

RESSALVA

Alertamos para ausência das páginas pré-textuais, não incluídas pela autora no arquivo original.

Resumo

Sabe-se que a atividade física é capaz de promover várias alterações nas funções cognitivas e hoje em dia é tida como uma forma não farmacológica de tratamento e prevenção para a Doença de Alzheimer. Um dos mecanismos que levam a essas alterações é a produção e captação de neurotransmissores os quais possuem ação direta no sistema nervoso central e, além disso, podem ter relação direta com a modulação e produção de biomarcadores relacionados à doença.

Atualmente, os principais postulados têm recomendado novos critérios de diagnóstico e pesquisa na Doença de Alzheimer (DA). Entre os vários exames realizados existem os biomarcadores que no momento são utilizados com finalidade exclusiva de pesquisa, mas que cada vez mais vêm ganhando espaço para diagnóstico clínico. Entre os biomarcadores relacionados com a DA existe uma enzima catalítica da família das desintegrinas e metalopeptidase, a ADAM 10 que possui entre suas várias funções, a capacidade de clivar a proteína precursora de amiloide (APP) e promover a liberação de uma substância neurogênica e neuroprotetora aos neurônios. Para elucidar essa possível relação entre atividade física e a concentração dessa enzima específica, o objetivo do estudo foi verificar o efeito do nível de atividade física nas concentrações da enzima ADAM10 em idosos saudáveis e com DA. Participaram do estudo 29 hígidos e 28 idosos com DA. Para verificar o nível de atividade física os idosos utilizaram um acelerômetro e responderam ao questionário Baecke modificado para idosos. Além disso, foi aplicado um teste de rastreamento da função cognitiva e também, foram avaliados os sintomas depressivos dos sujeitos. Por meio de uma coleta sanguínea serão analisadas as concentrações de ADAM10. Resultados e Conclusão: Observou-se que nos dois grupos as concentrações de ADAM10 aumentavam conforme o

aumento do nível de atividade física. Houve diferença significativa nas médias de nível de atividade física, tempo de comportamento sedentário, tempo de atividade física moderada/vigorosa, questionário Baeck modificado para idosos e nas concentrações de ADAM10 entre os grupos. Houve correlação significativa entre a concentração de ADAM10 e as variáveis relacionadas aos níveis de atividade física. A regressão linear simples apontou predição significativa das variáveis de atividade física para às concentrações de ADAM10.

Palavras chaves: desintegrina metalopeptidase, acelerômetro, demência.

Abstract

It is known that physical activity can promote several changes in cognitive functions and today is regarded as a non-pharmacological form of treatment and prevention for Alzheimer's disease. One of the mechanisms that lead to these changes is the production of neurotransmitter uptake and which have a direct action on the central nervous system and, moreover, can be directly related to the modulation and production of biomarkers related to disease.

Currently, the main postulates have recommended new diagnostic criteria and research in Alzheimer's disease (AD). Among the various examinations are biomarkers that currently are used solely for the purpose of research, but more and more are gaining space for clinical diagnosis. Among the biomarkers associated with AD there is a catalytic enzyme family of disintegrins and metalloproteinase, ADAM 10 has among its various functions, the ability to cleave the amyloid precursor protein (APP) and promote the release of a substance and neurogenic neuroprotection to neurons. To elucidate this possible relationship between physical activity and the concentration of that specific enzyme, the study aimed to verify the effect of physical activity at concentrations of enzyme ADAM10 in healthy elderly with AD. The study included 29 healthy and 28 older people with AD. To check the level of physical activity using an accelerometer the elderly and answered the questionnaire Baecke modified for the elderly. In addition, a cognitive function screening test was also applied and evaluated the depressive symptoms of the subjects. By means of a blood collection ADAM10 concentrations are analyzed. Results and Conclusion: It was observed that in both groups the ADAM10

concentrations increased with increasing the physical activity level. There was a significant difference in the average level of physical activity, sedentary behavior, time of moderate / vigorous physical activity, Baeck questionnaire modified for the elderly and the concentrations of ADAM10 between groups. There was a significant correlation between the concentration of ADAM10 and variables related to physical activity levels. The simple linear regression showed significant prediction of physical activity variables for the concentrations of ADAM10.

Keywords: desintegrina metalopeptidase, accelerometer, dementia.

Lista de Ilustrações

	Páginas
Figura 1. Cérebro normal e cérebro na DA.....	15
Figura 2. Processamento amiloidogênico e não-amiloidogênico da APP por α -, β - e γ -secretases	17
Figura 3. MODELO ESQUEMÁTICO DOS DOMÍNIOS ENCONTRADOS NAS PROTEÍNAS DA FAMÍLIA ADAM	18
Figura 4. Modelo esquemático dos domínios encontrados nas proteínas da família ADAM.....	20
Figura 5. Delineamento da pesquisa	30
Figura 6. Representação esquemática do acelerômetro	33
Figura 7. Médias e desvio padrão de nível de atividade física sedentária e nível de atividade física moderada/vigorosa dos grupos GC e DA	43
Figura 8. Média das concentrações da razão ADAM10/ β actina.....	45
Figura 9. Concentrações da razão ADAM10/ β actina de acordo com os níveis de atividade física.....	48

Lista de Tabelas

	Páginas
Tabela 1. Nota de corte para de acordo com a escolaridade Brucki et al. 2003.....	35
Tabela 2. Características sócio-demográficas, clínicas e cognitivas	40
Tabela 3. Descrição da amostra segunda as variáveis idade, escolaridade, MEEM bruto, razãoMEEM, ADAM10bruta, razão ADAM10/ β actina e GDS.....	41
Tabela 4. Valores expressos em média e desvio padrão da AF moderada/vigorosa, tempo comportamento sedentário, índice do questionário BAECK e total de counts dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente	44
Tabela 5. Coeficiente de correlação de Pearson entre grupos referente às concentrações da razão ADAM10/ β actina	46
Tabela 6. Coeficiente de correlação de Pearson entre grupos referente às concentrações da razão ADAM10/ β actina e Tempo AF sedentário, moderado/vigoroso e total de counts	46
Tabela 7. Valores de predição das variáveis de AF para a concentração da razão AM10/ β actina	47

Lista de Abreviaturas

ADAM10	Desintegrina Metalopeptidase
AF	Atividade Física
AFMV	Atividade Física Moderada/Vigorosa
APP	Proteína Precursora Amilóide
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CDR	Clinical Dementia Rating
DA	Doença de Alzheimer
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GC	Grupo Controle
GDS	Escala de Depressão Geriátrica
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NAF	Nível de Atividade Física
QBMI	Questionário Baeck Modicado para Idosos
RNA _m	Ácido Ribonucleico (mensageiro)
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate poliacrilamide gel electrophoresis
TNF- α	Fator α de necrose tumoral
VGF	Fator de crescimento neural
β A	B-amiloide

Sumário

	Página
1. INTRODUÇÃO	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1. A doença de Alzheimer	4
2.2. Fisiopatologia da doença	14
2.3. ADAM10 e a DA	19
2.4. Tratamento não farmacológico da DA	22
3. OBJETIVO GERAL	28
4. HIPÓTESE	28
5. MATERIAIS E MÉTODOS	28
5.1. PROCEDIMENTOS ÉTICOS	28
5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
5.3. Recrutamento da amostra Local do estudo	29
5.4. Local do estudo	30
5.5. Procedimentos para coleta dos dados.....	30
5.6. Instrumentos e Medidas	32
5.7. Procedimentos para análise dos dados.....	36
6. RESULTADOS	39
7. DISCUSSÃO	49
8. CONCLUSÃO	56
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
10. ANEXOS	65
10.1. ANEXO 1 Questionário de identificação.....	65
10.2. ANEXO 2 Mini exame do estado Mental	66

10.3. ANEXO 3	Escore de Avaliação Clínica de Demência	67
10.4. ANEXO 4	Questionário Baecke Modificado para Idosos	68
10.5. ANEXO 5	Escala de Depressão Geriátrica	69
11. APÊNDICE	72
11. 1	APÊNDICE 1 Figuras de 5 a 11 ilustram as imagens das membranas obtidas através do método <i>Western Blotting</i>	70
11.2. APÊNDICE 2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72

1. INTRODUÇÃO

2. Revisão da Literatura

2.1. A doença de Alzheimer

O envelhecimento populacional é visto como um fenômeno natural, irreversível. No Brasil o grupo de pessoas com mais de 60 anos de idade apresenta taxas elevadas de crescimento (IBGE, 2010). O censo demográfico realizado pelo IBGE (2010) aponta que a população idosa brasileira representava em 2010 11,3% da população geral. Além disso, temos também um aumento na expectativa de vida do brasileiro que, em 2010 era de aproximadamente 73,5 anos e em 2050 poderá atingir os 81,3 anos de idade (IBGE, 2010). Esse processo de envelhecimento populacional tem como uma das principais consequências o aumento de doenças relacionadas à idade como, por exemplo, as demências.

Estima-se que 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo iriam viver com algum tipo de demência em 2010 e este número pode duplicar a cada 20 anos atingindo 65,7 milhões de idosos em 2030 e 115,4 milhões em 2050. De acordo com a definição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) demência é caracterizada por múltiplos déficits cognitivos que incluem comprometimento da memória, atenção, das funções executivas, linguagem, gnosis, praxias, orientação viso-espacial e habilidades sociais. Para um diagnóstico de demência, os sintomas devem resultar em um comprometimento significativo do desempenho social e laborativo que prejudiquem o desempenho das atividades da vida diária em comparação com seu nível anterior de desempenho (FROTA et al., 2011).

Entre os tipos de demência a mais prevalente é a doença de Alzheimer, é responsável por 50 a 80% dos casos existentes. Na população brasileira a prevalência da DA é de 1,6% dos indivíduos entre 65 e 69 anos, 7,9% entre 75 e 80 anos e 38,9%

de indivíduos com mais de 85 anos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2010; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2013).

A DA é uma demência que compromete a integridade física, mental, social e, conseqüentemente a qualidade de vida do idoso. A evolução da doença pode acarretar uma situação de dependência total com cuidados cada vez mais complexos, quase sempre realizados no próprio domicílio (LUZARDO, 2006). Gera múltiplas demandas e altos custos financeiros. Atualmente, representa um novo desafio para o poder público, instituições e profissionais de saúde, tanto em nível nacional, quanto mundial (FLEMING; ADAMS; PETERSEN, 1995). Além disso,

Entre 2000 e 2006 o aumento de mortes em função da DA foi de 47%, sendo que para outras doenças como infarto e câncer foram de 12% e 14%, respectivamente. Existe uma estimativa que 5,4 milhões de americanos tenham DA e as expectativas para 2050 são de que por ano 1 milhão de pessoas sejam acometidas pela doença (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012).

O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia elaborou em 2005 as primeiras recomendações para o diagnóstico da DA no Brasil. Os critérios utilizados para o diagnóstico de demência foi do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV) e o do National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA) para o diagnóstico da DA. Esses são atualmente os mais usados e os que apresentavam maior sensibilidade e especificidade.

Segundo a DSM V a demência pode ser diagnosticada quando existem sintomas cognitivos ou comportamentais que interfiram nas habilidades do trabalho ou em atividades do cotidiano; quando ocorre um declínio em relação a níveis anteriores de funcionamento e desempenho que não sejam explicáveis por *delirium* (estado

confusional agudo) ou depressão. Para detectar e diagnosticar a demência aplica-se uma anamnese e uma avaliação cognitiva objetiva; se a anamnese e o exame cognitivo breve não forem suficientes para diagnóstico confiável aplica-se juntamente uma avaliação neuropsicológica (FROTA, 2011).

Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais gerados pela demência afetam no mínimo dois dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuo-espaciais, linguagem, personalidade ou comportamento.

Dentro dos critérios utilizados anteriormente, a DA era diagnosticada apenas quando havia a presença da demência enquanto na nova proposta a DA pode ser diagnosticada em três fases ou estágios: DA pré-clínica (restrito apenas para pesquisa), comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e a demência (CARAMELLI, 2002).

Em relação à fase de comprometimento cognitivo leve dentro dos critérios clínicos centrais é observada a presença de queixa de alteração cognitiva (pelo paciente e informante próximo); evidência (por testes cognitivos) de déficit em um ou mais domínios cognitivos; preservação da independência em atividades funcionais e não preenchimento dos critérios para demência. Com relação a outras etiologias, devem-se excluir outras doenças sistêmicas ou neurológicas; ter evidência do declínio da cognição compatível ao curso natural da DA; apresentar história consistente de DA familiar, pois a presença de alterações genéticas autossômicas dominantes da DA em familiares torna mais provável o CCL devido esta doença (DSM V, 2013).

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características: Início insidioso (meses ou anos); história clara ou observação de piora cognitiva; déficits cognitivos iniciais.

Alguns itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- a- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- b- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- c- Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional) (DSM V, 2013).

Curso atípico, início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo; Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias dos critérios de demência da DA provável (doença cerebrovascular concomitante; características de demência com corpos de Lewy; outra doença neurológica ou uma co-morbidade não-neurológica ou uso de medicação as quais possam ter efeito substancial sobre a cognição); detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença (CARAMELLI, 2011.).

No Brasil as recomendações para o diagnóstico da DA foram elaboradas pelos membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da academia Brasileira de Neurologia, baseiam-se nos avanços verificados nos últimos anos, mas algumas modificações e adaptações foram realizadas. Em uma revisão sistemática realizada por Caramelli e colaboradores em 2011.

Exames de neuroimagem funcional (SPECT e PET), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica e auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. O exame do líquido cefalorraquidiano é preconizado em casos de demência de início pré-senil. O eletroencefalograma de rotina auxilia no diagnóstico

diferencial de síndrome demencial com outras condições que interferem no funcionamento cognitivo. A utilização de biomarcadores relacionados às alterações moleculares da DA ainda são de uso exclusivo em protocolos de pesquisa (CARAMELLI, 2011).

2.2. Fisiopatologia da DA e outras proteases relacionadas à demência

A DA é caracterizada pela deposição de placas amiloides no tecido extracelular do encéfalo e pela formação intracelular dos emaranhados neurofibrilares, mais especificamente na região do lobo temporal (SWERDLOW, 2007). Essa patologia inicia-se na região transentorrinal do encéfalo e com o avanço da doença ela ocupa outras partes cerebrais, como o córtex entorrinal, hipocampo e isocórtex (BRAAK et al., 1999).

Outra estrutura cerebral que está envolvida com a DA é o núcleo basal de Meynert, por meio de suas conexões com o sistema límbico e com o córtex cerebral. O núcleo basal de Meynert tem um importante papel em relação à memória e funções psíquicas, visto que na DA os neurônios e os marcadores colinérgicos, como a se degeneram, resultando na depleção da acetilcolina no córtex cerebral como verificado na Figura 1 (MACHADO, 2000; AULD et al., 2002).

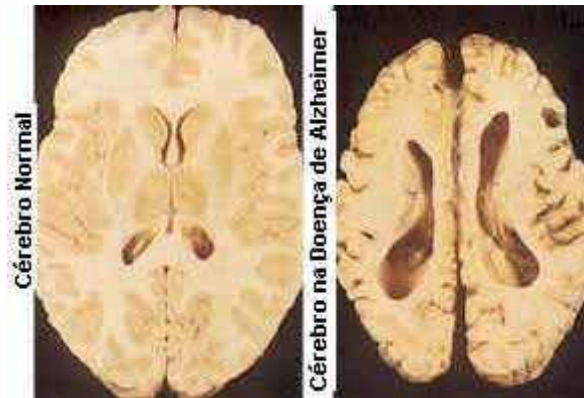


Figura 1. Cérebro normal e cérebro na DA, mostrando atrofia do tecido cerebral, aumento dos ventrículos, alargamento dos sulcos e erosão dos giros.

Fonte:<http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-4/299-306.htm>

O principal componente da deposição extracelular é o peptídeo β -amilóide (β A) derivado da clivagem da proteína precursora amilóide (APP). A APP é uma proteína transmembrana tipo I encontrada na superfície de muitos tipos celulares, principalmente no sistema nervoso central e também nos tecidos periféricos, como células musculares, epiteliais e sanguíneas. Essa proteína é expressa principalmente por meio de três isoformas (APP695, APP751, APP770), derivadas a partir de um único RNAm (DI LUCA et al., 2000; SKOVRONSKY et al., 2001; RACCHI E GOVONI 2003).

As plaquetas representam uma das principais fontes de APP, pois mais de 95% da APP circulante podem ser encontradas nessas células sendo a isoforma 770 a mais abundante. Além disso, as plaquetas apresentam concentrações das isoformas da APP equivalentes às encontradas no tecido cerebral, com exceção da isoforma 695 a qual pode ser encontrada no cérebro, no entanto, indetectável nas plaquetas (POSTINA et al., 2012). Há muitos anos vem sendo utilizadas como marcadores clínicos para muitas desordens neuropsiquiátricas, como depressão, esquizofrenia e DA (DI LUCA et al., 2000). Dentro dessa perspectiva, diferentes autores observaram anormalidades na fisiologia e função das plaquetas em indivíduos com DA como alteração na fluidez da

membrana, anormalidades no citoesqueleto, deficiência de citocromo-oxidase, anormalidade nos fluxos de cálcio citoplasmáticos e na atividade do transportador de glutamato, diminuição da atividade da fosfolipase C e aumento dos níveis de proteína quinase no citosol (ZUBENKO et al., 1987).

Em um estudo de coorte realizado por Colciaghi e colaboradores (2004) que buscou verificar uma correlação entre os níveis das isoformas das plaquetas e a DA pode-se verificar que em indivíduos com DA ocorreu uma diminuição nas proporções das isoformas das APP quando comparado aos indivíduos que ainda não haviam desenvolvido a doença e ao grupo controle. Outro aspecto importante verificado no estudo foi que os níveis de RNAm que codifica as três principais formas da APP se manteve o mesmo nos três grupos. Estes resultados sugerem que a redução observada na razão de plaquetas e formas de APP não pode ser atribuída a uma alteração na expressão de uma das três transcrições. Por outro lado, a diminuição das formas de APP nas plaquetas pode ter sido em função de uma alteração no processamento de maturação das plaquetas da APP nos pacientes com DA.

Alterações do nível das formas da APP nas plaquetas têm várias implicações com destaque para: anormalidades de processamento de APP. Acredita-se que essa alteração ocorra nos estágios iniciais da DA tanto nos tecidos neuronais quanto em outros tecidos, tais como as plaquetas, sugerindo que DA é uma doença sistêmica. Ou seja, estes dados indicam fortemente que uma diferença no nível das formas de APP das plaquetas pode ser considerado um marcador periférico.

O produto da clivagem da APP pode levar a duas vias: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica. A via amiloidogênica ocorre pelas clivagens sequenciais realizadas por β e γ secretases formando assim um peptídeo que possui de 39 a 43 aminoácidos, o β -amilóide, um peptídeo altamente hidrofóbico, insolúvel e tóxico aos

neurônios (ENDRES, 2012). O acúmulo do β A nos neurônios promove a formação dos oligômeros que por sua vez se agregam formando as placas senis, o depósito do β A é acompanhado por neurites distróficas, microglias ativadas e astrócitos reativos, representando uma resposta inflamatória local. Em contrapartida, na via não-amiloidogênica, as α -secretases clivam a APP de modo a impedir a formação do peptídeo β -amiloide, formando uma substância solúvel e neuroprotetora chamada α APPs (ZIMMERMANN, 2004; ENDRES, 2012).

A figura 2 ilustra o processamento amiloidogênico e não-amiloidogênico da APP por α -, β - e γ -secretases representado no esquema da APP e de seus fragmentos proteolíticos α APPs, β APPs e β A. (Adaptado de Suh; Checler, 2002).

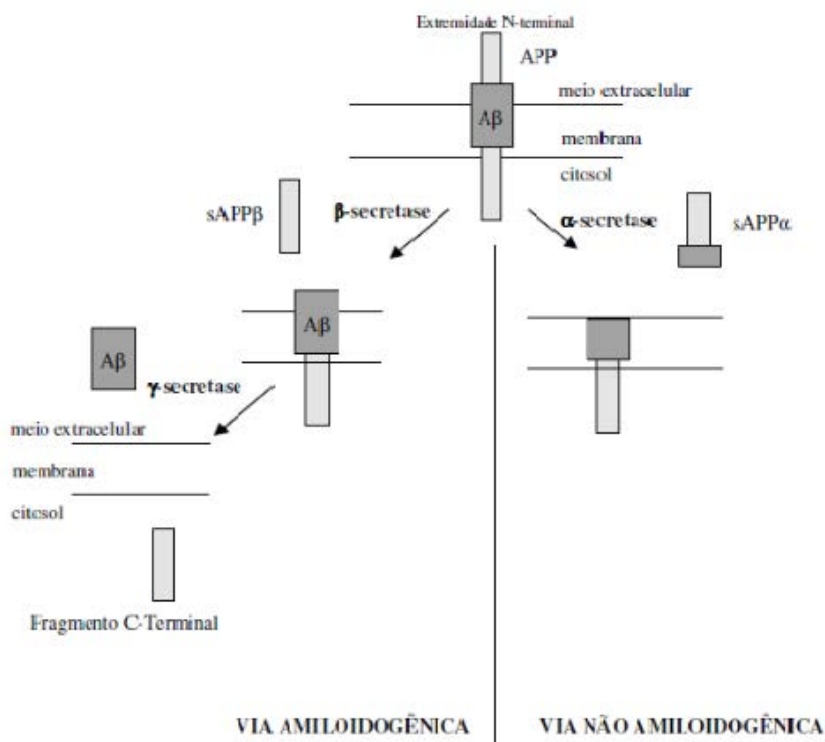


Figura 2. Processamento amiloidogênico e não-amiloidogênico da APP.

No que diz respeito às proteases atuantes na via não-amiloidogênica de clivagem da APP pertencem à família das desintegrinas metalopeptidases, mais conhecidas como ADAMs (NUNAN; SMALL, 2000). Uma ADAM é uma proteína com aproximadamente 750 aminoácidos de comprimento e com multidomínios, que incluem o pró-domínio, o domínio metaloprotease, o domínio desintegrina, o domínio rico em cisteína, o domínio semelhante ao fator de crescimento epidermal (EGF-like), a região transmembrânica e a cauda citoplasmática (PRIMAKOFF; MYLES, 2000).

A região N-terminal das ADAMs possui uma sequência que direciona para a via secretória e um pró-domínio, sua presença mantém o domínio metalopeptidase inativo. A ativação do domínio metalopeptidase se dá pelo mecanismo de *cystein-switch* (VAN WART e BIRKEDAL-HANSEN, 1990; BECKER, 1995), no qual um resíduo conservado de cisteína, presente no pró-domínio, coordena o íon zinco (Zn^{2+}) do sítio ativo e o mantém inativo. Após a remoção do pró-domínio e a consequente liberação do sítio ativo, o domínio metalopeptidase torna-se ativo e é capaz de realizar suas funções catalíticas.

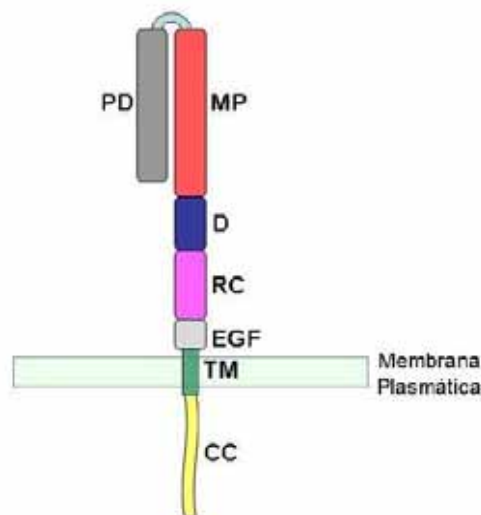


Figura 3. MODELO ESQUEMÁTICO DOS DOMÍNIOS ENCONTRADOS NAS PROTEÍNAS DA FAMÍLIA ADAM.

De N-terminal para C-terminal: **PD**: pró-domínio; **MP**: domínio metaloprotease; **D**: domínio desintegrina; **RC**: domínio rico em cisteína; **EGD**: domínio semelhante a fator de crescimento epidermal; **TM**: região transmembrânica; **CC**: cauda citoplasmática. FONTE: adaptado de WHITE, 2003

Cabe ressaltar que além da atuação das proteases na formação das placas senis, existe também uma variedade de mutações patogênicas no gene da APP e na codificação das proteínas conhecidas como presenilinas que aumentam a produção do β A longo (SCHEUNER, 1996). A proteína presenilina 1 (PS1) está mapeada no cromossomo 14, já a presenilina 2 (PS2) situa-se no cromossomo 1. Ambas mostram ter papel importante na ocorrência da doença de Alzheimer (LUCATELLI, 2009). As presenilinas estão relacionadas a um padrão de herança monogênica autossômica dominante sendo que a PS1 é responsável por cerca de 40% dos casos familiares e de acometimento precoce de DA (LUCATELLI, 2009). As presenilina são proteases do tipo γ secretases, e clivam na porção C99 da APP e assim como as β secretases representadas principalmente pela BACE (BACE 1 e 2) colaboram na produção de mais espécies longas de β A. A BACE faz parte da família das pepsinas do grupo aspartil e estão expressas coordenadamente com a APP em muitas regiões do encéfalo, particularmente nos neurônios (SUH; CHECLER, 2002).

2.3. ADAM 10 e a DA

Entre os 21 tipos de ADAMs identificadas no genoma humano a ADAM10 é uma dessas enzimas que possui função catalítica de α -secretase e, segundo a literatura é a que está mais relacionada à DA quando comparada as outras proteases da família (PADOVANI et al., 2001). Localiza-se na membrana plasmática de algumas células, na vesícula do retículo de Golgi, nas plaquetas e principalmente em precursores neurais

simpatoadrenais e olfatórios (WOLFSBERG et al, 1995; REISS; SAFTIG, 2009; ENDRES; FAHRENHOLZ, 2010).

A figura 4 ilustra os 21 tipos de ADAMs encontrados na literatura e suas respectivas funções e as regiões onde são expressas, entre as quais está a ADAM10, a principal protease de membrana relacionada a via não amiloidogênica da DA.

ADAM	Nome comum	Função provável	Expressão
ADAM2	Fertilina- β , PH-30 β	Ligação/fusão espermatozóide/óvulo	Testículo
ADAM7	EAP1		Epidídimo
ADAM8	MS2, CD156		Granulócitos/ Monócitos
ADAM9	Meltrin- γ , MDC9	Migração celular, clivagem de ectodomínios	Células somáticas
ADAM10	Kuz, MADM, SUP-17	Clivagem de ectodomínios, destino celular	Células somáticas
ADAM11	MDC	Repressor tumoral	Cérebro
ADAM12	Meltrin- α	Clivagem de ectodomínios, Fusão de mioblastos	Células somáticas
ADAM15	Metagirdin, MDC15	Ligação célula-célula	Células somáticas
ADAM17	TACE	Clivagem de ectodomínios	Células somáticas
ADAM18	tMDCIII		Testículo
ADAM19	Meltrin- β , MADDAM	Clivagem de ectodomínios, Desenv. Células dendríticas	Células somáticas
ADAM20			Testículo
ADAM21			Testículo
ADAM22	MDC2		Cérebro
ADAM23	MDC3	Adesão Celular, Desenv. Neural	Cérebro
ADAM28	MDC-L	Vigilância imune	Epidídimo, pulmão, linfócitos
ADAM29			Testículo
ADAM30			Testículo
ADAM33		Ligada geneticamente com asma	Células somáticas

Figura 4. Os 21 tipos de ADAMs encontrados na literatura.

Manzine e colaboradores (2013) realizaram um estudo em que foi verificado à associação das concentrações da protease ADAM10 em idosos com DA em diferentes estadiamentos da doença e em idosos saudáveis. Os idosos foram pareados de acordo com idade, sexo, nível de escolaridade e MEEM. Os resultados apontaram que as concentrações da ADAM10 eram menores em idosos com DA quando comparados aos seus pares. Entre o grupo com DA às concentrações da protease eram menores conforme o agravamento da doença. Além disso, pode-se observar também uma

correlação significativa e diretamente proporcional entre as concentrações da protease com as pontuações do MEEM.

Esses achados corroboram com os estudos realizados por Colciagh e colaboradores (2002) em que pacientes com DA apresentaram alterações na taxa de APP a qual está associada a modificações significativas em duas principais enzimas protagonistas no metabolismo da APP, a ADAM 10 e a beta-site cleaving enzyme (BACE) (COLCIAGHI et al., 2002); verificou-se também um desequilíbrio no balanço das atividades das α e β secretases, sendo que a atividade da β secretase torna-se predominante. Num outro estudo realizado pelo mesmo grupo houve uma alteração da BACE e da ADAM10 nos diferentes estágios da doença em que era possível mensurar esses biomarcadores (COLCIAGH et al., 2004).

Tanto o fragmento solúvel da proteína precursora amilóide (APPs) quanto o peptídeo β -amilóide ($\beta\alpha$) advindos da ação das α e β -secretases podem ser produzidos pelas plaquetas e estocados nos α -grânulos das mesmas (LI et al., 1998).

A ação do APPs ocorre a partir de algum estímulo fisiológico como: a trombina, o colágeno, o ADP (difosfato de adenosina), a adrenalina, a vasopressina, a serotonina, fatores de crescimento (BDNF, VGF), o fator α de necrose tumoral (TNF- α), os neurotransmissores (principalmente os muscarínicos), as citocinas e a proteína quinase, as quais agem sobre as plaquetas fazendo com que as mesmas liberem o conteúdo de seus grânulos, secretando as APPs para o meio exterior e translocando algumas proteínas de membrana, como a APP intacta, para a membrana plasmática de modo que a face anteriormente interna agora fique voltada para o meio externo (DAVIES et al., 1997).

Além dos fatores citados anteriormente, existem outros componentes que podem estimular o aumento, mais especificamente, da expressão das α -secretases, o

donepezil, um tipo específico de anticolinesterásico usado no tratamento da DA, cuja função é realizar a manutenção da acetilcolina na fenda sináptica e assim garantir ação desse neurotransmissor nas funções cognitivas (ZIMMERMANN, 2004). O donepezil exerce seu efeito não só por melhorar o metabolismo da APP para a via não-amiloidogênica, mas adicionalmente promove o tráfego de ADAM10, bem como APP, para as membranas, melhorando assim atividade de α -secretase. Estes resultados lançam luz sobre os novos aspectos do presente mecanismo de ação dos anticolinesterásicos e sua importância para o tratamento da DA (ZIMMERMANN, 2004).

Como visto, os anticolinesterásicos podem promover uma melhora cognitiva em pessoas com DA, no entanto, atualmente tem-se estudado medidas não farmacológicas como meio de se obter os mesmos benefícios cognitivos proporcionados pelos medicamentos.

Para Cummings (2004), o tratamento da DA deve ser formado por cinco componentes principais: estratégias neuroprotetoras, inibidores da acetilcolinesterase, intervenções não farmacológicas, apoio aos familiares/cuidadores e agentes psicofarmacológicos no intuito de reduzir distúrbios comportamentais, favorecer a manutenção das atividades saudáveis e estabelecer uma aliança de compromisso entre os profissionais de saúde e os membros da família e/ou outros cuidadores responsáveis pelo paciente. Neste contexto está a atividade física.

2.4. Tratamento não farmacológico da DA

Atividade Física e DA

Apesar de ainda não possuir cura para DA, existem alguns tratamentos farmacológicos que atenuam os quadros de declínios e distúrbios físicos, psíquicos e cognitivos que se instalam com a doença e que quando não tratados tomam dimensões

devastadoras num período curto de tempo (FORLENZA, 2005). Além desses, existem também intervenções eficazes que podem significativamente reduzir a prevalência e incidência da DA, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, e reduzir custos com recursos que vão de instituições de longa permanência a cuidados de saúde em casa (ROBERSON; MUCKE, 2006).

Dentro dessa perspectiva encontra-se a atividade física. Larson e colaboradores (2006) verificaram que pessoas ativas possuem três vezes menos chances em desenvolver a DA quando comparadas a pessoas inativas, o estudo ressalta que o exercício físico regular é um elemento importante na promoção da saúde e também pode ser uma estratégia eficaz para retardar o início da demência.

Outro estudo sugere que a perda de tecido cerebral reduzida no hipocampo de um indivíduo idoso está relacionada ao nível de aptidão física. A base biológica de como o exercício físico poderia preservar a função cerebral inclui melhora do fluxo sanguíneo cerebral e de fornecimento de oxigênio e o fator de crescimento de fibroblastos no hipocampo (COLCOMBE et al., 2003). Estudos longitudinais e ensaios randomizados apontam que o exercício físico melhora a função cognitiva em adultos mais velhos (MOUL et al., 1995; KRAMER et al., 1999).

Em um estudo desenvolvido por Hernandez e colaboradores em 2010, foi possível verificar que em pacientes que participaram de um programa de AF sistematizada houve benefícios no equilíbrio, diminuição do risco de quedas e manutenção das funções cognitivas, quando comparados com pacientes que não participaram de tal programa.

Adlard e colaboradores (2005) em um estudo com modelo animal mostraram que o aumento no nível de atividade física pode diminuir os níveis de β -Amilóide em ratos com DA. O estudo sugere que tal redução pode ter acontecido em função de uma

modificação do metabolismo neural ocorrido por alterações no RNAm e nos níveis de presenilinas.

Tais achados sugerem que exercício físico pode alterar alguns mecanismos biológicos da doença trazendo benefícios, tanto preventivos quanto terapêuticos. No entanto, os achados ainda são restritos. Pouco se sabe com relação ao efeito da atividade física em alguns fatores bioquímicos da doença, como por exemplo, a ADAM10.

Compreende-se como atividade física qualquer movimento corporal produzido em consequência da contração muscular que resulte em gasto calórico (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). De acordo com os níveis de atividade física realizada por um sujeito este pode ser classificado como ativo, inativo ou sedentário. Esta classificação varia de acordo com o tipo de avaliação utilizada para tal finalidade. Cabe ressaltar que para mensurar a quantidade ou nível de atividade física de um indivíduo existem várias maneiras que vão desde questionários (medidas subjetivas indiretas) como o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e o Questionário de Atividade Física Modificado para Idosos (BAECKE) (HALLAL et al., 2004; VOORRIPS et al., 1991) utilizados geralmente para estudos epidemiológicos, pois são de fácil aplicabilidade e de baixo custo. Além desses, existem também aparelhos como frequencímetros, pedômetros, acelerômetros os quais permitem uma mensuração objetiva e direta, mas que em contrapartida são aparelhos de custo mais elevado e exigem maior dedicação e tempo dos avaliados. A escolha desses meios avaliativos varia de acordo com o grupo a ser estudado, a especificidade, a reprodutibilidade e validade do método escolhido.

A forma de avaliação utilizada no que diz respeito à acurácia dos instrumentos, foi a validade concorrente, para a qual se avalia, num mesmo momento, o preditor e o

critério. O indicador que reflete o grau de correspondência entre o questionário e o critério é obtido entre os resultados da aplicação de ambos. No caso dos questionários de atividade física, a validade concorrente pode ser averiguada correlacionando os resultados provenientes do questionário com os obtido em outros métodos de avaliação como acelerômetros. A validade de critério depende do relacionamento entre o preditor e o critério adotado (ILHA, 2005).

Quantificar o nível de atividade física é de suma importância, pois tais medidas são capazes de fornecer indicadores para avaliação da situação de saúde, permitindo o planejamento de intervenções que podem focalizar tanto a promoção da prática de atividades físicas quanto à redução da exposição a comportamentos sedentários (HALLAL et al., 2004). No entanto, medir o comportamento em relação à prática de atividades físicas não é uma tarefa fácil, principalmente em alguns subgrupos populacionais, como as crianças e os idosos (OMS, 2009).

A literatura tem apontado que em muitos países a inatividade física vem aumentando e conseqüentemente gerando grandes implicações na saúde das pessoas. O sedentarismo é um dos principais fatores de risco para as chamadas DANTs (doenças e agravos não transmissíveis). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a inatividade física tem sido apontada como o quarto principal fator de risco para mortalidade global (6% das mortes no mundo todo) atrás da hipertensão (13%), o consumo de tabaco (9%) e diabetes (6%). Excesso de peso e obesidade são responsáveis por 5% da mortalidade global (OMS, 2009). Além disso, a inatividade física é apontada como fator de risco para outras doenças como a DA.

Em um estudo de revisão realizado por Barnes e colaboradores (2011) verificou-se que cerca de 13% dos novos casos da DA poderiam ser atribuídos a inatividade

física. Ainda segundo o estudo, se houvesse uma redução de 10% da prevalência de pessoas inativas 380.000 novos casos seriam prevenidos a nível mundial.

Neste contexto se faz de suma importancia programas de promoção à atividade física realizados por diferentes áres da saúde, principalmete pela de Educação Física, onde a orientação pode ser feita por um profissional mais capacitado para tal função, obtendo assim melhores resultados dentro do programa sugerido. Vale ressaltar que além dos benefícios à saúde, programas de atividade física, como por exemplo: uma caminhada orintada é uma atividade de baixo custo e pode atender um grande número de pessoas. (GARBER et al., 2011).

Já é consenso que a atividade física promove alterações (desequilíbrio) no funcionamento dos sistemas do corpo humano, como: sistema digestório, sistema músculo- esquelético, sistema nervoso. Durante a fase de estresse todos os sistemas se reorganizam para atender as demandas de esforço exigidas pela atividade e recuperar sua homeostase. As respostas adaptativas neurofisiológicas caracterizam-se, principalmente, pelo aprimoramento da relação entre os estímulos provenientes no sistema nervoso central e o recrutamento de unidades funcionais de movimento, as unidades motoras (MCARDLE et al., 2003). Segundo estes autores, essas respostas também se aperfeiçoam por meio de uma maior frequência de descargas elétrico-neurais que ocorrem para promover a contração muscular.

No que diz respeito ao sistema nervoso, a atividade física possui um importante papel na modulação e captação de neurotransmissores em níveis centrais e periféricos. Em um estudo de revisão realizado por Antunes e colaboradores em 2006 sobre atividade física sistematizada e funções cognitivas, temos que uma sessão aguda de exercício aumenta a concentração de norepinefrina em seres humanos e este aumento estaria relacionado a um melhor desempenho no processo mnemônico. O estudo

também apontou que a atividade física regular influencia a plasticidade cerebral e aumenta a densidade vascular no córtex cerebelar. Além de manter a integridade cerebrovascular (evitando a diminuição da circulação cerebral por efeitos adversos), aumenta a capilarização e o número de conexões dendríticas.

Em uma revisão sistemática realizada por Coelho e colaboradores verificou o efeito do exercício físico, crônico nos níveis de BDNF. O exercício, particularmente o aeróbio, foi capaz de modular os níveis periféricos de BDNF em humanos, aumentando os níveis séricos desta neurotrofina. O BDNF pode atravessar a barreira hematoencefálica nas duas direções e, em vista disso, seus níveis periféricos podem representar uma importante reserva cerebral (COELHO et al., 2012).

No entanto, ainda pouco se sabe sobre o efeito da atividade física nos mecanismos fisiopatológicos da DA, mais especificamente nos biomarcadores. Os biomarcadores são substâncias que indicam um estado ou um processo biológico seja esse normal ou patogênico. São de suma importância na detecção de alguma doença tendo em vista que o mesmo pode indicar alguma alteração na expressão ou estado que uma proteína se encontra.

Atualmente, os principais postulados têm recomendado novos critérios de diagnóstico para DA (JACK Jr. et al., 2011). A *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* recomenda que os biomarcadores devam ser utilizados, no momento, com finalidade exclusiva de pesquisa e não para diagnóstico clínico, tendo em vista que os estudos realizados ainda não trazem pontos de cortes específicos para tais diagnósticos (JACK Jr. et al., 2011). O estudo identifica os biomarcadores como parâmetros (fisiológico, bioquímico, anatômico) que podem ser medidos *in vivo* e refletem as características específicas da doença relacionadas com os processos e estágios fisiopatológicos da mesma (JACK Jr. et al., 2011).

3. OBJETIVO GERAL:

Verificar o efeito do nível de atividade física nas concentrações da enzima ADAM10 em idosos preservados cognitivamente e em idosos com DA.

4. HIPÓTESE

Idosos com DA e idosos preservados cognitivamente que apresentam maiores níveis de atividade física possuem maiores concentrações de ADAM 10.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Procedimentos éticos

Os cuidadores dos idosos com DA e os idosos participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), segundo às normas estabelecidas pela resolução 466/12 do Conselho de Saúde às pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, número do protocolo: 0670

5.2. Critério de inclusão

Idosos com DA:

- Ter o diagnóstico clínico da doença feito por médico.

Idosos preservados cognitivamente:

- Apresentar pontuação no MEEM acima da nota de corte sugerida por Brucki et al. (2003)

5.3. Recrutamento e amostra

Para o estudo foram recrutados 100 participantes, sendo, 50 idosos com DA e 50 idosos preservados cognitivamente, destes 21 idosos preservados recusaram a participar do estudo por não verem relevância no que estava sendo desenvolvido. No grupo DA, desta forma, começaram a participar do estudo 61 idosos. No decorrer da pesquisa 3 idosos com DA tiveram que ser excluídos da amostra em função de falhas na análise sanguínea, 1 idoso com DA faleceu e 2 idosos com DA não quiseram utilizar o aparelho, sendo assim, para análise dos dados restaram 28 idosos com DA e 29 idosos preservados cognitivamente com idade acima de 60 anos de ambos os sexos, moradores da cidade de Rio Claro-SP.

Os participantes foram selecionados na comunidade, por meio de divulgação na mídia local e também em projetos de extensão existentes na UNESP, tais como o Programa de Atividade Física para a Terceira Idade (PROFIT) e o Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva em Idosos com Doença de Alzheimer (PRO-CDA). Os sujeitos foram divididos em dois grupos: grupo com doença de Alzheimer nos estágios leve e moderado (GDA) os quais foram devidamente diagnosticados por um neurologista e classificados de acordo com a CDR e, o grupo controle (GC).

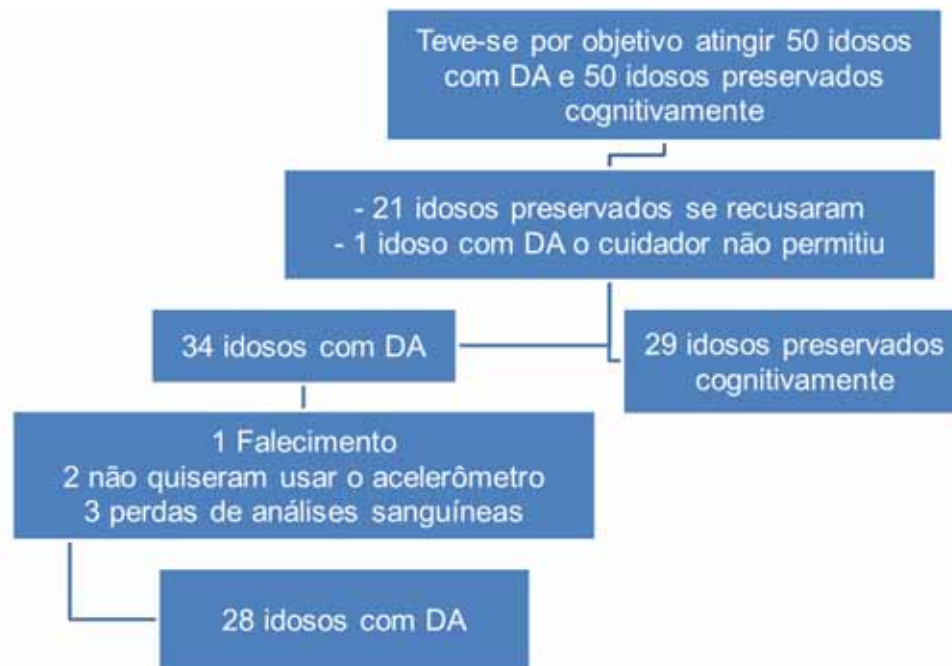


Figura 5. Delineamento da pesquisa.

5.4. Local do estudo

Uma parte das coletas foi realizada no Câmpus da UNESP de Rio Claro no Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE). Em primeiro lugar foram marcadas as avaliações sanguíneas no LAFE. Logo após a coleta, o sangue era levado para o laboratório para separação do plasma e este, era armazenado a -60° até que fosse levado para o Laboratório de Biologia do Envelhecimento (LABEM) em São Carlos.

5.5. Procedimento para coleta dos dados

Primeiramente os participantes eram convidados a comparecer no LAFE às 7:30 com 12 horas de jejum para que fosse feita a coleta sanguínea, realizada por uma enfermeira devidamente capacitada. Logo após a coleta o sangue era levado para o laboratório de bioquímica, onde era centrifugado a 1200 rpm durante 10 minutos a uma

temperatura de 25° para a separação do plasma. O plasma de todos os sujeitos ficava armazenado a uma temperatura de -60° até que fosse levado para o Laboratório de Biologia do Envelhecimento da Ufscar, em São Carlos, onde eram realizados os procedimentos de **SDS-PAGE e Western Blotting**. Após a coleta sanguínea marcava-se novamente um novo horário para que a pesquisadora pudesse levar até a casa do participante o acelerômetro e também para que pudessem ser aplicados os questionários (estes aplicados sempre pelo mesmo avaliador). A entrega do acelerômetro e a aplicação dos questionários eram realizadas na mesma semana em que havia sido feita a coleta sanguínea. Cabe ressaltar que os idosos com DA os cuidadores acompanhavam todo o procedimento.

Em todos os sujeitos foram aplicados uma anamnese estruturada para verificar dados antropométricos como massa corporal e estatura; dados socioeconômicos: cor de pele, grau de escolaridade e estado civil. Será também utilizado o questionário QBMI; o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), a Escala de Depressão Geriátrica (GDS). No grupo com DA foi realizado um estadiamento da doença por meio da Clinical Dementia Rating (CDR). Além desses, foi realizado também um levantamento do quadro clínico de cada sujeito onde foram obtidas informações sobre medicações e comorbidades.

Para os indivíduos com DA, foi entrevistado, preferencialmente um familiar, o cônjuge ou um filho com quem convivesse diariamente ou um indivíduo mais próximo a ele. Em alguns casos, quando o idoso vivia sozinho, entrava-se em contato com o parente mais próximo ou vizinho mais “amigo”. A entrevista foi realizada em uma sala sem quaisquer interferência onde a pessoa pudesse se sentir a vontade para relatar o dia a dia do paciente.

5.6. Instrumentos e Medidas

Avaliações do Nível de Atividade Física.

Acelerômetro

O acelerômetro é um aparelho que capta acelerações do movimento humano dentro de uma faixa de frequência constituídos por elementos piezelétricos e uma massa sísmica instalados numa caixa. O acelerômetro utilizado no estudo é o ActiGraph wGT3X-BT o qual possui um chip de circuito integrado encapsulado em uma placa de circuito eletrônico. Além disso, possui também um elemento de condutância que permite discriminar atividades sedentárias da não utilização do aparelho.

A aceleração exerce uma força na massa sísmica a qual promove uma tensão nos sensores no chip integrado. O elemento piezelétrico transforma a tensão em sinal elétrico com amplitude e voltagem proporcionais a aceleração detectada. O sinal é convertido em uma medida denominada count (1 count equivale a 16 mili-g por segundo) e posteriormente agrupada por um período de tempo denominado intervalo (epoch). Os counts são diretamente proporcionais à frequência e intensidade dos movimentos: quanto maior a frequência e intensidade dos movimentos, maior será o número de counts registrados em um determinado epoch (TROST et al., 2006; ROWLANDS, 2007). O aparelho registra acelerações do corpo em um ou três planos de movimento (vertical, mediolateral e anteroposterior).

O local onde o aparelho deve ser colocado depende do objetivo do estudo. Para aferir gasto energético o lugar mais comum é no quadril ou na cintura. Outro fator metodológico que pode interferir nos resultados diz respeito ao intervalo de tempo adotado (epoch) para quantificar o nível de atividade física. Se o objetivo do estudo for verificar um dado momento em que os sujeitos têm atividades mais intensas deve-se levar em consideração as características da população a ser estudada. Se for adotado

um epoch grande para um grupo de sujeitos que tem como característica realizar movimentos mais intensos em um intervalo curto de tempo, o nível de atividade física tenderá a ser subestimado para aquele intervalo estudado. No entanto, esta duração parece não interferir na quantidade total de atividade diária.

Cabe ressaltar também, a quantidade de dias de utilização do aparelho. Segundo Corder não existe um consenso sobre o número de dias para avaliar o nível de AF. As vantagens deste aparelho incluem: (a) a possibilidade de ser aplicado a qualquer faixa etária; (b) o fato de ser compatível com as atividades cotidianas, permitindo assim avaliar os sujeitos em condições reais de vida; (c) a grande capacidade de armazenamento de dados; (d) a não existência de comandos que possam ser manipulados externamente e (e) a capacidade de avaliar a atividade durante períodos de tempo específicos (IILHA, 2005).

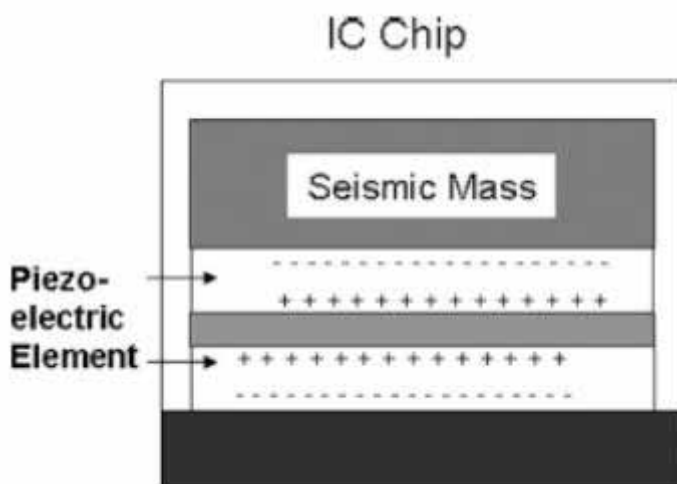


Figura 6. Representação esquemática do acelerômetro.

Questionário Baecke modificado para idosos (QBMI) (VOORRIPS et al., 1991 – traduzido por Simões, 2009)

O questionário de Baecke é um instrumento recordatório dos últimos 12 meses, de fácil aplicação e entendimento, sendo proposto em escala qualiquantitativa e abordando dimensões como atividade física ocupacional, exercícios físicos no lazer e atividades de lazer e locomoção (VOORRIPS et al., 1991). É composto de 16 questões que abrangem três escores de AF dos últimos 12 meses: 1) escore de atividades físicas ocupacionais com oito questões, 2) escore de exercícios físicos no lazer (EFL) com quatro questões, 3) escore de atividades físicas de lazer e locomoção (ALL) com quatro questões.

Avaliações Cognitivas, Neuropsiquiátricas

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Clinical Dementia Rating (CDR)

Entre os principais instrumentos de avaliação geriátrica, destacam-se aqueles que avaliam o idoso do ponto de vista cognitivo, utilizados tanto em ambientes especializados, quanto como parte da atividade em ambientes menos especializados de atenção à saúde principalmente no que se refere ao idoso.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), elaborado por Folstein e colaboradores (1975), é um dos instrumentos mais empregados e mais estudados em todo o mundo. Usado isoladamente ou incorporado a instrumentos mais amplos, permite a avaliação da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais (CARAMELLI et al., 2002). Sua utilização consiste na detecção de declínio cognitivo de quadros demenciais e no monitoramento de resposta a intervenções e tratamentos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000).

Cabe ressaltar que o instrumento tem mostrado alta capacidade de discriminação de indivíduos cognitivamente alterados. Essa discriminação é realizada pelo escore obtido pelo indivíduo ao responder o questionário. O ponto de corte que aponta se existe alguma alteração cognitiva ou não varia de acordo com a escolaridade (BRUCKI et al., 2003) .

Tabela 1. Nota de corte para de acordo com a escolaridade Brucki et al. 2003.

Escolaridade	Nota de corte
Analfabetos	18
1 a 4 anos de escolaridade	21
5 a 8 ano de escolaridade	24
9 anos ou mais	26

Além das avaliações para o rastreio cognitivo, existem também, escalas que permitem o estadiamento da doença como, por exemplo, a CDR.

A escala de avaliação clínica da demência inicialmente teve como objetivo fornecer informações adjacentes do cuidador/familiar e associá-las as informações obtidas a partir das avaliações realizadas nos pacientes como o MEEM. A CDR permite classificar a prevalência dos diversos graus de demência, além de identificar casos questionáveis, ou seja, aqueles que não são enquadrados como normais. Esses casos podem corresponder ao chamado declínio transtorno cognitivo leve, que em outros estudos epidemiológicos pertencem ao grupo com uma maior taxa de conversão em demência (SADOCK, 2003).

Além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária a CDR avalia cognição e comportamento. A classificação do indivíduo ocorre a partir de uma comparação do desempenho do escore atual com o escore do desempenho passado, sendo assim não existem notas de corte estabelecidas pelo desempenho populacional. Esse instrumento avalia seis

importantes domínios cognitivos comportamentais: memória, orientação, capacidade de julgamento e de resolver problemas, a relação com o meio social, atividades domésticas e de lazer e cuidados pessoais. Cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não tem o nível 0,5. A categoria memória é considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias são secundárias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). A classificação final do CDR é obtida pela análise dessas classificações por categorias, seguindo um conjunto de regras elaboradas e validadas por Morris.

5.7. Procedimentos para análise dos dados

Processamento do sangue e preparação das plaquetas

Para análise da coleta sanguínea serão seguidos os procedimentos realizados no estudo de Manzine (2003) descritos a seguir:

As plaquetas foram coletadas por centrifugação a 2.400 rpm por 10 minutos, em seguida lavadas 2x em solução de tampão fosfato salino (PBS) (250 µL em cada eppendorf) a 3.000 rpm por 10 minutos. Em seguida as plaquetas foram ressuspensas em 100 µL de tampão de lise (RIA Buffer). Posteriormente, foi realizada uma nova centrifugação das amostras para separação dos sobrenadantes, os quais foram utilizados para mensuração das concentrações proteicas utilizando o kit Bradford (BioRad). O conteúdo proteico das amostras (30 µg) foi analisado através de eletroforese em gel de poliacrilamida 10% (SDS-PAGE - Sodium dodecyl sulfate poliacrilamide gel electrophoresis) (LAEMMLI, 1970) e transferido para membranas de nitrocelulose.

SDS-PAGE e *Western Blotting*

Após medida da concentração proteica, o volume necessário para obtenção total de 30 µg de proteína para cada amostra foi diluído numa razão de 4 µL de amostra para 1 µL de tampão de amostra para SDS-PAGE. Antes da aplicação no gel, as amostras foram fervidas a 100 °C por 5 minutos no banho seco, desnaturando as proteínas, desenovelando-as completamente, a fim de facilitar a separação das mesmas durante a corrida eletroforética.

A corrida da eletroforese foi realizada durante 120 minutos a 120 V e em seguida as proteínas presentes no gel foram transferidas para membranas de nitrocelulose (Sigma) através do sistema de transferência Mini Trans-Blot Cell (BioRad). A transferência foi realizada a 350 mA (mili-Ampéres) durante uma hora

Após a transferência proteica para as membranas, estas foram mantidas em solução de bloqueio (2,5 g leite em pó Molico, para 10 ml de SDS) por 4 horas. Posteriormente as membranas foram encubadas em 10 mL do anticorpo primário anti-ADAM10 (A-3) Mouse Monoclonal SC-48400 (Santa Cruz Biotechnology) (1:100) overnight (permanência de 12 horas do anticorpo primário). Após esse período de permanência a membrana era lavada três vezes durante 5 minutos para cada lavagem em solução de TBST. Posteriormente a membrana era incubada em 20 mL do anticorpo secundário Goat Anti-Mouse IgG-HRP SC-2005 (Santa Cruz Biotechnology) (1:2000) por uma hora. A diluição dos anticorpos era realizada em solução de TBST e a incubação em temperatura ambiente, com leve agitação em plataforma agitadora. As membranas eram lavadas novamente 3 vezes e incubadas no reagente BioRad Amplification (BAR 1x) por 5 minutos, o excesso da solução era retirado com papel

permeável. Em todas as lavagens das membranas, realizadas entre as etapas do protocolo, foi utilizada a solução TBST 1x (3x por 5 minutos cada). Em seguida as membranas foram reveladas por um instrumento de quimiluminescência, o Chemidoc, o qual captava a imagem dos blots de cada banda contendo a proteína ADAM10. O protocolo para detecção da β -actina (controle endógeno) seguiu os mesmos procedimentos da ADAM10. As membranas foram incubadas no anticorpo anti- β -actina conjugado a HRP SC-1616 (Santa Cruz Biotechnology).

Densitometria das bandas

Após a revelação da membrana no experimento de Western Blotting, as bandas marcadas pela reação com os anticorpos (anti-ADAM10 e anti-actina) serão quantificadas com auxílio do software Quantity One (BioRad). Será utilizado como parâmetro para análise o volume ajustado das bandas, que significa o volume total, diminuído do background.

Procedimentos para análise dos dados do acelerômetro

O instrumento foi programado para registrar os movimentos em intervalos de 1 minuto a partir de onze horas de sexta- feira. Foi fixado na cintura do participante por meio de um cinto de elástico e usado no lado esquerdo. O aparelho não era à prova d'água, para que os participantes utilizassem foi solicitado que removesse o monitor durante o banho ou a prática de atividades aquáticas. Eles também foram orientados a retirá-lo na hora de dormir. Após o período de monitorização de 7 dias, os dados foram transferidos para o software criado pelo fabricante, produzindo um arquivo contendo minuto a minuto a contagem de movimentos de cada participante. Para o presente

estudo foram utilizados apenas 5 dias de utilização, sendo que os dias utilizados foram padronizados, contando assim, 3 dias de semana mais sábado e domingo. Os dados de atividade seguiram os procedimentos do estudo realizado por Esliger e colaboradores em 2005. O software classificou como atividade física moderada a vigorosa (AFMV), com base nos estudos realizados por Copeland e colaboradores em 2009. Para fins de comparação entre os grupos, os dados também foram analisados utilizando o questionário BAECK modificado para idosos, tendo em vista que alguns idosos não conseguiram utilizar o acelerômetro. Três índices atividade física foram gerados: tempo de comportamento sedentário (todas as contagens por minuto abaixo do ponto de corte $\leq 1,040$), o tempo de atividade física moderada e vigorosa (AFMV) $\geq 1,041$ e o nível de atividade física foi quantificado pela quantidade total de counts produzidos nos 5 dias de utilização, além desses, utilizou-se também o questionário BAECK.

O tempo de não utilização foi definido como intervalos de pelo menos 60 minutos seguidos de 0 contagens por minuto (cpm).

6. RESULTADOS

Caracterização da Amostra

A caracterização da amostra foi realizada para as variáveis cor de pele, sexo, idade, grau de escolaridade (em anos estudados) e CDR. Da amostra composta por 60 sujeitos, 68% eram brancos, 74% do sexo feminino, 62% tinham idade entre 70-79 anos e 65% havia estudado pelo menos 4 anos. Em relação à CDR 50% da amostra foi composta por indivíduos preservados cognitivamente, 39% apresentava CDR1 e os outros 11% apresentavam CDR2 como mostra a tabela 2.

Tabela 2. Características sócio-demográficas, clínicas e cognitivas dos grupos diagnosticados com e sem doença de Alzheimer, expressos em média e desviopadrão.

		Grupos		Total	Teste K-S
		CC	DA		
cor de pele	Branco	18	22	40	p= 0,47
	Negro	5	4	9	
	Amarelo	6	3	9	
Sexo	Masculino	7	8	15	p=0,76
	Feminino	22	21	43	
Idade	60 - 69	4	3	7	p=0,21
	70 - 79	21	15	36	
	80 - 89	1	7	8	
	90-	0	1	1	
Escolaridade em anos	0 - 4	18	20	38	p=0,75
	5 - 9	3	4	7	
	10 - 13	4	5	9	
	14 -	5	3	8	
Outras doenças	Hipertensão	11	24	35	p=0,62
	Diabetes	7	8	15	
	Colesterol	8	13	21	
	Cardiopatias	3	5	8	
CDR	Saudável	30	0	30	p= 0,87
	Leve	0	21	21	
	Moderado	0	7	7	

Houve diferença significativa no test-t para todas as variáveis ($p \leq 0,05$) exceto para as variáveis escolaridade e GDS ($p \geq 0,05$).

A média de idade entre os idosos com DA foi de 77 ± 6 anos e dos os idosos preservados a média foi de 72 ± 5 anos. Para o teste de rastreio cognitivo os grupos (MEEM bruto) DA e CC apresentaram, respectivamente, uma média de 27 ± 2 e 17 ± 5 pontos. Em relação à escala geriátrica de sintomas depressivos GDS 30 os idosos do GC tiveram uma média de 6 ± 7 e o grupo com DA 7 ± 5 como mostra a tabela 2.

O perfil da amostra em relação às variáveis razão ADAM10/ β actina, MEEM bruto, e razão_ MEEM, foram descritas e comparadas utilizando-se média e desvio-padrão, no teste- t, todas apresentaram diferença significativa ($p \leq 0,05$).

A razão_ MEEM seria o escore feito pelo sujeito no questionário, dividido pela nota de corte da faixa de escolaridade. Se a razão fosse menor que um, compreende-se que o sujeito obteve escore abaixo do esperado para sua nota de corte. No entanto, quando encontrada razão acima de um, se observa ausência de déficit cognitivo, dado que a nota do MEEM foi superior à nota de corte.

Tabela 3. Descrição da amostra segunda as variáveis idade, escolaridade, MEEM bruto, razãoMEEM, ADAM10bruta, razão ADAM10/ β actina e GDS.

	Média \pm DP		Teste-t P-valor
	GC	DA	
Idade	72 ± 5	77 ± 6	0,01
Escolaridade em anos	6 ± 4	5 ± 4	0,79
MEEM_bruto	27 ± 2	17 ± 5	0,00
Razão_MEEM	$1,18 \pm 0,24$	$0,78 \pm 0,24$	0,00
ADAM10/βactina	$3,09 \pm 1,5$	$1,12 \pm 0,75$	0,00
ADAM10_bruto	3717826 ± 16677451	1267810 ± 851037	0,00
GDS	5 ± 7	6 ± 5	0,434

* $p \leq 0,05$. Teste t de Student

Nível de atividade física

Em média, os participantes com DA usavam o acelerômetro por $23,4 \pm 18,5$ horas / dia e os preservados cognitivamente $19,4 \pm 9,8$ horas / dia, no entanto, não houve diferença significativa entre as médias de tempo utilizado pelos dois grupos $p=0,298$ para o tempo de uso.

No presente estudo, não foram desenvolvidos pontos de corte para definir várias categorias de atividade física; apenas um ponto de corte foi estipulado com base em estudo realizado por Copeland e colaboradores em 2009 com idosos saudáveis. Para os idosos que não conseguiram utilizar o aparelho, foi utilizada a pontuação obtida pelos idosos no questionário BAECK modificado para idosos (QBMI).

A variável que mensurou a quantidade total de atividade física realizada pelos participantes foi a variável total de counts, além disso, por meio do acelerômetro foi possível verificar também o tempo de comportamento sedentário e o tempo de atividades moderada e vigorosa (Tempo_AFMV) . Houve diferença significativa entre as médias dos grupos DA/GC (Figura 7), onde o grupo GC apresentou em média 3094 counts/min para atividades sedentárias e 893 counts/min para atividades moderadas e vigorosas. Já os idosos com DA apresentaram médias menores tanto para a atividade sedentária 2694 counts/min como para atividade moderada e vigorosa.

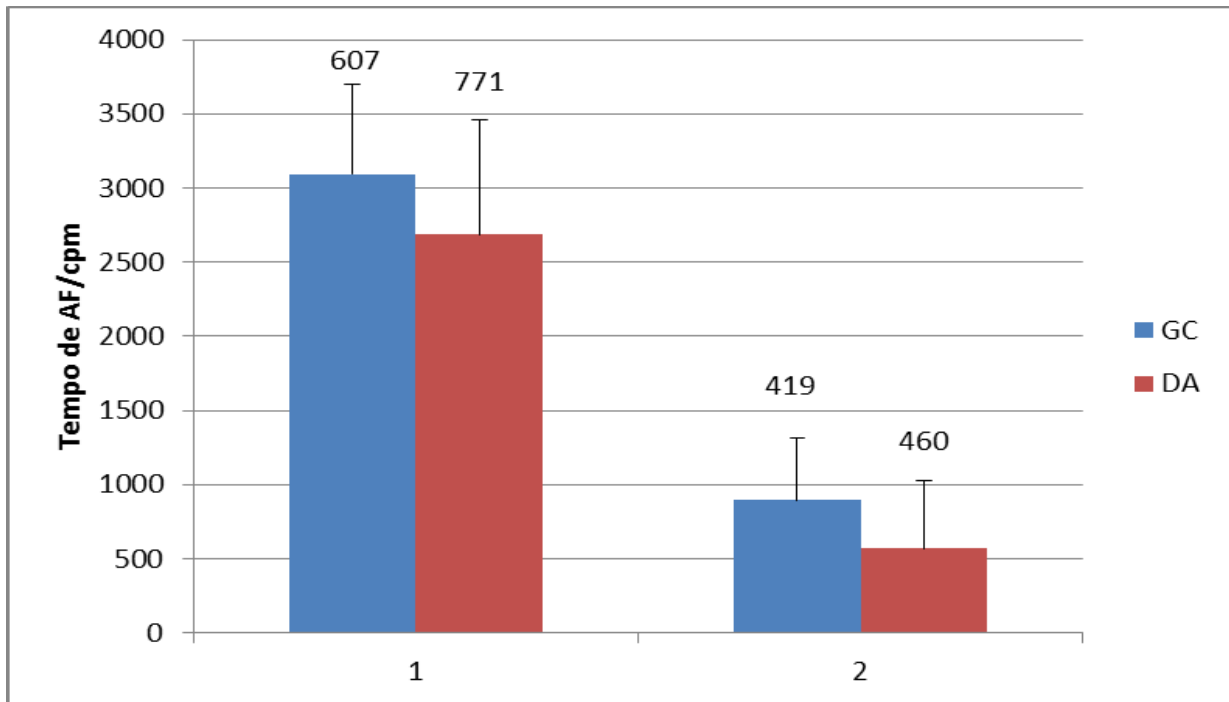


Figura 7. Médias e desvio padrão de nível de atividade física sedentária e nível de atividade física moderada/vigorosa dos grupos controle (GC) e DA; counts por minuto (cpm); 1(Tempo sedentário); 2 (Tempo AF mod/vig); * $p \leq 0,05$. Teste *t* de Student.

Além das variáveis citadas anteriormente, o teste-t também apontou diferença significativa para as variáveis QBMI, e total de counts como mostra a tabela 4. As médias apresentadas pelos idosos com DA no QBMI e no total de counts foram menores quando comparadas ao grupo de idosos preservados cognitivamente.

Tabela 4. Valores expressos em média e desvio padrão da AF moderada/vigorosa, tempo comportamento sedentário, índice do questionário BAECK e total de counts dos idosos com DA e dos idosos preservados cognitivamente.

	Média ± DP		Teste-t
	GC	DA	
QBMI	10,5± 3,8	5,55± 3,3	0,03*
Tempo de comportamento sedentário	3094± 607	2694± 771	0, 01*
Tempo AFMV	893± 419	585± 460	0, 01*
Total Counts	563453± 268754	338766 ± 244385	0,01*

GC: idosos preservados cognitivamente; DA (doença de Alzheimer), QBMI: questionário Baeck modificado para idosos; * $p \leq 0,05$. Teste *t* de Student.

Proteína ADAM10 nos idosos do Grupo DA e Grupo Controle

A análise da expressão da proteína ADAM10 foi realizada por comparação entre os sujeitos controles ($n = 29$) e sujeitos com DA ($n = 28$). Os dados utilizados da proteína ADAM10 para as análises realizadas foram à razão entre a expressão de ADAM 10 e beta_actina, a qual serviu de controle endógeno, pois sua quantidade não varia de sujeito para sujeito, servindo assim para verificar se nenhum erro procedimental foi realizado no momento em que se pipetou o volume de sengue necessário para se obter 30µg de proteína para cada sujeito. A beta_actina migra no gel de SDS-PAGE com uma banda de massa molecular de 43 kDa. Já ADAM10 migra no gel de SDS-PAGR com uma banda de massa molecular 60kDa. As figuras de 5 a 11

ilustram as imagens das membranas obtidas através do método *Western Blotting* (Apêndice 1). A proteína ADAM10 apresenta banda de massa molecular 60 kDa. Os sujeitos que estão representados nas figuras encontradas no Apêndice 1 foram classificados em ordem crescente de nível de atividade física.

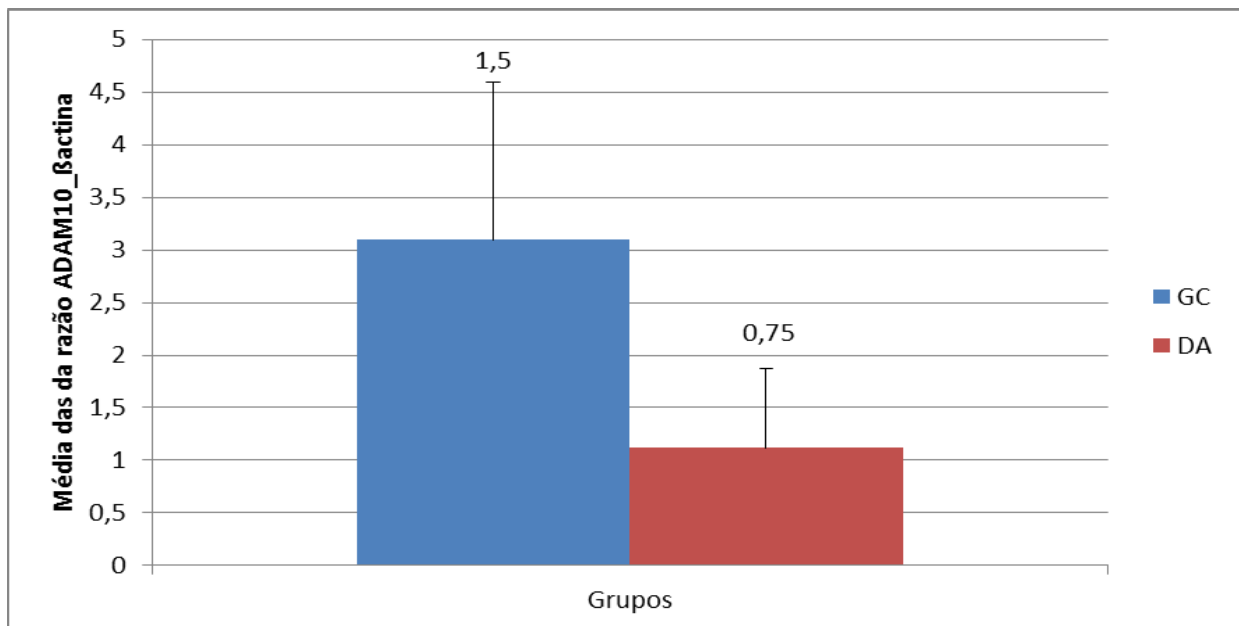


Figura 8. Média das concentrações da razão ADAM10_βactina; 1 (Grupo controle); 2 (Grupo DA), * $p \leq 0,05$. Teste *t* de Student.

As médias da razão ADAM10_βactina são maiores em idosos preservados cognitivamente do que em idosos com DA como mostra a figura 2. Em estudo realizado por Manzine e colaboradores verificou-se que essa proporção é ainda menor quando se compara os indivíduos com DA de acordo com a CDR, quanto maior o estadiamento da doença menor a razão ADAM10/βactina.

Correlação entre a expressão da ADAM10, o desempenho no MEEM nos dois grupos de idosos.

Houve correlação significativa das variáveis MEEM bruto e a razão/MEEM com as variáveis ADAM10 e a razão ADAM10/Beta-actina como mostra a tabela 5.

Tabela 5. Coeficiente de correlação de Pearson entre grupos referente as concentrações da razão ADAM10_βactina ; ** Correlação é significativa no nível 0,01.

	ADAM10	MEEM_bruto	razao_MEEM
ADAM10_βactina	0,976**	0,587**	0,458**
ADAM10		0,636**	0,509**
MEEM_bruto			0,934**

Correlação entre a expressão da ADAM10, o nível de atividade física sedentário e o nível de atividade moderada/vigorosa grupos.

Tabela 6. Coeficiente de correlação de Pearson entre grupos referente as concentrações da razão ADAM10/βactina e Tempo AF sedentário, moderado/vigoroso e total de counts ; ** Correlação é significativa no nível 0,01;* Correlação é significativa no nível 0,05 .

	Total Counts	Tempo sedentário	Tempo AFMV	QBMI
ADAM10_βactina	0,32**	0,39**	0,26*	0,62**

Para o presente estudo os resultados da correlação apontam que houve correlação significativa entre as variáveis de nível de atividade física onde $p=0,001$ e $p=0,005$, respectivamente (Tempo de comportamento sedentário e tempo de AFMV e as variáveis ADAM10bruto e razão de ADAM10/βactina).

No entanto cabe ressaltar que correlação estabelecida entre a atividade sedentária foi maior ($r=0,39$), (marginalmente moderada) quando comparada a correlação estabelecida pela atividade moderada e vigorosa ($r=0,263$, correlação fraca).

Os resultados da regressão linear trazem a predição que cada variável de nível de atividade física tem em relação à expressão da proteína ADAM10/βactina. O nível

de atividade física moderado/vigoroso explica em 6,9% ($r^2= 0,069$) a expressão da proteína ADAM10/ β actina. Já a atividade sedentária contribui em 15,7% com a expressão ($r^2=0,15$).

Tabela 7. Valores de predição das variáveis de AF para a concentração da razão ADAM10/ β actina.

Regressão Linear			
Variáveis	R	R quadrado	Valor de p
Tempo de AFMV	0,26 ^a	0,06	0,02
Tempo sedentário	0,39 ^a	0,15	0,01
Total de counts	0,49 ^a	0,1	0,09

a. Preditores: (Constante), tempo de AFMV, tempo sedentário e total de Counts; variável dependente: ADAM10/ β actina.

A figura 9 apresenta a relação das concentrações da razão ADAM10/ β actina de acordo com o nível de atividade física dos participantes no grupo DA e no grupo GC. Os resultados mostram que as concentrações da razão ADAM10/ β actina aumentavam conforme o aumento do nível de atividade física nos dois grupos, ou seja, tanto nos idosos com DA como nos idosos preservados cognitivamente que apresentavam maiores níveis de atividade física apresentaram também maiores concentrações da razão ADAM10/ β actina.

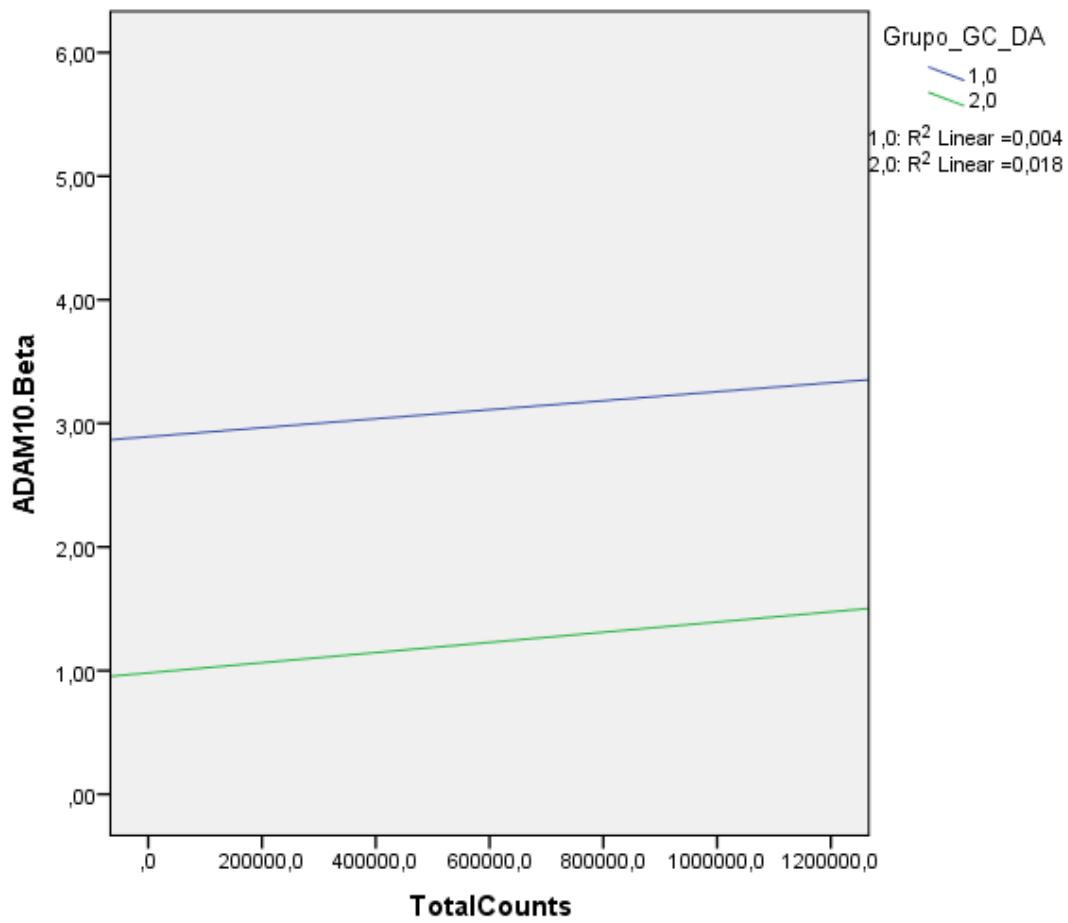


Figura 9. Concentrações da razão ADAM10/ β actina de acordo com os níveis de atividade física; GC (grupo controle); DA (idosos com doença de Alzheimer).

7. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar possíveis relações entre nível de atividade física, e as concentrações da protease ADAM10 de idosos com e sem demência, além de comparar ambos os grupos para as variáveis citadas acima.

Para se investigar tais objetivos, foram controladas as variáveis intervenientes do estudo - idade, escolaridade e sintomas depressivos- das quais a única que apresentou diferença significativa entre as médias dos grupos foi a variável idade de forma que os idosos com DA que participaram deste estudo apresentaram média maior do que os idosos sem demência. Na literatura a incidência da doença aumenta com a idade dobrando a cada cinco/dez anos. Para pessoas com idade entre 65- 69, 70- 74, 75- 79, 80-84 e 85 a incidência tem sido estimada em 0,6%, 1,0%, 2,0%, 3,3%, 8,4% respectivamente, chegando para 50% para idades acima de 85 (HEBERT et al., 1995). No entanto, não existem evidências que verificaram a relação da ADAM10 com o aumento da incidência da doença em idades avançadas.

Sabe-se que o nível de atividade física (NAF) pode ser influenciado por fatores como idade, sexo, nível socioeconômico, contextos ambientais, sociais, como o acesso a espaços físicos atrativos e co morbididades associadas (GOOBI et al., 2008).

Desta forma os resultados do presente estudo vem corroborar aos encontrados por Lima e colaboradores em 2010 em que foi verificado por meio da utilização do IPAQ e do pedômetro que os idosos com DA apresentam baixo nível de atividade física e que os passos produzidos em 30min de caminhada supervisionada representavam 45% do total de passos que os sujeitos produziam habitualmente. No estudo de Lima e colaboradores, o recomendado eram de 6 a 6,5 mil passos/dia, entretanto, os idosos com DA produziam $4412,6 \pm 2520,2$ passos/dia.

Outro estudo que também verificou o nível de atividade física foi realizado por Pedroso e colaboradores em 2012. Participaram do estudo, idosos com DA e idosos preservados cognitivamente. O instrumento utilizado, o pedômetro, neste estudo, não foi efetivo para apontar diferença significativa entre os grupos mais ativos e menos ativos, em ambos os grupos, porém analisando as médias do grupo de idosos sem DA, os indivíduos mais ativos pelo QBMI apresentaram 8000 passos/dia, já os indivíduos considerados menos ativos apresentaram média de 5769 passos/dia, sugerindo uma diferença de quase 3000 passos/dia, o que representa, de acordo com Tudor-Locke e colaboradores (2008) cerca de 30 minutos de atividade física. De acordo com o estudo de revisão, alguns autores classificam 5000 passos/dia como sedentários e acima de 8000 passos/dia como fisicamente ativos (TUDOR-LOCKE et al., 2008). Entre os idosos com DA os idosos classificados como menos ativos segundo o QBMI, obtiveram média maior ($2384 \pm 1994,8$ passos/dia) do que os mais ativos ($3787 \pm 3462,4$ passos/dia). O estudo ressalta que a manutenção e monitoramento do instrumento foram realizados pelos cuidadores dos idosos com DA, os quais realizam não apenas suas atividades pessoais, mas também cuidam de idosos com demência, assim tendem a ter um aumento de sobrecarga (SCHULZ et al., 1995; TAN et al., 2005), dificultando a manutenção do pedômetro.

Em relação à utilização do acelerômetro, essas limitações puderam ser supridas, tendo em vista que o software possibilita analisar os dados de modo, a saber, os momentos em que os participantes não utilizaram o aparelho. Além disso, o acelerômetro permite a captação do movimento em três eixos, o que não era possível com o pedômetro tornando-o menos sensível à mensuração de alguns tipos de atividades. Cabe ressaltar que mesmo sendo. No entanto, também houveram algumas limitações da utilização do aparelho pelos idosos com DA, que não possuíam um

cuidador diário. O esquecimento de por e retirar o aparelho nos momentos certos eram recorrentes. Para garantir a utilização do instrumento por esses idosos foi necessária a ligação diária.

Tais considerações apontam para a necessidade de se criarem instrumentos específicos para mensuração do nível de atividade física de idosos com demência (LIMA et al., 2010).

No presente estudo os idosos com DA 20% não realizavam 30 minutos por dia de atividade física moderada pelo menos 5 ou mais dias na semana (BARNES et al., 2011). Já entre os idosos preservados cognitivamente todos seguiam as recomendações do nível de atividade física semanais (GARBER et al., 2010).

No que diz respeito aos valores da razão ADAM10/ β actina os resultados do presente estudo corroboram com achados internacionais. No estudo de Colciaghi e colaboradores em 2004 a média da razão ADAM10/ β actina do Grupo Controle foi de 0,801 em comparação ao Grupo DA que apresentou razão de 0,560, os resultados obtidos nesta pesquisa foram (3,09 no Grupo Controle e 1,12 no Grupo DA).

Resultados semelhantes também são apresentados em Colciaghi *et al.* (2002), no qual a razão ADAM10/ β actina do Grupo Controle também apresentou diferença significativa de $p < 0,0001$ em relação ao Grupo DA. Estudos anteriores também utilizaram outros parâmetros plaquetários para diferenciar idosos com DA de controles. No estudo de Padovani *et al.* (2001), observou-se que entre os idosos com DA, a média da razão das isoformas da APP plaquetária foi de $0,35 \pm 0,18$ enquanto os demais grupos controles apresentaram média de razão acima de 0,83. Em Di Luca e colaboradores (1996), conduzido por *Western Blotting* foi avaliado a imunoreatividade das isoformas da APP plaquetária em idosos com DA. Neste estudo foi evidenciado que pacientes com DA apresentam reduzida razão entre a APP-130 sobre a APP-

106/110, quando comparado com controles saudáveis e pacientes com outro tipo de demência. Observa-se, portanto, que outros biomarcadores descritos na literatura de relação direta com a ADAM10 também corroboram com estes achados.

Considerando-se as pontuações obtidas no MEEM bruto (média de 27 no Grupo Controle e 17 no Grupo DA), os estudos também apontam para resultados semelhantes. Estudos realizados por Colciaghi e colaboradores em 2002 e 2004 apresentaram médias no escore MEEM de 27 e 29 para o Grupo Controle e 18; 23 para o Grupo DA, ressaltando-se que no último estudo (2004) os sujeitos apresentavam diagnóstico de DA muito leve ou leve. É importante salientar que por ser o MEEM um teste de rastreamento cognitivo que sofre influência da escolaridade, os achados deste estudo podem ser explicados pela menor escolaridade dos idosos em relação aos de países desenvolvidos.

Ainda não existem estudos na literatura a respeito da influência da atividade física nas concentrações de ADAM10. Os resultados encontrados no estudo apontam relações entre as concentrações da proteína com os níveis de atividade física. No entanto, os mecanismos que explicam essa influência da atividade física nas concentrações de ADAM10 precisam ser estudados mais a fundo. O que existe na literatura são evidências da influência da atividade física em outros mecanismos que interferem de forma direta ou indireta na produção dessa proteína, como por exemplo, a acetilcolina. A relação entre exercício e sistema colinérgico surge a partir de estudos experimentais em animais, em que se observou o aumento significativo da liberação de acetilcolina em ratos (LESSMANN, 2009). Curiosamente, quanto maior a velocidade de deslocamento, maior a atividade colinérgica (VIVAR et al., 2012).

Os principais mecanismos induzidos pelo exercício físico são a neurogênese e a neuroplasticidade (VIVAR et al., 2012), por meio de moléculas neurotróficas,

produzidas tanto pelos neurônios como por tecidos inervados não neuronais, como o tecido músculo esquelético (LESSMANN, 2009). Elas atuam como fatores de crescimento, sendo essenciais para a diferenciação, crescimento e sobrevivência de neurônios, células gliais e formação de novas sinapses fator de crescimento neural (VGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (FOSTER et al., 2011). Nesse sentido, o exercício pode aumentar a proliferação de células tronco neurais pluripotenciais e sua diferenciação em neurônios, o que pode ser responsável pelo aumento da memória e do aprendizado (FOSTER et al., 2011).

Eggermont e colaboradores em 2006 verificaram que os benefícios da atividade física dependem da duração e intensidade que este é realizado. A atividade física leva a um aumento da liberação de NO o que pode gerar uma melhora da função vascular cerebral, pode aumentar a atividade anti-inflamatória, e pode levar a um aumento a liberação de acetilcolina quando em níveis adequados para tais ganhos. Outro estudo que corrobora com os achados anteriormente mostram que uma atividade física sistematizada, o exercício físico, conduz a uma regulação positiva de NO (ENDRES et al., 2003) e aumenta perfusão cerebral que poderia atenuar a disfunção endotelial na AD, além disso, o exercício pode também aumentar o t-PA e, conseqüentemente, a atividade de plasmina, estimulando a degradação de $\alpha\beta$ e, conseqüentemente, reduzindo o dano neuronal. (ENDRES et al., 2003).

Erickson e colaboradores (2009) verificaram que níveis mais elevados de aptidão aeróbia estão associados com o aumento do volume do hipocampo em idosos, e um melhor desempenho da memória. Estudos recentes têm sugerido que a função executiva central pode ser mantida ou melhorada, em pessoas com comprometimento cognitivo leve e DA, com maior nível de condicionamento físico (FOSTER, 2011). Assim mostra um estudo realizado por Vital e colaboradores em 2012, onde idosos

com DA realizaram um protocolo de intervenção com pesos mostrou que após intervenção houve diferenças significativas e melhoras nas funções cognitivas e memória.

Os resultados encontrados neste estudo também sugerem este efeito da atividade física nas concentrações da ADAM10, tendo em vista, que em ambos os grupos foi possível detectar uma predição significativa da quantidade de atividade física para as concentrações da protease (figura 10). Com exceção da variável idade, algumas variáveis intervenientes como escolaridade e GDS não apresentaram diferença significativa de suas médias entre os grupos, o que ressalta ainda mais o efeito dos níveis de atividade física.

Cada vez mais a inatividade física está relacionada com o declínio cognitivo durante o envelhecimento e ao risco a demências, como a DA (BARNES, 2014). Em contraste, a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo traz importantes benefícios sobre a saúde em geral (BARNES, 2014). A atividade física regular é apontada como uma importante medida não-farmacológica e de relativo baixo custo econômico para a prevenção da DA.

A DA é uma doença crônico-degenerativa que acomete aproximadamente 26.6 milhões de pessoas em todo mundo (LAUTENSCHLAGER et al., 2012). Os avanços da medicina vêm proporcionando o aumento da expectativa de vida, no entanto, o risco de desenvolver DA aumenta substancialmente com o avanço da idade. Em 2050 estima-se que a doença atingirá 106.8 milhões de pessoas em todo o mundo (LAUTENSCHLAGER et al., 2012). Dessa forma, pesquisas a respeito do assunto se tornam de suma importância.

De acordo com nossos resultados, existe uma influência da atividade física nas concentrações da proteína ADAM10, no entanto, as relações do nível dessas

atividades ainda precisam ser melhor investigados. Segundo os resultados apresentados maior o nível de atividade física maiores foram as concentrações da ADAM10 quanto em ambos os grupos.

Como limitação do estudo não foram analisados os níveis de atividade leve. Possivelmente esse tipo de atividade deve ser mais praticado em idosos com DA, tendo em vista que os mesmos apresentam distúrbios comportamentais que geralmente acarretam em maiores níveis de agitação, os quais não foram levados em consideração proporcionando uma atividade física leve. Este fato pode ser observado na figura 8, onde os idosos com DA apresentaram menores tempos de comportamento sedentário quando comparados ao GC. Em contrapartida os idosos do GC podem ter apresentado maiores tempos de comportamento sedentário por permanecerem mais tempo realizando atividades moderadas/vigorosas, apresentando assim, maiores tempos de descanso.

Além disso, os mecanismos subjacentes ao efeito da atividade física sobre a proteína ainda precisam ser mais elucidados para se verificar quais outras possíveis variáveis podem influenciar em sua produção.

8. CONCLUSÃO

Os idosos com DA apresentaram menores concentrações de ADAM10 e menor tempo de atividade física moderada e vigorosa quando comparados aos idosos preservados cognitivamente.

Nos dois grupos quanto maior o nível de atividade física maiores foram as concentrações da razão ADAM10_beta_actina.

Os idosos com DA apresentaram menores tempos de comportamento sedentário e AF moderada e vigorosa quando comparado aos idosos preservados cognitivamente.

Este foi o primeiro estudo a mostrar o efeito do nível de atividade física nas concentrações da proteína ADAM10. Mais estudos envolvendo essas variáveis precisam ser realizados para que mais evidências a respeito desse assunto possam elucidar melhor os resultados encontrados no estudo.

9. Referências Bibliográficas

ADLARD, P.A.; PERREAU, V.M.; POP, V.; COTMAN, C.W. Voluntary exercise decreases amyloid load in transgenic model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**. California, v. 27, n.17, p. 4217-4221, 2005.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). **American Psychiatric Association**, Washington, 4 ed text revised, p. 943, 2000.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v.8, n.2, p.131-168, 2012.

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

BARNES, D.E; YAFF, E.K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurology**, v.13, p. 819–828, 2011.

BARNES, D.E; YAFF, E.K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurology**, v.10, p. 788–794, 2014.

CARAMELLI, P; TEIXEIRA, A.L; BUCHPIGUEL, C.A; LEE, H.W; LIVRAMENTO, J.A; FERNANDEZ, L.L; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, Suppl 1, p. 11-20, 2011.

CARAMELLI, P; BARBOSA, M.T. Como diagnosticar as quatro causas mais comuns na demência de Alzheimer? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, Supl I, p. 7-10, 2002.

CHEN, Z.L; STRICKLAND, S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. **Cell**. v. 91, n. 7, p. 917–925, 1997.

CASPERSEN, C; POWELL, K; CHRISTENSEN, G; Physical activity, exercise and physical fitness: Definitions and distinction for health-related research. **Public Health Reports**, v.100, n. 2, p. 126-131, 1985.

COLCOMBE, S.J; ERICKSON, K.I; RAZ, N; WEBB, A.G; COHEN, N.J; MCAULEY, E. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. **Journal Gerontology: A Biology Science Medical Science**. Urbana, v.58, n.2, p.176-180, 2003.

COPELAND, J.L; ESLIGER, D.W. Accelerometer assessment of physical activity in active, healthy older adults. **Journal Aging Physical Activitie**. v. 1, n, 17, p. 17-30, 2009.

CUMMINGS, J.L; Alzheimer's Disease. **The New Engalnd Journal of Medicine**. v.351, p.56-67, 2004.

DI LUCA, M; COLCIAGHI, F; PASTORINO, L; BORRONI, B; PADOVANI, A; CATTABENI, F. Platelets as a peripheral district were to study pathogenetic mechanisms of Alzheimer disease: the case of amyloid precursor protein. **European Journal of Pharmacology**, Milan, v.405, n. 1-3, p.277–283, 2000.

DAVIES, T.A; LONG, H.J; SGRO, K; RATHBUN, W.H; MCMENAMIN, M.E; SEETOO, K; TIBBLES, H; BILLINGSLEA, A.M; FINE, R.E; FISHMAN, J.B; LEVESQUE, C.A; SMITH, S.J; WELLS, J.M; SIMONS, E.R. Activated Alzheimer disease platelets retain more beta amyloid precursor protein. **Neurobiology of aging**. v.18, n.2, p.147 – 153, 1997.

EGGERMONT, L. A; SWAAB, D.B; LUITEN, P.C; SCHERDER, E. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: More is not necessarily better. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, p. 562–575, 2006.

ENDRES, K.; FAHRENHO, F. Regulation of alpha-secretase ADAM10 expression and activity. **Experimental Brain Research**, Alemanha, v. 217, n. 3-4 , p. 343–352, 2012.

ERICKSON, 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 Kirk. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 1-18, 2009.

EPIS, R.; MARCELLO, E.; GARDONI, F.; VASTAGH, C.; MALINVERNO, M.; BALDUCCI, C.; COLOMBO, A.; BORRONI, B.; VARA, H.; DELL'AGLI, M.; CATTABENI, F.; GIUSTETTO, M.; BORSELLO, T.; FORLONI, G.; PADOVANI,

A.; DI LUCA, M. Blocking ADAM10 synaptic trafficking generates a model of sporadic Alzheimer's disease. **Brain**. Italia, v. 133, n. 11, p. 3323-3335, 2010.

FLEMING, K.C.; ADAMS, A.C.; PETERSEN, R.C. Diagnosis and evaluation of dementia. **Neurology**. USA, v.45, n. 2, p. 211- 218, 1995.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 12, n. 3, p. 189 – 198,1975.

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

FOSTER, P; ROSENBLATT, K.P; KULJIŠ, R.O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Frontiers in Neurology & Dementia**. V. 2, n. 28, p. 1-15, 2011.

FROTA, N.A.F; NITRINI, R; DAMASCENO, B.P; FORLENZA, O; TOSTA, E.D; DA SILVA, A.B; HERRERA, E.J; MAGALDI, R.M. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, supl.1 n. 0, 2011.

GARBER, C. E; B, BLISSMER. American College of Sports Medicine position stand Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy 107 adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v.43, n.7, p.1334, 2011.

HALLAL, P.C; VICTORA, C.G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). **Medicine Science Sports Exercise**, v. 36, n. 3, p. 556-562, 2004.

HAYWARD, R; RUANGTHAI, R; KARNILAW, P; CHICCO, A; STRANGE, R; MCCARTY, H; WESTERLIND, K.C. Attenuation of homocysteineinduced endothelial dysfunction by exercise training. **Pathophysiology**. v. 9, p. 207–214, 2003.

HERNANDEZ, S.S.S; COELHO, F.G.M; GOBBI, S; STELLA, F. Efeito de um programa de atividade física nas funções cognitivas, equilíbrio e riscos de quedas em idosos com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 1 p. 68-74, 2010.

HEBERT, L.E; SCHERR, P.A; BECKETT, L.A; ALBERT, M.S; PILGRIM, D.M; CHOWN M.J; FUNKENSTEIN, H.H; EVANS, D.A. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. **The Journal of the American Medical Association**. v. 273, n.17, p.1354-1359, 1995.

KRAMER, A.F; HAHN, S; COHEN, N.J; BANICH, M.T; MCAULEY, E; HARRISON, C.R. Ageing, fitness and neurocognitive function. **Nature**. v. 400, n. 6743, p. 418-429, 1999.

KOO, E.H. The β -amyloid precursor protein (APP) and Alzheimer's disease: Does the tail wag the dog? **Traffic**. San Diego v.3, n.11, p. 763 – 770, 2002.

LAUTENSCHLAGER, N.T; COX, K.L; FLICKER, L. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. **The Journal of the American Medical Association**. n. 300, p. 1027-1037, 2008.

LI, Q.X; WHYTE, S; TANNER, J.E; EVIN, G; BEYREUTHER, K; MASTERS, C.L. Secretion of Alzheimer's disease A β amyloid peptide by activated human platelets. **Laboratory Investigation**. Parkville, v.78, n.4, p.461 – 469, 1998.

LUZARDO, A.R.; GORINI, M.I.P.C.; SILVA, A.P.S.S. Características de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v.15, n. 4, p. 587-594, 2006.

LARSON, E. B.; BOWEN, J.D.; MCCORMICK, W.C.; TERI, L.; CRANE, P.; KUKULL, W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. **Journal of Medicine & Science in Sports**. Scandinavia, v.16, n.4, p. 294-299, 2006.

LESSMANN, V; BRIGADSKI, T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update. **Neuroscience Research**. v. 65, n. 3, p.316-317, 2009

LOPES, V.P; MAGALHAES, P; BRAGADA, J; VASQUES, C. Actigraph calibration in obese/overweight and type 2 diabetes mellitus middle-aged to old adult patients. **Journal Physical Active Health**; n.6, Suppl 1, p. 133-40, 2009.

LUCATELLI, J.F; BARROS, A.C; MALUF, S.W; DE ANDRADE, F.M. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.36, n.1, 2009.

LOGSDON, R.G; GIBBONS, L.E; MC CURRY, S.M; TERI, L.M. Assessing Quality of life in Older Adults with Cognitive Impairment. **Psychosomatic Medicine**. Seattle, v.64, n.3; p.509-510, 2002.

ILHA, P. M. V.; SILVA, R.C.R.; PETROSKI, E.L. Acelerômetro tri-axial tritrac: um estudo de revisão. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**. Santa Catarina, v. 7, n. 1, p. 75-86, 2005.

MAO, H.F; HSUEH, I.P; TANG, P.F; SHEU, C.F; HSIEH, C.L. Analysis and Comparison of the Psychometric Properties of Three Balance Measures for Stroke Patients. **Stroke**, v. 33, p. 1022-1027, 2002.

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

MANZINE, P.G. **ADAM10 COMO BIOMARCADOR PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2012. 150 fls. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de São Carlos. São Paulo, 2003.

MATSUDO, S.M; ANDRADE, E.L; MATSUDO, V.K; ARAÚJO, T.L; ANDRADE, D.R; FIGUEIRA, A.J; OLIVEIRA, L.C. Perfil do nível de atividade física e a capacidade funcional de mulheres maiores de 50 anos de idade. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Florianópolis, v. 6, n. 1, p. 24-26, 2001.

MATTHEWS, C.E; CHEN, K.Y; FREEDSON, P.S; BUCHOWSKI, M.S; BEECH, B.M; PATE, R.R; TROJANO, R.P. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. **American Journal Epidemiology**. N.167, v. 7, p. 875-881, 2008.

MEBANE-SIMS, I. 2009 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's Association Alzheimer's & Dementia**, v. 5, n. 3, p. 234-270, 2009.

MOUL, J.L; GOLDMAN, B; WARREN, B. Physical activity and cognitive performance in the older population. **Journal Aging Physical Activity**. V.3, p.135-145, 1995.

NITSCH, R.M.; SLACK, B.E.; WURTMAN, R.J.; GROWDON, J.H. Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. **Science**, Cambridge, v. 258, n. 5080, p. 304-307, 1992.

OSNESS, W.H.; ADRIAN, M.; CLARK, B.; HOEGER, W.; RAAB, D.; WISWELL, R. Functional fitness assessment for adults over 60 years: a field based assessment. **The American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance**, p. 1-24, 1990.

NUNAN, J.; SMALL, D.H. Regulation of APP cleavage by K-, L- and Q-secretases. **FEBS Letters**, Austrália, v.483, n. 1, p.6-10, 2000.

PADOVANI, A; BORRONI, B; COLCIAGHI, F; PASTORINO, L; ARCHETTI, S; COTTINI, E; CAIMI, L; CATTABENI, F; DI LUCA, M. Platelet amyloid precursor protein forms in AD: a peripheral tool and a pharmacological target. **Mechanisms of Ageing and Development**. V.122, n.16, p. 1997 – 2004, 2001.

PODSIADLO, D; RICHARDSON, S. “The timed “Up & Go”: a test of basic functional ability for frail elderly persons.” **Journal American Geriatric Society**. XXX, v. 39, n. 2, p.142-148, 1991.

RACCHI, M; GOVONI, S. The pharmacology of amyloid precursor protein processing. **Experimental Gerontology**, Pavia, v. 38, n. 1-2, p.145 – 157, 2003.

REISS, K.; SAFTIG, P. The “a disintegrin and metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: physiological and cellular functions. **Seminars in Cell & Developmental Biology**. Alemanha, v. 20, n. 2, p. 126-37, 2009.

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**, Champaign, v.7, n.2, p.129-181, 1999

ROBERSON, E; MUCKE, L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer’s disease. **Science**. San Francisco, v.314, n.3, p.781–784, 2006

SCHEUNER. D; ECKMAN, C; JENSEN, M; SONG, X; CITRON, M; SUZUKI, N; BIRD, T.D; HARDY, J; HUTTON, M; KUKULL, W; LARSON, E; LEVY-LAHAD, E; VIITANEN, M; PESKIND, E; POORKAJ, P; SCHELLENBERG, G; TANZI, R; WASCO, W; LANNFELT, L; SELKOE, D; YOUNKIN, S. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer’s disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer’s disease. **Nature Medicine**. Cleveland, v.2, n.8, p.864-870, 1996.

SADOCK, B.J; KAPLAN, V.A. Delirium, dementia and amnesic and other cognitive disorders and mental disorders to a general medical condition. **Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins**, n.9, p. 319-379, 2003.

SUH, Y.H ; CHECLER, F. Amyloid Precursor Protein, Presenilins, and α -Synuclein: Molecular Pathogenesis and Pharmacological Applications in Alzheimer's Disease. **Pharmacological Reviews**. V. 58, n, 2, p, 470- 512, 2006.

SKOVRONSKY, D.M; LEE, V.M.Y; PRATICÒ, D. Amyloid precursor protein and amyloid β peptide in human platelet. **The Journal of Biology Chemistry**. Philadelphia, v. 276, n. 20 p. 17036 – 17043, 2001.

SWERDLOW, R.H. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? **Neurobiology of Aging**, v.28, p.1465–80, 2007.

SWARTZ, A.M; STRATH, S.J; BASSETT, D.R. JR; O'BRIEN, W.L; KING, G.A; AINSWORTH, B.E. Estimation of energy expenditure using CSA accelerometers at hip and wrist sites. **Medicine Science Sports Exercise**, n.32, Suppl: (9), p. 450-456, 2000.

TROST, S.G.; OKELY, A.D.; Predictive validity of three actigraph energy expenditure equations for children. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. V. 38, n. 5, p. 380-387, 2006.

TROIANO, R.P; BERRIGAN, D; DODD, K.W; MASSE, L.C; TILERT, T; MCDOWELL, M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. **Medicine Science Sports Exercise**; n. 40, v. 1, p. 181-188, 2008.

VAN WART, H.E.; BIRKEDAL-HANSEN, H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential Applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA, v. 87, n.14, p. 5578-5582, 1990.

VIVAR, C; POTTER, M.C; VAN, PRAAG, H. All About Running: Synaptic Plasticity, Growth Factors and Adult Hippocampal Neurogenesis. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. v.15, p. 189-210, 2013

VOORIPS, L.E; RAVELLI, A.C.J; DONGELMANS, P.C.A; DEURENBERG, P; VAN STAVAREN, W.A. A physical activity questionnaire for the elderly. **Medicine Science Sports Exercise**. V.23, p. 975-979, 1991.

ZIMMERMANN, M.; GARDONI, F.; MARCELLO, F.; COLCIAGH, F.; BORRONI, P.; CATTABENI, F.; DI LUCA, M. Acetylcholinesterase inhibitors increase ADAM10 activity


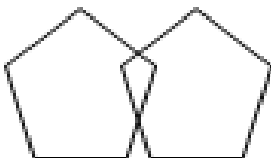
by promoting its trafficking in neuroblastoma cell lines. **Journal of Neurochemistry**, Italia, v. 90, n.6, p. 1489-1499, 2004.

10. ANEXOS


10.1. ANEXO 1.

Questionário de Identificação		
1.	Nome Completo:	_____
2.	Data de Nascimento	____/____/____
3.	Estatura e Peso	Estatura: _____ Peso: _____
4.	Circunferências	Cintura: _____ Quadril: _____ Pescoço: _____
5.	Cor de pele	Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/>
6.	RG	_____
7.	Estado Civil	Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/>
8.	Endereço	_____
9.	Cidade/estado	_____
10.	Telefone	(____) _____ ou (____) _____
11.	Naturalidade	_____
12.	Escolaridade	Nenhum ou primário incompleto <input type="checkbox"/> Até 4ª série (antigo primário) ou ginásial (1º grau) incompleto <input type="checkbox"/> Ginásial (1º grau) completo ou colegial (2º grau) incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/>
13.	Trabalha atualmente?	Sim, _____ Não _____
14.	Realiza algum trabalho voluntário	Sim, _____ Não _____
15.	Dona de casa?	Sim _____ Não _____
16.	Quem mora com o(a) senhora?	_____

10.2. ANEXO

	
LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento UNESP - Rio Claro	
MEEM - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL	
ORIENTAÇÃO:	
• Dia da Semana (1 Ponto)	()
• Dia do mês (1 Ponto)	()
• Mês (1 Ponto)	()
• Ano (1 Ponto)	()
• Hora Aproximada (1 Ponto)	()
• Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto)	()
• Instituição (residência, hospital, clínica) (1 Ponto)	()
• Bairro ou Rua próxima (1 Ponto)	()
• Cidade (1 Ponto)	()
• Estado (1 Ponto)	()
MEMÓRIA IMEDIATA	
• Fale 3 palavras não correlacionadas	()
Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta. Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.	
ATENÇÃO E CÁLCULO	
• (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)	
<input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65	()
(Alternativamente soletrar MUNDO de trás pra frente)	
EVOCAÇÃO	
• Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)	()
LINGUAGEM	
• Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)	()
• Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)	()
• Comando: Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos)	()
• Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)	()
• Escrever uma frase (1 ponto)	()
• Copiar um desenho (1 ponto)	()
	
Total: ____/30	


10.3 ANEXO 3


LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento
UNESP - Rio Claro

CDR - CLINICAL DEMENTIA RATING - ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA

	SAUDÁVEL CDR=5	DEMÊNCIA QUESTONÁVEL CDR=3,5	DEMÊNCIA LEVE CDR = 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR=2	DEMÊNCIA GRAVE CDR=1
MEMÓRIA	Sem perda de memória ou apenas esquecimentos discretos e inconscientes	Esquecimento leve e consciente; lentidão parcial de eventos; "esquecimento benigno"	Perda de memória moderada, mais atenuada para fatos recentes; difícil interferir no dia a dia	Perda de memória grave apenas material muito aprendido e recente; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
ATENÇÃO	Plenamente Orientado	Plenamente Orientado	Difícil manter moderação em relação de tempo; orientação no espaço ruim, mas pode ter desempenho geográfico em outros locais	Geralmente Desorientado	Orientação pessoal apenas
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia; juízo crítico bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimento na resolução de problemas; semelhanças e diferenças	Dificuldade moderada a solucionar problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mau	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças; juízo social geralmente comprometido	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, refeições, viagens e grupos sociais	Leve dificuldade nas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nas atividades, embora possa desempenhar algumas tarefas rotineiras e atividades simples	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece doente para ser levado para atividades fora de casa
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais variados	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados	Comprometimento nos mais essenciais em casa, abandono das tarefas mais críticas; proximidade e interesse nos compromissos de caráter esporádicos	Só realiza as tarefas mais simples, interesses muito limitados e pouco variados	Sem qualquer atividade significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita de assistência ocasional	Requer assistência no vestir e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente Inconsciente.

10.4. ANEXO 4

 LAFE - Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento UNESP – Rio Claro	
QBMI - QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSOS	
TRABALHOS DOMÉSTICOS	
<p>O Sr(a) realiza algum trabalho doméstico leve? (tirar o pó, lavar louça, consertar roupas, etc.).</p> <p>0- Nunca (ou menos de uma vez por mês) 1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante) 2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro) 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)</p>	<p>Se o Sr/Sra. vai a algum lugar em sua cidade, qual o tipo de transporte usado?</p> <p>0- Nunca sai 1- Carro 2- Transporte público 3- Bicicleta 4- Caminho</p>
<p>O Sr(a) faz algum trabalho doméstico pesado? (lavar pisos e janelas, carregar sacos de lixo, etc.).</p> <p>0- Nunca (ou menos de uma vez por mês) 1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante) 2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro) 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)</p>	<p>Quantas vezes a Sra./Sr. sai para fazer compras?</p> <p>0- Nunca ou menos de uma vez por semana 1- Uma vez por semana 2- Duas a quatro vezes por semana 3- Todos os dias</p>
<p>Para quantas pessoas o Sr(a) realiza trabalhos domésticos, incluindo a Sra. mesma? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca nas questões 1 e 2). _____</p>	<p>Se a Sra./Sr sai para fazer compras, qual o tipo de transporte usado?</p> <p>0- Nunca sai 1- Carro 2- Transporte público 3- Bicicleta 4- Caminho</p>
<p>Quantos cômodos o Sr(a) limpa, incluindo cozinha, quarto, garagem, porão, banheiro, sótão, etc.?</p> <p>0- Nunca realiza serviços domésticos 1- Um a seis cômodos 2- Sete a nove cômodos 3- Dez ou mais cômodos</p>	<p>ATIVIDADES ESPORTIVAS</p> <p>Atividade _____ Intensidade _____ Horas por semana _____ Períodos por ano _____</p>
<p>Se limpa cômodos, em quantos andares? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca na questão 4). _____</p>	<p>ATIVIDADES DE TEMPO LIVRE</p> <p>Atividade _____ Intensidade _____ Horas por semana _____ Períodos por ano _____</p>
<p>O Sr(a) cozinha ou ajuda no preparo?</p> <p>0- Nunca 1- Às vezes (uma ou duas vezes por semana) 2- Frequentemente (três a cinco vezes por semana) 3- Sempre (mais que cinco vezes)</p>	
<p>Quantos lances de escada o Sr(a) sobe por dia? (um lance de escada equivale a dez degraus)</p> <p>0- Nunca subo escadas 1- Um a cinco lances 2- Seis a dez lances 3- Mais de dez lance</p>	

10.5. ANEXO 5

ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO (GDS 30)

1	Você está satisfeito com sua vida?	SIM	<u>NÃO</u>
2	Abandonou muitos de seus interesses e atividades?	<u>SIM</u>	NÃO
3	Sente que sua vida está vazia?	<u>SIM</u>	NÃO
4	Sente-se frequentemente aborrecido?	<u>SIM</u>	NÃO
5	Você tem muita fé no futuro?	SIM	<u>NÃO</u>
6	Tem pensamentos negativos?	<u>SIM</u>	NÃO
7	Na maioria do tempo está de bom humor?	SIM	<u>NÃO</u>
8	Tem medo que algo mal vá lhe acontecer?	<u>SIM</u>	NÃO
9	Sente-se feliz na maioria do tempo?	SIM	<u>NÃO</u>
10	Sente-se frequentemente desamparado adoentado?	<u>SIM</u>	NÃO
11	Sente-se frequentemente intranquilo?	<u>SIM</u>	NÃO
12	Prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas novas?	<u>SIM</u>	NÃO
13	Preocupa-se muito com o futuro?	<u>SIM</u>	NÃO
14	Acha que tem mais problemas de memória que os outros?	<u>SIM</u>	NÃO
15	Acha bom estar vivo?	SIM	<u>NÃO</u>
16	Fica frequentemente triste?	<u>SIM</u>	NÃO
17	Sente-se útil?	SIM	<u>NÃO</u>
18	Preocupa-se muito com o passado?	<u>SIM</u>	NÃO
19	Acha a vida muito interessante?	SIM	<u>NÃO</u>
20	Para você é difícil começar novos projetos?	<u>SIM</u>	NÃO
21	Sente-se cheio de energia?	SIM	<u>NÃO</u>
22	Sente-se sem esperança?	<u>SIM</u>	NÃO
23	Acha que os outros tem mais sorte que você?	<u>SIM</u>	NÃO
24	Preocupa-se com coisas sem importância?	<u>SIM</u>	NÃO
25	Sente frequentemente vontade de chorar?	<u>SIM</u>	NÃO
26	É difícil para você concentrar-se?	<u>SIM</u>	NÃO
27	Sente-se bem ao despertar?	SIM	<u>NÃO</u>
28	Prefere evitar reuniões sociais?	<u>SIM</u>	NÃO
29	É fácil para você tomar decisões?	SIM	<u>NÃO</u>
30	O seu raciocínio está tão claro quanto antigamente?	SIM	<u>NÃO</u>

 ESCORE ____/30

11 APÊNDICE

11.1.APÊNDICE 1

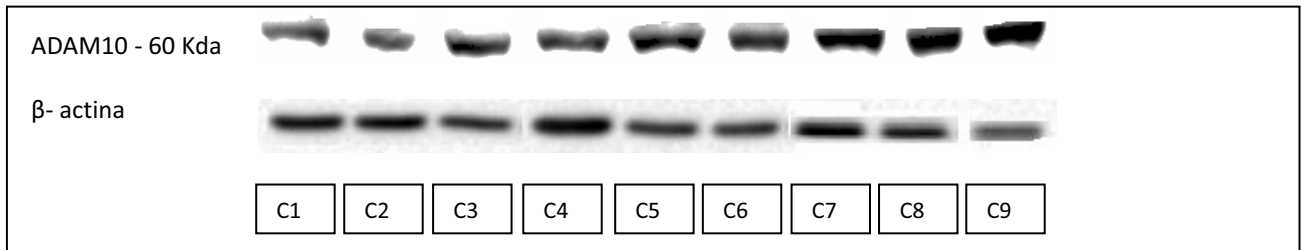


Figura 6. As plaquetas dos sujeitos pertencentes ao Grupo Controle (C); imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.

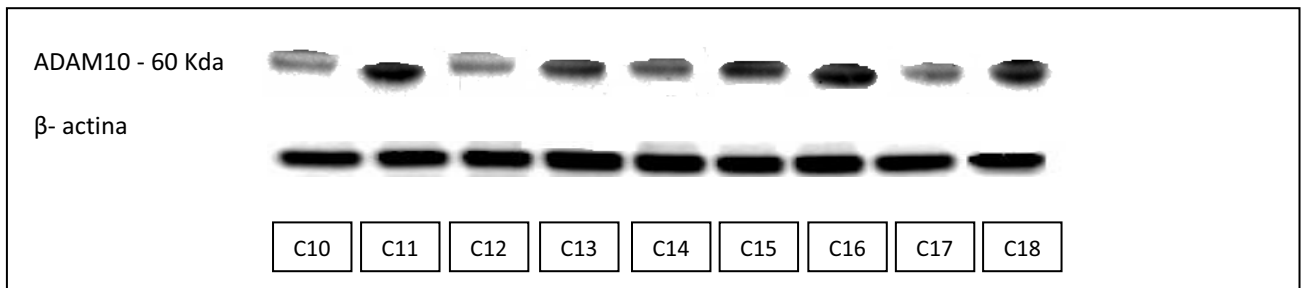


Figura 7. As plaquetas dos sujeitos pertencentes ao Grupo Controle (C) e dos sujeitos com DA, classificados como CDR1; imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.

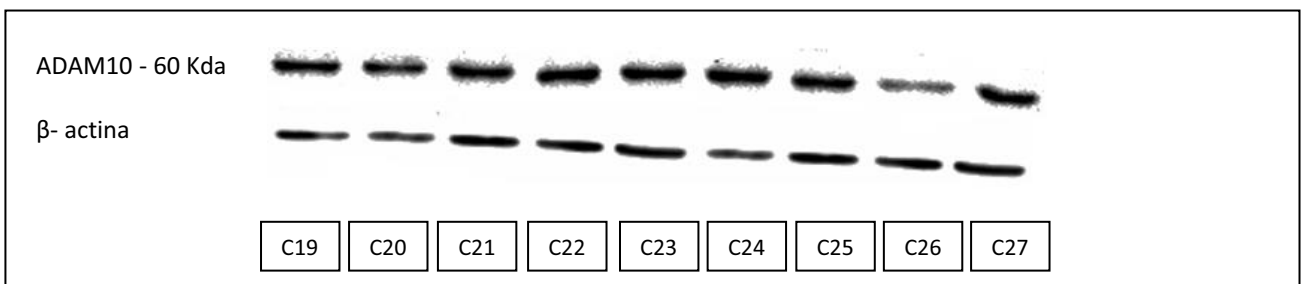


Figura 8. As plaquetas dos sujeitos pertencentes ao Grupo Controle (C); imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.

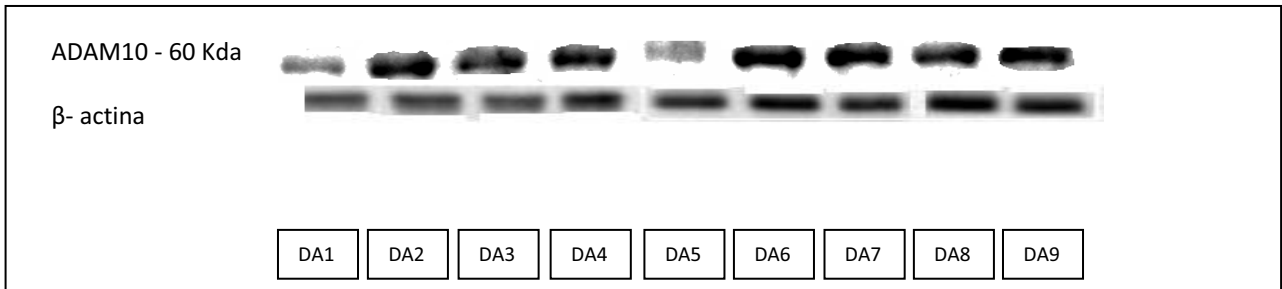


Figura 9. As plaquetas dos sujeitos com Alzheimer que apresentam CDR1(DA); imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta - actina estão apresentadas nesta figura.

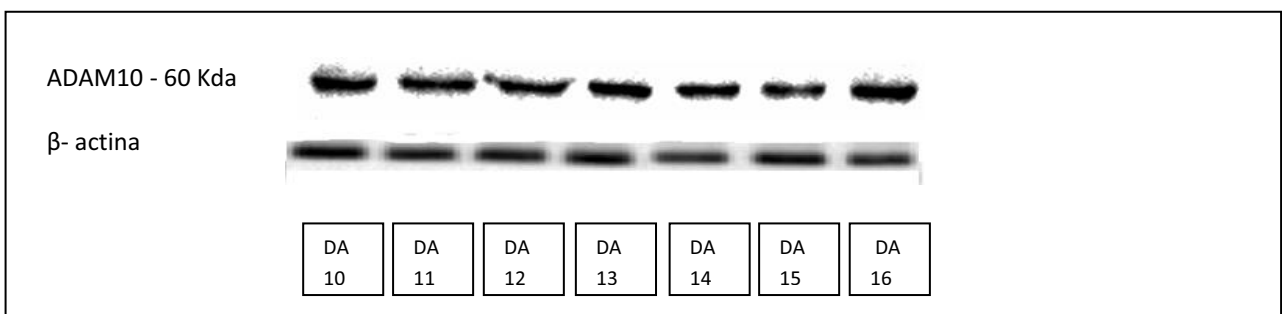


Figura 10. As plaquetas dos sujeitos com Alzheimer que apresentam CDR1(DA); imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.

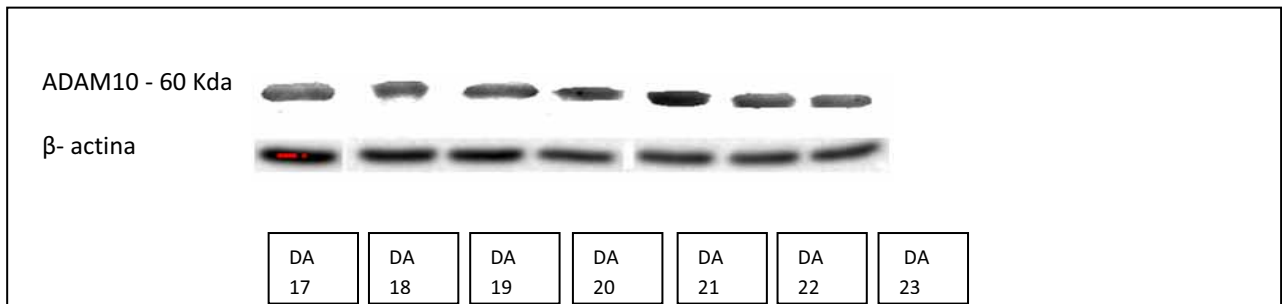


Figura 11. As plaquetas dos sujeitos com Alzheimer sendo os 4 primeiros CDR1 e o restante CDR2; imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.

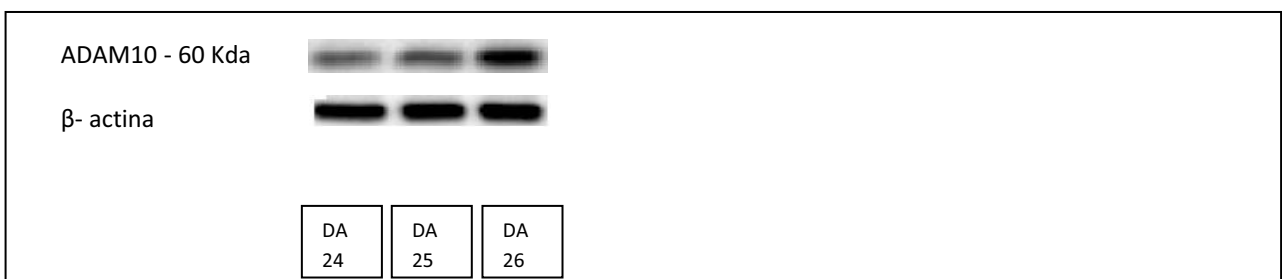


Figura 12. As plaquetas dos sujeitos com DA, classificados como CDR2; imagem das bandas específicas para a banda da ADAM10 e beta -actina estão apresentadas nesta figura.