____

Exames Complementares: _____

Tempo de Diagnóstico? _____

Quais foram os primeiros sintomas? _____

Histórico de doença na família _____

Porque resolveu procurar médico? _____

O que levou a procurar o grupo de DA na UNESP? _____

Por qual meio de comunicação (rádio, TV, Cartaz, amigos, médico, internet) soube do PRO-CDA? _____

**APÊNDICE 5. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos
(Anterior ao Exame Laboratorial)**

DIA ANTERIOR AO EXAME LABORATORIAL

Data_____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

Almoço:

Lanche:

Janta:

DIA DO EXAME LABORATORIAL

Data_____

Medicamentos:

**Apêndice 6. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos
(Anterior ao Teste Incremental)**

DIA ANTERIOR AO TESTE DA ESTEIRA (UNESP)

Data _____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

Almoço:

Lanche:

Janta:

DIA DO TESTE DA ESTEIRA (UNESP)

Data _____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

Apêndice 7. Ficha para coleta do teste incremental

Teste Incremental

Nome do(a) participante: _____

Data: ____/____/____ Avaliador: _____

Estágio	Inclinação	Tempo	FC	Lactato	PSE	PA
Repouso	_____	_____			_____	

Observações: _____

APÊNDICE 8. Ficha para Coleta Quinzenal

Semana do dia ____a ____ de _____.

Alterações no Medicamento	Sim () Não ()	Quais alterações? Especifique.
Ocorreram quedas essa semana?	Sim () Não ()	Como ocorreram, onde? Teve alguma lesão? Especifique.
Mudanças de comportamento	Sim () Não ()	Teve alguma mudança de comportamento? Por ex. Está mais triste, mais apático, mais irritado, mais calmo, tranquilo... Se sim, especifique.
Consultas ao médico?	Sim () Não ()	Se sim, qual médico/Especialidade? Teve alguma recomendação
Teve problema de saúde essa semana? Na pele? Gripe? Dor (onde)? Mal Estar?	Sim () Não ()	Se sim, qual tipo de problema? Especifique e fale se está fazendo algum tratamento, ou tomando algum cuidado em relação a isso.

Visto pelo profissional: _____ dia ____ de _____ de 20__.

APÊNDICE 9. Ficha de Alimentação

1) A ingestão de alimentos diminuiu ou sofreu alteração na última semana devido à falta de apetite, problemas digestivos, dificuldade de mastigação ou deglutição?

--

2) Perdeu ou ganhou peso acentuadamente na última semana?

--

3) Quantas refeições completas o paciente faz diariamente?

--

4) Qual a quantidade de líquido (água, suco, café, chá, leite) consumida por dia?

--

5) Quantas vezes consome alimentos na forma de frituras?

_____ vezes por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

6) Qual a quantidade de frutas que consome? (Considere que uma porção equivale aproximadamente a 1 pedaço médio ou 1 copo pequeno de suco natural)

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

7) Qual a quantidade de vegetais que consome? (Considere que uma porção equivale a 1 pires de vegetais crus ou ½ pires de vegetais cozidos ou 1 copo pequeno de suco de vegetais)

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

8) Qual a quantidade de carnes, ovos e feijões ou grãos que consome? (Considere que uma porção equivale a 1 bife pequeno (carne vermelha, ave ou peixe), 1 ovo ou ainda ½ concha de grãos (feijão, lentilha, grão de bico, etc.)

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

9) Qual a quantidade de leite e/ou derivados que consome? (Considere que uma porção equivale a 1 copo de leite ou iogurte, 1 fatia média de queijo ou 1 fatia grande de queijo leve).

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

10) Qual a quantidade de pães, cereais, arroz e massas que consome, somando todos? (Considere que uma porção equivale a 1 fatia de pão, ½ copo de cereal pronto, 2 colheres cheias de cereal cozido, arroz ou massas ou 5 a 6 bolachas pequenas)

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

11) Qual a quantidade de gorduras ou óleos que consome? (Considere o óleo colocado em saladas, sendo que uma porção equivale a 2 colheres rasas de óleo ou azeite, ou ainda 1 colher cheia de manteiga, margarina ou maionese).

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

12) Qual a quantidade de açúcar e doces que consome, somando os dois? (Considere que uma porção equivale a 1 colher de sopa de açúcar ou uma unidade/fatia média de doce)

_____ porções por: Dia () Semana () Mês () Nunca ()

APÊNDICE 10. Medicações antes e após o período de doze semanas.

GRUPO	SUJEITO	MEDICAÇÃO	DOSAGEM	Após três meses
1	1	Memantina (2xdia) Metmorfina (2x dia) Pantoprazol Fixa - Cal Alendronato de sódio Vicog Venlafaxina Tianeptina Clonazepam (1xdia) Condroflex	25 mg 500mg 40mg 75mg	- Aumentou a frequência do Clonazepam de 1xdia para 2xdia
1	2	Rivastigmina (2xdia) Cloridrato de amitripilina Memantina	6 mg 25 mg 10 mg	
1	3	Cloridrato de donepezila Hidroclorotiazida Gliclazida Cloridrato de propanolol Ácido acetilsalicílico Metmorfina Lovastatina	5 mg 25 mg 60 mg 40 mg 100 mg 850 mg 20 mg	
1	4	Cloridrato de donepezila Citalopram Ácido acetilsalicílico infantil	5 mg 40 mg	- Retirou o Citalopram e incluiu o Escitalopram (10mg) - Incluiu o Cloridrato de Trazodona (50mg)
1	5	Cloridrato de donepezila Amitripilina Cloridrato de ciclobenzapina Paracetamol Predinisona Alendronato de sódio Citrato de cálcio Colecalciferol (vitamina D) Pantoprazol	25mg 8 mg 100 mg 4 mg 70 mg 500 mg 400 mg	- Incluiu o Cloridrato de Sotalol 160 mg (2xdia)
1	6	Levotiroxina sódica Escitalopram Cloridrato de propranolol e hidroclorotiazida Amiodarona Memantina Dicloridrato betaistina Sinvastatina Cloridrato de donepezila	75 mg 10 mg 40 mg + 25 mg 200 mg 10 mg 8 mg 20 mg 10 mg	
1	7	Cloridrato de metmorfina Levotiroxina sódica	500 mg 75 mg	

		Vitamina D Flurazepam Cloridrato de sertralina Omeprazol	10 gotas 30 mg 50 mg 20 mg	
1	8	Memantina (2x/dia) Citalopram	10mg	
1	9	Rivastigmina Citalopram Cloridrato de metmorfina (2 x dia) Acido fólico Nitrazepam	1,5 mg 20mg 850mg 5mg 2mg	- Aumentou a dosagem da rivastigmina para 3,0 mg
1	10	Cloridrato de donepezila Omeprazol Cloridrato de sertralina Cloridrato de fluoxetina Carbonato de cálcio Betaistina dicloridrato Nortropil Captopril	5 mg 2 mg 50mg 20mg 800mg	- Aumentou a dosagem do cloridrato de donepezila para 10 mg
1	11	Rivastigmina (2x dia) Memantina (2 x dia) Atorvastatina	10 mg 10 mg	
1	12	Enalapril (2xdia) Hidroclorotiazida Carbamazepina Passiflora incarnata	10 mg 200 mg 20mg	
1	13	Rivastigmina Sinvastatina Memantina Escitalopram Bezafibrato Alopurinol Pravastatina sódica	20mg 200mg 100mg 20mg	
1	14	Atenolol (-1 x dia) Ácido acetilsalicílico (2 x dia) Memantina (2 x dia) Sinvastatina (1 x dia) Vesicare (1 x dia)	25 mg 100 mg 10 mg 20 mg 10 mg	
1	15	Levotiroxina sódica (1x dia) Olmesartana medoxomila (1 x dia); Memantina (-1 x dia); Cloridrato de paroxetina (1 x dia); Protos 2 g (1 envelope); Clonazepam (1/2 cp)	38 mg 20 mg 10 mg 20 mg 2 g	
1	16	Memantina (2 x dia) 1/2 risperidona, Cloridrato de biperideno (1 x	10 mg	Aumentou a dosagem do cloridrato de sertralina para 100 mg

		dia) Cloridrato de sertralina (2 x dia) Flurazepam(1 x dia) Alprazolam (1 x dia)	50 mg 30 mg	(2 x dia) - Incluiu o cloridrato de duloxetine 30 mg (2 x dia)
2	17	Rivastigmina	1,5 mg	
2	18	Rivastigmina Glimepirida Ácido Acetilsalicílico Condoitina/Glucosamina Alendronato de sódio	10 mg 2 mg 100 mg 400 mg 70 mg	
2	19	Memantina Flunitrazepam Losartana potássica (2x dia) Anlodipino (2x dia) Hidroclorotiazida (2x dia) Sinvastatina (1x dia) Metformina (2x dia)	1 mg 100 mg 5 mg 12,5 mg 20 mg 500 mg	
2	20	Cloridrato de donepezila Clonazepam	5 mg 2 mg	
2	21	Rivastigmina Vecasten Cloridrato de meclizine Escitalopram Bissulfato de clopidogrel	10 mg 267 mg 25 mg 10 gotas	- Trocou a rivastigmina patch pela rivastigmina líquido (2,5ml – 2xdia) Com a internação para a cirurgia da diverticulite: - Incluiu o Ciprofloxacino - Incluiu o Metronidazol
2	22	Memantina Galantamina Betaistina dicloridrato Doxepina Cloridrato de metmorfin Glibenclamida Alendronato de sódio	20 mg 25 mg 16 mg 10 mg 500 mg 5 mg 70 mg	- Incluiu o Meloxicam (15mg) 2xdia, durante 7 dias. - Incluiu o Fumarato de quetiapina 12,5mg -Incluiu o Tiocolchicosídeo 2mg - Inclui o Nimesulida 100mg
2	23	Cloridrato de Donepezila Omeprazol Clomipramina Cloridrato de metmorfin Atenolol Losartana potássica Cálcio 500 D Clonazepam Ácido acetilsalicílico	5 mg 2 mg 100 mg 50 mg 50 mg 1 mg	
2	24	Cloridrato de Donepezila	5 mg	- Aumentou a dosagem do cloridrato de donepezila para 10 mg

				- Incluiu o Cloridrato de paroxetina (10mg)
2	25	Cloridrato de donepezila Hidroclorotiazida Gliclazida Propanolol Ácido acetilsalicílico Cloridrato de Metmorfin Lovastatina	5 mg 25 mg 60 mg 40 mg 100 mg 850 mg 20 mg	
2	26	Cloridrato de donepezila Losartana potássica Cloridrato de metmorfin Vitamina B 12	5 mg; 850 mg 10 gotas	
2	27	Cloridrato de donepezila Escitalopram Ácido acetilsalicílico infantil Cloridrato de trazodona	10 mg 10 mg 50 mg	
2	28	Cloridrato de metmorfin Levotiroxina Vitamina D Flurazepam Cloridrato de sertralina Omeprazol	500 mg 75 mg 10 gotas 30 mg 50 mg 20 mg	
2	29	Rivastigmina Citalopram	10 mg	
2	30	Rivastigmina Citalopram Cloridrato de Metmorfin (2 x dia) Acido fólico Nitrazepam	1,5 mg 20mg 850mg 5mg 2mg	- Aumentou a dosagem da rivastigmina para 3,0 mg
2	31	Cloridrato de donepezila Sinvastatina Lisinopril (2 x dia)	5 mg 20mg	
2	32	Cloridrato de donepezila (2xdia) Atorvastatina (2xdia) Alprazolam Paroxetina	5 mg 2 mg 1 mg 30 mg	- Incluiu o Diovan (10 mg)
2	33	Levotiroxina (1x dia) Clopidrogel (2x dia) Vimpatina Propanolol (2x dia) Composto vitamínico Cloridrato de donepezila (1 x dia)	75 mg 75 mg 40 mg 10 mg	
2	34	Rivastigmina Sinvastatina (1x dia) Memantina (2x dia)	20 mg	Incluiu o Floratil

		Escitalopram (1x dia) Bezafibrato Alopurinol Pravastatina	200 mg 100 mg 20 mg	
--	--	--	---------------------------	--

Grupo 1: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Controle

Grupo 2: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Treinamento

APÊNDICE 11. Mudanças cognitivas e comportamentais, alimentação e problemas de saúde ou quedas no decorrer das 12 semanas

SUJEITO	GRUPO	Mudanças no decorrer das 12 semanas de experimento		
		Sintomas cognitivos e comportamentais	Alimentação	Problemas de saúde/ quedas
1	1	Está mais triste e ansiosa.		
2	1			
3	1	Está mais triste, ansiosa e angustiada	Falta de apetite e redução do peso corporal	Várias vezes esteve gripada e apresentou dores no corpo
4	1	Sintomas de apatia e está dormindo mais.		
5	1	Mais triste e preocupada	Diminuição de apetite	Sofreu uma queda
6	1	Mais deprimida		
7	1	Mais tranquilo e feliz		Ficou resfriado
8	1		Diminuiu o apetite	Ficou resfriado algumas vezes
9	1	Está mais calmo		
10	1	Mais agressiva		Dores no corpo
11	1			
12	1			
13	1			
14	1			
15	1	Os esquecimentos pioraram		Ficou gripada
16	1	Aumentaram os sintomas depressivos	Diminuiu o apetite e perdeu peso	
17	2			
18	2			
19	2			

20	2			
21	2		Havia perdido o apetite, mas depois melhorou	Ficou internada alguns dias, devido a diverticulite
22	2			Dores no ombro
23	2		Aumentou a ingestão de frutas	Dores nas pernas
24	2	Está mais disposta.		
25	2	Está mais tranquila e mais animada	Aumentou o apetite, antes não sentia fome, agora tem vontade de comer	
26	2	Mais alegre e menos esquecida	Aumentou o apetite	
27	2			
28	2			
29	2		Melhorou a alimentação	
30	2			
31	2			
32	2			
33	2			
34	2			

Grupo 1: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Controle
Grupo 2: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Treinamento