



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

**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DO FATOR
NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, VARIÁVEIS METABÓLICAS E
FUNÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS COM A DOENÇA DE ALZHEIMER**

FLÁVIA GOMES DE MELO COELHO
Orientadora: RUTH FERREIRA SANTOS - GALDURÓZ

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

Rio Claro
Março - 2014



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DO FATOR
NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, VARIÁVEIS METABÓLICAS E
FUNÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS COM A DOENÇA DE ALZHEIMER**

FLÁVIA GOMES DE MELO COELHO
Orientadora: RUTH FERREIRA SANTOS - GALDURÓZ

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

Dedico este trabalho ao meu marido Fernando, grande incentivador para a
realização do doutorado.
E a todos os idosos que conheci, convivi e aprendi durante toda a minha vida
acadêmica, profissional e pessoal...

AGRADECIMENTOS

A DEUS, que diariamente me concede força, proteção, sabedoria, discernimento e coragem para vencer todas as dificuldades;

Ao meu marido Fernando, por estar ao meu lado em todos os momentos. Sei que não é fácil aguentar alguém nesta fase, neh...mas você conseguiu superar as minhas angústias, o meu humor e o meu medo e me ajudou muito durante todo o doutorado. Obrigada meu amor, pelo apoio, pelos conselhos, pelo carinho, pelas palavras amigas, pela paciência, obrigada por seu amor e por ser este grande companheiro de vida! Sem você não conseguiria alcançar mais esta vitória! MUITO OBRIGADA. AMO VOCÊ!!!

A minha família, meus pais, Sebastião e Marise e a minha irmã Ana Paula pelo amor incentivo, compreensão e orações em todos esses anos. Mesmo a distância, sempre senti o amor, a preocupação e a força de vocês... Com vocês aprendi exemplos de honestidade, simplicidade e perseverança e que com certeza me fortaleceram durante todo este caminho percorrido. Amo Muito Vocês!

A minha orientadora e amiga, Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, pela oportunidade, por todos os ensinamentos ao longo destes anos de convivência, pela amizade que construímos... A confiança em mim depositada não teria como expressar em palavras. Obrigada pelo apoio profissional e principalmente pelo apoio na vida pessoal.

Ao amigo Prof. Dr. Sebastião Gobbi, que me acolheu e abriu as portas para a pesquisa, o ensino e a extensão, agradeço todas as experiências que tive dentro do LAFE e pelo aprendizado que adquiri para a vida. Agradeço a oportunidade e a confiança que sempre teve em meu trabalho e especialmente obrigada pela amizade, apoio, conversas, risadas e os puxões de orelha, tudo isso contribuiu para a formação de todos nós lafeanos.

As grandes amigas e irmãs Thays e Angélica, pela grande amizade desenvolvida ao longo destes anos, pelo companheirismo em todos os momentos difíceis e alegres, pelas orações, respeito, apoio, carinho, conversas, conselhos, enfim... foi muito bom estar ao lado de vocês, foi muito gratificante trabalhar com vocês...pessoas dedicadas, competentes e mais que especiais. Juntas fizemos acontecer...passamos momentos difíceis, no entanto uma agarrou na mão da outra e se apoiou ...confiantes de que tudo iria dar certo e sempre com um sorriso que fazia tudo ser mais simples...Aprendi muita coisa com vocês e vou levar isso por toda a vida! Só tenho a dizer a vocês "MUITO OBRIGADA"...sem vocês não conseguiria realizar este trabalho!...Amo vocês!

A Prof. Dra. Geni de Araújo Costa, grande incentivadora do trabalho com idosos, obrigada por me mostrar o caminho a ser seguido e por acreditar em mim!

As irmãs Carlinha e Danilla, obrigada por todo carinho, preocupação e apoio. Com certeza, a amizade de vocês foi essencial para a condução deste trabalho!

Ao André Rueda, Franciel, Rodrigo Dalia, Carlinha, Marcelo Garuffi e Grazi muitíssimo obrigada pela ajuda dedicada ao meu estudo!

Aos amigos do Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE), obrigada pela colaboração, pela excelente convivência e pela troca de experiências que com certeza enriqueceram e facilitaram o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também as todas as irmãs da UNESP e da UFABC pelo apoio e carinho!

Ao Laboratório de Neuroquímica e Farmacologia Comportamental do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP), Profa. Dra. Rosana Camarini; ao Laboratório de Fisiologia Experimental, Profa. Dra. Eliete e Clarice, ao Núcleo de Atividade Física, Esporte e Saúde (NAFES), Prof. Dr. Eduardo Kokubun e integrantes, por conceder espaço e instrumentos para que eu pudesse realizar este trabalho.

Aos pacientes, familiares e cuidadores por se disponibilizarem a participar do estudo. Obrigada pelo carinho e confiança ao longo de todo este trabalho.

As Profas. Dras. Andrea Deslandes e Márcia Cominetti, que gentilmente aceitaram compartilhar seus conhecimentos, obrigada pelas valiosas contribuições e sugestões!

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido a este estudo.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho”
(Dalai Lama)

RESUMO

Idosos com doença de Alzheimer (DA) apresentam baixa expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no tecido cerebral. Esta redução pode estar associada ao aumento do colesterol e da resistência à insulina, contribuindo para a progressão do declínio cognitivo. Estudos recentes apontam que o exercício físico é efetivo para elevar as concentrações de BDNF em idosos saudáveis, no entanto, não existem estudos que verificaram o efeito do exercício físico nos níveis de BDNF em idosos com DA. O presente estudo foi dividido em duas partes. Estudo 1, teve como objetivo avaliar os níveis de BDNF, as variáveis metabólicas e as funções cognitivas de idosos preservados cognitivamente e de idosos com DA (parte 1); e comparar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio nos níveis de BDNF nestes dois grupos (parte 2). Participaram do estudo 1, parte 1, 75 idosos, sendo 40 idosos preservados cognitivamente e 35 idosos com DA no estágio leve. Os idosos foram submetidos ao seguinte protocolo de avaliação: Mini-Exame do Estado Mental, Bateria de Avaliação Frontal, Teste do Desenho do Relógio, Teste de Fluência Verbal, Teste Procurar Símbolos, Escala de Depressão Geriátrica e coleta sanguínea para obtenção dos níveis plasmáticos de BDNF e das variáveis metabólicas (colesterol, triglicérides, insulina e glicemia). A ANOVA One-Way apontou que idosos com DA apresentaram menores níveis plasmáticos do BDNF comparados aos idosos preservados cognitivamente e o teste de U-Mann Whitney mostrou que os idosos com DA apresentaram menores valores da fração HDL. Foram encontradas correlações significativas entre os níveis de BDNF e as concentrações de HDL e entre os níveis de BDNF e o Mini-Exame do Estado Mental. Na parte 2, participaram do estudo 21 idosos com DA e 18 idosos preservados cognitivamente. Neste estudo foram realizadas todas as avaliações da parte 1 com inclusão do teste incremental e análise do lactato, VO₂, inclinação na esteira e tempo de permanência na esteira. A ANOVA two way apontou que o exercício aeróbio agudo aumentou os níveis de BDNF em idosos com DA leve e em idosos preservados cognitivamente e foi encontrada correlação significativa entre o nível de atividade física e as concentrações de BDNF. O estudo 2 teve como objetivo analisar os níveis de BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas após doze semanas de treinamento aeróbio. Participaram deste estudo 29 idosos com DA que foram divididos em dois grupos: Grupo Treinamento (GT), constituído por 16 idosos que foram submetidos a ao treinamento aeróbio moderado na esteira três vezes por semana, durante doze semanas e o Grupo Controle (GC), por 13 idosos que não participaram de qualquer atividade física sistematizada. As avaliações seguiu o protocolo do Estudo 1 (parte 1 e parte 2). O GT aumentou os níveis plasmáticos de BDNF e reduziram os níveis do colesterol LDL quando comparados ao GC. O treinamento aeróbio também foi efetivo para manter as funções cognitivas e melhorar a capacidade aeróbia dos idosos com DA. Não foram encontradas associações significativas entre os níveis plasmáticos do BDNF e as variáveis metabólicas e cognitivas nos momentos inicial e final.

Palavras chave: Treinamento Aeróbio, Doença de Alzheimer, BDNF, Variáveis Metabólicas, Funções Cognitivas.

ABSTRACT

The Alzheimer's disease (AD) patients have low expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain tissue. This reduction may be associated with increased cholesterol and insulin resistance, contributing to the progression of cognitive decline. Recent studies suggest that the physical exercise is effective for increasing BDNF concentrations in healthy older adults. However, there are no studies analyzing the effect of exercise on levels BDNF in AD. The study was divided into two parts. Study 1 aimed to evaluate the BDNF plasma levels, metabolic variables and cognitive functions of healthy older adults and AD patients (part 1) and to compare the effect of a session of aerobic exercise on BDNF levels in these two groups (part 2). Participated in the study 1, part 1, 75 older adults, 40 healthy older adults and 35 mild AD patients. The older adults were subjected to the following assessment tools: Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Clock Drawing Test, Verbal Fluency Test, Test Search Symbols, Geriatric Depression Scale and blood collection to obtain BDNF plasma levels, metabolic variables (cholesterol, triglycerides, insulin and glucose). The One-Way ANOVA showed that AD patients had lower BDNF plasma levels compared to healthy older adults and the Mann Whitney U-test showed that AD patients had lower levels of HDL. Significant correlations between BDNF levels and HDL and between BDNF levels and Mini-Mental State Examination were found. In part 2, participated 21 AD patients and 18 healthy older adults. In this study were made all assessment tools of part 1 with inclusion of the incremental test, analysis of lactate levels, VO₂, treadmill grade and treadmill time. The two-way ANOVA showed that acute aerobic exercise increased BDNF levels in AD patients and healthy older adults and significant correlation was found between the level of physical activity and BDNF concentrations. Study 2 aimed to analyze the BDNF levels, metabolic variables and cognitive functions after the aerobic training. Participated in this study 29 AD patients were divided into two groups: Group Training (GT), consisting of 16 AD patients who underwent a moderate aerobic training on the treadmill, three times a week for twelve weeks and the Control Group (CG) 13 AD patients who did not participate of systematic physical activity. The assessment tools followed the protocol of study 1 (part 1 and part 2). The GT increased plasma BDNF levels and reduced levels of LDL cholesterol when compared to the CG. The aerobic training was also effective for maintaining cognitive function and improves aerobic capacity of AD patients. No significant associations between BDNF plasma levels and metabolic and cognitive variables in the initial and final moments.

Keywords: Aerobic Training, Alzheimer's disease, BDNF, Metabolic Variables, Cognitive Functions.

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Estudo 1: Exploratório.....	15
2.2. Estudo 2: Experimental.....	15
3. HIPOTHESES	16
3.1. Parte 1: Estudo Exploratório.....	16
3.2. Parte 2: Estudo experimental.....	16
4. REVISÃO LITERATURA.....	17
3.1. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)	17
3.2. Doença de Alzheimer e o BDNF.....	19
3.3. Doença de Alzheimer e Alterações Metabólicas	20
3.4. Exercício Físico e os Mecanismos Neurobiológicos.....	22
3.4.1. Exercício Físico e BDNF.....	23
3.4.2. Exercício Físico e Alterações Metabólicas.....	25
3.5. Exercício Físico e Funções Cognitivas.....	26
5. SUJEITOS E MÉTODOS – ESTUDO 1.....	28
5.1. Delineamento da Pesquisa.....	28
5.2. Sujeitos.....	28
5.3. Aspectos Éticos.....	32
5.4. Procedimentos Metodológicos	32
5.5. Protocolo de Avaliação.....	33
5.5.1. Dados Gerais.....	33
5.5.2. Avaliação clínica.....	33

5.5.3. Avaliação do BDNF.....	34
5.5.4. Avaliação Metabólica.....	35
5.5.5. Avaliação da Composição Corporal.....	35
5.5.6. Avaliação cognitiva.....	35
5.5.7. Avaliação dos sintomas depressivos.....	37
5.5.8. Avaliação do Nível de Atividade Física.....	38
5.5.9. Avaliação da capacidade aeróbia.....	38
6. SUJEITOS E MÉTODOS – ESTUDO 2.....	41
6.1. Delineamento da Pesquisa.....	41
6.2. Sujeitos.....	41
6.3. Aspectos Éticos.....	42
6.4. Procedimentos Metodológicos	43
6.5. Protocolo de Avaliação.....	43
6.6. Protocolo de Treinamento.....	43
7. RESULTADOS.....	46
7.1. Artigo 1.....	47
7.2. Artigo 2.....	65
7.3. Artigo 3.....	66
8. CONCLUSÕES.....	91
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	102
ANEXO 2. Escore Clínico de Demência.....	103
ANEXO 3 - Mini- Exame do Estado Mental.....	104
ANEXO 4. Bateria de Avaliação Frontal.....	105
ANEXO 5: Ficha utilizada para a coleta do Teste do Desenho do Relógio.....	106

ANEXO 6. Subteste: Procurar Símbolos.....	107
ANEXO 7. Escala Geriátrica de Depressão.....	108
ANEXO 8. Questionário Baecke Modificado Para Idosos.....	109
APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	112
APÊNDICE 2. Anamnese Estruturada.....	115
APÊNDICE 3. Ficha de alimentação.....	118
APÊNDICE 4. Ficha para Coleta Semanal.....	120
APÊNDICE 5. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos.....	121
(anterior à coleta sanguínea para análise das variáveis metabólicas)	
APÊNDICE 6. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos.....	122
(anterior ao teste incremental e coleta sanguínea para análise do BDNF)	
APÊNDICE 7. Ficha para coleta do teste incremental.....	123
APÊNDICE 8. Instruções para a Coleta Sanguínea.....	124
APÊNDICE 9: Psicofármacos e dosagens.....	125
APÊNDICE 10: Mudanças ao longo de 12 semanas.....	129
(dados referentes a ficha de coleta semanal)	
APÊNDICE 11: Artigo 2.....	131

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa, que acomete diferentes áreas do funcionamento humano, tais como, cognitiva, social, física, comportamental, funcional e metabólica (VITAL et al. 2013). A DA é a forma mais comum de demência entre os idosos e a Alzheimer's Disease International (ADI) estimou em 2009 que cerca de 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo apresentariam demência no ano de 2010. E prevê que este número quase duplique a cada 20 anos, atingindo os 65,7 milhões em 2030 e os 115,4 milhões em 2050 de idosos.

Reconhece-se que, as alterações cognitivas ocorrem devido à morte dos neurônios, que são resultantes de múltiplas alterações celulares, tais como: 1) a liberação do peptídeo β -amilóide ($A\beta$) que aumenta a produção das espécies reativas de oxigênio e promove a disfunção mitocondrial do neurônio, resultando em danos das sinapses além de favorecer a neuroinflamação e a neurotoxicidade, os quais podem iniciar a cascata patogênica, levando a apoptose e a deterioração dos sistemas de neurotransmissores (DEVI et al., 2006); 2) hiperfosforilação da proteína *tau*, que leva à formação de emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios (BRAAK; BRAAK, 1996); 3) redução da função colinérgica (AULD et al., 2002); e 4) perturbação na plasticidade neuronal (MESULAM, 1999). Estes processos iniciam-se na região transentorrinal do cérebro, como hipocampo e córtex entorrinal, e em seguida avança para outras áreas corticais e nos conjuntos específicos de núcleos subcorticais (BRAAK et al., 1999).

Recentemente, estudos apontam a redução de neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF) na patogênese da DA. O BDNF é uma proteína e exerce uma função fundamental na neurobiologia, pois, interfere de forma positiva na neuroplasticidade cerebral, em particular, na sobrevivência, diferenciação e crescimento dos neurônios (MATTSON et al., 2004; NEEPER et al., 1995). Os estudos demonstram que pacientes com DA apresentam decréscimo nos níveis de BDNF, o que contribui para o declínio das funções cognitivas (LASKE et al., 2006; PENG et al., 2005).

Além das alterações relatadas acima, nos últimos anos vem sendo explorado os aspectos metabólicos na DA, como a redução da atividade da lecitina acil transferase (enzima responsável por catalisar os ésteres de colesterol), o que leva a um aumento

do colesterol nestes pacientes. (KNEBL *et al.*, 1994). Além disso, outra alteração metabólica que ocorre na DA é a resistência à insulina. Pacientes com DA apresentam glicemia de jejum alterada (FINCH; COHEN, 1997) e são mais vulneráveis ao diabetes tipo II (JANSON *et al.*, 2004).

Assim, alterações celulares e metabólicas contribuem para o declínio cognitivo na DA. Dentre os domínios cognitivos destaca-se o comprometimento das funções executivas e da atenção (ÁVILLA; MIOTTO, 2002) como resultado do acometimento do lobo frontal. As funções executivas referem-se a uma variedade de habilidades cognitivas que são vitais para autonomia do ser humano, como, planejamento, organização, criação de estratégias, abstração, autocontrole e flexibilidade do pensamento (ROYALL *et al.*, 2002; YAARI; BLOOM, 2007). A atenção é uma função cognitiva dinâmica fundamental para o processamento de outros domínios cognitivos (PERRY; HODGES, 1999).

Atualmente os estudos apontam que o exercício físico é capaz de induzir uma cascata de processos moleculares e celulares que favorecem as funções cognitivas tanto em idosos neurologicamente saudáveis, como em idosos com doenças neurodegenerativas (DESLANDES *et al.*, 2009; LISTA E SORRENTINO, 2009). O exercício aeróbio tem sido investigado em seres humanos e demonstrado ser mais efetivo para elevar as concentrações de BDNF quando comparado ao exercício resistido (KNAEPEN *et al.*, 2010). O BDNF é alterado após o exercício físico aeróbio em pessoas idosas (COELHO *et al.*, 2013). Erickson *et al.* (2011) em um estudo randomizado e controlado encontraram aumento nos níveis de BDNF em idosos que participaram de um treinamento aeróbio na esteira ergométrica. Além disso, o exercício físico aeróbio é efetivo no aumento das concentrações de BDNF em pessoas com doenças neurodegenerativas. (SCHULZ *et al.*, 2004; LASKE *et al.* 2010),

O BDNF parece não exercer função somente no sistema nervoso central. Estudos em animais demonstraram também a capacidade endócrina e metabólica do BDNF na periferia, como o aumento da sensibilidade à insulina e consequente redução dos níveis de glicose no sangue e aumento da oxidação lipídica no músculo esquelético (KNAEPEN *et al.*, 2010).

Dentro deste contexto, constata-se que o BDNF melhora a saúde neural por meio de mecanismos diretos como a neuroplasticidade cerebral e mecanismos indiretos como a melhora no perfil metabólico. Tais mecanismos podem contribuir para uma melhora da função cognitiva.

Na literatura, os efeitos do exercício físico nos níveis de BDNF restringem-se a trabalhos com modelos experimentais e idosos sem DA, assim o presente trabalho trará novas e importantes contribuições para área de conhecimento relacionada a intervenções não-farmacológicas em idosos com DA. E até o momento, não foram encontrados estudos que analisassem o efeito do exercício físico nas concentrações de BDNF e suas relações com variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com a doença de Alzheimer. Dessa forma, torna-se necessário verificar se existe associação entre níveis de BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas e se o exercício físico aeróbio atua de maneira benéfica em ambas as variáveis.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram agrupados de acordo com os dois tipos de estudos, designados como Estudo 1 e Estudo 2.

2.1. Estudo 1: Exploratório

Objetivos:

1. Analisar os níveis de BDNF, as variáveis metabólicas e as funções cognitivas de idosos preservados cognitivamente e de idosos com a doença de Alzheimer (parte 1).
2. Comparar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio (agudo) nos níveis de BDNF em idosos preservados cognitivamente e em idosos com a doença de Alzheimer (parte 2).

2.2. Estudo 2: Experimental

Objetivos:

1. Analisar os níveis plasmáticos do BDNF, as variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) e as funções cognitivas (funções executivas e atenção) após três meses de um programa de treinamento aeróbio em idosos com a doença de Alzheimer.
2. Verificar possíveis relações entre níveis plasmáticos do BDNF, variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) e funções cognitivas (atenção e funções executivas) após três meses de um programa de treinamento aeróbio. E ainda, verificar se os níveis de BDNF predizem as funções cognitivas e variáveis metabólicas em idosos com DA.

3. HIPOTESES

3.1 Estudo 1: Exploratório

- a) Idosos com a doença de Alzheimer apresentam menores níveis plasmáticos do BDNF e alterações nas variáveis metabólicas quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. Os baixos níveis de BDNF podem predizer as alterações cognitivas e metabólicas nos idosos com DA (parte 1);
- b) Uma sessão aguda de exercício aeróbio aumenta os níveis plasmáticos do BDNF nos idosos com a doença de Alzheimer e nos idosos preservados cognitivamente (parte 2).

3.2. Estudo 2: Experimental

- a) O treinamento aeróbio aumenta os níveis plasmáticos do BDNF, melhora as variáveis metabólicas e as funções cognitivas nos idosos com a doença de Alzheimer;
- b) Há associação entre níveis plasmáticos do BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas após doze semanas de um programa de treinamento aeróbio.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Brain Derived Neurotrophic Factor

O BDNF é uma proteína, membro da família das neurotrofinas, produzido principalmente pelas células da glia e pelos núcleos neuronais (SHIMIZU et al., 2003). Inicialmente é sintetizado como um precursor, o pro-BDNF, o qual é clivado para gerar o BDNF maduro (YANG et al., 2009).

O BDNF tem uma função essencial na neurobiologia, pois, promove a plasticidade sináptica, o crescimento axonal, a remodelação dendrítica e ainda a sobrevivência de vários neurônios do sistema nervoso central (SNC), incluindo hipocampus e corticais (LINDHOLM et al., 1996).

A ação do BDNF ocorre através da ligação deste aos receptores denominados tirosina quinase - Trk-B (tropomyosin-related kinase), promovendo uma cascata de sinalizadores intracelulares (REICHARDT, 2006). Após a ligação do BDNF ao Trk-B, este receptor fosforila resíduos de tirosina no domínio cinase (intracelular) em seguida autofosforila vários resíduos específicos de tirosina, como o sítio Y515-Shc e o sítio Y816-PLC, o primeiro cria um local de ligação para a proteína Shc e o segundo para proteína PLC γ . A Shc ativa as seguintes vias de sinalização: 1) Quinase de proteína ativada por mitógeno (MAPK - mitogen-activated protein kinase) e 2) Fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K – fosfatidilinositol - 3 - Kinase) que causam respectivamente, a neurogênese e a sobrevivência dos neurônios; e a PLC γ ativa a via PLC (phospholipase C), no qual promove a sinaptogênese (figura 1).

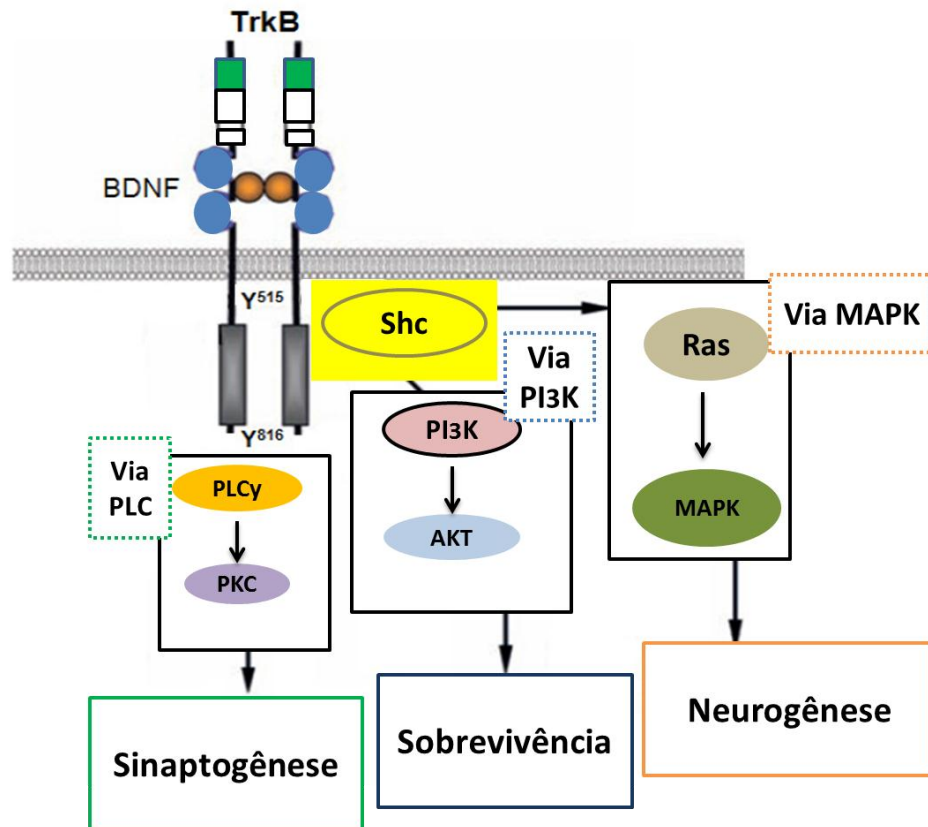


Figura 1. Vias de sinalização mediadas pelo receptor TrkB. (adaptado de Santos, 2009; Arévalo e Wu, 2006; Blum e Konnerth, 2005).

O cérebro contribui para quase 75% da circulação de BDNF, o que sugere que ele é o principal contribuinte para a circulação de BDNF em indivíduos saudáveis (RASMUSSEN et al., 2009). No cérebro do rato adulto o mRNA BDNF é expresso no hipocampo, no córtex cerebral, no hipotálamo e nos núcleos do tronco cerebral (KATOH-SEMBA et al., 1997). O trkB mRNA também são encontrados nestas regiões (FRYER et al., 1996). Um quarto da circulação de BDNF parece resultar de uma fonte periférica, sendo encontrado em plaquetas (YAMAMOTO; GURNEY, 1990), em células musculares (MATTHEWS et al., 2009) e em células endoteliais (NAKAHASHI et al., 2000).

O BDNF atua como um modulador da neuroplasticidade em processos cognitivos. Laske et al (2006) encontram associação entre desempenho cognitivo (Mini-Exame do Estado Mental) e níveis de BDNF em idosos com DA. Nesse sentido, Komulainen et al. (2009) demonstraram que a diminuição dos níveis plasmáticos de BDNF foram associados com o pior desempenho nas funções cognitivas globais e na memória em idosos e apontam que a redução dos níveis BDNF pode ser considerado

um biomarcador do comprometimento cognitivo em idosas sem demência.

O BDNF é o principal regulador da transmissão sináptica e da plasticidade sináptica em várias regiões do SNC. Este papel exclusivo dentro da família das neurotrofinas se deve a distribuição generalizada de BDNF e do seu receptor TrkB nas sinapses. A versatilidade do BDNF é enfatizada pela sua contribuição em várias respostas adaptativas neuronais incluindo a potenciação de longa duração (LTP). O LTP é um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica, o qual promove alterações metabólicas e o crescimento das células neuronais (BRAMHAM; MESSAOUDI, 2005).

O BDNF não só desempenha um papel na neurobiologia, mas também apresenta uma capacidade metabotrófica e neuroendócrina na periferia, tais como: 1) aumenta a oxidação de glicose, 2) reduz os níveis de glicose no sangue (NAKAGAWA et al. 2002), 3) aumenta a sensibilidade à insulina (YAMANAKA et al., 2008) e 4) atua como um mediador do metabolismo energético periférico; o BDNF participa de processos metabólicos, como a oxidação de lipídeos no músculo esquelético através da ativação da AMPK (adenosina-monofosfato de proteína quinase) (VAYNMAN et al., 2006).

Tonra (1999) em um estudo realizado com ratos apontou que os níveis reduzidos de BDNF podem resultar em obesidade e hiperglicemia. E quando é realizada a administração periférica de BDNF ocorre melhora os níveis de glicose no sangue e reduz o peso corporal em ratos diabéticos e obesos. O BDNF também melhora o metabolismo lipídico em ratos diabéticos (TSUCHIDA et al., 2002).

Tem sido relatado que o BDNF acelera a ativação da insulina, por meio da sinalização da PI3K nos tecidos periféricos como no músculo esquelético e no fígado (TSUCHIDA et al., 2001).

Como o BDNF tem funções importantes no SNC e na periferia, vários estudos vêm demonstrando que as concentrações periféricas de BDNF estão reduzidas em diversas doenças metabólicas e neurodegenerativas, tais como, a obesidade, o diabetes tipo 2, a depressão, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e o comprometimento cognitivo leve (CCL) (PEDERSEN et al., 2009).

4.2. Doença de Alzheimer e o BDNF

Evidências sugerem que a diminuição nos níveis de BDNF pode estar associada à patogênese da DA (FUMAGALLI et al., 2006). Connor et al. (1997) apontam que

pacientes com DA apresentam baixa expressão do BDNF mRNA no tecido cerebral e Ferrer et al. (1999) apontam redução nos níveis da própria proteína.

O pro-BDNF (precursor do BDNF) e o BDNF maduro estão reduzidos no córtex parietal e hipocampo (PENG et al., 2005). Ferrer et al. (1999) encontraram diminuição dos níveis de BDNF no córtex frontal de pacientes com DA. A redução dos níveis de BDNF pode constituir uma falta de suporte trófico e portanto podem promover a degeneração de neurônios, incluindo o sistema colinérgico, no cérebro de pacientes com DA (HOCK et al., 2000).

O estudo de Murer et al. (1999) demonstrou que em cérebros de idosos com DA, os neurônios com emaranhados neurofibrilares não continha BDNF. Por outro lado, o BDNF em níveis normais induz uma rápida desfosforilação da proteína tau através de via de sinalização PI3K (Sun et al., 2010), impedindo a formação dos emaranhados neurofibrilares.

Outro achado importante é que os peptídeos β -amiloide produzidos na DA comprometem a produção de BDNF (TONG et al., 2004). Com o avanço da DA os níveis de BDNF diminuem, e por sua vez, levam a redução do suporte trófico e com o acúmulo da β -amiloide contribui para degeneração progressiva de regiões específicas do cérebro do idoso com DA (LASKE, et al., 2006).

A perda de sinapses no hipocampo e no córtex cerebral é uma das alterações celulares no cérebro de indivíduos com DA (TERRY et al., 1991) e o BDNF tem um papel na plasticidade sináptica, pois, está envolvido no controle do metabolismo energético. De acordo com El Idrissi e Trenker (1999) o BDNF aumenta a atividade mitocondrial. Se a plasticidade sináptica depende do gerenciamento da energia celular é, portanto, influenciada pelo BDNF. Consequentemente parece possível que as mudanças na plasticidade sináptica resultante dos baixos níveis de BDNF contribuem para o prejuízo cognitivo na DA.

4.3. Doença de Alzheimer e Alterações Metabólicas

Estudos recentes têm apontado que variáveis metabólicas podem estar relacionadas à DA, tais como, mudanças no colesterol total e frações, nos triglicérides, mudanças no perfil glicêmico e resistência à insulina (BAKER et al., 2010; VANHANEN et al., 2006).

Níveis anormalmente elevados de glicose têm sido associados com um menor desempenho cognitivo de idosos e podem aumentar o risco de DA (MESSIER et al.,

2010). Beeri et al. (2004) avaliaram a associação entre diabetes e demência e observaram que pacientes com diabetes tiveram maior chance de desenvolver demência, neste caso, com maior prevalência para DA (82% dos casos) comparados aos indivíduos sem diabetes.

Segundo Janson et al., (2004), pacientes com DA apresentam maiores níveis de insulina de jejum e são mais vulneráveis ao diabetes tipo II. Alguns estudos sugerem que a hiperglicemia e os produtos avançados finais de glicação (PAGFs) podem resultar no aumento dos radicais livres e estresse oxidativo, e ainda são responsáveis por causar danos no tecido vascular (endotélio), aumento do processo inflamatório e acúmulo do peptídeo β amiloide levando à lesão neuronal (BEERI et al., 2004). Sasaki et al., (1998) evidenciaram que mesmo em estágios iniciais da DA há presença dos PAGFs no SNC desses indivíduos. E ainda, há um aumento do número de receptores dos PAGFs que são ativados pelos peptídeos β amiloide, aumentando o estresse oxidativo e consequentemente o dano celular.

Outra alteração metabólica associada à DA é o aumento dos níveis séricos de lipídeos, tais como, colesterol total, fração LDL (lipoproteína de baixa densidade) (LESSER et al. 2009) e triglicérides (VANHANEN et al. 2006). Existem evidências de que alguns genes associados à DA afetam os níveis de colesterol (CARTER, 2007). Estudos apontam uma associação significativa entre colesterol total e suas frações com o declínio cognitivo (BONAREK et al. 2000) e entre hipercolesterolemia (níveis elevados de colesterol) e a DA (LESSER et al. 2009). Vanhanen et al. (2006), encontraram uma hipertrigliceridemia em pacientes com DA quando comparados com aqueles sem DA.

Na DA a redução da atividade da lecitina acil transferase, enzima que catalisa a maioria dos ésteres de colesterol, promove um aumento do colesterol total e fração LDL nestes pacientes (KNEBL et al. 1994). Estudos mostram que o colesterol total e a fração LDL podem influenciar na formação dos peptídeos beta-amiloide (SIMONS et al., 1998; OLESEN; DAGO, 2000). E Mori et al (2008) encontraram que o colesterol acumula em placas amiloides de pacientes com DA.

A redução nos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) está associada ao déficit cognitivo e ao diagnóstico clínico de demência (VAN EXEL et al., 2002). Baixos níveis de HDL foram detectados mais frequentemente em pacientes com DA do que naqueles sem a doença (VANHANEN et al. 2006). O HDL desempenha um papel importante na remoção do excesso de LDL no cérebro.

4.4. Exercício Físico e os Mecanismos Neurobiológicos

Atualmente diversos estudos demonstram que a prática regular de atividade física pode proteger o cérebro de doenças neurodegenerativas, como a DA (LAUTENSCHLAGER et al., 2009; LAURIN et al., 2001) e também é considerada como uma alternativa não-farmacológica que pode auxiliar positivamente os sintomas cognitivos, motores e comportamentais da doença.

Alguns mecanismos neurobiológicos promovidos pelo exercício físico e que contribuem para a melhora na saúde neural, incluem a síntese dos fatores neurotróficos que favorecem a neurogênese, a sinaptogênese cerebral e a angiogênese através de diferentes mecanismos moleculares (DESLANDES et al., 2009; EGGERMONT et al., 2006; DISHMAN et al., 2006).

Dentre os fatores neurotróficos modulados pelo exercício físico, destaca-se o BDNF, o qual atua na neurogênese, que é a capacidade da célula neural de se dividir ou de se diferenciar em neurônios e na sinaptogênese, isto é a formação de novas sinapses através da plasticidade sináptica; o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – vascular endothelial growth factor) que promove a formação de novos vasos pela proliferação das células endoteliais (angiogênese); e o fator de crescimento derivado da insulina (IGF-1 - insulin-like growth factor-1) que atua na sinaptogênese e estimula o aumento do BDNF e VEGF (NATION et al., 2011; LISTA E SORRENTINO, 2009).

O exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo cerebral em diversas áreas corticais e subcorticais, o que contribui para o aumento na síntese e na utilização de diversos neurotransmissores (ANTUNES et al., 2006; EGGERMONT et al., 2006), como a acetilcolina, a serotonina, a dopamina e a norepinefrina (SARBADHIKARI; SAHA, 2006).

Durante o exercício físico ocorre uma série de respostas cardiovasculares, como aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, ambos ocorrem para que o sistema cardiovascular promova um aumento do fluxo sanguíneo nos músculos exercitados e também nos órgãos mais ativos durante o exercício, como o cérebro. O aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício promove um aumento na tensão de cisalhamento (*Shear Stress*) no endotélio e consequentemente causa o aumento na produção do óxido nítrico (NO), um potente dilatador dos vasos sanguíneos (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009). Gerts et al. (2006) demonstraram que o exercício físico aumentou a produção de NO e consequentemente melhorou a

vascularização e o fluxo sanguíneo cerebral. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício físico é resultante do aumento da atividade cerebral, desta forma alterações na perfusão cerebral ocorrem durante o exercício para que o cérebro receba a quantidade adequada de oxigênio e glicose.

O exercício físico induz as espécies reativas de oxigênio, o que resulta no aumento da produção de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, que podem ser consideradas como um mecanismo de defesa ao estresse oxidativo (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009). Além disso, o exercício físico pode regular as citocinas anti-inflamatórias e com isso aumentar o limiar do sistema imunológico ao estresse (ZALDIVAR et al., 2006).

4.4.1. Exercício Físico e BDNF

Atualmente, tem sido descrito que o exercício físico aumenta a síntese e a liberação do BDNF (EGGERMONT et al., 2006). O exercício físico, particularmente, o exercício aeróbio tem sido investigado em humanos e tem demonstrado ser eficaz no aumento das concentrações de BDNF (KNAEPEN et al., 2010). Com relação ao treinamento resistido, os resultados são escassos e os poucos estudos existentes são contraditórios. A maior parte dos estudos (GOEKINT et al., 2010; SCHIFFER et al., 2009; LEVINGER et al., 2008) não encontraram mudanças nas concentrações de BDNF. Apenas o estudo de Yarrow et al. (2010) reportaram um aumento significativo do BDNF sérico após sessão aguda de exercício resistido, tanto no baseline como após completar o treinamento com pesos. Assim os resultados com o treinamento resistido são inconclusivos.

Já os estudos que aplicaram o treinamento aeróbio apontam resultados positivos nas concentrações de BDNF de jovens saudáveis, de idosos saudáveis e de indivíduos com doenças neurodegenerativas e doenças metabólicas. Zoladz et al. (2008) verificaram em jovens saudáveis um aumento de 307,1% nas concentrações periféricas do BDNF após o treinamento aeróbio. Schulz et al. (2004) verificaram após 8 semanas de treinamento aeróbio um aumento de 365,2% nas concentrações séricas de BDNF em pessoas com esclerose múltipla. Seifert et al. (2010) encontraram em homens obesos, um aumento nos níveis de BDNF e redução da gordura e peso corporal após um treinamento aeróbio. Segundo estes autores, a oxidação de gorduras pode ser resultado da alteração metabólica proporcionada pelo BDNF.

Uma sessão aguda de exercício aeróbio também promove alterações no BDNF.

Nesse sentido, diversos trabalhos verificaram em pessoas saudáveis aumento nas concentrações periféricas do BDNF do momento pré (repouso) para a pós-sessão aguda aeróbia (GUSTAFSSON et al. 2009; RASMUSSEN et al. 2009; FERRIS et al. 2007). O exercício aeróbio agudo também aumenta os níveis de BDNF em pessoas com doenças neurodegenerativas. Laske et al. (2010), demonstraram que após sessão aguda aeróbia as concentrações basais de BDNF aumentaram em idosos com depressão. Castellano e White (2008) encontrou que o exercício aeróbio agudo aumenta os níveis séricos de BDNF em indivíduos com esclerose múltipla

Sabe-se que o exercício físico aeróbio aumenta as concentrações do BDNF em idosos (COELHO et al., 2013). Voss et al. (2013) apontaram que idosos que participaram de um treinamento aeróbio aumentaram as concentrações circulantes dos fatores de crescimento, dentre eles o BDNF. Erickson et al., (2011) aplicaram 6 meses de treinamento aeróbio na esteira em 120 idosos e verificaram aumento nos níveis de BDNF associado ao aumento do volume do hipocampo e melhora da memória.

Lafenetre et al., (2010) demonstraram em ratos que a atividade física voluntária aumentou a neurogênese e o desempenho no teste de reconhecimento de objeto, através do aumento de BDNF. Segundo a autora, estes resultados apoiam a idéia de que a neurogênese adulta é influenciada por alterações ambientais (como a atividade física) e é regulada por fatores neurotróficos, como BDNF.

Especula-se que a resposta do BDNF induzida pelo exercício origina-se parcialmente da contração das células musculares, parte deste BDNF é utilizado para melhorar a oxidação de gorduras no músculo (MATTHEWS et. al., 2009) e parte atravessa a barreira hematoencefálica para atuar no cérebro. O transporte do BDNF pela barreira é feita por um sistema de transporte rápido e saturável e em ambas as direções, desta forma, os níveis periféricos da concentração de BDNF refletem os níveis centrais (PAN, et al., 1998).

Em resposta a uma sessão aguda de exercício prolongado a contribuição do cérebro humano para a circulação do BDNF foi maior do que em repouso. A concentração de BDNF na veia jugular interna aumentou cerca de duas a três vezes logo após o exercício físico (RASMUSSEN et al 2009). Este estudo ainda aponta que pode existir uma relação entre alterações metabólicas, imposta pelo exercício físico, e a produção do BDNF no cérebro. Além disso, o exercício físico induz a absorção cerebral do IGF-1 que é uma condição para a elevação da expressão do RNAm do BDNF (CARRO et al., 2000).

Durante o exercício físico a síntese e a liberação do BDNF na circulação sanguínea aumentam como resultado da intensidade do exercício (dose-resposta). Coelho et al. (2013) em uma revisão sistemática, demonstraram que a intensidade moderada parece ser mais efetiva para aumentar os níveis de BDNF em idosos saudáveis e em idosos com doenças metabólicas e neuropsiquiátricas.

Após o exercício físico o desaparecimento do BDNF pode ser elevado indicando que o BDNF é utilizado na periferia e é transportado via circulação sanguínea para o cérebro, onde atravessa a barreira hematoencefálica para promover a neuroplasticidade (KNAEPEN et al., 2010).

4.4.2. Exercício Físico e Alterações Metabólicas

É consenso que o exercício físico melhora o perfil metabólico, tais como, aumenta a sensibilidade da insulina e melhora os níveis de glicose no sangue, reduz as concentrações de triglicérides, colesterol total e fração LDL e aumenta os níveis de HDL (FAHLMAN et al., 2002). Nesse sentido, o estudo de Baker et al. (2010) verificaram que o treinamento aeróbio melhorou a regulação da glicose e a sensibilidade à insulina e reduziu os níveis de colesterol total e a gordura corporal total em idosos com CCL, ao contrário do grupo controle que não foi verificado benefícios no perfil metabólico. E ainda foi demonstrado que a melhora da sensibilidade à insulina foi um fator preditor para o melhor desempenho das funções executivas em idosos com CCL.

Em outro estudo foi verificado que em idosos com intolerância a glicose, a sensibilidade à insulina e as funções executivas melhoraram com o exercício aeróbio. Segundo os autores, este achado implica em um benefício da sinalização da insulina e do metabolismo da glicose na melhora dos processos cognitivos (BAKER et al., 2010).

Poucos são os estudos que analisaram o efeito do exercício físico nos aspectos metabólicos na DA. Vital (2011) encontrou redução nos níveis de glicemia, de colesterol total e fração LDL em idosos com DA que participaram de um protocolo de treinamento com pesos. UM et al. (2008) investigaram o efeito do treinamento aeróbio em ratos com fenótipo para DA e demonstraram que o exercício físico contribuiu para a restaurar os níveis normais de colesterol, insulina e glicose. No entanto, estes estudos não investigaram qualquer associação das variáveis metabólicas com as funções cognitivas.

Como visto anteriormente, a resistência à insulina e níveis alterados da glicemia,

colesterol e triglicérides podem levar a uma série de danos no SNC. E se a prática regular de atividade física restaura os níveis normais das variáveis metabólicas, é possível que ocorra uma melhora na saúde neural e como consequência uma melhora das funções cognitivas. Nesse sentido, Baker et al., (2010) apontam que o exercício físico melhora os parâmetros metabólicos podendo contribuir para os benefícios nas funções cognitivas de idosos.

4.5. Exercício Físico e Funções Cognitivas

Os efeitos positivos sobre a cognição geralmente ocorrem e mais ainda para os processos que exigem as funções executivas (isto é, os processos envolvidos no planejamento, organização, planejamento, monitoramento criação de estratégias, julgamento, memória operacional, abstração, *insight*, autocontrole e flexibilidade do pensamento). Tanto estudos longitudinais como estudos transversais sugerem influências positivas da atividade física e do exercício físico na estrutura e função do cérebro humano.

Resultados convincentes apontam que exercícios aeróbios, independente do tipo, melhoram as funções cognitivas em pessoas idosas, especialmente as funções executivas (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Colcombe et al. (2006) verificaram em idosos que participaram de um programa de exercícios físicos aeróbios durante seis meses, o aumento do volume da substância cinzenta no córtex frontal e temporal, além de aumento da substância branca em regiões anteriores do cérebro.

Em pacientes com DA, Rolland et al. (2000) aplicaram um programa de exercícios aeróbios (caminhar e pedalar) com duração média de 35 minutos, durante 7 semanas e encontraram melhor desempenho cognitivo global. Similarmente, Palleschi et al. (1996), encontraram ganhos significativos na atenção e nas funções cognitivas globais de mulheres com DA após 3 meses de treinamento aeróbio no cicloergômetro.

Coelho et al.,(2009) em uma revisão sistemática apontaram que a atividade física sistematizada para idosos com DA promovem melhora e/ou manutenção nos domínios cognitivos, entre eles, as funções executivas, a linguagem e a atenção. Coelho et al., (2013) encontram melhora das funções executivas e da atenção em idosos com DA após um programa de exercícios físicos generalizados.

O exercício aeróbio tem o seu maior efeito em modular as regiões frontais do cérebro e produzem benefícios nas funções executivas de idosos, seja eles neurologicamente saudáveis (ERICKSON; KRAMER, 2009) ou com algum

comprometimento cognitivo, como no CCL (BAKER, et al., 2010). Desta forma, parece que as funções executivas e atenção são mais sensíveis ao exercício físico. E segundo Erickson; Kramer (2009) as funções executivas parecem ter uma maior resposta ao exercício aeróbio.

Nesse sentido, Kramer et al. (1999) dividiram os idosos de forma aleatória para os grupos de exercício aeróbio de intensidade moderada ou o grupo controle (alongamento). Ambos os grupos participaram do mesmo número de sessões de intervenção. Após seis meses, o grupo de exercício aeróbio melhorou o desempenho nas funções executivas e na atenção seletiva, em comparação ao grupo controle. E os outros domínios cognitivos não foram influenciados pelo exercício aeróbio.

Com base em todas as evidências científicas relatadas anteriormente, é possível constatar que o exercício físico promove uma série de mecanismos neurobiológicos, entre eles, o aumento nos níveis de BDNF. Esta proteína, por sua vez, atua na saúde mental por meio de mecanismos centrais como a plasticidade cerebral e mecanismos periféricos como a redução dos níveis de colesterol e aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, vimos que idosos com DA apresentam redução na expressão do BDNF, bem como, nos níveis da própria proteína e alterações metabólicas, o que pode acarretar várias alterações celulares e o prejuízo cognitivo nestes pacientes.

A ausência de estudos que verifiquem especificamente os benefícios do exercício aeróbio nos níveis de BDNF em idosos com DA, além das evidências de que o exercício aeróbio é eficaz na melhora das funções executivas e atenção, reforça a importância de aplicarmos este tipo de treinamento para esta população.

Alguns estudos existentes mostram que idosos com DA melhoraram os sintomas de demência com a prática de exercícios aeróbios (ROLLAND et al. 2000; PALLESCHI et al., 1996), mas faltam detalhamentos dos programas de exercícios aeróbios, como a prescrição da intensidade, duração, frequência semanal e da sobrecarga do treinamento. Nesse sentido, o presente estudo fornece avanços na prescrição do exercício aeróbio e a originalidade do treinamento na esteira ergométrica para idosos com DA.

Além disso, esperamos que os resultados deste estudo possam auxiliar na implementação de novas políticas públicas voltadas ao tratamento dos sintomas da doença, e que também possa auxiliar na prevenção da DA em idosos preservados cognitivamente e ainda, que possa servir como subsídio para a criação de programas de atividade física para esta população.

5. SUJEITOS E MÉTODOS – ESTUDO 1

5.1. Delineamento da pesquisa

O estudo exploratório consistiu na aplicação de instrumentos para avaliar os níveis plasmáticos de BDNF, as funções cognitivas e as variáveis metabólicas de idosos preservados cognitivamente e de idosos com doença de Alzheimer (parte 1). E a parte 2 ainda consistiu na aplicação de uma única sessão de exercício aeróbio e seus efeitos nos níveis de BDNF.

5.2. Sujeitos

A população do estudo foi constituída por indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 70 anos e residentes da comunidade na cidade de Rio Claro-SP. Foram recrutados idosos preservados cognitivamente e idosos com diagnóstico clínico de DA, com o nível de gravidade leve. Os cuidadores dos idosos com doença de Alzheimer apresentaram uma declaração do médico responsável, o qual constava o diagnóstico de doença de Alzheimer e também um atestado do cardiologista constando que o idoso estava apto a realizar exercícios físicos. Os idosos preservados cognitivamente também apresentaram o atestado médico de que estavam aptos a realizarem exercícios físicos.

Baseados no cálculo do poder amostral deveriam participar deste estudo 40 idosos preservados cognitivamente e 40 idosos com diagnóstico clínico de DA. Sendo assim foi realizada uma ampla divulgação para recrutar o maior número de idosos possíveis. A divulgação para participação no estudo ocorreu por meio dos meios de comunicação, tais como rádio, mídia eletrônica e televisão; também foram realizadas visitas a grupos de terceira idade da cidade de Rio Claro e aos consultórios médicos. Além disso, esta divulgação foi realizada nos projetos de extensão oferecidos pelo Instituto de Biociências - Departamento de Educação Física – UNESP/Rio Claro, como o Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva de Idosos com doença de Alzheimer (PRO-CDA) e Programa de Atividade Física para a Terceira Idade (PROFIT).

Desta forma foram recrutados 96 idosos com diagnóstico de DA e 56 idosos preservados cognitivamente. Em relação aos idosos com DA, surgiram várias dificuldades no decorrer do estudo, tais como, a seleção dos idosos com DA no estágio leve da doença, a incompatibilidade com os critérios de inclusão do estudo, a

dificuldade com o transporte dos idosos até a instituição, as restrições médicas e as perdas amostrais (incluindo problemas médicos e desistência) (Figura 2).

Assim, dos 97 idosos com DA, 24 idosos estavam no estágio moderado ou grave da DA, 15 apresentavam restrições médicas para a prática de exercícios físicos ou para realizar a esteira, 4 idosos não quiseram participar do estudo, 12 idosos apresentavam diagnóstico de DA e outra condição neurológica, 4 não conseguiram transporte para o local e não foi possível realizar o contato com 3 idosos. Dessa forma, foram incluídos no estudo 35 idosos com DA no estágio leve.

Para o outro grupo que foi composto por idosos preservados cognitivamente, 16 foram excluídos, pois, não se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Sendo assim, foram avaliados 40 idosos preservados cognitivamente. Para melhor controle do estudo, os idosos foram recrutados na mesma população local e os grupos foram pareados em relação à idade, escolaridade e sintomas depressivos.

Cabe ressaltar que para a parte 2 os resultados foram publicados previamente ao término das coletas e por este motivo, participaram deste estudo, 21 idosos com DA no estágio leve e 18 idosos preservados cognitivamente.

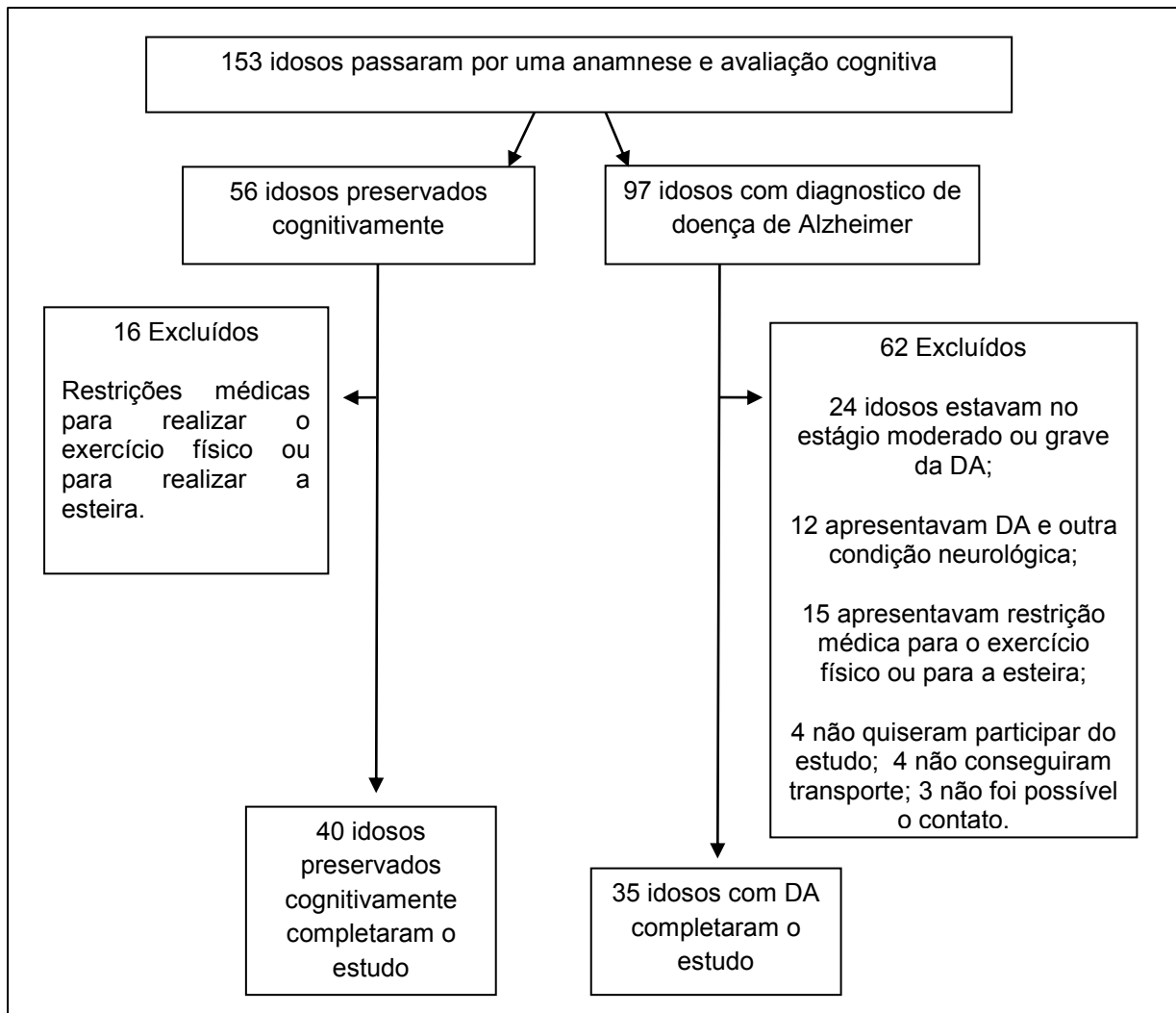


Figura 2. Organograma de seleção da Amostra

Critérios de Inclusão - Idosos preservados cognitivamente:

- Idosos preservados cognitivamente, segundo o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BRUCKI et al., 2003) e sem qualquer distúrbio neurológico.
- Disponibilidade para participação das avaliações propostas pelo pesquisador.
- Idosos que estivessem de acordo com os procedimentos do estudo e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão - Idosos preservados cognitivamente:

- Idosos com doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não-controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição absoluta à prática de atividade física.
- Idosos com comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção.

Essas exclusões foram necessárias devido às exigências na execução dos procedimentos específicos da sessão de exercício aeróbio (teste incremental) e dos instrumentos de avaliação.

Critérios de Inclusão - Idosos com DA:

- Idosos com o diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR) (APA, 2000).
- Nível de gravidade da demência leve, segundo o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) (MORRIS, 1993; MONTAÑO; RAMOS, 2005).
- Disponibilidade para participação das avaliações propostas pelo pesquisador.
- Idosos e os respectivos responsáveis que estivessem de acordo com os procedimentos do estudo e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão - Idosos com DA:

- Idosos com doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não-controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição absoluta à prática de atividade física.

- Idosos com comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção.
- Idosos com outras condições neuropsiquiátricas.

Essas exclusões foram necessárias devido às exigências na execução dos procedimentos específicos da sessão de exercício aeróbio (teste incremental) e dos instrumentos de avaliação.

5.3. Aspectos Éticos

Em relação aos aspectos éticos, foram fornecidos esclarecimentos quanto à participação no estudo, conhecimento dos objetivos da pesquisa, dos testes realizados, dos riscos e outras informações que foram solicitadas. Todos os cuidadores dos pacientes participantes do estudo e os idosos preservados cognitivamente assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1), segundo as normas estabelecidas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para as pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética (nº 6950) em Pesquisa da Instituição (anexo 1).

5.4. Procedimentos Metodológicos

Na primeira visita ao Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) todos os idosos preservados cognitivamente passaram por uma anamnese e uma avaliação cognitiva. Também neste momento foi solicitada ao idoso a realização do eletrocardiograma de esforço por seu cardiologista responsável. Após esta etapa, foram marcadas as demais avaliações com os idosos que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo.

No caso dos idosos com DA, na primeira visita ao LAFE os mesmos passaram por uma anamnese e uma avaliação cognitiva. Alguns dados da anamnese (como exemplo, tempo e histórico da doença, medicamentos utilizados) e o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) foram respondidos pelos cuidadores responsáveis por cada paciente. Neste momento, para a parte 2 do estudo, foi solicitado ao cuidador, que o paciente realizasse o eletrocardiograma de esforço pelo cardiologista responsável. Após esta etapa, foram marcadas as demais avaliações com os idosos com DA que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo.

Ambas as avaliações foram realizadas em um ambiente tranquilo e silencioso, o que proporcionou uma avaliação adequada dos participantes. Dos procedimentos metodológicos fazem parte os protocolos de avaliação, respectivamente, dados gerais, avaliação clínica, avaliação do BDNF, avaliação metabólica, avaliação cognitiva, avaliação dos sintomas depressivos, teste incremental e a avaliação da capacidade aeróbia.

5.5. Protocolo de Avaliação

5.5.1. Dados Gerais

A avaliação sócio-demográfica e das características clínicas foi realizada por meio de uma Anamnese Estruturada (apêndice 2) na qual foram coletados:

a) Dados sócio-demográficos: Idade, gênero, escolaridade, profissão e estado civil.

b) Dados clínicos: Doenças associadas, medicamentos em uso (nome e dose diária), e tempo da doença (no caso dos idosos com DA).

Os dados referentes ao estilo de vida, como alimentação (quantas refeições faz por dia, quais os tipos de alimento consome), e o nível de atividade física foram aplicados a ficha de alimentação (apêndice 3) e o Questionário Baecke Modificado para Idosos.

5.5.2. Avaliação clínica

A classificação do grau de comprometimento do idoso com DA tem por base o Escore de Avaliação Clínico de Demência, descrito a seguir.

Escore de Avaliação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating - CDR) (anexo 2). Foi utilizado para classificar a gravidade da demência. Ele avalia cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade do paciente para realizar adequadamente as atividades de vida diária. Esse instrumento divide-se em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. Cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (demência questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave) A memória é considerada principal, ou seja, com maior significado

e as demais categorias são secundárias. A classificação final da escala é obtida pela análise dessas classificações por categorias, seguindo-se um conjunto de regras elaboradas e validadas por Morris (1993) e as normas estabelecidas pela validação da versão em português por Montañó e Ramos (2005).

5.5.3. Avaliação do BDNF

Para análise plasmática do BDNF foram realizadas duas coletas sanguíneas, ou seja, no *baseline* (momento 1) e logo após o término da sessão de exercício aeróbio/teste incremental (momento 2). O indivíduo permaneceu sentado durante 30 minutos antes da primeira coleta (momento 1). O sangue (4ml) foi coletado em tubos com o anticoagulante EDTA, após 15 minutos o tubo foi colocado no gelo e posteriormente o sangue foi centrifugado por 20 minutos, a uma rotação de 3.000 rpm e temperatura de 8°C. O plasma foi separado e 300 microlitros foi pipetado em eppendorf e colocado a uma temperatura de -80°C para análise posterior dos níveis plasmáticos de BDNF.

O BDNF foi avaliado por imunoensaio enzimático - ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pelo BDNF Emax® ImmunoAssay System (Promega, Madison, WI, USA) de acordo com instruções do fabricante. Uma placa de poliestireno com 96 poços (Corning Costar # 3590, Corning Incorporated, Corning, NY, EUA) foi coberta com 100 µl/poço de anti-BDNF, anticorpo monoclonal diluído 1:1000 em tampão de carbonato (NaHCO₃ 25 mM, Na₂CO₃ 25 mM, pH 9,7), a placa foi selada e incubada durante a noite a 4 °C. Em seguida, a placa foi lavada com tampão de lavagem TBST (20 mM Tris-HCl - pH 7,6, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween® 20) e 200 µl de tampão de amostra foram adicionados a cada poço. A placa foi selada, incubada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois foi lavada uma vez. As amostras de plasma (diluídas 1:2 em tampão de amostra) e a curva padrão de BDNF (diluções 1:2 em série de 500 a 0 pg BDNF/ml) foram adicionados a cada poço (100 µl/poço), em duplicatas. A placa foi selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Depois de lavar a placa 5 vezes com tampão de lavagem TBST, 100 µl de anticorpo policlonal anti-BDNF (diluído 1:500 em tampão de amostra) foram adicionados a cada poço e a placa foi selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Após este passo, a placa foi lavada 5 vezes e adicionou-se (100 µl/poço) o anticorpo anti-IgY conjugado com peroxidase diluído a 1:200 em tampão de amostra. A placa foi selada e incubada durante 1 hora à temperatura ambiente com agitação e protegida da

luz. A placa foi lavada por mais 5 vezes e em seguida, incubada durante 10 minutos com agitação à temperatura ambiente e protegida da luz para o desenvolvimento da cor (100 µl de TMB One). A reação foi parada pela adição de 100 µl/poço de 1N HCl e a absorbância foi medida a 450 nm. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

5.5.4. Avaliação Metabólica

Para a avaliação dos níveis de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina foi realizada uma coleta sanguínea intravenosa em jejum de 12 horas em um laboratório especializado da cidade de Rio Claro/SP. Foram utilizadas as seguintes técnicas para análise do material: método enzimático (automatizado) para análise do colesterol total, frações LDL e VLDL e triglicérides; determinação homogênea direta/Acelerador-Detergente Seletivo (Labtest) para análise da fração HDL; glicose-oxidase para glicemia e eletroquimioluminescência para a mensuração da insulina basal.

Os idosos seguirão as seguintes instruções antes da realização da coleta sanguínea:

- Manter uma dieta e peso habituais por duas semanas antes do exame.
- Evitar a ingestão de bebida alcoólica 72 horas antes da coleta.
- Evitar exercícios físicos intensos nas 24 horas antes da coleta.
- Jejum de 12 horas.

Foi entregue aos idosos e aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta da alimentação e medicamentos ingeridos no dia anterior à coleta sanguínea (apêndice 5).

5.5.5. Avaliação da Composição Corporal

Foram coletados a estatura corporal e o peso corporal para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferências da cintura e do quadril para obtenção da Relação Cintura/Quadril (RC/Q).

O IMC foi obtido dividindo o peso corporal pela estatura em metros elevada ao quadrado (peso/estatura m²). O IMC foi calculado para verificar o perfil da composição corporal do indivíduo.

5.5.6. Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva constituiu-se em um recurso estratégico fundamental para a compreensão do perfil cognitivo do indivíduo idoso. Vários instrumentos podem ser utilizados. Neste trabalho, foram aplicados os seguintes testes: Mini-Exame do Estado Mental (FOLSTEIN *et al.*, 1975), para um *screening* cognitivo global e para a identificação do nível cognitivo no qual o paciente se encontra. Entretanto, o foco do trabalho visa investigar funções executivas e atenção. Para esta finalidade, foram utilizados a Bateria de Avaliação Frontal (DUBOIS *et al.*, 2000), o Teste do Desenho do Relógio (SUNDERLAND *et al.*, 1989), o Teste de Fluência Verbal e o Teste Procurar Símbolos (WECHSLER, 2004). A seguir, são descritos brevemente esses instrumentos. A avaliação cognitiva foi aplicada por um avaliador “cego” treinado (psicóloga) a fim de se minimizar possíveis desvios durante as avaliações.

a) Mini-Exame do Estado Mental (MEEM; FOLSTEIN *et al.*, 1975 – anexo 3): Este é um instrumento composto por questões agrupadas em sete categorias, cada qual planejada com o objetivo de se avaliarem funções cognitivas específicas. São elas: orientação para tempo, orientação para local, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade visuoespacial. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores mais baixos apontam para possível déficit cognitivo. Este teste foi validado por Brucki *et al.* (2003).

Como o MEEM sofre influência da escolaridade, valores de referência foram propostos com objetivo de se identificarem os sujeitos com possíveis déficits cognitivos. Brucki *et al.* (2003) analisaram uma amostra brasileira e sugeriram os seguintes valores para estudos em nosso meio: para analfabetos, 20 pontos; de 1 a 4 anos de escolaridade, 25 pontos; de 5 a 8 anos, 26,5 pontos; de 9 a 11 anos, 28 pontos; e, para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos, 29 pontos.

b) Bateria de Avaliação Frontal (BAF; DUBOIS *et al.*, 2000 – anexo 4): Esta bateria é específica para avaliar funções executivas em pacientes com doenças neurodegenerativas e tem sido aplicada em pacientes com DA, demência frontotemporal e doença de Parkinson. A bateria é composta de 6 *subtestes*: “Similaridades” (raciocínio abstrato), “Fluência Lexical” (flexibilidade mental), “Série Motora” (programação), “Instruções Conflitantes” (Sensibilidade à Interferência), “Vai – não vai” (controle inibitório) e “Comportamento de Preensão” (reflexo primitivo). Ela varia em uma escala de 0 a 18 pontos, e escores elevados significam melhor desempenho em

funções frontais. A BAF encontra-se em estágio inicial de validação no Brasil, no entanto, a versão brasileira da FAB foi bem compreendida por idosos cognitivamente saudáveis e pode ser considerada um instrumento viável para breve avaliação das funções executivas (BEATO *et al.*, 2007).

c) Teste do Desenho do Relógio (TDR; SUNDERLAND *et al.*, 1989 – anexo 5): Este teste compreende a tarefa de desenhar um relógio com a inserção de ponteiros marcando determinada hora (exemplo 2h45), e destina-se a aferir funções executivas (planejamento, pensamento abstrato, sequência lógica e monitoramento do processamento executivo). O TDR foi traduzido, adaptado e validado no Brasil por Atalaia-Silva; Lourenço (2008).

d) Teste de Fluência Verbal Semântica (TFVS; LEZAK, 1995): O teste de fluência verbal é um instrumento simples, caracterizado pela capacidade de nomeação pelo sujeito do maior número possível de animais durante um minuto. Este teste avalia memória semântica, linguagem e funções executivas. Neste trabalho foi utilizado o teste de fluência verbal-categoria animais que foi validado por Brucki *et al.* (1997).

e) Procurar Símbolos - *Subteste* da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – III / WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III; WECHSLER, 2004): Este *subteste* avalia atenção e rapidez do processamento mental. É composto por séries de sequências de símbolos sendo que, em cada uma, são apresentados ao sujeito dois símbolos-modelos e cinco símbolos-respostas. Solicita-se ao sujeito associar sua resposta ao modelo correspondente e a realizar o maior número possível de sequências durante dois minutos. A bateria da WAIS-III, incluindo o *subteste* Procurar Símbolos, foi adaptada e validada no Brasil por Nascimento (2000). As análises das características psicométricas da escala revelaram índices elevados de fidedignidade e validade.

5.5.7. Avaliação dos sintomas depressivos

Sintomas depressivos sabidamente interferem na cognição do idoso e nos níveis de BDNF. Para a identificação destes sintomas foi aplicada a Escala de Depressão Geriátrica (GDS).

Escala de Depressão Geriátrica (GDS) (YESAVAGE, *et al.* 1983 - anexo 6):

Este instrumento é utilizado para a detecção de sintomas depressivos em pessoas idosas. Oferece medidas válidas e confiáveis para a avaliação de sintomas depressivos. É uma escala com 30 perguntas negativas/afirmativas, em que, o resultado de 10 ou mais pontos sugere a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes.

5.5.8. Avaliação do Nível de Atividade Física

Para avaliar o nível de atividade física foi utilizado o Questionário Baecke Modificado para Idosos, que foram respondidos pelos idosos preservados cognitivamente e pelos cuidadores dos idosos com DA.

Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI - VOORRIPS *et al.*, 1991 – anexo 7): é composto por 10 questões relacionadas com atividades básicas e instrumentais, além disso, verifica a utilização do tempo livre e da prática de atividade física pelo idoso.

5.5.9. Avaliação da capacidade aeróbia

Procedimentos

Todos os participantes compareceram ao laboratório em três dias alternados, durante uma semana, para familiarização na esteira ergométrica. Posteriormente, ou seja, na 4ª visita (segunda semana) ao laboratório, foi realizado o teste incremental. Em todos os dias foram averiguadas a frequência cardíaca (FC) de repouso e a pressão arterial antes da sessão de familiarização e teste incremental. Para maior segurança, a FC e a pressão arterial também foram verificadas durante e ao final de cada sessão.

Foi entregue aos idosos e aos cuidadores dos idosos com DA uma ficha para coleta da alimentação e medicamentos ingeridos no dia anterior ao teste incremental (apêndice 6)

Teste incremental

Após a familiarização, os idosos realizaram um teste incremental submáximo em esteira ergométrica. O protocolo utilizado foi adaptado de Balke-Ware, devido aos seus baixos estágios de progressão, que são mais adequados para os indivíduos idosos

(ACSM, 2003). Além disso, neste protocolo ocorre progressão apenas no ângulo de inclinação, ao contrário da velocidade, que é constante.

O teste foi de intensidade submáxima, no intuito de diminuir os riscos da população estudada. Vale ressaltar que para adaptar o teste incremental, foram realizados testes pilotos em idosos com DA no estágio leve, e após alguns testes conseguimos determinar a velocidade de 4 km/h.

O teste iniciou-se com o aquecimento, com carga de trabalho de 3 km/h, com inclinação zero, durante dois minutos de exercício. No início do terceiro minuto, a velocidade foi elevada para 4km/h e a inclinação foi elevada para 1%, no início do quarto minuto para 2% e no início do quinto minuto para 3%. Assim iniciou-se o teste com velocidade de 4km/h e inclinação de 3% e a partir daí foi adicionado 1% de inclinação a cada 3 minutos do teste até que o idoso atingisse a frequência cardíaca referente a 80% da máxima prevista, e/ou uma percepção subjetiva de esforço (PSE) acima de 16 na escala de Borg (1982). A frequência cardíaca máxima (FC max) foi obtida pela fórmula de Tanaka et al. (2001):

$$FC \text{ max} = 208 - (0,7 \times \text{Idade em anos})$$

Durante o teste, o idoso permaneceu a uma velocidade constante de 4 km/h e segurou nas barras lateral ou frontal da esteira. A temperatura da sala para condução dos testes foi mantida entre 21 e 23° C. Foram monitoradas as seguintes variáveis antes, durante cada estágio e após o teste incremental: frequência cardíaca, pressão arterial, percepção subjetiva de esforço (PSE).

O teste foi interrompido nas seguintes situações:

- Qualquer sintoma de desconforto ou mal-estar
- Variação repentina da FC e da pressão arterial;
- Percepção subjetiva de esforço igual ou acima de 17.

Coleta e análise da variável sanguínea

Entre cada estágio de 3 minutos foram realizadas coletas de amostra de sangue no lóbulo da orelha através de tiras reagentes, que foram analisados por um lactímetro da marca Accutrend Lactate. Após análise da concentração de lactato sanguíneo, o limiar de lactato (LL) foi identificado plotando a cinética do lactato em cada estágio, com as respectivas intensidades de exercício (% de inclinação) no teste incremental,

analisando o ponto de inflexão da curva do lactato sanguíneo (WASSERMAN; MACILORY, 1964).

Todos os dados foram anotados na ficha de coleta do teste incremental (apêndice 7)



Figura 3. Familiarização na esteira (a) e teste incremental – coleta do sangue para análise do lactato e aferição da pressão arterial (b)

A inclinação da esteira foi definida como a última etapa alcançada durante o teste. O consumo de oxigênio (VO_2) foi obtido pela fórmula $VO_2 \text{ ml/kg/min} = (0,1 \cdot \text{Velocidade m/s}) + (1,8 \cdot \text{Velocidade m/s} \cdot \text{grau}) + 3,5$ (ACSM, 2010). O lactato obtido no final do teste foi registrado como lactato máximo. Os valores de gasto energético (MET) durante o exercício aeróbio agudo foi calculado através da equação para caminhada, $MET = VO_2 / 3,5$ (ACSM, 2010).

A capacidade aeróbia foi obtida através do VO_2 , do tempo de permanência na esteira, da inclinação máxima alcançada e do lactato máximo.

6. SUJEITOS E MÉTODOS – ESTUDO 2

6.1. Delineamento da pesquisa

Do ponto de vista metodológico, este foi um estudo com desenho experimental que se caracterizou pela comparação entre dois grupos: a) um grupo de idosos com DA que participou de um programa de treinamento aeróbio; b) um grupo de idosos com DA que não participou de nenhuma atividade física sistematizada. Todos os idosos com DA foram avaliados em dois momentos, no início e após as 12 semanas de experimento (treinamento e controle) para obtenção dos níveis de BDNF, das variáveis metabólicas e das funções cognitivas.

6.2. Sujeitos

A partir do estudo exploratório, foram recrutados 35 idosos com DA para o estudo 2. Porém no decorrer do estudo, 06 pacientes interromperam as atividades por diversos motivos, dentre eles: problemas de saúde, morte, e não quiseram participar da avaliação final. Dessa forma completaram o estudo 29 participantes. O Grupo Treinamento foi composto por 16 idosos com DA e o Grupo Controle por 13 idosos com DA.

A divisão dos grupos foi realizada por conveniência devido a vários aspectos, tais como, os critérios já estabelecidos para o ingresso no programa (PROCDA), as barreiras que dificultam a participação destes pacientes em programas de exercício físico, a inserção de idosos com DA apenas no estágio leve, o que restringe ainda mais o recrutamento desta amostra. A forma de sanar este problema foi controlar os dois grupos em relação às variáveis intervenientes (idade, escolaridade, tempo de doença, sintomas depressivos e estado cognitivo).

O Grupo Treinamento foi submetido a um programa de exercício na esteira ergométrica – treinamento aeróbio – e o Grupo Controle não participou de qualquer programa de exercício físico. Todos os 29 sujeitos, independentemente do grupo ao qual pertenciam, mantiveram as prescrições farmacológicas de rotina determinadas por seus respectivos médicos.

Crêterios de Inclusão:

- Idosos com o diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR) (APA, 2000).
- Nível de gravidade da demência leve, segundo o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) (MORRIS, 1993; MONTA  O; RAMOS, 2005).
- Disponibilidade para participação das avaliações propostas pelo pesquisador.
- Idosos e os respectivos responsáveis que estivessem de acordo com os procedimentos do estudo e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Crêterios de Exclusão:

- Idosos com doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não-controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição absoluta   prática de atividade física.
- Idosos com comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção.
- Idosos com outras condições neuropsiquiátricas.
- Idosos que frequentaram menos de 80% do treinamento aeróbio.

Essas exclusões foram necessárias devido às exigências na execução dos procedimentos específicos da sessão de exercício aeróbio (teste incremental), do treinamento aeróbio e dos instrumentos de avaliação.

6.3.Aspectos  ticos

Em relação aos aspectos  ticos, foram fornecidos esclarecimentos quanto   participação no estudo, conhecimento dos objetivos da pesquisa, dos testes realizados, dos riscos e outras informações que foram solicitadas. Todos os cuidadores dos pacientes participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1), segundo as normas estabelecidas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para as pesquisas envolvendo seres humanos. O projeto

de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética (nº 6950) em Pesquisa da Instituição (anexo 1).

6.4. Procedimentos Metodológicos

Na primeira visita ao Laboratório de Atividade Física e Envelhecimento (LAFE) todos os idosos com DA passaram por uma anamnese e uma avaliação cognitiva. Alguns dados da anamnese (como exemplo, tempo e histórico da doença, medicamentos utilizados) e o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR) foram respondidos pelos cuidadores responsáveis por cada paciente. Neste momento foi solicitado ao cuidador, que o paciente realizasse o eletrocardiograma de esforço pelo cardiologista responsável. Após esta etapa, foram marcadas as demais avaliações com os idosos com DA que enquadraram nos critérios de inclusão do estudo.

Ambas as avaliações foram realizadas em um ambiente tranquilo e silencioso, o que proporcionou uma avaliação adequada dos participantes. Dos procedimentos metodológicos fazem parte os protocolos de avaliação, respectivamente, dados gerais, avaliação clínica, avaliação do BDNF, avaliação metabólica, avaliação cognitiva, avaliação dos sintomas depressivos, teste incremental e a avaliação da capacidade aeróbia; e o protocolo de treinamento.

As alterações de medicamentos, comportamento e alimentação, bem como, a ocorrência de quedas, de infecções e de doenças foram coletadas semanalmente, durante os três meses de pesquisa. Tais informações foram respondidas pelo cuidadores responsáveis pelos idosos com DA (apêndice 4).

6.5. Protocolo de Avaliação

Os instrumentos utilizados foram os mesmos do estudo exploratório e estão descritos na página 23.

6.6. Protocolo de Treinamento

O protocolo de treinamento aeróbio foi realizado na esteira ergométrica, três vezes por semana, durante o período de doze semanas. A intensidade do treinamento aeróbio foi determinada pelo LL (obtido no teste incremental). Desta forma, para cada idoso a inclinação na esteira foi de 90% da inclinação do LL individual obtido no teste incremental, o que correspondeu a aproximadamente 75% da FC. A inclinação de treinamento foi mantida durante todo o treinamento, bem como a velocidade de 4%. Para seguirmos o princípio da sobrecarga, o treinamento durante as 3 primeiras

semanas foi de 25 minutos, nas próximas 3 semanas foi de 30 minutos, posteriormente 35 minutos, e por fim, 40 minutos nas 3 semanas finais (tabela 1).

A frequência cardíaca dos participantes foi averiguada durante as sessões de treinamento por meio da utilização de um frequencímetro da marca polar e a cada 5 minutos foi anotado o valor da frequência cardíaca. A pressão arterial também foi averiguada durante a sessão. Este procedimento foi efetuado como medida de segurança em relação à condição física dos idosos e a FC foi calculada durante todo o treinamento para verificar se houve manutenção da intensidade do treinamento. Vale ressaltar que 2 idosos que participaram do grupo treinamento utilizavam medicamentos para pressão arterial que eram betabloqueadores. Assim foi realizada a correção da frequência cardíaca para estes idosos de acordo com as seguintes fórmulas (GODOY et al., 1997):

$$\% FC = (Y + 95,58) / 9,74; \text{ onde } y = \text{é a quantidade de medicamento em mg}$$

$$FC \text{ corrigida} = fc_{\max} - (fc_{\max} \times \%FC)$$

Tabela 1. Estrutura do treinamento

TREINO - 12 semanas - 36 sessões			
FASE 1 3 semanas 9 sessões	FASE 2 3 semanas 9 sessões	FASE 3 3 semanas 9 sessões	FASE 4 3 semanas 9 sessões
25 minutos	30 minutos	35 minutos	40 minutos
90% da intensidade (inclinação) correspondente ao LL 75% da FCM			

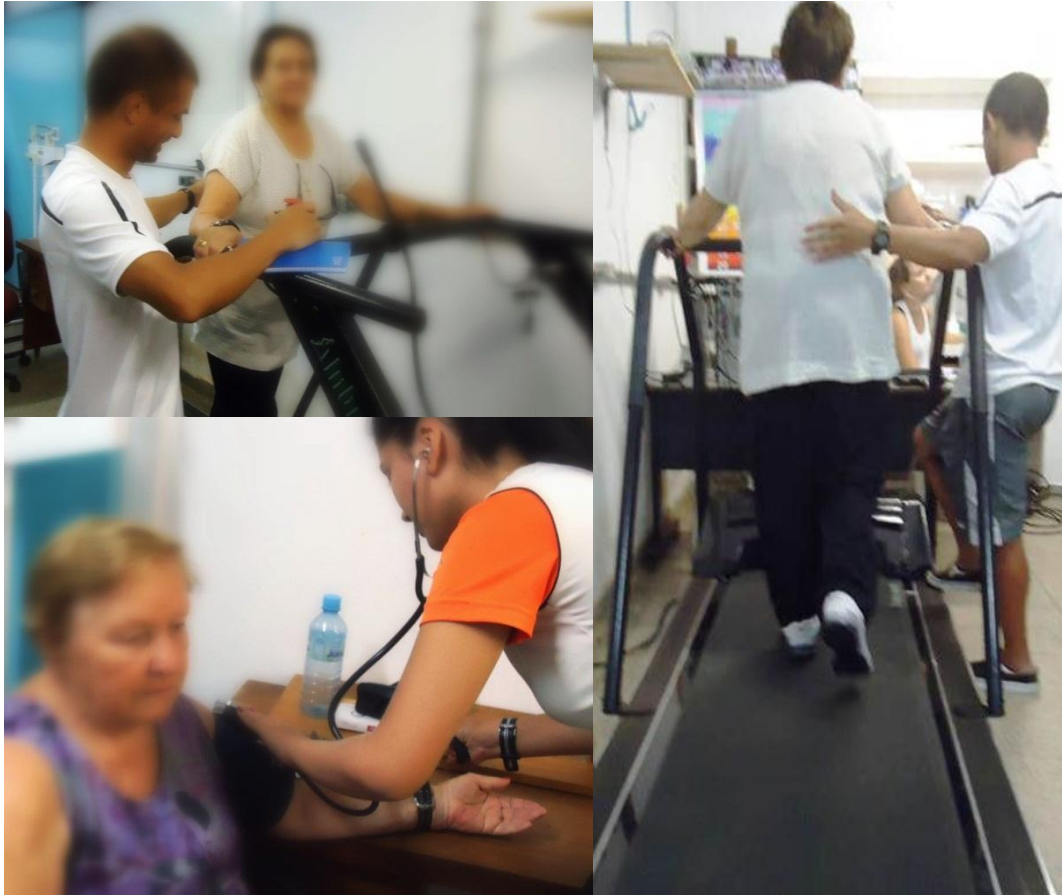


Figura 4. Ilustração do treino na esteira

7. RESULTADOS

Os resultados desta tese serão apresentados na forma de artigos científicos que posteriormente passarão por um processo de transcrição para a língua inglesa e então serão submetidos aos periódicos. Sendo que o artigo 2 encontra-se publicado no Journal of Alzheimer's Disease. Para respondermos aos objetivos do estudo, dividimos os resultados em três artigos:

Artigo 1: “Níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com doença de Alzheimer no estágio leve e idosos controles”

Artigo 2: “Exercício aeróbio agudo aumenta os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em idosos com doença de Alzheimer”

Artigo 3: “Efeito do treinamento aeróbio nas concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis metabólicas, funções cognitivas e capacidade aeróbia de idosos com doença de Alzheimer”

7.1 Artigo 1. Níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com doença de Alzheimer leve

INTRODUÇÃO

Pesquisas na área de biomarcadores da doença de Alzheimer (DA) têm aumentado significativamente nos últimos anos. A detecção de biomarcadores que possam refletir o processo neurodegenerativo da doença é uma tentativa de facilitar o diagnóstico precoce bem como possíveis estratégias para tratar ou prevenir a doença (JACK et al., 2011). Dentre estes biomarcadores, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido associado à patogênese da DA (FUMAGALLI et al., 2006). O pro-BDNF, precursor do BDNF e o BDNF maduro estão reduzidos no hipocampo e córtex frontal de pacientes com DA (PENG et al., 2005; FERRER et al., 1999), destacando que estas áreas são importantes para a memória, a atenção e as funções executivas.

O BDNF tem funções importantes no sistema nervoso central, ele protege o cérebro contra a degradação neuronal e a neuroinflamação (KERSCHENSTEINER et al., 1999), pois ativa a via de sinalização que regula a sobrevivência neuronal, e ainda promove a formação de novas sinapses e de novos neurônios por diferenciação celular. Por exercer efeitos na neuroplasticidade, o BDNF contribui para o melhor desempenho das funções cognitivas. Baixos níveis de BDNF têm sido associados a piores funções cognitivas globais (Mini-Exame do Estado Mental) em idosos com DA (LASKE, et al. 2006).

Os aspectos metabólicos na DA também vem sendo explorado nos últimos anos, tais como, mudanças no colesterol total e frações, nos triglicérides, mudanças no perfil glicêmico e resistência à insulina (BAKER et al., 2010; VANHANEN et al., 2006). Alguns estudos sugerem que a hiperglicemia e os produtos avançados finais de glicação (PAGFs) podem resultar no aumento dos radicais livres e estresse oxidativo (BAKER et al., 2010). As PAGFs são responsáveis por causar danos no tecido vascular (endotélio), aumento do processo inflamatório e acúmulo do peptídeo β amiloide levando à lesão neuronal (BEERI et al., 2004) e como consequência ao declínio cognitivo. O acúmulo de produtos glicosados no cérebro de ratos induzidos à DA, como também é encontrado em tecidos periféricos na diabetes, sugere interações de DA com mudanças relacionadas ao metabolismo (FINCH; COHEN 1997).

Outra alteração metabólica associada à DA é o aumento dos níveis séricos de lipídeos, tais como, colesterol total, fração LDL (LESSER et al. 2009) e triglicérides (VANHANEN et al. 2006). Segundo Knebl et al. (1994), a proteína de transferência de éster de colesterol (cholesteryl ester transfer protein - CETP) que faz o transporte de colesterol está alterada na DA. Além disso, existem evidências de que níveis elevados de colesterol no SNC favorecem a quebra da proteína precursora de amiloide e aumento dos peptídeos β amiloide (BARRETT et al., 2012). E segundo o estudo de Simons et al. (1998) a depleção do colesterol inibe a formação de beta-amilóide em neurônios do hipocampo. Em relação a lipoproteína de alta densidade (HDL) a redução nos níveis desta fração de colesterol está associado ao déficit cognitivo e ao diagnóstico clínico de demência (VAN EXEL et al., 2002). Os baixos níveis de HDL foram detectados mais frequentemente em idosos com DA do que naqueles sem a demência (VANHANEN et al. 2006).

O BDNF parece não exercer função somente no SNC. Estudos em animais demonstraram também a capacidade endócrina e metabólica do BDNF periféricamente, como, aumento da sensibilidade à insulina e consequente redução dos níveis de glicose no sangue e aumento da oxidação lipídica no músculo esquelético, o que favorece a diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides (KNAEPEN et al., 2010).

Dentro deste contexto, constata-se que o BDNF melhora a saúde neural por meio de mecanismos diretos como a neuroplasticidade cerebral, e mecanismos indiretos como a redução dos níveis de triglicérides e colesterol e aumento da sensibilidade à insulina. Tais mecanismos podem contribuir para uma melhora do funcionamento cognitivo. Nesse sentido, nós hipotetizamos que menores níveis de BDNF podem estar associados à desregulação das variáveis metabólicas e ao declínio das funções cognitivas de idosos com DA. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar os níveis de BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com DA no estágio leve e idosos preservados cognitivamente pareados por idade e escolaridade e verificar se existe associação entre estas variáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Sujeitos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP - Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro (número de protocolo: 6950). Os cuidadores de idosos com DA e os idosos preservados cognitivamente do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as regras estabelecidas pela Resolução 196 /96 do Conselho Nacional de Saúde (Conselho Nacional de Saúde) para pesquisas envolvendo seres humanos.

Este foi um estudo de caráter exploratório, que inicialmente incluiu 153 idosos. Foram recrutados 97 idosos com diagnóstico de DA e 56 idosos preservados cognitivamente. Todos os sujeitos realizaram uma anamnese e uma avaliação cognitiva. Em relação aos idosos com DA, surgiram várias dificuldades no decorrer do estudo, tais como, a seleção dos idosos com DA no estágio leve da DA, a incompatibilidade com os critérios de inclusão do estudo, as restrições médicas para participar do teste incremental e as perdas amostrais (incluindo problemas médicos e desistência) (figura 1). Dessa forma, foram incluídos no estudo 35 idosos com diagnóstico de DA de acordo com critérios internacionais do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association, DSM- IV) no estágio leve. Para o outro grupo que é composto por idosos preservados cognitivamente, 16 foram excluídos, pois, não se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Sendo assim, foram avaliados 40 idosos preservados cognitivamente, sem doença neurológica e pareados por idade e escolaridade.

O escore de avaliação clínica (Clinical Dementia Rating – CDR) (MORRIS, 1993; MONTAÑO; RAMOS, 2005) foi utilizado para a classificação da gravidade da demência. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN et al., 1975) foi utilizado para analisar o perfil cognitivo global. E para a avaliação de sintomas depressivos utilizou-se a Escala Geriátrica de Depressão (GDS). Esta escala é composta por 30 questões negativas ou afirmativas e o escore maior ou igual a 11 indica sintomas depressivos (YESAVAGE, et al. 1983).

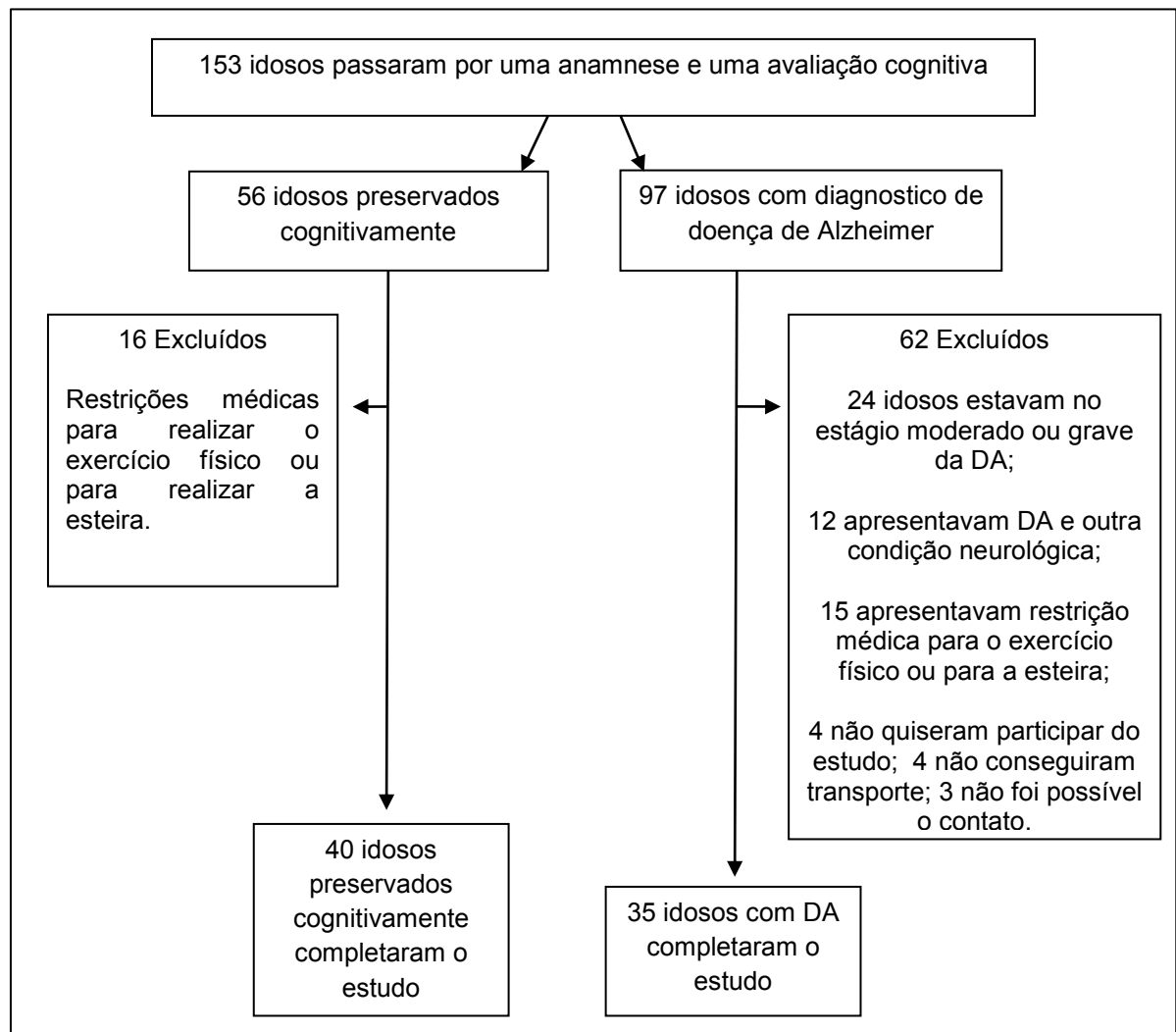


Figura 1. Organograma de seleção da Amostra

Foram coletados a estatura corporal e o peso corporal para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferências da cintura e do quadril para obtenção da Relação Cintura/Quadril (RC/Q). O IMC foi obtido dividindo o peso corporal pela estatura em metros elevada ao quadrado (peso/estatura m²). O IMC e a Relação Cintura/Quadril foram calculados para verificar o perfil da composição corporal do indivíduo.

Avaliação das Variáveis Metabólicas

Para a avaliação dos níveis de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina foi realizada uma coleta sanguínea intravenosa em jejum de 12 horas em um laboratório especializado da cidade de Rio Claro/SP. Foram utilizadas as seguintes técnicas para análise do material: método enzimático (automatizado) para análise do colesterol total, frações LDL e VLDL e triglicérides; determinação homogênea direta/Acelerador-Detergente Seletivo (Labtest) para análise da fração HDL; glicose-oxidase para glicemia e eletroquimioluminescência para a mensuração da insulina basal.

Avaliação dos níveis de BDNF

Para análise plasmática do BDNF foi realizada uma coleta sanguínea em repouso. O idoso permaneceu sentado durante 30 minutos antes da coleta de repouso. O sangue foi coletado e colocado no tubo de 4ml com o anticoagulante EDTA, após 15 a 20 minutos o tubo foi colocado no gelo e posteriormente o sangue foi centrifugado por 20 minutos, a uma rotação de 3.000 rpm e temperatura de 8°C. O plasma foi separado e 300 microlitros foi pipetado em um microtubo e estocado a uma temperatura de -80°C para análise posterior dos níveis plasmáticos de BDNF.

O BDNF foi avaliado por imunoensaio enzimático - ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pelo BDNF Emax® ImmunoAssay System (Promega, Madison, WI, USA) de acordo com instruções do fabricante. O procedimento de análise do BDNF foi desenvolvido da seguinte forma: uma placa de poliestireno com 96 poços (Corning Costar # 3590, Corning Incorporated, Corning, NY, EUA) foi coberta com 100 µl/poço de anti-BDNF, anticorpo monoclonal diluído 1:1000 em tampão de carbonato (NaHCO₃ 25 mM, Na₂CO₃ 25 mM, pH 9,7), a placa foi selada e incubada durante a noite a 4 °C. Em seguida, a placa foi lavada com tampão de lavagem TBST (20 mM Tris-HCl - pH 7,6, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween® 20) e 200 µl de tampão de amostra foram adicionados a cada poço. A placa foi selada, incubada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois foi lavada uma vez. As amostras de plasma (diluídas 1:2 em tampão de amostra) e a curva padrão de BDNF (diluções 1:2 em série de 500 a 0 pg BDNF/ml) foram adicionados a cada poço (100 µl/poço), em duplicatas. A placa foi selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Depois de lavar a placa 5 vezes com tampão de lavagem TBST, 100 µl de anticorpo policlonal anti-BDNF (diluído 1:500 em tampão de amostra) foram adicionados a cada poço e a placa foi

selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Após este passo, a placa foi lavada 5 vezes e adicionou-se (100 µl/poço) o anticorpo anti-IgY conjugado com peroxidase diluído a 1:200 em tampão de amostra. A placa foi selada e incubada durante 1 hora à temperatura ambiente com agitação e protegida da luz. A placa foi lavada por mais 5 vezes e em seguida, incubada durante 10 minutos com agitação à temperatura ambiente e protegida da luz para o desenvolvimento da cor (100 µl de TMB One). A reação foi parada pela adição de 100 µl/poço de 1N HCl e a absorbância foi medida a 450 nm. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva abrangeu instrumentos que mensuram as funções executivas e a atenção

a) Bateria de Avaliação Frontal (BAF; DUBOIS *et al.*, 2000; BEATO *et al.*, 2007). Esta bateria foi desenvolvida para avaliar funções cognitivas frontais e tem sido aplicada em pacientes com DA, demência fronto-temporal e doença de Parkinson. Ela é composta de 6 subtestes: “Similaridades” (raciocínio abstrato), “Fluência Lexical” (flexibilidade mental), “Série Motora” (programação motora), “Instruções Conflitantes” (Sensibilidade à Interferência/controla de comportamento), “Vai – não vai” (controle inibitório) e “Comportamento de Preensão” (reflexo primitivo). Este instrumento varia em uma escala de 0 a 18 pontos, e escores elevados significam melhor desempenho em funções frontais.

b) Teste do Desenho do Relógio (TDR; SUNDERLAND *et al.*, 1989). Este teste compreende a tarefa de desenhar um relógio com a inserção de ponteiros marcando 2h45, e destina-se a aferir funções executivas (planejamento, pensamento abstrato, sequência lógica e monitoramento do processamento executivo), bem como, habilidade visuo-espacial e visuoconstrutiva;

c) Procurar Símbolos - Sub-teste da WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III; WECHSLER, 2004). Este subteste avalia atenção concentrada. É composto por séries de sequências de símbolos sendo que, em cada uma, são apresentados ao sujeito dois símbolos-modelos e cinco símbolos-respostas. Solicita-se ao sujeito associar sua resposta ao modelo correspondente e a realizar o maior número possível de sequências durante dois minutos; e

d) Teste de Fluência Verbal Semântica (FVS; LEZAK, 1995): O teste de fluência verbal é um instrumento simples, caracterizado pela capacidade de nomeação do maior número possível de

animais durante um minuto. Este teste avalia memória semântica, linguagem e funções executivas.

Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa SPSS 17.0. Inicialmente o teste de Shapiro Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Após a análise dos resultados encontrados pelo teste de Shapiro Wilk, utilizou-se ANOVA One-way para a variável que aceitou a hipótese de distribuição normal (níveis de BDNF). Para aquelas variáveis que rejeitaram tal hipótese (variáveis de caracterização da amostra, variáveis cognitivas e variáveis metabólicas), optou-se pela análise não paramétrica, foi utilizado o teste de *U*-Mann Whitney. Para a análise de correlação foi utilizado o Teste de Correlação de Spearman.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão dispostos os valores médios e os valores da mediana para idade, escolaridade, perfil cognitivo (pontuação no MEEM), sintomas depressivos (GDS), nível de atividade física (QBMI), índice de massa corporal e relação cintura/quadril da amostra. Observa-se pela análise estatística que os grupos são similares em relação a idade, escolaridade, índice de massa corporal e relação cintura-quadril. E como esperado, os grupos se diferem em relação ao estado cognitivo (MEEM). No entanto, os grupos se diferem em relação aos sintomas depressivos, ou seja, idosos com DA apresentam mais sintomas depressivos quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. Mas é importante considerar que na escala aplicada, uma pontuação maior do que 11 pontos indica presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes, e como foi observado nenhum dos grupos apresentaram uma média superior a 11 pontos.

Tabela 1. Valores das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, pontuação no MEEM, NAF, IMC e relação cintura/quadril dos idosos preservados cognitivamente (grupo 1) e dos idosos com DA (grupo 2), expressos em média, desvio-padrão (DP) e mediana.

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		p
	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	
Idade (anos)	74,1 ± 4,5	73,5	75,1 ± 6,1	74,5	0,45
Escolaridade (anos)	6,6 ± 4,8	4,0	6,5 ± 5,4	4,0	0,45
MEEM (pontos)	28,0 ± 2,1	28,5	21,1 ± 4,1	21,5	0,000*
GDS (pontos)	4,9 ± 4,9	3,0	6,7 ± 4,5	5,5	0,03*
IMC (Kg/m²)	26,9 ± 3,7	26,4	26,3 ± 3,2	26,6	0,50
RCQ (cm)	0,91 ± 0,07	0,91	0,90 ± 0,11	0,91	0,84

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; GDS: Escala Geriátrica de Depressão; NAF: Nível de Atividade Física; IMC: Índice de Massa Corporal; RCQ: Relação Cintura/Quadril.

* p<0,05 – diferença significativa entre os grupos.

O teste estatístico ANOVA One-way mostrou diferenças entre os grupos com relação aos níveis plasmáticos de BDNF ($p < 0,01$; $F = 17,56$; poder observado = 0,98). Idosos com DA no estágio leve apresentam níveis plasmáticos mais baixos de BDNF quando comparados a idosos preservados cognitivamente (figura 2). A análise do poder observado foi de 0,98, ou seja, a amostra do estudo tem uma chance de 98% de detectar a diferença entre os níveis de BDNF na população.

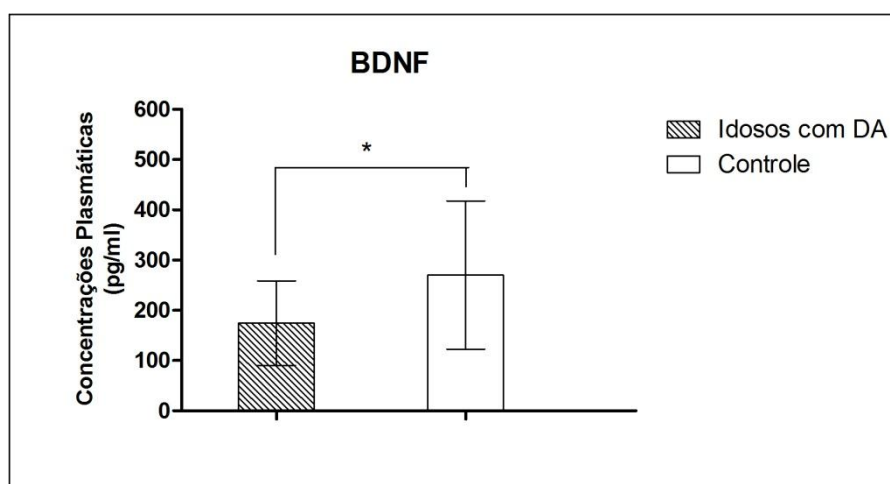


Figura 2. Concentrações plasmáticas do BDNF em idosos preservados cognitivamente e em idosos com DA no estágio leve.

Após a análise dos resultados encontrados para as variáveis metabólicas (expressos em média e desvio-padrão), observamos que algumas destas variáveis: LDL, VLDL, HDL, triglicérides, insulina e glicemia, se enquadraram nos valores considerados como ideais ou desejáveis de acordo com os valores de referência adotados no presente estudo. Já o colesterol total foi classificado como valor limítrofe. Quando comparados o grupo de idosos com DA e o grupo de idosos preservados cognitivamente, o teste de U-Mann Whitney apontou diferença apenas para a variável HDL (tabela 2), sendo que os idosos com DA apresentaram menores valores da fração HDL

Tabela 2. Valores das variáveis metabólicas: colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides, glicemia e insulina dos idosos preservados cognitivamente (grupo 1) e dos idosos com DA (grupo 2) expressos em média, desvio-padrão (DP) e mediana.

Variáveis Metabólicas	Grupo Controle		Idosos com DA		p
	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	
Colesterol (mg/dL)	206,3 ± 31,0	205,5	196, 9 ± 37,1	209,0	0,26
LDL(mg/dL)	122,8 ± 29,7	120,0	123,8 ± 33,3	137,4	0,65
HDL(mg/dL)	55,7 ± 14,9	56,0	47,0 ± 13,2	45,0	0,01*
VLDL(mg/dL)	27,7 ± 9,7	26,5	28,1 ± 13,1	24,1	0,69
Triglicérides(mg/dL)	138,5 ± 48,5	131,5	142,2 ± 67,7	120,5	0,77
Glicemia (mg/dL)	102,5 ± 31,7	93,0	92,8 ± 17,3	92,5	0,24
Insulina (uUI/MI)	6,3 ± 3,6	5,6	7,8 ± 5,3	7,9	0,35

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

* p<0,05 – diferença significativa entre os grupos.

A tabela 3 ilustra os valores médios e a mediana de todas as variáveis cognitivas e a comparação entre os grupos. A análise estatística aponta diferença entre todas as variáveis cognitivas, com exceção do teste símbolos em seu domínio erros. Como esperado, os idosos com DA no estágio leve apresentaram menor desempenho das funções executivas e da atenção quando comparados aos idosos preservados cognitivamente.

Tabela 3. Valores das funções cognitivas dos idosos preservados cognitivamente (grupo 1) e dos idosos com DA (grupo 2), expressos em média, desvio-padrão (DP) e mediana.

Variáveis Cognitivas	Idosos Controle		Idosos com DA		p
	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	
BAF (pontos)	15,0 ± 1,8	15,0	12,0 ± 2,7	12,0	0,000*
TDR (pontos)	9,1 ± 1,3	9,0	6,7 ± 2,6	6,0	0,000*
FVS (pontos)	11,5 ± 3,8	10,0	8,8 ± 3,2	8,5	0,005*
Símb-acertos (pontos)	15,0 ± 6,1	15,0	8,9 ± 3,7	7,5	0,000*
Símb-erros (pontos)	1,4 ± 1,2	1,0	1,6 ± 1,8	1,0	0,98

BAF: Bateria de Avaliação Frontal; TDR: Teste do Desenho do Relógio; FVS: Teste de Fluência Verbal Semântica (Categoria Animais); Símb: Teste de Procurar Símbolos da Bateria WAIS-III.

* $p < 0,05$ – diferença significativa entre os grupos.

Com relação as associações entre os níveis de BDNF, as variáveis metabólicas e as funções cognitivas, foram encontradas correlações significativas baixas entre os níveis de BDNF e as concentrações de HDL ($r=0,23$; $p=0,03$) e entre os níveis de BDNF e as funções cognitivas globais (MEEM) ($r=0,23$; $p=0,04$) (Figura 3 e 4). Foi encontrada ainda uma tendência de correlação entre os níveis de BDNF e as funções executivas (BAF) ($r=0,21$; $p=0,06$) (figura 5).

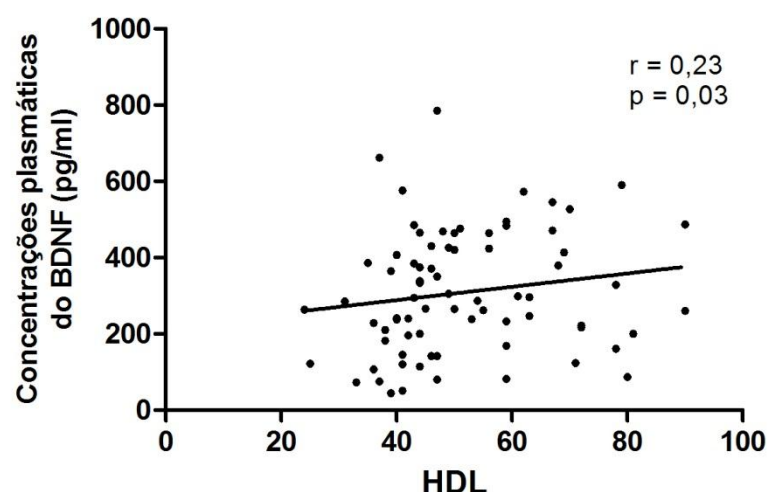


Figura 3. Correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de BDNF e os níveis de HDL

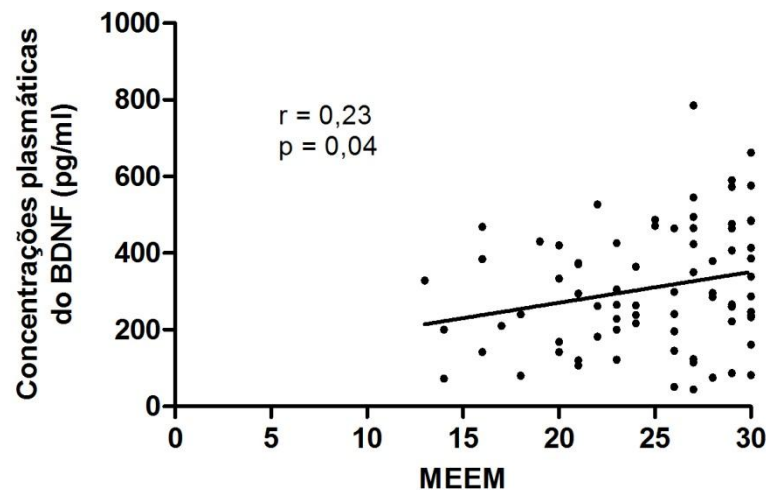


Figura 4. Correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de BDNF e o desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

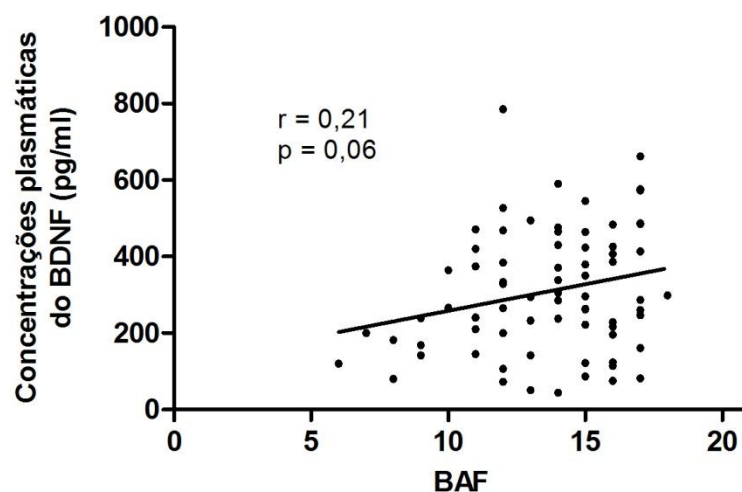


Figura 5. Correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de BDNF e o desempenho na Bateria de Avaliação Frontal (BAF)

DISCUSSÃO

Após a análise dos resultados, verificamos que idosos com DA no estágio leve apresentam menores níveis plasmáticos de BDNF quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. Alguns estudos tem demonstrado que os níveis plasmáticos de BDNF estão reduzidos na DA (COELHO et al., 2014; FUMAGALLI et al., 2006). O pro-BDNF e o BDNF maduro já se encontram reduzidos no córtex e no

hipocampo em estágios pré-clínicos da DA (PENG, 2005). Outros trabalhos evidenciam que a expressão do BDNF (SIEGEL; CHAUHAN, 2000) e do seu receptor TrkB estão severamente reduzidas no hipocampo e em algumas áreas corticais, como no córtex frontal e temporal (ALLEN et al., 1991). E ainda, análises post-mortem dos cérebros de indivíduos que tinham a DA revelaram diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo e no córtex parietal quando comparados com idosos saudáveis (PHILLIPS et al, 1991; MICHALSKI et al., 2003).

A identificação de biomarcadores, principalmente não-invasivos, como no caso dos fatores de crescimento plasmáticos, podem auxiliar no diagnóstico precoce da DA. No presente estudo, o BDNF pode ser considerado um dos biomarcadores da DA, visto que encontra-se reduzido no estágio leve desta doença. O estudo de Yu et al. (2008) encontrou concentrações de BDNF mais baixas em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e sugere que níveis reduzidos do BDNF podem exercer uma função importante na fisiologia do CCL. Assim a redução do BDNF nesta condição apoia a possibilidade de alterações deste biomarcador logo no início da DA.

Em relação as variáveis metabólicas, o presente estudo não detectou diferenças significativas quando comparados os idosos com DA leve e os idosos preservados cognitivamente, com exceção para a fração HDL. Em relação ao colesterol total observou-se pela média que ambos os grupos apresentaram valores dentro da faixa limítrofe e em relação a fração LDL apresentaram valores desejáveis. Ao contrário do nosso estudo, níveis anormais de colesterol total (hipercolesterolemia) e de colesterol LDL tem sido encontrados em idosos com DA quando comparados a idosos sem demência (LESSER et al., 2009). Os estudos apontam que alguns genes associados a DA afetam o colesterol ou a função da lipoproteína, sendo que estas alterações aumentam a produção dos peptídeos beta-amilóide na DA (CARTER, 2007).

Entretanto, outros estudos não encontram associação entre níveis elevados de colesterol total e DA (VAN EXEL et al., 2002; KIVIPELTO et al., 2001). Além disso, até o momento não foi encontrado nenhum estudo que analisasse os níveis de colesterol total em idosos com DA no estágio leve. Vital (2011) encontrou em idosos com DA no estágio leve e moderado valores médios de colesterol total de 216,4mg/dL. Assim parece que idosos com DA no estágio moderado podem apresentar maiores níveis de colesterol total quando comparados a idosos com DA leve. É importante ressaltar que no presente estudo 45% dos idosos com DA apresentam valores elevados (acima de 200,0 mg/dL) de colesterol total, além disso, 28% dos idosos com DA apresentam

colesterol total em níveis considerados alto e fazem o uso de medicamentos, como as estatinas, para a redução do colesterol total.

O presente estudo detectou menores níveis do colesterol fração HDL em idosos com DA quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. A literatura tem apontado que pacientes com DA apresentam baixas concentrações do HDL quando comparados aqueles sem a doença (RAZAY et al., 2007). Vanhanen et al., (2006) observaram que os níveis mais baixos de HDL e os níveis mais altos de triglicérides foram considerados os componentes da síndrome metabólica mais frequentemente detectados em pacientes com DA quando comparados aqueles sem DA. O HDL tem uma função importante na remoção do excesso de LDL nas artérias (ORAM, 2003) e assim, pode auxiliar na preservação dos microvasos cerebrais. O HDL remove o LDL por um processo de transporte ativo mediado por uma proteína da membrana da célula, a ABCA1. Além disso, o colesterol HDL é a lipoproteína predominante no cérebro humano e que pode evitar a polimerização do peptídeo β -amilóide (A β) (OLESEN; DAGO L, 2000)

Com relação a glicemia e a insulina verificamos que estas variáveis foram classificadas como valores desejáveis e não foram encontradas diferenças significativas para os idosos com DA leve. Nosso estudo corrobora os achados de outros estudos na literatura que também evidenciaram baixos níveis de glicose em jejum em idosos com DA quando comparados com população saudável pareados por idade (Landin et al 2009). No entanto, a maior parte dos estudos são contrários aos nossos achados, pois, apontam que idosos com DA apresentam maiores níveis de insulina de jejum, hiperglicemia e são mais vulneráveis ao diabetes tipo II (JANSON et al., 2004; KUUSISTO et al., 1997). A insulina é conhecida por afetar várias funções cerebrais, incluindo as funções cognitivas e ao longo dos últimos anos vários estudos clínicos estabeleceram ligações entre a DA e o diabetes mellitus. A insulina regula a fosforilação da proteína tau e também atua no metabolismo da beta-amilóide (GASPARINI et al., 2002). Além disso, uma recente hipótese da literatura aponta que oligômeros de beta-amilóide impedem a entrada de insulina no corpo celular, resultando em danos estruturais e funcionais (DE LA MONTE et al., 2010). O estudo de Gasparini; Xu (2003) demonstra que as alterações da insulina e do fator de crescimento derivado da insulina (IGF-1) na DA afetam alguns mecanismos de sinalização no cérebro.

Em se tratando da correlação encontrada entre os níveis de BDNF e os níveis de

HDL, alguns trabalhos vem demonstrando que as concentrações de BDNF circulantes tem sido associado com os componentes da síndrome metabólica. O estudo de Geroldi et al.(2006) demonstrou uma correlação positiva entre os níveis de BDNF e os níveis de HDL em pessoas com a síndrome metabólica e verificou através da análise de regressão múltipla que o colesterol HDL foi o fator determinante dos níveis plasmáticos de BDNF. Este estudo ainda afirma que o BDNF pode desempenhar um papel protetor contra o desenvolvimento da síndrome metabólica, através do aumento dos níveis de colesterol HDL.

A correlação encontrada no presente estudo entre os níveis de BDNF e as funções cognitivas globais (MEEM) é confirmada também por outros estudos. Komulainen et al., (2008) observaram que a diminuição dos níveis de BDNF foram associados com um menor desempenho cognitivo global e com o prejuízo da memória em idosos sem demência. Laske et al., (2006) encontraram que os baixos níveis periféricos do BDNF foi associado ao desempenho das funções cognitivas globais (MEEM) em idosos com DA. O BDNF exerce uma função importante na plasticidade sináptica, na remodelação dendrítica, no crescimento axonal, e na sobrevivência de vários neurônios do SNC (LINDHOLM et al., 1996) contribuindo para o melhor desempenho das funções cognitivas. Além disso, o BDNF modula a potenciação de longa duração (LTP). O LTP é um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica, no qual acontece um processo de crescimento e alterações metabólicas das células neuronais, resultando no fortalecimento das sinapses. O LTP é um mecanismo essencial na aprendizagem e memória. (BRAMHAM; MESSAOUDI, 2005).

Em conclusão nós demonstramos que idosos com DA no estágio leve apresentam menores níveis plasmáticos do BDNF quando comparados aos idosos preservados cognitivamente pareados por idade e escolaridade. Além disso, o poder amostral foi suficiente para detectar a diferença entre os níveis de BDNF nesta população. Sugere-se assim que os níveis de BDNF podem modular as funções cognitivas globais em idosos com DA no estágio leve e em idosos preservados cognitivamente. Em relação as variáveis metabólicas verificamos que idosos com DA no estágio leve apresentam menores valores do colesterol HDL. E as concentrações plasmáticas de BDNF estão associadas com maiores níveis de HDL em idosos com DA leve e idosos preservados cognitivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, S. J. et al. Normal beta-NGF content in Alzheimer's disease cerebral cortex and hippocampus. **Neuroscience Letters**, v. 131, p. 135–139, 1991.
- AULD, D.S. et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Progress in Neurobiology**, v. 68, n. 3, p. 209-245, 2002
- ÁVILLA, R.; MIOTTO, E. Funções Executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 53-63, 2002.
- BAKER, L. D. et al. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. **Archives Neurology**, v. 68, n. 1, p. 51-57, 2010.
- BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. **Archives of Neurology**, v. 67, p. 1-9, 2010.
- BARRETT, P. J. et al. The Amyloid Precursor Protein Has a Flexible Transmembrane Domain and Binds Cholesterol. **Science**, v. 336, p. 1168 -1171, 2012.
- BEATO, R. G. et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). **Dementia e Neuropsychologia**, v. 1 p. 59-65, 2007.
- BEERI, M.S. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. **Neurology**, v. 63, p. 1902-7, 2004.
- BRAMHAM C.R.; MESSAOUDI, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Progress in Neurobiology**, v. 76, n. 2, p. 99-125, 2005.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Suggestions for the utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 61, n. 3-B, p. 777-781, 2003.
- CARTER, C. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. **Neurochemical International**, v. 50, p.12-38, 2007.
- COELHO, F. G. M. et al. Acute Aerobic Exercise Increases Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401-408, 2014.
- DE LA MONTE, S.M.; TONG, M.; NGUYEN, V. A.; SETSHEDI, M.; LONGATO, L.; WAND, J. Ceramide-Mediated Insulin Resistance and Impairment of Cognitive-Motor Functions. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 21, n. 3, p. 967-984, 2010.
- DUBOIS, B. et al. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, p. 1621-1626, 2000.

FERRER, I. et al. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. implications in therapeutic strategies. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 58, p. 729-739, 1999.

FINCH, C. E.; COHEN, D. M. Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypothesis. **Experimental Neurology**, v. 143, p. 82–102, 1997.

FOLSTEIN M. F.; FOLSTEIN S. E.; MCHUGH P. R. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-198, 1975.

FUMAGALLI, F.; RACAGNI, G.; RIVA, M. A. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? **Pharmacogenomics**, v. J6, p. 8-15, 2006.

GASPARINI, L. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? **Trends in pharmacological sciences**, v. 23, n.6, p. 288-293, 2002.

GEROLDI, D.; MINORETTI, P.; EMANUELE, E. Brain-derived neurotrophic factor and the metabolic syndrome: more than just a hypothesis. **Medicine Hypotheses**, v. 67, n. 195–196, 2006.

JANSON, J. et al. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. **Diabetes**, v. 53, p. 474-481, 2004.

JACK, C.R. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n.3, p. 257-262, 2011.

KERSCHENSTEINER, M. et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? **The Journal of experimental medicine**, v. 189, p. 865-870, 1999.

KIVIPERTO, M. et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v.62, p.1556–1560, 2005.

KOMULAINEN, P. et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA study. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 90, p. 596-603, 2008.

KNEBL, J. et al. Plasma lipids and cholesterol esterification in Alzheimer's disease. **Mechanisms of ageing and development**. v. 73, p. 69-77, 1994.

KUUSISTO, J. et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. **British Medical Journal**, v. 315, p. 1045-1049, 1997.

- LAFENETRE, P. et al. Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 3, p. 34, 2010.
- LANDIN K. et al. Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer's disease. Evidence for a hypometabolic disorder? **Journal of internal medicine**, v. 233, n. 4, p. 357-363, 1993.
- LASKE, C. et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 113, p. 1217-1224, 2006.
- LESSER, G. T. et al. Serum Lipids Are Related to Alzheimer's Pathology in Nursing Home Residents. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 27, p. 42-49, 2009.
- LEZAK, M.D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, New York. 1995.
- LINDHOLM, D. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. **The European journal of neuroscience**, v. 8, p. 1452-1460, 1996.
- MICHALSKI, B.; FAHNESTOCK. M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. **Brain research. Molecular brain research**, v. 111, n. 1-2, p. 148-154, 2003.
- MONTAÑO, M. B. M. M.; RAMOS, L. R. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating (CDR). **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, 2005.
- MORRIS, J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology**, v.43, n.11, p.2412-2414, 1993.
- OLESEN, O. F.; DAGO L. High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid beta peptides into fibrils. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 270, p. 62-66. 2000.
- ORAM, J. F. HDL Apolipoproteins and ABCA1: Partners in the Removal of Excess Cellular. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, p.720-727, 2003.
- PHILLIPS, H. S. et al. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. **Neuron**, v. 7, n. 5, p. 695-702, 1991.
- RAZAY, G.; VREUGDENHIL, A.; WILCOCK, G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v.64, p.93-96, 2007.
- SIEGEL, G. J.; CHAUHAN, N. B. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. **Brain research. Brain research reviews**, v. 33, p. 199-227, 2000.

SIMONS, M. et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of amyloid in hippocampal neurons. **Proceedings National Academy Sciences of The United States of America**, v. 95, p. 6460–6464, 1998.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 37, n. 8, p. 725-729, 1989.

VAN EXEL, E. et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. **Annals of Neurology**, v. 1, p. 716-721, 2002.

VANHANEN, M. et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease, a population-based study. **Neurology**, v. 67, p. 843–847, 2006.

VITAL, T. M. **Efeitos do treinamento com pesos nos sintomas depressivos e variáveis metabólicas em pacientes com doença de Alzheimer**. 2011. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2011.

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

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, p. 37-49, 1983.

YU, H. et al. Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, p. 1104–1111, 2008.

7.2. Artigo 2. Exercício aeróbio agudo aumenta os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em idosos com doença de Alzheimer

Artigo publicado no Journal of Alzheimer's Disease (apêndice 11)

Journal of Alzheimer's Disease 39 (2014) 401–408
DOI: 10.3233/JAD-131073
IOS Press

401

Acute Aerobic Exercise Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's Disease

Flávia Gomes de Melo Coelho^{a,*}, Thays Martins Vital^a, Angelica Miki Stein^a, Franciel José Arantes^a, André Veloso Rueda^c, Rosana Camarini^c, Elizabeth Teodorov^b and Ruth Ferreira Santos-Galduróz^{a,b}
^aInstitute of Biosciences, UNESP, University Estadual Paulista, Physical Activity and Aging Lab (LAFE), Rio Claro, SP, Brazil
^bCenter of Mathematics, Computing and Cognition, UFABC, University Federal of ABC, Santo André, SP, Brazil
^cInstitute of Biomedical Sciences, USP, University of São Paulo, Department of Pharmacology, Laboratory of Neurochemistry and Behavioral Pharmacology, São Paulo, SP, Brazil

Accepted 17 September 2013

Abstract. Studies indicate the involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Decreased BDNF levels may constitute a lack of trophic support and contribute to cognitive impairment in AD. The benefits of acute and chronic physical exercise on BDNF levels are well-documented in humans, however, exercise effects on BDNF levels have not been analyzed in older adults with AD. The aim of this study was to investigate the effects of acute aerobic exercise on BDNF levels in older adults with AD and to verify associations among BDNF levels, aerobic fitness, and level of physical activity. Using a controlled design, twenty-one patients with AD (76.3 ± 6.2 years) and eighteen healthy older adults (74.6 ± 4.7 years) completed an acute aerobic exercise. The outcomes included measures of BDNF plasma levels, aerobic fitness (treadmill grade, time to exhaustion, VO_2 , and maximal lactate) and level of physical activity (Baecke Questionnaire Modified for the Elderly). The independent *t*-test shows differences between groups with respect to the BDNF plasma levels at baseline ($p = 0.04$; $t = 4.53$; $df = 37$). In two-way ANOVA, a significant effect of time was found ($p = 0.001$; $F = 13.63$; $df = 37$), the aerobic exercise significantly increased BDNF plasma levels in AD patients and healthy controls. A significant correlation ($p = 0.04$; $r = 0.33$) was found between BDNF levels and the level of physical activity. The results of our study suggest that aerobic exercise increases BDNF plasma levels in patients with AD and healthy controls. In addition to that, BDNF levels had association with level of physical activity.

Keywords: Aerobic exercise, Alzheimer's disease, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophic factors, physical activity

INTRODUCTION

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been implicated in Alzheimer's disease (AD) [1, 2]. BDNF is an important protein of the central nervous system and its role has been shown in several neurobiological actions such as synaptic plasticity, dendritic remodeling, axon growth, and neuronal survival [3,

4]. BDNF crosses the blood-brain barrier in both directions through a saturable transport system. The efficient unidirectional transport of BDNF suggests that peripheral BDNF can enter the brain and promote neuroplasticity [5].

BDNF levels and/or its receptors are impaired due to aging and AD. Several reports have described a significant decrease on BDNF plasma levels in older people [6]. Ziegenhorn et al. [7], using a large cohort of older people ($n = 259$), confirmed these data and showed that there was a negative correlation between BDNF levels and age.

*Correspondence to: Flávia Gomes de Melo Coelho, Avenue 4-A, number 513, Cidade Nova Rio Claro, SP 13.500-153, Brazil. Tel.: +55 19 3526 4361; E-mail: flaviaedaca@yahoo.com.br.

7.3. Artigo 3. Efeito do treinamento aeróbio nas concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis metabólicas, funções cognitivas e capacidade aeróbia de idosos com doença de Alzheimer

INTRODUÇÃO

Os efeitos do exercício físico na saúde mental têm sido amplamente estudados na última década. Os estudos vêm demonstrando que o exercício físico melhora as funções cognitivas por meio de diferentes mecanismos fisiológicos e moleculares, tais como o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, a produção e utilização dos neurotransmissores e a síntese dos fatores neurotróficos que favorecem a neurogênese, a sinaptogênese e a angiogênese (DESLANDES, et al. 2009; LISTA; SORRENTINO, 2009). Dentre os fatores neurotróficos modulados pelo exercício físico, destaca-se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (LAFENETRE, et al. 2010), o qual atua na neurogênese, na sobrevivência neuronal, na sinaptogênese e no crescimento dendrítico e sináptico (LINDHOLM et al., 1996).

Além de modular a plasticidade neural, o BDNF apresenta uma capacidade neuroendócrina e metabotrófica na periferia, entre estas: atua como um mediador do metabolismo energético periférico - o BDNF participa da oxidação de lipídeos no músculo esquelético através da ativação da AMPK (adenosina-monofosfato de proteína quinase) (VAYNMAN et al., 2006) - aumenta a oxidação de glicose e reduz os níveis de glicose no sangue (NAKAGAWA et al. 2002) e aumenta a sensibilidade à insulina (YAMANAKA et al., 2008). De acordo com Tsuchida et al., (2001) o BDNF acelera a ativação da insulina, por meio da sinalização da PI3K (Fosfotidilinositol-3 quinase) nos tecidos periféricos como no músculo esquelético e no fígado. Dentro deste contexto o BDNF pode melhorar a saúde neural e conseqüentemente as funções cognitivas por meio de mecanismos centrais como a neuroplasticidade e mecanismos periféricos como a redução dos níveis de colesterol e melhora da sensibilidade à insulina, já que as alterações metabólicas podem causar danos aos neurônios.

Já está bem estabelecido na literatura que o exercício físico, seja ele agudo ou crônico, promove o aumento dos níveis de BDNF (KNAEPEN et al., 2010). A revisão sistemática de Knaepen et al., (2010) aponta que o exercício aeróbio agudo e o treinamento aeróbio tem demonstrado ser mais eficaz para elevar as concentrações de BDNF em humanos quando comparados ao treinamento resistido. Considerando o exercício aeróbio agudo alguns estudos (GUSTAFSSON et al. 2009; RASMUSSEN et

al. 2009) verificaram aumento nas concentrações periféricas do BDNF do momento pré (repouso) para a pós-sessão aguda aeróbia em pessoas saudáveis. E recentemente o trabalho de Coelho et al. (2014) demonstrou que o exercício aeróbio agudo de intensidade moderada foi efetivo para elevar os níveis plasmáticos de BDNF em idosos com doença de Alzheimer (DA) no estágio leve. Sabe-se que os níveis de BDNF encontram-se reduzidos em diversas doenças neurodegenerativas (PEDERSEN, et al., 2009), incluindo a DA (FERRER, et al., 1999; MURER et al., 1999). E as baixas concentrações séricas de BDNF têm sido associadas ao declínio das funções cognitivas em idosos com DA (LASKE et al., 2006).

Já em relação aos efeitos do exercício físico crônico, Coelho et al. (2013) em uma revisão sistemática verificaram que o mesmo aumenta os níveis periféricos de BDNF em idosos saudáveis e em idosos com diferentes patologias. No entanto, será que a longo prazo o exercício aeróbio é capaz de elevar os níveis de BDNF em idosos com a DA? E será que este aumento modula o desempenho cognitivo e os fatores metabólicos em idosos com DA? Para o nosso conhecimento, o efeito do exercício físico crônico nos níveis de BDNF e a sua relação com as funções cognitivas e os fatores metabólicos ainda não foi analisado em idosos com DA. Assim o objetivo do presente estudo foi analisar o efeito do treinamento aeróbio nos níveis plasmáticos do BDNF, nas variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia), nas funções cognitivas (funções executivas e atenção) e na capacidade aeróbia de idosos com DA. E ainda, verificar possíveis relações entre níveis plasmáticos do BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas após o treinamento aeróbio.

MATERIAL E MÉTODOS

Sujeitos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP - Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro (número de protocolo: 6950). Os cuidadores de pacientes com DA e idosos saudáveis do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as regras estabelecidas pela Resolução 196 /96 do Conselho Nacional de Saúde (Conselho Nacional de Saúde) para pesquisas envolvendo seres humanos.

Este foi um estudo experimental, que inicialmente incluiu 97 idosos com diagnóstico de DA. Todos os idosos realizaram uma anamnese e uma avaliação

cognitiva. No entanto, surgiram várias intercorrências no decorrer do estudo, que estão detalhadas na figura 1. Dessa forma, foram incluídos no estudo 35 idosos com diagnóstico de DA de acordo com critérios internacionais do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association, DSM- IV) no estágio leve. Porém, no decorrer do período de intervenção, 06 pacientes interromperam as atividades por diversos motivos, dentre eles: problemas de saúde, morte, e não quiseram participar da avaliação final. Dessa forma completaram o estudo 29 participantes. O Grupo Treinamento foi composto por 16 idosos com DA e o Grupo Controle por 13 idosos com DA (figura 1).

O escore de avaliação clínica (Clinical Dementia Rating – CDR) (MORRIS, 1993; MONTAÑO; RAMOS, 2005) foi utilizado para a classificação da gravidade da demência. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN et al., 1975) foi utilizado para analisar o perfil cognitivo global e para a avaliação de sintomas depressivos utilizou-se a Escala de Depressão Geriátrica (GDS). Esta escala é composta por 30 questões negativas ou afirmativas e o escore maior ou igual a 11 indica presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes (YESAVAGE, et al. 1983).

Foram coletados a estatura corporal e o peso corporal para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferências da cintura e do quadril para obtenção da Relação Cintura/Quadril (RC/Q). O IMC foi obtido dividindo o peso corporal pela estatura em metros elevada ao quadrado (peso/estatura m²). O IMC e a Relação Cintura/Quadril foram calculados para verificar o perfil da composição corporal do indivíduo.

Avaliação das Variáveis Metabólicas

Para a avaliação dos níveis de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina foi realizada uma coleta sanguínea intravenosa em jejum de 12 horas em um laboratório especializado da cidade de Rio Claro/SP. Foram utilizadas as seguintes técnicas para análise do material: método enzimático (automatizado) para análise do colesterol total, frações LDL e VLDL e triglicérides; determinação homogênea direta/Acelerador-Detergente Seletivo (Labtest) para análise da fração HDL; glicose-oxidase para glicemia e eletroquimioluminescência para a mensuração da insulina basal.

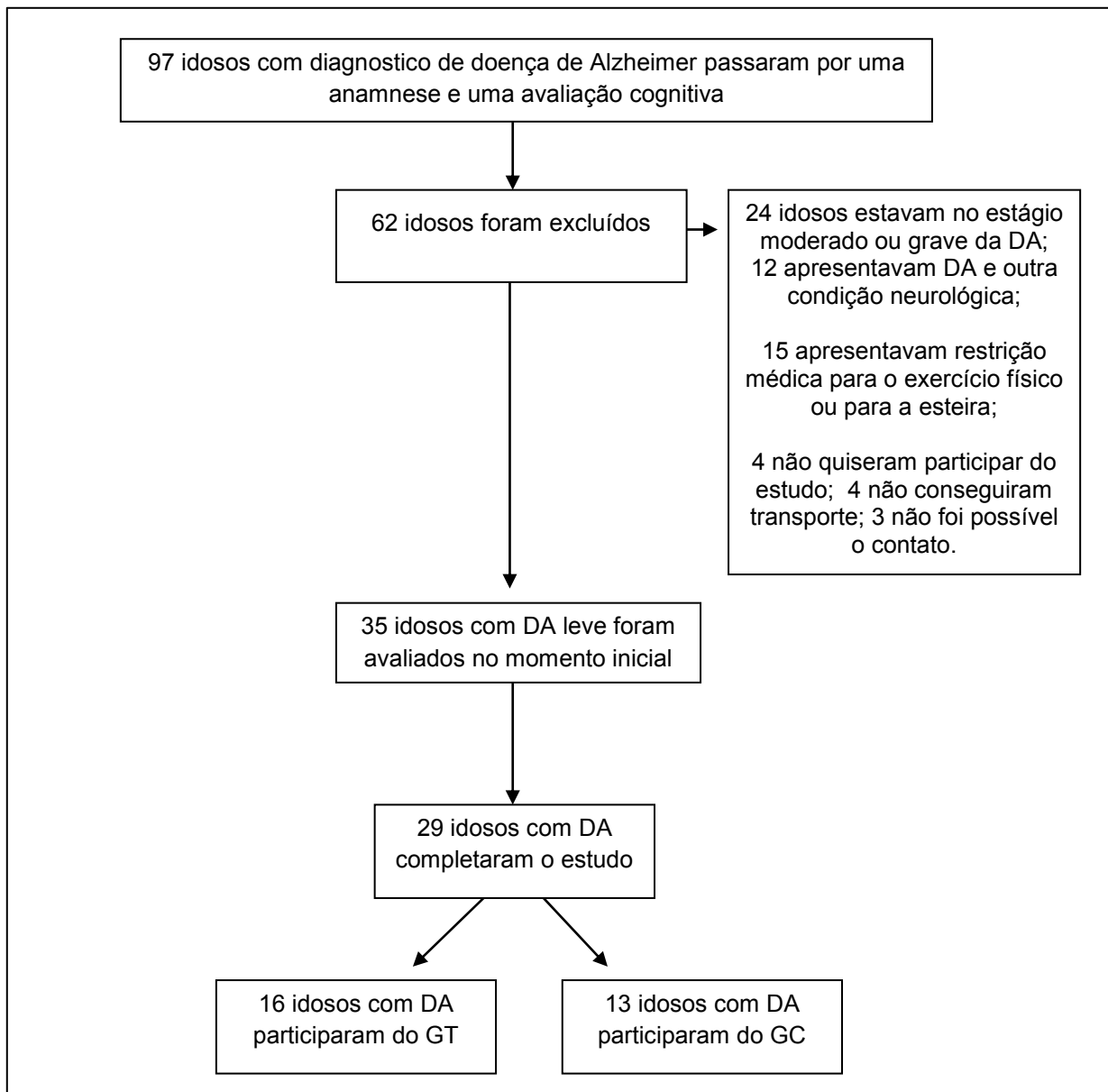


Figura 1. Organograma de seleção da Amostra

Avaliação dos níveis de BDNF

Para análise plasmática do BDNF, amostras de sangue foram coletadas no repouso, em que o indivíduo permaneceu sentado durante 30 minutos antes da coleta sanguínea, e logo após o término da sessão de exercício aeróbio/teste incremental em dois momentos: antes e depois de 12 semanas de experimento (exercício ou controle). O sangue foi coletado e colocado no tubo de 4ml com o anticoagulante EDTA, após 15 minutos o tubo foi colocado no gelo e posteriormente o sangue foi centrifugado por 20 minutos, a uma rotação de 3.000 rpm e temperatura de 8°C. O plasma foi separado e 300 microlitros foi pipetado em um microtubo e colocado a uma temperatura de -80°C para análise posterior dos níveis plasmáticos de BDNF.

O BDNF foi avaliado por imunoensaio enzimático - ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pelo BDNF Emax® ImmunoAssay System (Promega, Madison, WI, USA) de acordo com instruções do fabricante. O procedimento de análise do BDNF foi desenvolvido da seguinte forma: uma placa de poliestireno com 96 poços (Corning Costar # 3590, Corning Incorporated, Corning, NY, EUA) foi coberta com 100 µl/poço de anti-BDNF, anticorpo monoclonal diluído 1:1000 em tampão de carbonato (NaHCO₃ 25 mM, Na₂CO₃ 25 mM, pH 9,7), a placa foi selada e incubada durante a noite a 4 °C. Em seguida, a placa foi lavada com tampão de lavagem TBST (20 mM Tris-HCl - pH 7,6, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween® 20) e 200 µl de tampão de amostra foram adicionados a cada poço. A placa foi selada, incubada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois foi lavada uma vez. As amostras de plasma (diluídas 1:2 em tampão de amostra) e a curva padrão de BDNF (diluções 1:2 em série de 500 a 0 pg BDNF/ml) foram adicionados a cada poço (100 µl/poço), em duplicatas. A placa foi selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Depois de lavar a placa 5 vezes com tampão de lavagem TBST, 100 µl de anticorpo policlonal anti-BDNF (diluído 1:500 em tampão de amostra) foram adicionados a cada poço e a placa foi selada e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente com agitação. Após este passo, a placa foi lavada 5 vezes e adicionou-se (100 µl/poço) o anticorpo anti-IgY conjugado com peroxidase diluído a 1:200 em tampão de amostra. A placa foi selada e incubada durante 1 hora à temperatura ambiente com agitação e protegida da luz. A placa foi lavada por mais 5 vezes e em seguida, incubada durante 10 minutos com agitação à temperatura ambiente e protegida da luz para o desenvolvimento da cor (100 µl de TMB One). A reação foi parada pela adição de 100 µl/poço de 1N HCl e a absorbância foi medida a 450 nm. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva abrangeu instrumentos que mensuram as funções executivas, a atenção, a linguagem, a memória semântica e a habilidade visuo-espacial e visuoestrutiva, com a inclusão dos seguintes testes: **a) Bateria de Avaliação Frontal (BAF; DUBOIS et al., 2000; BEATO et al., 2007)**. Esta bateria foi desenvolvida para avaliar funções cognitivas frontais e tem sido aplicada em pacientes com DA, demência fronto-temporal e doença de Parkinson. Ela é composta de 6 subtestes: _“Similaridades”_ (raciocínio abstrato), _“Fluência

Lexical”_ (flexibilidade mental), _“Série Motora”_ (programação motora), _“Instruções Conflitantes”_ (Sensibilidade à Interferência/controla de comportamento), _“Vai – não vai”_ (controla inibitório) e _“Comportamento de Preensão”_ (reflexo primitivo) . Ela varia em uma escala de 0 a 18 pontos, e escores elevados significam melhor desempenho em funções frontais. **b) Teste do Desenho do Relógio (TDR; SUNDERLAND et al., 1989).** Este teste compreende a tarefa de desenhar um relógio com a inserção de ponteiros marcando determinada hora (exemplo 2h45), e destina-se a aferir funções executivas (planejamento, pensamento abstrato, sequência lógica e monitoramento do processamento executivo), bem como, habilidade visuoespacial e visuoestrutiva; **c) Procurar Símbolos - Sub-teste da WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – III; WECHSLER, 2004).** Este subteste avalia atenção concentrada. É composto por séries de sequências de símbolos sendo que, em cada uma, são apresentados ao sujeito dois símbolos-modelos e cinco símbolos-respostas. Solicita-se ao sujeito associar sua resposta ao modelo correspondente e a realizar o maior número possível de sequências durante dois minutos; e **d) Teste de Fluência Verbal Semântica (FVS; LEZAK, 1995):** O teste de fluência verbal é um instrumento simples, caracterizado pela capacidade de nomeação do maior número possível de animais durante um minuto. Este teste avalia memória semântica, linguagem e funções executivas.

Teste Incremental

Primeiramente foram solicitados aos cuidadores dos idosos com DA o exame médico constando a autorização do cardiologista de que o idoso estava apto para realizar exercícios físicos, incluindo o eletrocardiograma. Posteriormente, três sessões de familiarização foram feitas na esteira Inbramed (ATL , BRASIL, 2000) . Na quarta sessão, os participantes realizaram o teste ergométrico submáximo (intensidade moderada) na esteira. O protocolo foi adaptado a partir do protocolo de Balke Ware. O protocolo começou com uma velocidade de caminhada de 4 km/h e inclinação de 3% . A velocidade de caminhada foi constante e a inclinação foi aumentada em 1% a cada 3 minutos, até que o indivíduo atingisse a frequência cardíaca (FC) de 85 % da FC máxima e/ou uma percepção de esforço percebido (PSE) acima de 16 na escala de Borg (1982). Em cada estágio de três minutos, amostras de sangue foram coletadas do lóbulo da orelha em tiras reagentes de lactato. O lactato foi medido pelo lactímetro *Accutrend Lactato*. Após análise da concentração de lactato sanguíneo, o limiar de

lactato (LL) foi identificado plotando a cinética do lactato em cada estágio, com as respectivas intensidades de exercício (% de inclinação) no teste incremental, analisando o ponto de inflexão da curva do lactato sanguíneo (WASSERMAN; MACILORY, 1964).

O teste de esforço foi interrompido devido a quaisquer sintomas de mal-estar ou desconforto, variação repentina da frequência cardíaca e pressão arterial, e PSE igual ou superior a 17 na Escala de Borg. A inclinação máxima da esteira foi definida como a última etapa alcançada durante o teste. O consumo de oxigênio (VO₂) foi obtido pela fórmula $VO_2 \text{ ml/kg/min} = (0,1 \cdot \text{Velocidade m/s}) + (1,8 \cdot \text{Velocidade m/s} \cdot \text{grau}) + 3,5$ (ACSM, 2010). O lactato obtido no final do teste foi registrado como lactato máximo. Os valores de gasto energético (MET) durante o exercício aeróbio agudo foi calculado através da equação para caminhada, $MET = VO_2 / 3,5$ (ACSM, 2010). A capacidade aeróbia foi obtida através do VO₂, do tempo de permanência na esteira, da inclinação máxima alcançada e do lactato máximo.

Protocolo de Treinamento

O protocolo de treinamento aeróbio foi realizado na esteira ergométrica, três vezes por semana, durante o período de doze semanas. A intensidade do treinamento aeróbio foi determinada pelo LL (obtido no teste incremental). Desta forma, para cada idoso a inclinação na esteira foi de 90% da inclinação do LL individual obtido no teste incremental, o que correspondeu a aproximadamente 75% da FC máxima. A inclinação de treinamento foi mantida durante todo o treinamento, bem como a velocidade de 4 km/h. Para seguirmos o princípio da sobrecarga, a duração do treinamento durante as 3 primeiras semanas foi de 25 minutos, nas próximas 3 semanas foi de 30 minutos, posteriormente 35 minutos, e por fim, 40 minutos nas 3 semanas finais.

A frequência cardíaca dos participantes foi averiguada durante as sessões de treinamento por meio da utilização de um frequencímetro da marca polar e a cada 5 minutos foi anotado o valor da frequência cardíaca. A pressão arterial também foi averiguada antes, durante e após a sessão de exercício físico. Este procedimento foi efetuado como medida de segurança em relação à condição física dos idosos e a FC foi verificada durante todo o treinamento para constatar se houve manutenção da intensidade do treinamento. Vale ressaltar que 2 idosos que participaram do grupo treinamento utilizavam medicamentos betabloqueadores. Assim foi realizada a correção da frequência cardíaca para estes idosos de acordo com as seguintes

fórmulas (GODOY et al., 1997): a) $\%FC = (Y + 95,58) / 9,74$; onde $y =$ é a quantidade de medicamento em mg e b) $FC \text{ corrigida} = fc_{\max} - (fc_{\max} \times \%FC)$.

Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando-se o programa SPSS 17.0. Inicialmente o teste de Shapiro Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Após a análise dos resultados encontrados pelo teste de Shapiro Wilk, utilizou-se z-escore para as variáveis que rejeitaram a hipótese de distribuição normal: escolaridade, tempo de doença, símbolos erros, insulina, nível de atividade física e percepção subjetiva de esforço. Após a padronização destes dados foi utilizado o teste t para amostras independentes para comparar os grupos no *baseline*, a ANOVA Medidas Repetidas para análise de interação dos grupos e momentos e para verificar efeito principal. Utilizou-se o teste de Correlação de Pearson para análises de associação entre os níveis de BDNF e as variáveis cognitivas e metabólicas. Ainda foram realizadas análises do tamanho do efeito e do poder amostral.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão dispostos os valores médios para as variáveis intervenientes: idade, escolaridade, tempo de doença, perfil cognitivo (pontuação no MEEM), sintomas depressivos (GDS), nível de atividade física (QBMI), índice de massa corporal e relação cintura/quadril da amostra; e para as variáveis que foram avaliadas no teste incremental. Observa-se pela análise estatística que os grupos são similares em relação a todas as variáveis intervenientes e para a capacidade aeróbia. Além disso é importante relatar que o teste t para amostras independentes também apontou que os grupos são similares em relação a todas as variáveis dependentes (BDNF, funções cognitivas e fatores metabólicos) no *baseline*.

Tabela 1. Médias e desvios-padrão das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, pontuação no MEEM, NAF, IMC e relação cintura/quadril; e variáveis do teste incremental: Limiar de lactato, lactato máximo, VO₂, tempo na esteira, inclinação máxima, FC, PSE e MET dos idosos do grupo controle e dos idosos do grupo treinamento.

Variáveis	GC	GT	p
Idade (anos)	74,6 ± 6,1	74,5 ± 6,0	0,98
Escolaridade (anos)	7,3 ± 6,4	5,8 ± 4,4	0,45
Tempo de Doença (meses)	18,4 ± 12,2	24,5 ± 42,0	0,60
MEEM (pontos)	21,9 ± 4,1	21,0 ± 3,7	0,53
GDS (pontos)	6,1 ± 4,2	6,6 ± 4,7	0,75
NAF (pontos)	2,5 ± 1,8	2,2 ± 1,5	0,68
IMC (Kg/m ²)	26,2 ± 3,2	26,6 ± 3,1	0,76
Relação cintura/quadril (cm)	0,86 ± 0,13	0,92 ± 0,08	0,17
Limiar de Lactato (mmol/l)	2,14 ± 0,90	2,21 ± 0,79	0,81
Lactato Máximo (mmol/l)	2,93 ± 1,36	3,31 ± 0,69	0,38
VO ₂ (ml/kg/min)	19,4 ± 3,2	19,3 ± 3,4	0,77
Tempo na esteira (min)	17,7 ± 8,2	18,1 ± 9,7	0,80
Inclinação (%)	7,7 ± 2,6	7,8 ± 2,9	0,91
FC (bat/min)	117,3 ± 16,6	121,3 ± 11,3	0,45
PSE (pontos)	15,2 ± 1,5	14,4 ± 2,4	0,31
MET	5,6 ± 0,8	5,5 ± 0,9	0,77

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; GDS: Escala Geriátrica de Depressão; NAF: Nível de Atividade Física; IMC: Índice de Massa Corporal; VO₂: Consumo de Oxigênio; FC: Frequência Cardíaca; PSE: Percepção Subjetiva de Esforço; MET: Equivalente Metabólico da Tarefa.

Em relação aos níveis plasmáticos de BDNF no *baseline* e após 12 semanas de experimento (ambos coletados no repouso) a ANOVA medidas repetidas apontou efeito principal de grupo ($p = 0,02$; $F = 6,07$; tamanho do efeito = 0,18; poder amostral = 0,66) (figura 2). Sendo que os idosos que participaram do treinamento aeróbio aumentaram significativamente os níveis plasmáticos de BDNF do *baseline* para o momento pós-treinamento (pré: 283,2 ± 113,6 pg/ml; pós: 339,2 ± 148,7 pg/ml) e os idosos do grupo controle também aumentaram os níveis de BDNF do *baseline* para o momento pós-controle (pré: 216,0 ± 103,8 pg/ml; pós: 232,5 ± 128,9 pg/ml). No entanto, o tamanho do efeito foi moderado para o grupo treinamento (0,42) e inexistente para o grupo controle (0,14). Este resultado expressa a magnitude do efeito do treinamento

sobre os níveis de BDNF.

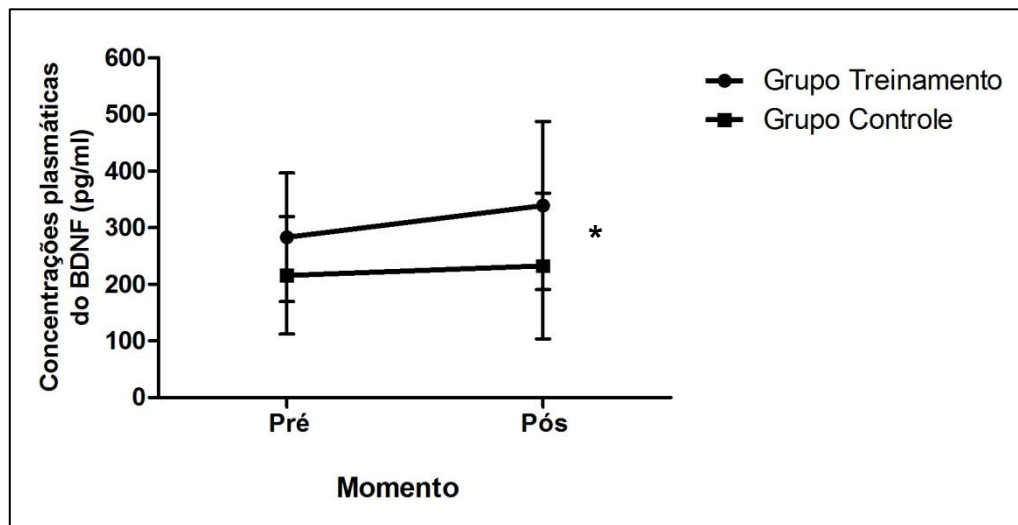


Figura 2. Concentrações plasmáticas do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no *baseline* (pré) e após 12 semanas de experimento (pós) do grupo treinamento e do grupo controle.

* $p=0,04$

Foi realizado um teste incremental antes e após 12 semanas de experimento. Sendo assim, apresentaremos os resultados referentes ao momento anterior e posterior ao experimento.

Em relação ao momento anterior ao experimento, A ANOVA medidas repetidas apontou uma tendência de efeito de grupo ($p = 0,06$; $F = 3,65$; tamanho do efeito = $0,12$; poder amostral = $0,45$) quando comparamos os níveis de BDNF em repouso e pós sessão aguda aeróbia (figura 3 – A). Assim os idosos de ambos os grupos tenderam a aumentar os níveis plasmáticos de BDNF do repouso (pré) para pós sessão aguda aeróbia. Os idosos do grupo treinamento apresentaram os seguintes valores médios dos níveis de BDNF, pré sessão aguda: $283,2 \pm 113,6$ pg/ml e pós sessão aguda: $330,4 \pm 158,5$ pg/ml e os idosos do grupo controle as seguintes médias, pré sessão aguda: $216,0 \pm 103,8$ pg/ml e pós sessão aguda: $264,0 \pm 120,8$ pg/ml (figura 3 – A).

Já no momento pós experimento, quando comparamos os níveis de BDNF em repouso, verificou-se que os grupos eram diferentes (figura 3 – B), sendo que o grupo treinamento apresentou maiores níveis plasmáticos de BDNF ($p=0,05$), desta forma, para comparar os grupos em relação ao efeito agudo da sessão de exercício, foi realizada a diferença por meio do delta (Δ) entre os níveis plasmáticos de BDNF, ou

seja, o BDNF pós sessão aguda menos o BDNF em repouso (Δ BDNF). O teste t para amostras independentes não apontou diferença significativa ($p = 0,92$) entre os grupos para Δ BDNF, ou seja, os grupos mantiveram os níveis de BDNF após a sessão aguda no final experimento (figura 4).

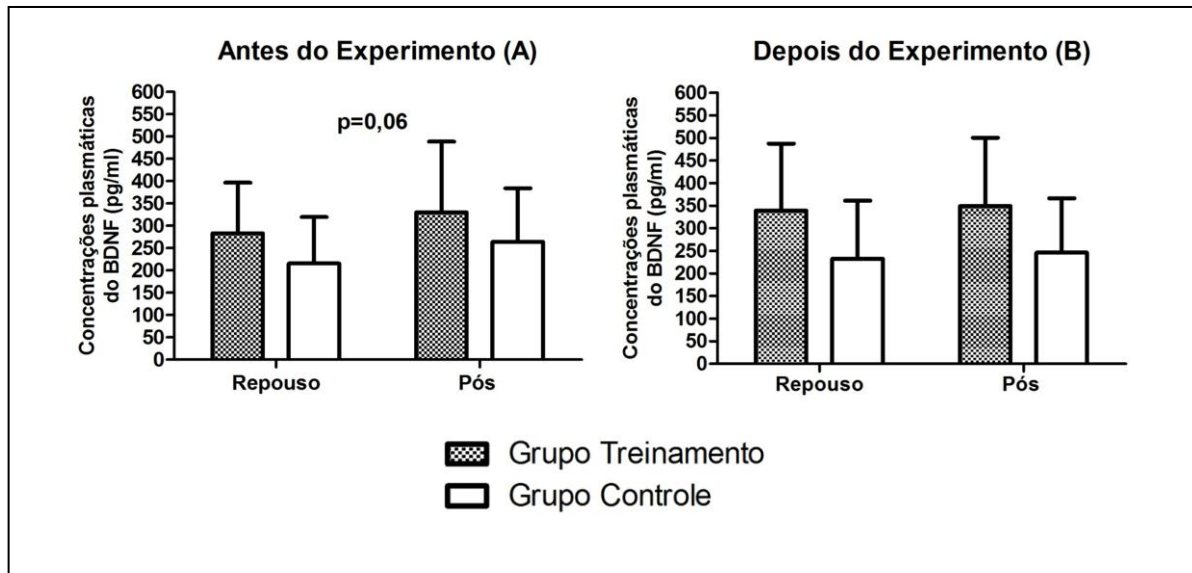


Figura 3. Concentrações plasmáticas do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no *baseline* (repouso) e após sessão aeróbia aguda (pós) antes de 12 semanas de experimento (A) e depois de 12 semanas de experimento (B) do grupo treinamento e do grupo controle.

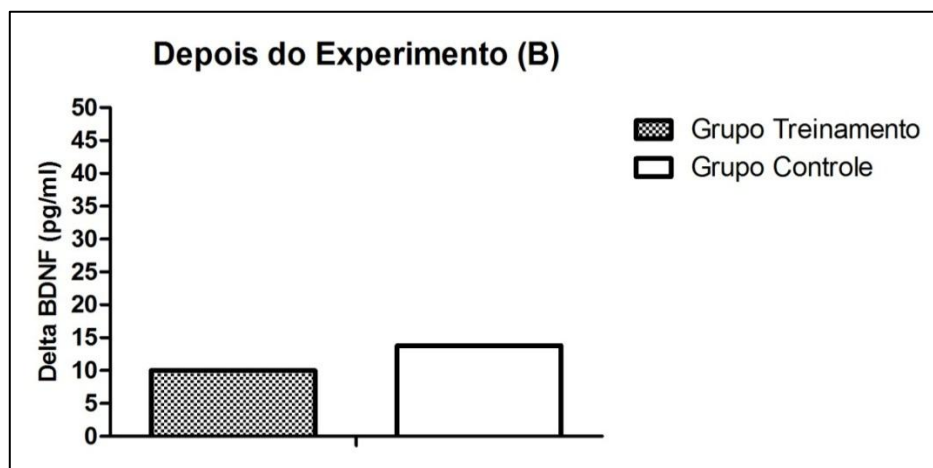


Figura 4. Níveis plasmáticos de BDNF do grupo treinamento e do grupo controle expresso como a diferença entre níveis de BDNF pós menos os níveis de BDNF em repouso (Δ BDNF) após 12 semanas de experimento.

Em relação as funções cognitivas, a ANOVA medidas repetidas não apontou interação ou efeito para nenhuma das variáveis. Os idosos com DA leve que participaram do grupo treinamento e os idosos do grupo controle mantiveram as funções executivas e a atenção após o experimento (tabela 2).

Após a análise dos resultados encontrados para as variáveis metabólicas (expressos em média), observamos que algumas destas variáveis: VLDL, HDL, triglicérides, insulina e glicemia, se enquadraram nos valores considerados como ideais ou desejáveis de acordo com os valores de referência adotados no presente estudo. Já o colesterol total foi classificado como “limiar elevado” para os idosos do grupo treinamento e “limiar desejável” para o grupo controle. Após o período de experimento verificou que os idosos do grupo treinamento mantiveram os valores elevados e os idosos do grupo controle passaram da condição “limiar desejável” para o “limiar elevado”. No entanto, a ANOVA não apontou interação ou efeito para esta variável.

Para o colesterol LDL, verificamos pelos valores médios que os idosos do grupo controle apresentavam “limiar desejável” e os idosos do grupo treinamento apresentavam “limiar elevado”. Após o experimento os idosos do grupo controle aumentaram os valores do LDL, passando para a condição “limiar elevado” e os idosos do grupo treinamento reduziram os valores passando para a condição “desejável”. A ANOVA apontou interação de grupo e momento ($p = 0,04$; $F = 4,28$; tamanho do efeito = 0,14; poder amostral = 0,51), demonstrando que o grupo treinamento reduziu os níveis do colesterol LDL.

Tabela 2. Comparação das funções cognitivas e das variáveis metabólicas dos idosos do grupo controle e dos idosos do grupo treinamento, expressos em média, desvio-padrão (DP) e valores de alfa (p).

VARIÁVEIS COGNITIVAS	GC		GT		p	F
	Pré	Pós	Pré	Pós		
<i>Variáveis Cognitivas (pontos)</i>						
BAF	12,0 ± 2,6	12,0 ± 3,1	12,2 ± 2,3	11,3 ± 3,6	0,15	2,12
TDR	7,4 ± 1,8	6,6 ± 2,7	6,1 ± 3,1	5,5 ± 2,8	0,86	0,03
FVS	9,6 ±2,5	8,6 ± 3,4	8,3 ± 3,6	8,5 ± 3,9	0,29	1,11
Simb-acerto	9,0 ± 2,9	8,9 ± 3,0	8,8 ± 4,2	8,8 ± 3,7	0,94	0,06
Simb-erro	1,4 ± 1,7	1,4 ± 2,3	1,8 ± 1,9	1,3 ± 1,2	0,52	0,41
<i>Variáveis Metabólicas</i>						
Colesterol (mg/dL)	191,3 ± 35,0	209,9 ± 42,5	206,4 ± 33,4	203,9 ± 42,3	0,22	1,56
LDL(mg/dL)	120,0 ± 30,3	133,9 ± 38,5	131,6 ± 32,9	123,1 ± 38,4	0,04*	4,28
HDL(mg/dL)	47,8 ± 14,2	46,8 ± 12,0	47,6 ± 9,9	50,7 ± 13,2	0,35	0,90
VLDL(mg/dL)	32,0 ± 15,8	28,3 ± 11,7	27,1 ± 10,3	30,0 ± 11,1	0,06	3,40
Triglicérides(mg/dL)	160,3 ± 79,4	141,9 ± 58,7	136,9 ± 57,3	148,4 ± 52,1	0,08	3,34
Glicemia (mg/dL)	91,6 ± 14,2	99,7 ± 19,8	99,1 ± 21,4	99,1 ± 27,8	0,30	1,12
Insulina (uUI/MI)	6,9 ± 5,2	7,9 ± 4,1	9,3 ± 5,9	9,4 ± 6,0	0,75	0,10

BAF: Bateria de Avaliação Frontal; TDR: Teste do Desenho do Relógio; FVS: Teste de Fluência Verbal Semântica (categoria animais); Simb: Teste de Procurar Símbolos da Bateria da WAIS-III. pts: pontos; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

* interação entre grupo e momento

O treinamento aeróbio foi efetivo para melhorar a capacidade aeróbia, visto que a ANOVA apontou interação de grupo e momento para as variáveis: VO₂ (p < 0,001) tempo de permanência na esteira (p < 0,001) e inclinação máxima (p < 0,001) durante o teste incremental (figura 5) o que mostra que os idosos do grupo treinamento melhoraram sua capacidade aeróbia quando comparados aos do grupo controle que a mantiveram. Também foi encontrado efeito principal de tempo para o VO₂ (p<0,001; F = 25,75; tamanho do efeito = 0,48; poder amostral = 0,99); tempo de permanência na

esteira ($p < 0,001$; $F = 17,20$; tamanho do efeito = 0,39; poder amostral = 0,98) e inclinação máxima ($p < 0,001$; $F = 27,97$; tamanho do efeito = 0,50; poder amostral = 0,99), ou seja, os idosos do grupo treinamento aumentaram a capacidade aeróbia após 12 semanas de exercício aeróbio de intensidade moderada. Com relação ao lactato máximo não foi encontrada interação ou efeito principal de grupo ou momento.

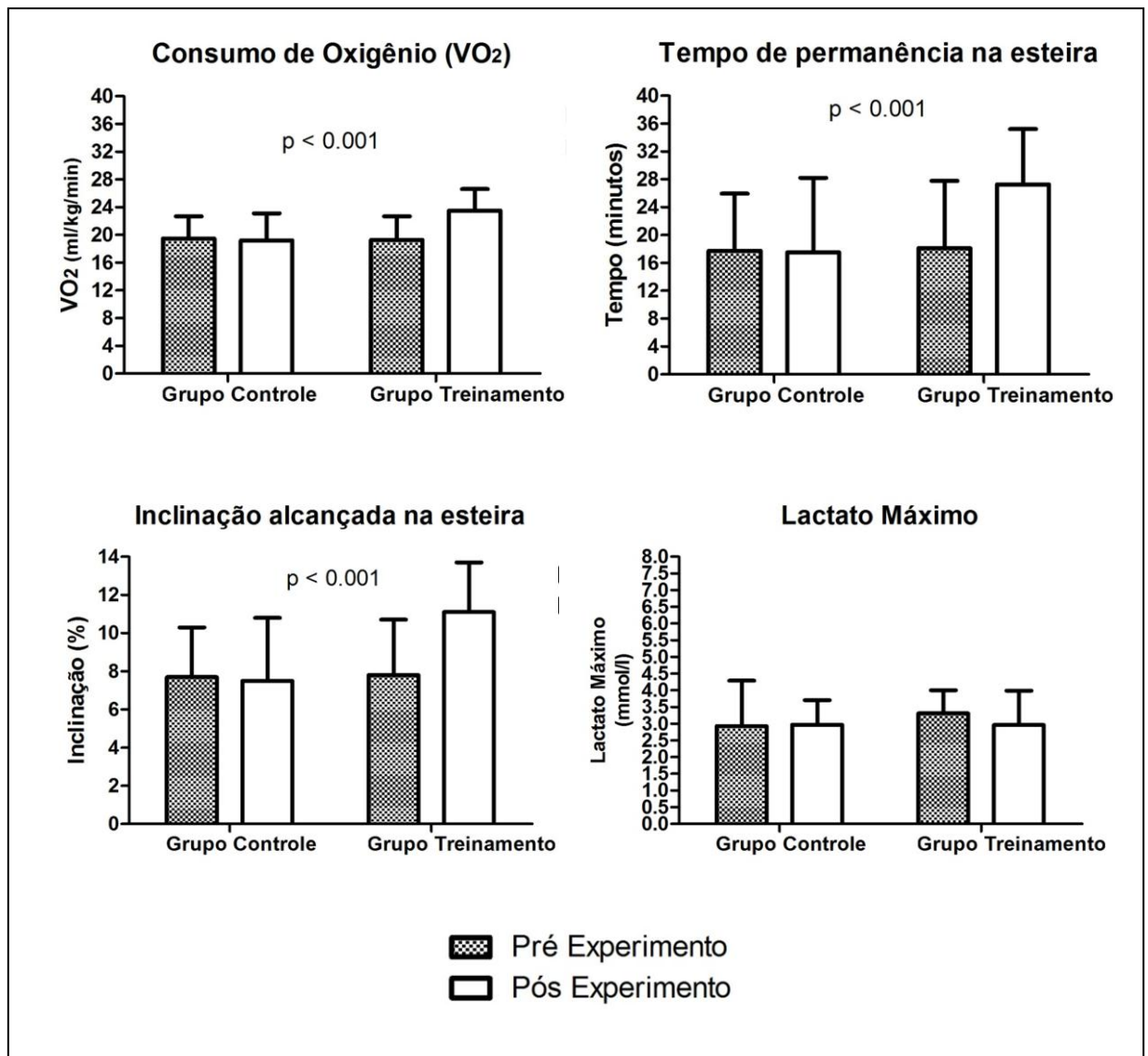


Figura 5. Capacidade aeróbia do grupo treinamento e do grupo controle expresso através das variáveis – Consumo de Oxigênio, Tempo de Permanência na Esteira, Inclinação Máxima na Esteira e Lactato Máximo – obtidas no teste incremental pré e pós 12 semanas de experimento.

p = nível de significância da interação entre grupos e momentos.

No *baseline* e após o experimento não foram encontradas associações entre os níveis plasmáticos do BDNF e as variáveis metabólicas e cognitivas dos idosos com DA de ambos os grupos.

Com o objetivo de verificar se a intensidade (moderada) do treinamento aeróbio foi mantida durante as 12 semanas de intervenção, foi realizada a média da frequência cardíaca (FC) individual durante cada sessão e posteriormente a esta análise foi realizada a média da FC referente a cada volume de treinamento, ou seja, durante os períodos de 25', 30', 35' e 40'. Como podemos verificar pela figura 6, a intensidade do treinamento (70% a 75% da FCM) foi mantida durante os períodos de treinamento (25', 30', 35' e 40').

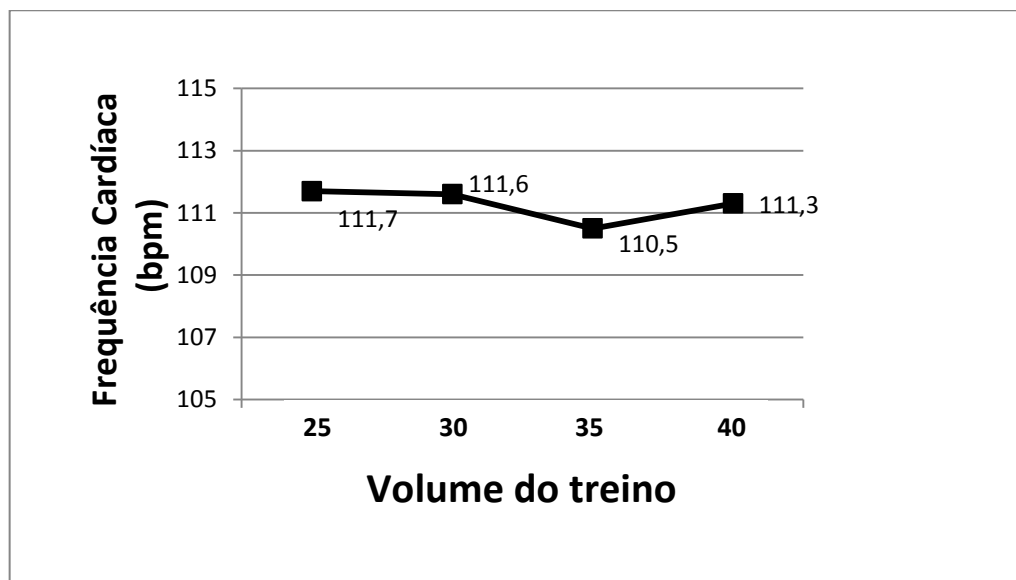


Figura 6. Comportamento da frequência cardíaca durante os aumentos dos volumes do treinamento aeróbio (25 minutos , 30 minutos, 35 minutos e 40 minutos).

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi que o treinamento aeróbio moderado aumentou os níveis plasmáticos de BDNF nos idosos com DA no estágio leve. Como relatado anteriormente, para o nosso conhecimento ainda não foi estudado o efeito do exercício físico em longo prazo nos níveis de BDNF nesta população. Estudos vêm demonstrando que o exercício físico crônico aumenta os níveis periféricos de BDNF (plasmáticos ou séricos) de idosos saudáveis (ERICKSON et al., 2011; RUSCHEWEYH et al., 2011), bem como, em indivíduos com doenças

neuropsiquiátricas e metabólicas, como na esclerose múltipla (SCHULZ et al., 2004), no comprometimento cognitivo leve (CCL) (BAKER, et al., 2010) e no diabetes (BAKER, et al., 2010).

Considerando o tipo de exercício físico empregado, a literatura aponta que o treinamento aeróbio é capaz de aumentar as concentrações periféricas de BDNF (KNAEPEN et al., 2010). Idosos sem demência que participaram de treinamento aeróbio moderado na esteira durante seis meses elevaram os níveis de BDNF (ERICKSON et al., 2011). Outro estudo (BAKER, et al., 2010) demonstrou que homens idosos com CCL que fizeram exercício físico aeróbio moderado durante 6 meses, aumentaram as concentrações do BDNF. Por outro lado, os estudos que analisaram o efeito do treinamento resistido nos níveis de BDNF, são escassos e contraditórios. Recentes trabalhos que foram realizados em seres humanos mostraram que o exercício resistido não altera as concentrações de BDNF (GOEKINT et al., 2010; SCHIFFER et al., 2009; LEVINGER et al., 2008). Cassilhas et al. (2012) compararam o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbio e de treinamento resistido sobre as vias de sinalização do BDNF e do fator de crescimento derivado da insulina (IGF-1) em ratos adultos e verificaram que o exercício aeróbio ativa vias moleculares diferentes do exercício resistido. O exercício aeróbio aumenta a expressão da molécula quinase dependente de cálcio/calmodulina II (CaMK II), esta geralmente é ativada pelo receptor tirosina quinase - Trk-B. Assim o exercício aeróbio modula a via BDNF/ Trk-B e CaMK II enquanto que o treinamento resistido modula a via IGF-1/IGF-1R e serina/treonina quinase (AKT).

No que diz respeito ao efeito agudo do exercício aeróbio, os idosos de ambos os grupos tenderam a aumentar os níveis plasmáticos de BDNF do repouso para pós sessão aguda aeróbia. Em estudo anterior observou-se que idosos com DA aumentaram as concentrações plasmáticas de BDNF logo após o exercício agudo aeróbio de intensidade moderada, o exercício agudo aplicado também foi um teste incremental submáximo (COELHO et al., 2014).

O aumento do BDNF após o exercício agudo é momentâneo, ou seja, os níveis retornam ao *baseline* por volta de 10 a 60 minutos após o exercício. O desaparecimento da circulação se deve a utilização do BDNF periféricamente e no cérebro (KNAEPEN et al., 2010). O BDNF atravessa a barreira hematoencefálica (em ambas as direções) por meio de um sistema de transporte rápido e saturável,

assim os níveis periféricos de BDNF refletem os níveis centrais (PAN, et al., 1998). Apesar de ainda não está totalmente elucidado os mecanismos pelos quais o exercício físico aumenta os níveis de BDNF, algumas evidências explicam estes achados. Rasmussen et al (2009) apontam que o cérebro produz BDNF durante o exercício. Este estudo demonstrou ainda que a concentração de BDNF na veia jugular interna aumentou cerca de duas a três vezes logo após a sessão aguda de exercício e sugere que pode existir uma relação entre alterações metabólicas impostas pelo exercício físico e a produção do BDNF no cérebro. Por outro lado, o trabalho de Matthews et. al., (2009) demonstrou que a resposta do BDNF induzida pelo exercício, origina-se parcialmente da contração das células musculares, sendo que parte deste BDNF é utilizado para melhorar a oxidação de gorduras no músculo e parte atravessa a barreira hematoencefálica para atuar no cérebro.

No presente estudo, após o experimento não foi verificado o aumento dos níveis de BDNF após o exercício aeróbio agudo nos idosos com DA de ambos o grupos. De acordo com Adlard (2005), quando um estímulo é repetidamente empregado, como no caso do presente estudo que é o treinamento, é possível que o efeito teto ocorra, pois, os indivíduos se adaptam ao estímulo. Mas este fato não pode ser aplicado ao grupo controle, pois, estes idosos não participaram de qualquer programa de exercícios físicos.

Com relação às funções cognitivas, o treinamento aeróbio moderado não foi efetivo para proporcionar melhora no desempenho destas variáveis. No entanto, foi possível verificar uma manutenção destas funções. Não podemos deixar de relatar que a manutenção das funções cognitivas é um fator positivo, já que a DA é uma doença neurodegenerativa e compromete as funções cognitivas progressivamente. Poucos estudos tem examinado a aplicação do exercício aeróbio em idosos com DA. Similar aos nossos resultados, recentemente Yu et al. (2013) empregaram um programa de treinamento aeróbio no cicloergômetro em idosos com DA nos estágios leve e moderado durante seis meses. A intensidade do treinamento foi moderada (65 a 75% da frequência cardíaca de reserva), a duração da sessão iniciou-se com 15 minutos e posteriormente foi aumentada de forma gradativa para 45 minutos e os idosos frequentaram o treino três vezes por semana. As funções cognitivas foram avaliadas por meio da ADAS-Cog em dois momentos: após 3 meses e 6 meses de treinamento. Como resultado, os escores nos testes cognitivos não alteraram após 3

e 6 meses de treinamento aeróbio e os autores sugerem que o exercício aeróbio aplicado foi importante para atenuar o declínio cognitivo proveniente da doença.

Ao contrário deste estudo citado anteriormente, Rolland et al. (2000) aplicaram um programa de exercícios aeróbios (caminhar e pedalar), com duração média de 35 minutos, durante 7 semanas, e encontraram melhora no desempenho cognitivo global (MEEM) em idosos com DA nos estágios moderado e grave. No entanto, este trabalho não avaliou outros domínios cognitivos, não relatou a frequência semanal, a intensidade de treinamento e não incluiu grupo controle. Apesar dos resultados serem positivos em relação às funções cognitivas como a manutenção ou a melhora destas variáveis, os resultados são divergentes, assim faz-se necessário a realização de mais estudos controlados para examinar o efeito do treinamento aeróbio nos sintomas cognitivos de idosos com DA.

Quando verificamos o efeito do treinamento aeróbio de intensidade moderada nas variáveis metabólicas, observamos melhora significativa no colesterol LDL. Após o experimento os idosos do grupo treinamento reduziram os valores passando para a condição “desejável” e os idosos do grupo controle aumentaram os valores do LDL, passando para a condição “limiar elevado”. Este é um resultado importante, já que os níveis elevados de colesterol LDL favorecem a quebra da proteína precursora de amiloide e aumento dos peptídeos β amiloide (BARRETT et al., 2012; OLESEN; DAGO, 2000; SIMONS et al., 1998), além de contribuir para o aparecimento de doenças vasculares.

Poucos são os estudos que analisaram o efeito do exercício físico nos aspectos metabólicos na DA. O único estudo encontrado foi o de Vital (2010) que verificou a redução nos níveis de glicemia, de colesterol total e fração LDL em idosos com DA que participaram de um programa de treinamento com pesos.

Quando aplicado o treinamento aeróbio para verificar o efeito nas variáveis metabólicas, Baker et al. (2010) demonstraram melhora da glicemia, da sensibilidade à insulina, redução dos níveis de colesterol total e da gordura corporal total em idosos com CCL, ao contrário do grupo controle que não foi verificado benefícios no perfil metabólico.

Em nosso trabalho, não encontramos correlações significativas entre os níveis plasmáticos de BDNF e as variáveis cognitivas após o treinamento. Em se tratando de associações, o estudo de Erickson et al. (2011) apontou que o aumento nos

níveis de BDNF com o treinamento aeróbio foi associado ao aumento do volume do hipocampo e melhora da memória em idosos sem demência.

No presente estudo uma das hipóteses seria que o aumento das concentrações plasmáticas de BDNF com o treinamento pudesse predizer a melhora das funções executivas e da atenção, no entanto este fato não ocorreu. Alguns aspectos podem explicar este resultado, tais como: a) não sabemos se o número de receptores do BDNF - o TrkB - aumentou com o treinamento, mesmo que os níveis de BDNF tenham aumentado com o treinamento e os números de receptores TrkB estiver reduzido, a via de sinalização do BDNF não ocorre; b) a duração do treinamento aeróbio, que foi de 12 semanas, talvez tenha sido insuficiente para proporcionar benefícios nas funções cognitivas; c) não avaliamos outros domínios cognitivos, tais como a linguagem, a memória, a orientação, para saber qual seria o efeito do treinamento aeróbio nestes domínios e d) o humor, tais como, sintomas depressivos e de ansiedade ou mesmo distúrbios de comportamento podem interferir na avaliação cognitiva e prejudicar o desempenho do idoso durante a avaliação.

Os estudos vêm demonstrando que o exercício físico generalizado com tarefas cognitivas e realizado em grupo melhora as funções executivas, a linguagem e atenção de idosos com DA leve e moderado (ANDRADE et al., 2013; COELHO et al., 2013; PEDROSO et al., 2012). Talvez este tipo de exercício quando comparado ao exercício aeróbio, seja mais efetivo para idosos com DA, pois, o estímulo cognitivo é maior, devido às tarefas cognitivas e aos movimentos elaborados e ainda, o fator interação social pode ter um importante impacto na saúde mental. No presente estudo, o treinamento na esteira foi individualizado e sem estímulos (tarefas cognitivas, músicas), o que inclusive dificultou a aderência ao programa.

Apesar de observar que alguns idosos achavam o treino na esteira “monótono” e não gostavam deste tipo de exercício, sabe-se que a individualização do treinamento é importante para uma adequada prescrição. Foi possível observar um ganho significativo na capacidade aeróbia dos idosos com DA que participaram do treinamento, visto que, estes idosos melhoram o VO₂, o tempo de permanência na esteira e a inclinação máxima alcançada durante o teste incremental.

A manutenção da intensidade moderada ao longo das doze semanas de treinamento, verificada pela sustentação da frequência cardíaca (70% a 75% da FCM) com a sobrecarga progressiva no volume, foi um resultado importante para

produzir efeitos na capacidade aeróbia destes idosos. Em relação à frequência cardíaca é importante relatar que a maioria dos idosos fazia o uso de anticolinesterásicos, já que este medicamento é utilizado no tratamento da DA. Os anticolinesterásicos reduzem a variabilidade da frequência cardíaca (MASUDA; KAWAMURA, 2003; GRUTZENDLER; MORRIS, 2001) e como não existe um fator de correção para a FC, estes dados podem representar uma limitação do estudo.

Em resumo, idosos com DA no estágio leve que participaram do treinamento aeróbio moderado na esteira aumentaram os níveis plasmáticos de BDNF quando comparados aos idosos com DA no estágio leve que não participaram de qualquer programa de exercício físico. Este resultado pode ter implicações potenciais na doença, pois, o BDNF desempenha um papel importante na saúde cerebral, já que promove a sinaptogênese, a neurogênese e a sobrevivência neuronal (LINDHOLM et al., 1996). Diante disso, podemos hipotetizar que o aumento nas concentrações do BDNF advindo do exercício aeróbio ajuda a desacelerar a neurodegeneração resultante desta doença.

O treinamento aeróbio de intensidade moderada também foi efetivo para reduzir os níveis do colesterol LDL e melhorar a capacidade aeróbia dos idosos com DA no estágio leve, ao contrário da condição controle, visto que os idosos que não fizeram exercício físico pioraram os níveis de LDL e mantiveram a capacidade aeróbia.

Sendo assim, se as mudanças nos fatores neurotróficos ou mesmo outras alterações fisiológicas resultantes de exercícios físicos aeróbios resultam em melhora do desempenho cognitivo em idosos com DA ainda é uma questão a ser investigada, já que este estudo encontrou aumento nos níveis de BDNF e não observou melhora significativa na cognição. Diante disso, a realização de estudos controlados de programas de exercícios aeróbios, com maior tempo de duração de treinamento e que utilizem diferentes instrumentos de avaliação cognitiva, são necessários para investigar os efeitos nos níveis de BDNF e nas funções cognitivas de idosos com DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLARD, P. A.; PERREAU, V. M.; COTMAN, C. W. The exercise induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. **Neurobiology of Aging**, v. 26, p. 511-520, 2005.

American College of Sports Medicine (ACSM) **Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Williams & Wilkins, Baltimore, 2010.

ANDRADE, L. et al. Benefits of multimodal exercise intervention on postural control and frontal cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: A controlled trial. **Journal of American Geriatrics Society**, v. 61, p. 1919–1926, 2013.

BAKER, L. D. et al. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. **Archives Neurology**, v. 68, n. 1, p. 51-57, 2010.

BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. **Archives of Neurology**, v. 67, p. 1-9, 2010.

BARRETT, P. J. et al. The Amyloid Precursor Protein Has a Flexible Transmembrane Domain and Binds Cholesterol. **Science**, v. 336, p. 1168 -1171, 2012.

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

CARRO, E. et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 20 p. 2926-2933, 2000.

CARTER, C. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. **Neurochemical International**, v. 50, p.12-38, 2007.

CASSILHAS, R.C. et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, p. 309–317, 2012.

COELHO, F. G. M. et al. Acute aerobic exercise increases brain derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401-408, 2014.

COELHO, F. G. M. et al. Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: A controlled trial. **Geriatrics Gerontology International**, v. 13, p. 198-203, 2013.

COELHO, F. G. M. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatric**, v. 54, p. 348-351, 2013.

DESLANDES, A. et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, n. 4, p. 191- 198, 2009.

DUBOIS, B. et al. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, p. 1621-1626, 2000.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

FERRER, I. et al. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. implications in therapeutic strategies. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 58, p. 729-739, 1999.

FOLSTEIN M. F.; FOLSTEIN S. E.; MCHUGH P. R. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-198, 1975.

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

GOEKINT M. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 2, p. 285-293, 2010.

GRUTZENDLER, J.; MORRIS, J. C. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Drugs**, v. 61, n. 1, p. 41-52, 2001).

GUSTAFSSON, G. et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. **Psychiatry Research**, v. 169, n. 3, p. 244-248, 2009.

KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. **Sports Medicine**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

LAFENETRE, P. et al. Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 3, p. 34, 2010.

LASKE, C. et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 113, p. 1217-1224, 2006.

LEVINGER I. et al. BDNF, metabolic risk factors and resistance training in middle-aged individuals. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 3, p. 535-541, 2008.

LEZAK, M.D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, New York. 1995.

LINDHOLM, D. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. **The European journal of neuroscience**, v. 8, p. 1452-1460, 1996.

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

MASUDA, Y.; KAWAMURA, A. Acetylcholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) reduces heart rate variability. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 41, n. 1, p. S67-71, 2003.

MATTHEWS, V. B. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. **Diabetologica**, v. 52, n. 7, p. 1409-1418, 2009;

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

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

MURER, M. G. et al. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. **Neuroscience**, v. 88, p. 1015–1032, 1999.

NAKAGAWA T. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. **Diabetes metabolism research and reviews**, v. 18, n. 3, p. 185-191, 2002.

OLESEN, O.F., DAGO, L. High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid beta peptides into fibrils. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v. 270, p. 62–66, 2000.

PAN, W. et al. Transport of brain derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, p. 1553-1561, 1998.

PEDERSEN, B. K. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 12, p. 1153–1160, 2009.

PEDROSO, R. V. et al. Balance, executive functions and falls in elderly with Alzheimer's disease (AD): a longitudinal study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 54, n. 2, p. 348-51, 2012.

RASMUSSEN, P. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 10, p. 1062-1069, 2009.

ROLLAND, Y. et al. Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. **Journal of nutrition, health, and aging**, v. 4, n. 2, p. 109-113, 2000.

RUSCHEWEYH, R. et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. **Neurobiology of Aging**, v. 30, n.7, p. 1114–1124, 2011.

SCHIFFER T. et al. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. **Hormone Metabolic Research**, v. 41, n. 3, p. 250-254, 2009.

SCHULZ, K-H. et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 225, n. 1, p. 11-18, 2004.

SIMONS, M. et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of amyloid in hippocampal neurons. **Proceedings National Academy Sciences of The United States of America**, v. 95, p. 6460–6464, 1998.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 37, n. 8, p. 725-729, 1989.

TANAKA H. et al. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. **Journal of America College Cardiology**, v. 37, p. 153-156, 2001.

TSUCHIDA, A. et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. **Diabetologia**, v. 44, p. 555–566, 2001.

TYLER, W. J. et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. **Learning & Memory**, v. 9, p. 224-237, 2002.

VAYNMAN, S. et al. Coupling energy metabolism with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. **Neuroscience**, v. 139, p. 1221-1234, 2006.

VITAL, T. M. **Efeitos do treinamento com pesos nos sintomas depressivos e variáveis metabólicas em pacientes com doença de Alzheimer**. 2011. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2011.

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

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

YAMANAKA, M. et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 105, n. 4, p. 395-402, 2008.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, p. 37-49, 1983.

YU, F. et al. Impact of 6-month aerobic exercise on Alzheimer's Symptoms. **Journal of Applied Gerontology**, DOI: 10.1177/0733464813512895, 2013.

8. CONCLUSÕES

Os idosos com DA no estágio leve apresentam menores níveis plasmáticos de BDNF quando comparados a idosos preservados cognitivamente pareados por idade e escolaridade. Sugere-se que os níveis plasmáticos de BDNF podem modular as funções cognitivas globais em idosos com DA no estágio leve e idosos preservados cognitivamente. Quando comparamos os idosos com DA no estágio leve com os idosos preservados cognitivamente em relação às variáveis metabólicas encontramos diferenças significativas para o colesterol HDL, sendo que os idosos com DA apresentaram menores níveis desta lipoproteína.

O exercício aeróbio agudo de intensidade moderada pode aumentar os níveis de BDNF em idosos com DA no estágio leve e em idosos preservados cognitivamente, já que foi verificado aumento das concentrações plasmáticas do BDNF imediatamente após uma sessão de exercício agudo (teste incremental) na esteira. E o nível de atividade física de idosos com DA no estágio leve e idosos preservados cognitivamente está associada às concentrações plasmáticas de BDNF. Demonstrando que quanto maior o nível de atividade física maiores são as concentrações deste fator neurotrófico.

Após doze semanas de treinamento aeróbio moderado na esteira, os idosos com DA no estágio leve aumentaram os níveis plasmáticos de BDNF e reduziram os níveis do colesterol LDL quando comparados aos idosos com DA no estágio leve que não participaram de qualquer programa de exercício físico. O treinamento aeróbio moderado também foi efetivo para manter as funções cognitivas e melhorar a capacidade aeróbia dos idosos com DA no estágio leve. Por fim, é importante relatar que o treinamento na esteira para idosos com DA é de fácil aplicabilidade, uma vez que os idosos com DA no estágio leve realizaram a esteira sem qualquer dificuldade, além disso, a esteira é um aparelho presente em praticamente todas as academias, o que facilita o acesso e realização deste tipo de exercício físico.

ESTUDO FINANCIADO PELA FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO – FAPESP (BOLSA DE ESTUDO – PROCESSO 2011/10051-6)

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Relatório sobre a Doença de Alzheimer no Mundo. Alzheimer's Disease International. 2009.
- American College of Sports Medicine (ACSM). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003
- American College of Sports Medicine (ACSM) **Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Williams & Wilkins, Baltimore, 2010.
- ANTUNES, H. K. M. et al. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 2, p. 108-114, 2006.
- ATALAIA-SILVA, K. C.; LOURENÇO, R. A. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 930-937, 2008.
- AULD, D.S. et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Progress in Neurobiology**, Kindlington, v. 68, n. 3, p. 209-245, 2002
- ÁVILLA, R.; MIOTTO, E. Funções Executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 53-63, 2002.
- BAKER, L. D. et al. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. **Archives Neurology**, v. 68, n. 1, p. 51-57, 2010.
- BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. **Archives of Neurology**, v. 67, p. 1-9, 2010.
- BEATO, R. G. et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB). **Dementia e Neuropsychologia**, v. 1 p. 59-65, 2007.
- BEERI, M.S. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. **Neurology**, v. 63, p. 1902-7, 2004.
- BLUM, R.; KONNERTH, A. Neurotrophin-mediated rapid signalling in the central nervous system: mechanisms and functions. **Physiology**, v. 20, p. 70-78, 2005.
- BONAREK, M. et al. Relationship between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. **Neuroepidemiology**, v. 19, p. 141-148, 2000.
- BORG, G.A.V. Physiological bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, n. 3, p. 377-87, 1982.

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

BRAAK, H.; BRAAK, E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 53, suppl. 105, p. 127-140, 1999.

BRAMHAM C.R.; MESSAOUDI, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Progress in Neurobiology**, v. 76, n. 2, p. 99-125, 2005.

BRUCKI, S. M. D. et al. Dados normativos para o uso do teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, p. 56-61, 1997.

BRUCKI, S. M. D. et al. Suggestions for the utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 61, n. 3-B, p. 777-781, 2003.

CASTELLANO, V.; WHITE, L. J. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. **Journal of Neurology Science**, v. 269, n. 1-2, p. 85-91, 2008.

CARRO, E. et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 20 p. 2926-2933, 2000.

CARTER, C. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. **Neurochemical International**, v. 50, p.12-38, 2007.

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

COELHO, F. G. M. et al. Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: A controlled trial. **Geriatrics Gerontology International**, v. 13, p. 198-203, 2013.

COELHO, F. G. M. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatric**, v. 54, p. 348-351, 2013.

COLCOMBE, S.; KRAMER, A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. **Psychological Science**, v. 14, n. 2, p. 125-130, 2003.

CONNOR, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. **Brain research. Molecular brain research**, v. 49, n. 71-81, 1997.

DESLANDES, A. et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, n. 4, p. 191- 198, 2009.

DEVI, L. et al. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, p. 9057–9068, 2006.

DI FRANCESCOMARINO, S. The Effect of Physical Exercise on Endothelial Function. **Sports Medicine**, v. 39, n. 10, p. 797-812, 2009.

DISHMAN, R. K. et al. Neurobiology of Exercise. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 345-356, 2006.

DUBOIS, B. et al. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, p. 1621-1626, 2000.

EGGERMONT, L. et al. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: More is not necessarily better. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, p. 652-575, 2006.

EL IDRISSE, A.; TRENER E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism. **Journal Neuroscience**, v. 19, p. 9459–9468, 1999.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

ERICKSON, K. I. KRAMER, A. F. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 1, p. 22-24, 2009.

FAHLMAN, M. M. et al. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. **The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57, p. 54-60, 2002.

FERRER, I. et al. BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. implications in therapeutic strategies. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 58, p. 729-739, 1999.

FERRIS, L. T.; WILLIAMS, J. S.; SHEN, C-L. Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 39, n. 4, p. 728-734, 2007.

FINCH, C. E.; COHEN, D. M. Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypothesis. **Experimental Neurology**, v. 143, p. 82–102, 1997.

FOLSTEIN M. F.; FOLSTEIN S. E.; MCHUGH P. R. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-198, 1975.

FRYER R. H. et al. Developmental and mature expression of full-length and truncated TrkB receptors in the rat forebrain. **Journal of comparative neurology**, v. 374, p. 21-40, 1996.

FUMAGALLI, F.; RACAGNI, G.; RIVA, M. A. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? **Pharmacogenomics**, v. J6, p. 8-15, 2006.

GAUTHIER, S.; VELLAS, B.; BURN, D. Aggressive course of disease indementia. **Alzheimer's & Dementia**, v. 2, p. 210-217, 2006.

GERTZ, K. et al. Physical Activity Improves Long-Term Stroke Outcome via Endothelial Nitric Oxide Synthase -Dependent Augmentation of Neovascularization and Cerebral Blood Flow. **Circulation Research**, v. 99, p. 1132-1140, 2006.

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

GOEKINT M. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 2, p. 285-293, 2010.

GUSTAFSSON, G. et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. **Psychiatry Research**, v. 169, n. 3, p. 244-248, 2009.

HOCK, C. et al. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. **Archives of Neurology**, v. 57, n. 6, p. 846-851, 2000.

JANSON, J. et al. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. **Diabetes**, v. 53, p. 474-481, 2004.

KOMULAINEN, P. et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA study. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 90, p. 596-603, 2008.

KATOH-SEMBA R. et al. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. **Journal of neurochemistry**, v. 69, p. 34-42, 1997.

KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. **Sports Medicine**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

KNEBL, J. et al. Plasma lipids and cholesterol esterification in Alzheimer's disease. **Mechanisms of ageing and development**. v. 73, p. 69-77, 1994.

KRAMER, A. F. et al. Aging, fitness, and neurocognitive function. **Nature**, v. 400, p. 418-419, 1999.

KUUSISTO, J. et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. **British Medical Journal**, v. 315, p. 1045-1049, 1997.

LAFENETRE, P. et al. Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 3, p. 34, 2010.

LASKE, C. et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 113, p. 1217-1224, 2006.

LASKE, C. et al. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 5, p. 595-602, 2010.

LAURIN, D. et al. Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. **Archives Neurology**, v. 58, p. 498-504, 2001.

LAUTENSCHLAGER, N. T. et al. Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 300, n. 9, p. 1027-1037, 2009.

LESSER, G. T. et al. Serum Lipids Are Related to Alzheimer's Pathology in Nursing Home Residents. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 27, p. 42-49, 2009.

LEVINGER I. et al. BDNF, metabolic risk factors and resistance training in middle-aged individuals. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 3, p. 535-541, 2008.

LEZAK, M.D. **Neuropsychological assessment**. Oxford University Press, New York. 1995.

LINDHOLM, D. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. **The European journal of neuroscience**, v. 8, p. 1452-1460, 1996.

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

MATTHEWS, V. B. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. **Diabetologica**, v. 52, n. 7, p. 1409-1418, 2009;

MATTSON, M. P.; MAUDSLEY, S.; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends in Neurosciences**, v. 27, p. 589-594, 2004.

MESSIER, C. et al. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 5, p. 1-13. 2010.

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

MORI, T. D. et al. Cholesterol accumulates in senile plaques of Alzheimer disease patients and in transgenic APP(SW) mice. **Journal de Neuropatologia & Experimental Neurology**, v. 60, n. 8, p. 778-785, 2001.

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

MURER, M. G. et al. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. **Neuroscience**, v. 88, p. 1015–1032, 1999.

NAKAGAWA T. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. **Diabetes metabolism research and reviews**, v. 18, n. 3, p. 185-191, 2002.

NAKAHASHI, T.; FUJIMURA, H.; ALTAR, C. A. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 470, p. 113-117, 2000.

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

NATION, D. A. Stress, exercise, and Alzheimer's disease: A neurovascular pathway. **Medicine Hypotheses**, v. 76, n. 6, p. 847-854, 2011.

NEEPER, S. A. et al. Exercise and brain neurotrophins. **Nature**, v. 373, p. 109, 1995

OLESEN, O.F., DAGO, L. High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid beta peptides into fibrils. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v. 270, p. 62–66, 2000.

PALLESCHI L. et al. Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of Alzheimer Type. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Supl 5, p. 47-50, 1996.

PAN, W. et al. Transport of brain derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, p. 1553-1561, 1998.

PEDERSEN, B. K. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 12, p. 1153–1160, 2009.

PENG, S. et al. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 93, p. 1412–1421, 2005.

PERRY, R. J.; HODGES, J. R. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. **Brain**, v.122, p. 383-404, 1999.

RASMUSSEN, P. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 10, p. 1062-1069, 2009.

REICHARDT L. F. Neurotrophin-regulated signaling pathways. **Philosophical transactions of the Royal Society of London**, v. 361, n.1473, p.1545-1564, 2006.

ROLLAND, Y. et al. Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. **Journal of nutrition, health, and aging**, v. 4, n. 2, p. 109-113, 2000.

ROYALL, D. et al. Executive Control Function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatry Associations. **Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience**, v. 14, n. 4, p. 377-405, 2002.

SARBADHIKARI, S.; SAHA, A. Moderate exercise and chronic stress produce counteractive effects on different areas of the brain by acting through various neurotransmitter receptor subtypes: a hypothesis. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 23, p. 30-33, 2006.

SASAKI, N. et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. **The American Journal of Pathology**, v. 153, p. 1149-55, 1998.

SCHIFFER T. et al. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. **Hormone Metabolic Research**, v. 41, n. 3, p. 250-254, 2009.

SCHULZ, K-H. et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 225, n. 1, p. 11-18, 2004.

SEIFERT, T. et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 298, n. 2, p. 372-377, 2010.

SHIMIZU E. et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. **Biological Psychiatry**, v. 54, p. 70-75, 2003.

SIMONS, M. et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of amyloid in hippocampal neurons. **Proceedings National Academy Sciences of The United States of America**, v. 95, p. 6460-6464, 1998.

SUN, C.Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor induces proliferation, migration, and VEGF secretion in human multiple myeloma cells via activation of MEK-ERK and PI3K/AKT signaling. **Tumour Biology**, v. 31, p. 121-128, 2010.

SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 37, n. 8, p. 725-729, 1989.

TANAKA, H. et al. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. **Journal of American College Cardiology**, v. 37, p. 153-156, 2001.

TERRY, R. D. et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. **Annals of Neurology**, v. 30, p. 572-580, 1991.

TONG, L. et al. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 6799-6809, 2004.

TONRA, J.R. Classical and novel directions in neurotrophin transport and research: anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor by sensory neurons. **Microscopy research and technique**, v. 45, p. 225–232, 1999.

TSUCHIDA A. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice. **Diabetes, obesity & metabolismo**, v. 4, p. 262–269, 2002.

TSUCHIDA, A. et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. **Diabetologia**, v. 44, p. 555–566, 2001.

TYLER, W. J. et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. **Learning & Memory**, v. 9, p. 224-237, 2002.

UM, H. S. et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 22, p. 529-539, 2008.

VAN EXEL, E. et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. **Annals of Neurology**, v. 1, p. 716-721, 2002.

VANHANEN, M. et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease, a population-based study. **Neurology**, v. 67, p. 843–847, 2006.

VAYNMAN, S. et al. Coupling energy metabolism with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. **Neuroscience**, v. 139, p. 1221-1234, 2006.

VITAL, T. M.; COELHO, F. G. M.; ANDRADE, L. P.; NASCIMENTO, C. M. C.; COSTA, J. L. R. Doença de Alzheimer. In: Flávia Gomes de Melo Coelho; Sebastião Gobbi; José Luiz Riani Costa; Lilian Teresa Bucken Gobbi. (Org.). **Exercício físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. 1ed. Curitiba: CRV, 2013, v., p. 185-200.

VITAL, T. M. **Efeitos do treinamento com pesos nos sintomas depressivos e variáveis metabólicas em pacientes com doença de Alzheimer.** 2011. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Motricidade) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2011.

VOORRIPS, L. et al. A physical activity questionnaire for elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 23, n. 8, p. 974-979, 1991.

VOSS, M. W. et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 28, p. 90-99, 2013.

ZALDIVAR, F. et al: Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, p. 1124–1133, 2006.

ZOLADZ, J. A. et al. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59, n. 7, p. 119–132, 2008.

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

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

YAARI, R.; BLOOM, J. C. Alzheimer's Disease. **Seminars in neurology**, v. 27, p. 32-41, 2007.

YAMAMOTO, H.; GURNEY, M. E. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. **The Journal of Neuroscience**, v. 10, p. 11, p. 3469-3476, 1990.

YAMANAKA, M. et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 105, n. 4, p. 395-402, 2008.

YANG, J. et al. Neuronal release of proBDNF. **Nature neuroscience**, v. 12, p. 113-115, 2009.

YARROW, J. F. et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). **Neuroscience Letters**, v. 479, n. 2, p. 161-165, 2010.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, p. 37-49, 1983.

ANEXOS

ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



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

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CEP-IB-UNESP- RIO CLARO

DECISÃO CEP Nº 106/2011

Instituição: UNESP – IB – CRC	Departamento: Educação Física
Protocolo nº: 6950	Data de Registro CEP: 08.09.2011
Projeto de Pesquisa: "Efeito do treinamento aeróbio nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis metabólicas e funções cognitivas em idosos com a doença de Alzheimer".	

Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável: --
	Colaboradores: --

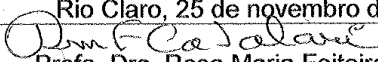
Pesquisa Alunos de Graduação	Pesquisador Responsável: --
	Orientando(a): --

Pesquisa Alunos de Pós-Graduação	Pesquisador Responsável: Flávia Gomes de Melo Coelho
	Orientador(a): Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos Galduróz
	Co-orientador: Profa. Dra. Elizabeth Teodorov

Objetivo Acadêmico:	☐ TCC
	☐ Mestrado
	☒ Doutorado
	☐ Outros – (especificar)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências da UNESP – Campus de Rio Claro, em sua 44ª reunião ordinária, realizada em 22/11/2011	
☒	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
☐	Desde que atendidas as pendências apontadas na reunião (vide anexo), aprova o Projeto de Pesquisa acima citado.
☐	Referendou o Projeto de Pesquisa acima citado, ratificando o parecer emitido pelo relator.
☐	Aprovou retornar ao interessado para atendimento das pendências encontradas (prazo máximo de 60 dias):
☐	Não Aprovou.
☐	Retirou , devido à permanência das pendências.
☐	Aprovou o Projeto de Pesquisa acima citado e o encaminha , com o devido parecer, para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP/MS, por se tratar de um dos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

“Formulário para Acompanhamento dos Protocolos de Pesquisa Aprovados”
Data de Entrega: Dezembro de 2014

Rio Claro, 25 de novembro de 2011.
 Profa. Dra. Rosa Maria Feiteiro Cavalari Coordenadora do CEP

ANEXO 2. Escore Clínico de Demência

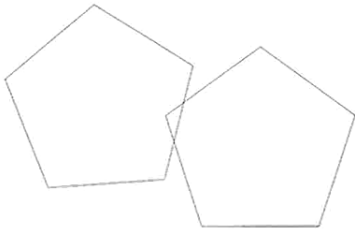
CDR Clinical Dementia Rating
ESTADIAMENTO CLÍNICO DAS DEMÊNCIAS

	SEM DEMÊNCIA CDR 0	DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL CDR 0,5	DEMÊNCIA MÉDIA CDR 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR 2	DEMÊNCIA SEVERA CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória ou pequenos e ocasionais esquecimentos	Pequenos mas freqüentes esquecimentos; lembrança parcial de acontecimentos; 'esquecimento benigno'	Moderada perda da memória, mais marcadamente para acontecimentos recentes, interferindo nas atividades do cotidiano	Severa perda de memória; lembra-se apenas de assuntos intensamente vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas	Severa perda de memória; somente fragmentos permanecem
ORIENTAÇÃO	Orientação perfeita	Totalmente orientado, exceto por pequenas dificuldades relacionadas com o tempo (horário)	Moderada dificuldade com orientação temporal; orientado com relação ao local do exame; pode haver desorientação geográfica para outros locais	Severa dificuldade relacionada com o tempo; freqüentemente desorientado com relação ao tempo e espaço	Total desorientação têmporo-espacial, reconhece apenas as pessoas mais íntimas
JULGAMENTO E DISCERNIMENTO	Resolve bem os problemas do cotidiano: bom discernimento	Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças. Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças.	Moderada dificuldade em resolver problemas por si mesmo; dificuldades no discernimento de semelhanças e diferenças	Importante dificuldade em resolver problemas com independência; discernir entre semelhanças e diferenças; crítica e julgamento comprometidos	Incapaz de resolver problemas
PARTICIPAÇÃO SOCIAL	Independência no desempenho profissional, nas compras, finanças e nas atividades sociais	Alguma dificuldade nessas atividades	Apresenta dependência nessas atividades; apesar de poder participar de algumas; aparenta não apresentar anormalidades à primeira vista	Sem interesse em manter atividades fora de casa; aparenta estar bem para sair e manter atividades fora de casa	Aparenta não ter condições de desempenhar atividades fora de casa
AFAZERES DOMÉSTICOS E PASSATEMPOS	Vive em família, passatempos e interesses intelectuais mantidos	Vive em família, passatempos e interesse intelectual levemente afetado	Suave mas definitiva dificuldade com atividades domésticas; deixa de realizar atividades; abandona as tarefas/passatempos mais difíceis	Apenas atividades simplificadas; interesses muito restritos	Atividade doméstica praticamente inexistente
CUIDADOS PESSOAIS	Totalmente capaz e independente	Totalmente capaz e independente	Precisa ser incentivado/instruído	Necessita de assistência para vestir-se e assear-se	Requer muita ajuda para seus cuidados pessoais; freqüentemente incontinente

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

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

ANEXO 3 - Mini- Exame do Estado Mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)	
Paciente:	_____
Data da Avaliação:	____/____/____ Avaliador: _____
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 relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()	
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.	
ATENÇÃO E CÁLCULO	
• (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()	
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)	
EVOCAÇÃO	
• Pergunte 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 pts)	()
• Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)	()
• Escrever uma frase (1 ponto)	()
• Copiar um desenho (1 ponto)	()
ESCORE: (____/30)	
	

Fonte: FOLSTEIN *et al.* Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatry Research**, v. 12, n. 3, p.189-198, 1975.

ANEXO 4. Bateria de Avaliação Frontal

Appendix. Frontal Assessment Battery (Brazilian version; Bateria de Avaliação Frontal – FAB).

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Fonte: DUBOIS, B; SLACHEVSKY A.; LITVAN, I.; PILLON B. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, v.55, p.1621-1626, 2000.

ANEXO 5: Ficha utilizada para a coleta do Teste do Desenho do Relógio

Instruções do teste: Um papel e lápis são colocados na frente do paciente e o mesmo é instruído para desenhar a face de um relógio com todos os números das horas nesta face. Após o término do desenho o paciente é solicitado para desenhar os ponteiros do relógio marcando 2 horas e 45 minutos.

TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO

Fonte: SUNDERLAND T, HILL JL, MELLOW AM, LAWLOR BA, GUNDERSHEIMER J, NEWHOUSE PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. [Journal of the American Geriatrics Society](#), v.37, n.8, p.725-729, 1989.

ANEXO 6. Escala Geriátrica de Depressão

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>

Fonte: YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, p. 37-49, 198

ANEXO 7. Questionário Baecke Modificado Para Idosos

TRABALHOS DOMÉSTICOS

A Sra/Sr. realiza algum trabalho doméstico leve? (tirar o pó, lavar louça, consertar roupas, etc.).

- 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 ou ajudante)
- 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

A Sra/Sr. faz algum trabalho doméstico pesado? (lavar pisos e janelas, carregar sacos de lixo, etc.).

- 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 ou ajudante)
- 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

Para quantas pessoas a Sra. realiza trabalhos domésticos, incluindo a Sra. mesma? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca nas questões 1 e 2).

Quantos cômodos a Sra. limpa, incluindo cozinha, quarto, garagem, porão, banheiro, sótão, etc.?

- 0- Nunca realiza serviços domésticos
- 1- Um a seis cômodos
- 2- Sete a nove cômodos
- 3- Dez ou mais cômodos

Se limpa cômodos, em quantos andares? (Preencher 0 se a Sra. respondeu nunca na questão 4).

O Sra/Sr. cozinha ou ajuda no preparo?

- 1- Nunca
- 2- Às vezes (uma ou duas vezes por semana)
- 3- Frequentemente (três a cinco vezes por semana)
- 4- Sempre (mais que cinco vezes)

Quantos lances de escada a Sra. sobe por dia? (um lance de escada equivale a dez degraus)

- 0- Nunca subo escadas
- 1- Um a cinco lances
- 2- Seis a dez lances
- 3- Mais de dez lances

Se o Sr/Sra. vai a algum lugar em sua cidade, qual o tipo de transporte usado?

- 0- Nunca sai
- 1- Carro
- 2- Transporte público
- 3- Bicicleta

4- Caminho

Quantas vezes a Sra/Sr. sai para fazer compras?

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

Se a Sra/Sr sai para fazer compras, qual o tipo de transporte usado?

0 - Nunca sai

1- Carro

2- Transporte público

3- Bicicleta

4- Caminho

ATIVIDADES ESPORTIVAS

A Sra/Sr. pratica esportes?

Nome _____

Intensidade _____

Horas/semana _____

Períodos do ano _____

ATIVIDADES DE TEMPO LIVRE

A Sra/Sr. pratica algum outro exercício físico?

Nome _____

Intensidade _____

Horas/semana _____

Períodos do ano _____

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

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Eu, Flávia Gomes de Melo Coelho, RG MG 11.710.262, aluna do Curso de Pós graduação pelo programa de Ciências da Motricidade Humana, tendo como orientadora a Prof. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz, convido o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa que pretende descrever os aspectos cognitivos, neurotróficos e bioquímicos de idosos cognitivamente saudáveis e de idosos com a doença de Alzheimer, assim como também pretende analisar a influência do exercício físico sobre tais aspectos. O desenvolvimento desta pesquisa é importante para analisar estratégias que atenuem a curva de declínio cognitivo, bem como reduzam as alterações do fator neurotrófico derivado do cérebro e de variáveis bioquímicas (colesterol, triglicérides, insulina e glicemia) nesses idosos e ainda contribuir com o trabalho de cuidadores e profissionais de saúde no sentido de melhor atendimento as pessoas com a doença de Alzheimer.

Para um melhor desenvolvimento, esta pesquisa será desenvolvida em três estudos, sendo que o(a) Sr(a) pode estar inserido em um ou mais estudos. A seguir serão esclarecidos os estudos e o(a) Sr(a), juntamente à pesquisadora responsável, deverá preencher em qual estará participando:

- 1- () Analisar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbio nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro e traçar um perfil das variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) e das funções cognitivas de idosos preservados cognitivamente;
- 2- () Analisar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbio nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro e traçar um perfil das variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) e das funções cognitivas de idosos com doença de Alzheimer;
- 3- () Verificar a influência de um programa de treinamento aeróbio sobre os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis metabólicas (níveis de colesterol total e frações, triglicérides, insulina e glicemia) e funções cognitivas de idosos com a doença de Alzheimer.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá alguns questionários e realizará testes motores nas dependências da UNESP. Além disso, fará uma coleta sanguínea, em jejum de 8 horas, colesterol total e frações, glicemia, e insulina, que será realizada no Laboratório Evangélico, localizado na Av. 20, 794 tel: 35242620 com a colaboração do Dr. Altair Alaor Marino, profissional responsável em minimizar os possíveis efeitos adversos como hematomas, infecções ou reações alérgicas. Em outro dia será feita outra coleta sanguínea para analisar o lactato e verificar o fator neurotrófico derivado do cérebro, que será realizada nas dependências da UNESP por uma enfermeira do Laboratório Evangélico. O laboratório poderá ser alterado, caso o (a) Sr(a) tenha residência fora da cidade de Rio Claro-SP, sendo que a escolha do mesmo será realizada de maneira a seguir as características do Laboratório Evangélico, buscando profissionais qualificados, especializados que proporcionarão semelhante segurança para tal coleta. Os questionários e testes motores também poderão ser realizados em outro ambiente, sendo que a pesquisadora se faz responsável por eleger ambientes semelhantes ao

da UNESP para tais avaliações. Para os questionários (avaliação cognitiva) existe o risco do avaliado se sentir constrangido com alguma pergunta, no entanto, o idoso terá o direito de não responder aos testes. Além disso, o ambiente para avaliação cognitiva é tranquilo e individualizado e a avaliação é realizada por um profissional da psicologia. Na prática do exercício físico (que será realizado na esteira) e no teste também realizado na esteira, os riscos são mínimos e similares àqueles encontrados no desempenho de atividades de vida diária. Além disso, as atividades serão de intensidade moderada, adaptadas para a faixa etária dos participantes e condição de saúde, orientada por profissional de educação física; haverá disponibilidade de material de primeiros socorros, ambiente com boa visibilidade e arejado. Para realização de tais procedimentos o idoso deverá apresentar um exame médico constando a autorização do cardiologista e que se encontra apto para realizar exercícios físicos. Todas as avaliações não representarão custo financeiro para o(a) senhor(a), sendo que estas coletas serão realizadas uma única vez para os participantes dos estudos 1 e 2 e duas vezes para os participantes do estudo 3.

Caso o(a) Sr(a) seja participante do estudo 3, poderá estar inserido no Grupo Treinamento (exercício físico aeróbio - esteira) ou Grupo Controle, realizando todas as avaliações ao início da pesquisa e repetindo-as ao final de três meses. O Grupo Treinamento participará de exercício físico com 3 sessões semanais de 40 minutos cada, por três meses, enquanto o Grupo Controle, durante este tempo, deverá manter suas atividades rotineiras, no entanto, não poderá participar de nenhum tipo de atividade física sistematizada. O programa de atividade física será desenvolvido de acordo com as capacidades funcionais e cognitivas do(a) participante. Os riscos de sua participação são mínimos e semelhantes aos presentes no seu dia a dia, pois os testes e a atividade são adequados para sua idade e condição física, e ainda serão minimizados pela presença de profissional de Educação Física, que será responsável por supervisionar e ministrar as atividades. Serão utilizadas instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação. Além dos riscos serem mínimos, os benefícios advindos da prática são maiores. Após o encerramento da pesquisa (exercício físico na esteira) de 3 meses, o programa de exercício físico continuará e o participante poderá permanecer caso haja interesse.

Em ambos os estudos, o (a) Sr(a) será beneficiado com o conhecimento do seu estado cognitivo, aspecto neurotrófico e variáveis bioquímicas descritas anteriormente. Além disso, o(a) Sr(a) estará ajudando a aumentar o conhecimento nesta área e conseqüentemente, beneficiar outros idosos.

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

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

Título do Projeto: Efeito do treinamento aeróbio nos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis metabólicas e funções cognitivas em idosos com a doença de Alzheimer

Pesquisador Responsável: Flávia Gomes de Melo Coelho

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

Fone: 19 8195-2309

Email: flaviaeduca@yahoo.com.br

Orientador: Ruth Ferreira Santos-Galduroz

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

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

Fone: (19) 3526-4312

Email: ruthfsantos@gmail.com

Tendo lido o presente Termo, bem como sido esclarecido (a) em todas as minhas dúvidas, eu aceito participar do estudo, assinando-o em 2 vias, sendo que uma ficará comigo e outra com o pesquisador responsável.

I – Dados de identificação do participante da pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: _____

_____/_____/_____

Sexo: () F () M

Telefone: _____, residente a _____, bairro _____

Assinatura do participante: _____

II – Dados de identificação do participante da pesquisa (paciente):

Nome do Participante: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: _____

_____/_____/_____

Sexo: () F () M

Telefone: _____, residente a _____, bairro _____

III – Dados de identificação do representante legal do paciente:

Nome do cuidador: _____

Documento de Identidade: _____ Data de Nascimento: _____

_____/_____/_____

Sexo: () F () M

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

Telefone: _____, residente a _____, bairro _____

Assinatura do(a) responsável legal: _____

Rio Claro, ____/____/_____

Doutoranda Flávia Gomes de Melo Coelho

Pesquisadora Responsável

Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz

Orientadora

APÊNDICE 2. Anamnese Estruturada



ANAMNESE

Avaliador: _____ **Data:** _____

Paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ anos

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Escolaridade: _____

Estado Civil: ☐ Casado ☐ Solteiro ☐ Viúvo ☐ Separado

Profissão: _____

Naturalidade: _____

Filhos: ☐ Não ☐ Sim – Quantos? _____

Religião: _____

Endereço: _____ nº _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefones: _____

Tempo de Doença: _____

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

Há quanto tempo: _____ Qual tipo? _____

Médico Responsável pelo Paciente: _____

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

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

Grau de Parentesco: _____

Tempo de Cuidado: _____

Endereço: _____ nº _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefones: _____

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

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

CONDIÇÕES CLÍNICAS

Óculos: Utiliza óculos para corrigir problemas de visão?

☐ Não ☐ Sim – Qual tipo de problema? _____

Audição: Utiliza aparelho para corrigir problemas de audição?

☐ Não ☐ Sim – Em qual ouvido? _____

Cirurgias: Realizou alguma cirurgia?

☐ Não ☐ Sim – Aonde? _____

Artrite: ☐ Não ☐ Sim

Artrose: ☐ Não ☐ Sim

Osteoporose: ☐ Não ☐ Sim

Reumatismo: ☐ Não ☐ Sim

Fraqueza: ☐ Não ☐ Sim

Labirintite: ☐ Não ☐ Sim

Enjôo: ☐ Não ☐ Sim

Vertigens: ☐ Não ☐ Sim

Cãibras: ☐ Não ☐ Sim – Onde? _____

Diabetes: ☐ Não ☐ Sim – Tipo? _____

Hipertensão não controlada: ☐ Não ☐ Sim

Marcapasso: ☐ Não ☐ Sim

Insuficiência Renal: ☐ Não ☐ Sim

Asma /DPOC: ☐ Não ☐ Sim

Doença Coronaria: ☐ Não ☐ Sim – Qual? _____

Dores no peito: ☐ Não ☐ Sim

Sintomas de Angina: ☐ Não ☐ Sim

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

Colesterol alto: ☐ Não ☐ Sim

Triglicérides alto: ☐ Não ☐ Sim

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

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

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

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

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

Medicações: _____

Exames Complementares: _____

Tempo de Diagnóstico? _____

Quais foram os primeiros sintomas? _____

Histórico de doença na família _____

Porque resolveu procurar médico? _____

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

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

APÊNDICE 3. Ficha de Alimentação

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

2) Perdeu ou ganhou peso acentuadamente na última semana?

3) Quantas refeições completas o paciente faz diariamente?

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

5) Quantas vezes consome alimentos na forma de frituras?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE 4. Ficha para Coleta Semanal

Semana do dia ____ a ____ de _____.

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

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

**APÊNDICE 5. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos
(anterior à coleta sanguínea para análise das variáveis metabólicas)**

FICHA PARA ANOTAÇÕES

Nome: _____

DIA ANTERIOR AO TESTE DO LABORATÓRIO Data _____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

Almoço:

Lanche:

Janta:

Obs: Horário da última refeição:

******* JEJUM 12 HORAS *******

DIA DO TESTE DO LABORATÓRIO Data _____

Medicamentos:

NÃO TOMAR CAFÉ DA MANHÃ.

**APÊNDICE 6. Ficha para Coleta da Alimentação e Medicamentos
(anterior ao teste incremental e coleta sanguínea para análise do BDNF)**

DIA ANTERIOR AO TESTE DA ESTEIRA (UNESP) Data_____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

Almoço:

Lanche:

Janta:

DIA DO TESTE DA ESTEIRA (UNESP) Data_____

Medicamentos:

Alimentação:

Café da manhã:

APÊNDICE 7. Ficha para coleta do teste incremental

Teste Incremental

Nome do(a) participante: _____

Data: ____/____/____ Avaliador: _____

Estágio	Inclinação	Tempo	FC	Lactato	PSE	PA
Repouso	_____	_____			_____	

Observações: _____

APÊNDICE 8. Instruções para a Coleta Sanguínea

INSTRUÇÕES PARA COLETA SANGUÍNEA

- Manter uma dieta e peso habituais por duas semanas antes da coleta.
- Evitar a ingestão de bebida alcoólica 72 horas (3 dias) antes da coleta.
- Evitar exercícios físicos intensos nas 24 horas (1 dia) antes da coleta.

ANOTAÇÕES NA FOLHA

- ✚ Anotar na folha, os medicamentos que tomou e a alimentação (café, almoço, lanches e janta) que consumiu no dia anterior ao teste (1) e no dia do teste (2).

Observação: Tomar os medicamentos regularmente, mesmo no dia do teste.

Os resultados serão entregues no momento em que ficarem prontos.

Muito obrigada pela colaboração.

Atenciosamente,

Flávia

Dúvidas, por favor ligar: 3526-4312 ou 8195-2309 (Flávia)

APÊNDICE 9: Psicofármacos e dosagens

SUJEITO	GRUPO	MEDICAÇÃO	DOSAGEM	Mudanças durante os 3 meses de estudo
1	1	Rivastigmina (Exelon)	1,5 mg	
2	1	Rivastigmina (Exelon Patch) Amaryl AAS Condoitina/Glucosamina Alendronato sódio	10 mg 2 mg 100 mg 400 mg 70 mg	
3	1	Memantina (Alois) Rohypnol Losartam (2x dia) Anlodipino (2x dia) Hidroclorotiazida (2x dia) Sinvastatina (1x dia) Metformina (2x dia)	1 mg 100 mg 5 mg 12,5 mg 20 mg 500 mg	
4	1	Cloridrato de Donepezila (Epéz) Epileptil	5 mg 2 mg	
5	1	Rivastigmina (Exelon patch) Vecasten Meclin Exobus Clopidogrel	10 mg 267 mg 25 mg 10 gotas	- Trocou o Exelon patch pelo Exelon líquido (2,5ml – 2xdia) Com a internação para a cirurgia da diverticulite: - Incluiu o Cipro - Incluiu o Canderm - Incluiu o Flagyl
6	1	Memantina (Alois) Reminil Labirin Doxepina Metmorfina Glibenclamida Ossomax	20 mg 25 mg 16 mg 10 mg 500 mg 5 mg 70 mg	- Incluiu o Meloxicam (15mg) 2xdia, durante 7 dias. - Incluiu o Neotiapim 12,5mg -Incluiu o Coltrax 2mg - Inclui o Nimesulida 100mg
7	1	Cloridrato de Donepezila (Eranz) Omeprazol Clomipramina Glifage Atenolol	5 mg 2 mg 100 mg 50 mg	

		Losartana Cálcio 500 D Rivotril AAS	50 mg 1 mg	
8	1	Cloridrato de Donepezila	5 mg	- Aumentou a dosagem do cloridrato de donepezila para 10 mg - Incluiu o Cebrilin (10mg)
9	1	Cloridrato de Donepezila Hidroclorotiazida Diamicron MR Propanolol AAS Metmorfina Lovastatina	5 mg 25 mg 60 mg 40 mg 100 mg 850 mg 20 mg	
10	1	Eranz Losartana Metformina Vitamina B 12	5 mg; 850 mg 10 gotas	
11	1	Donepezila Riconter AAS infantil Donaren	10 mg 10 mg 50 mg	
12	1	Glifage Purant T4 Vitamina D Dalmadorm Sertralina Omeprazol	500 mg 75 mg 10 gotas 30 mg 50 mg 20 mg	
13	1	Rivastigmina (Exelon) Proximax	10 mg	
14	1	Rivastigmina (Exelon) Citalopran Metformina (2 x dia) Acido fólico Nitrapan	1,5 mg 20mg 850mg 5mg 2mg	- Aumentou a dosagem do Exelon para 3,0 mg
15	2	Cloridrato de donapezila (Epéz) Sinvastatina Lisinopril (2 x dia)	5 mg 20mg	
16	2	Cloridado de Donepezila (2xdia) Lanitor (2xdia) Alprazona Paroxetina	5 mg 2 mg 1 mg 30 mg	- Incluiu o Diovan (10 mg)
17	2	Memantina (Ebix) (2xdia)	25 mg	- Aumentou a

		Metmorfina (2x dia) Pantoprazol Fixacol Alendronato de sódio Vicog Venlafaxina Stablon Rivotril (1xdia) Condroflex	500mg 40mg 75mg	frequência do Rivotril de 1xdia para 2xdia
18	2	Rivastigmina (Exelon) (2xdia), Cloridrato de amitripilina	6 mg 25mg	
19	2	Memantina (Ebix) (2x/dia) Proximax	10mg	
20	2	Rivastigmina (Exelon) Citalopran Metformina (2 x dia)	1,5 mg 20mg 850mg	- Inclui o Nitrapan (2mg)
21	2	Cloridrato de Donapezila Omeprazol Sertralina Fluoxetina Osteofix Labirin Nortropil Captopril	5 mg 2 mg 50mg 20mg 800mg	- Aumento da dosagem do cloridrato de Donapezila para 10 mg
22	2	Rivastigmina (Exelon) (2xdia) Heimer (2 x dia) Artovastatina	10 mg 10 mg	
23	2	Enalapril (2xdia) Hidroclorotiazida Carbamazepina Clorana	10 mg 200 mg 20mg	
24	2	Cloridrato de Donepezila (Eranz) Memantina (Ebix) Puran T4 Lexapro Tenadren Ancoron Labirin Clinfar	10 mg 10 mg 75 mg 10 mg 40 mg 200mg 8 mg 20 mg	
25	2	Cloridrato de Donepezila Hidroclorotiazida Diamicron MR Propanolol AAS Metmorfina Lovastatina	5 mg 25 mg 60 mg 40 mg 100 mg 850 mg 20 mg	

26	2	Donepezila Procimax AAS infantil,	5 mg 40 mg	- Retirou o Procimax e incluiu o Riconter (10mg) - Incluiu o Donaren (50mg)
27	2	Cloridrato de Donepezila Amitripilina Ciclobenzapina Paracetamol Pridimisona Aledronato de sódio Citrato de cálcio Colecalciferol Pantoprazol	25mg 8 mg 100 mg 4 mg 70 mg 500 mg 400 mg	- Incluiu Sotacor 160 mg (2xdia)
28	2	Glifage Purant T4 Vitamina D Dalmadorm Sertralina Omeprazol	500 mg 75 mg 10 gotas 30 mg 50 mg 20 mg	
29	2	Rivastigmina (Exelon Patch) Sinvastatina Clomenac Exodus Bezafibrato Alopurinol Pravastatina	20mg 200mg 100mg 20mg	

Grupo 1: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Treinamento

Grupo 2: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Controle

APÊNDICE 10: Mudanças ao longo de 12 semanas (Dados referentes a ficha de coleta semanal)

SUJEITO	GRUPO	Mudanças ao longo das 12 semanas de experimento		
		Sintomas cognitivos e comportamentais	Alimentação	Problemas de saúde/ quedas
1	1			
2	1			
3	1			
4	1			
5	1			
6	1			Dores frequentes no ombro e várias vezes esteve gripada
7	1			
8	1			
9	1	Está mais animada	Aumentou o apetite e aumentou o peso corporal	
10	1	Está mais animada, mais alegre e menos esquecida	Aumentou o apetite e aumentou o peso corporal	
11	1	Progressão dos sintomas cognitivos e comportamentais (neurologista)		
12	1			
13	1		Aumentou o apetite	
14	1			
15	2			
16	2			
17	2	Apresentou depressão e ansiedade.		
18	2			
19	2			Várias vezes esteve gripado
20	2			
21	2	Está agressiva		Sente dores no corpo diariamente
22	2			
23	2			
24	2	Está depressiva		
25	2	Está muito triste, desanimada e angustiada	Falta de apetite e redução do peso	Várias vezes esteve gripada e apresentou

			corporal	dores no corpo
26	2	Está apático e sonolento		
27	2	Está mais triste e desanimada	Falta de apetite e redução de peso corporal	Apresentou tumor maligno na tireoide e futuramente terá que operar; Teve uma queda.
28	2			
29	2			

Grupo 1: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Treinamento

Grupo 2: Idosos com Doença de Alzheimer – Grupo Controle

APÊNDICE 11. Artigo 2

Acute Aerobic Exercise Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's Disease

Flávia Gomes de Melo Coelho^{a,*}, Thays Martins Vital^a, Angelica Miki Stein^a, Franciel José Arantes^a, André Veloso Rueda^c, Rosana Camarini^c, Elizabeth Teodorov^b and Ruth Ferreira Santos-Galduróz^{a,b}
^a*Institute of Biosciences, UNESP, University Estadual Paulista, Physical Activity and Aging Lab (LAFE), Rio Claro, SP, Brazil*

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

^c*Institute of Biomedical Sciences, USP, University of São Paulo, Department of Pharmacology, Laboratory of Neurochemistry and Behavioral Pharmacology, São Paulo, SP, Brazil*

Accepted 17 September 2013

Abstract. Studies indicate the involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Decreased BDNF levels may constitute a lack of trophic support and contribute to cognitive impairment in AD. The benefits of acute and chronic physical exercise on BDNF levels are well-documented in humans, however, exercise effects on BDNF levels have not been analyzed in older adults with AD. The aim of this study was to investigate the effects of acute aerobic exercise on BDNF levels in older adults with AD and to verify associations among BDNF levels, aerobic fitness, and level of physical activity. Using a controlled design, twenty-one patients with AD (76.3 ± 6.2 years) and eighteen healthy older adults (74.6 ± 4.7 years) completed an acute aerobic exercise. The outcomes included measures of BDNF plasma levels, aerobic fitness (treadmill grade, time to exhaustion, VO_2 , and maximal lactate) and level of physical activity (Baecke Questionnaire Modified for the Elderly). The independent *t*-test shows differences between groups with respect to the BDNF plasma levels at baseline ($p = 0.04$; $t = 4.53$; $df = 37$). In two-way ANOVA, a significant effect of time was found ($p = 0.001$; $F = 13.63$; $df = 37$), the aerobic exercise significantly increased BDNF plasma levels in AD patients and healthy controls. A significant correlation ($p = 0.04$; $r = 0.33$) was found between BDNF levels and the level of physical activity. The results of our study suggest that aerobic exercise increases BDNF plasma levels in patients with AD and healthy controls. In addition to that, BDNF levels had association with level of physical activity.

Keywords: Aerobic exercise, Alzheimer's disease, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophic factors, physical activity

INTRODUCTION

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been implicated in Alzheimer's disease (AD) [1, 2]. BDNF is an important protein of the central nervous system and its role has been shown in several neurobiological actions such as synaptic plasticity, dendritic remodeling, axon growth, and neuronal survival [3,

4]. BDNF crosses the blood-brain barrier in both directions through a saturable transport system. The efficient unidirectional transport of BDNF suggests that peripheral BDNF can enter the brain and promote neuroplasticity [5].

BDNF levels and/or its receptors are impaired due to aging and AD. Several reports have described a significant decrease on BDNF plasma levels in older people [6]. Ziegenhorn et al. [7], using a large cohort of older people ($n = 259$), confirmed these data and showed that there was a negative correlation between BDNF levels and age.

*Correspondence to: Flávia Gomes de Melo Coelho, Avenue 4-A, number 513, Cidade Nova Rio Claro, SP 13.500-153, Brazil. Tel.: +55 19 3526 4361; E-mail: flaviaeduca@yahoo.com.br.

BDNF precursor (pro-BDNF) and mature BDNF are decreased in cortex and hippocampus, even in preclinical stages of AD [8]. Ferrer et al. [9] found decreased levels of BDNF in the frontal cortex of patients with AD. The decrease of BDNF levels may constitute a lack of trophic support; therefore, it can promote the degeneration of neurons, including the cholinergic system in the brain of AD patients [10, 11]. According to Murer et al. [4], there is evidence that BDNF signaling through receptor tyrosine kinase B (TrkB) and the endogenous sources of BDNF are suspended in AD patients. There is also evidence that alteration of synaptic plasticity, resulting from the decrease of BDNF, contributes to cognitive impairment in AD.

It has been shown that physical exercise increases BDNF levels in humans [12, 13]. Coelho et al. [14], in a systematic review, indicated that physical exercise increases BDNF peripheral concentrations in healthy elderly and in elderly with different pathologies. Erickson et al. [15] analyzed the effects of aerobic training on healthy elderly and showed that six months of aerobic exercise increased serum BDNF levels, which was associated with hippocampal volume increase and spatial memory improvement.

On the other hand, there is evidence that acute aerobic exercises and graded exercise tests applied in humans have shown effectiveness in inducing a transient increase of BDNF peripheral concentrations [16, 17]. Furthermore, there is a relationship between exercise intensity and changes in peripheral BDNF levels. Knaepen et al. [13], in a systematic review, showed that acute aerobic exercises of low to moderate intensity increased BDNF levels in individuals with a disease or disability.

BDNF levels represent a physiological reserve for successful healthy aging and may provide protection from any impairment [18]. In this sense, maintaining normal levels of BDNF may help in preventing AD. Also, physical exercise seems to be a therapeutic strategy to increase or even to maintain the reserve of BDNF. Moreover, to our knowledge, the effect of acute aerobic exercise on BDNF levels has not yet been analyzed in AD patients and the present study was able to answer this question. The aim of the present study was to investigate the effects of acute aerobic exercise on BDNF levels in both elderly with AD and matched healthy controls. Additionally, given the evidence that the level of physical fitness can be related to basal BDNF, associations among aerobic fitness (treadmill grade, time to exhaustion, VO₂, and maximal lactate), level of physical activity, and BDNF plasma levels were analyzed.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

This research was approved by the Ethics Committee on Research for the Institute of Biosciences of UNESP – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro Campus (Protocol number: 6950). Caregivers of AD patients and healthy older adults in the study signed an informed consent form in accordance with rules established by resolution 196/96 of the Conselho Nacional de Saúde (National Health Council) for research involving humans.

This was a controlled trial that initially included sixty-five older adults. All subjects performed a clinical history and a neuropsychological evaluation. Twenty-one older adults with diagnosis of AD (mild stage) according to International Criteria Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (American Psychiatric Association, DSM-IV) completed the trial. Nineteen individuals were excluded because they presented other neurological conditions, were in moderate to severe stages of the disease, had medical restrictions to physical exercise or to perform the treadmill, or did not complete the assessment protocol (Fig. 1). Eighteen healthy older adults, with no neurological disease and matched for age, education, and depressive symptoms, were included in the study.

Clinical Dementia Rating [19] was used for the classification of dementia severity. Cognitive function was assessed by the Mini-Mental State Examination [20]. For the assessment of depressive symptoms, the Geriatric Depression Scale was used [21]. It consists of 30 negative or affirmative questions. Score greater than or equal to 11 indicates depressive symptoms.

The level of physical activity was assessed by Baecke Questionnaire Modified for the Elderly (BQME) [22], which is composed of 10 questions related to basic and instrumental activities, use of leisure time and physical activity. This measure (BQME) in AD may lose sensibility, because the questionnaire is subjective and influenced by the caregiver interpretation. Therefore, the level of condition was obtained through data from the physical test (incremental test).

Acute aerobic exercise

Submaximal-graded test

The acute aerobic exercise comprised the submaximal-graded exercise treadmill test of moderate

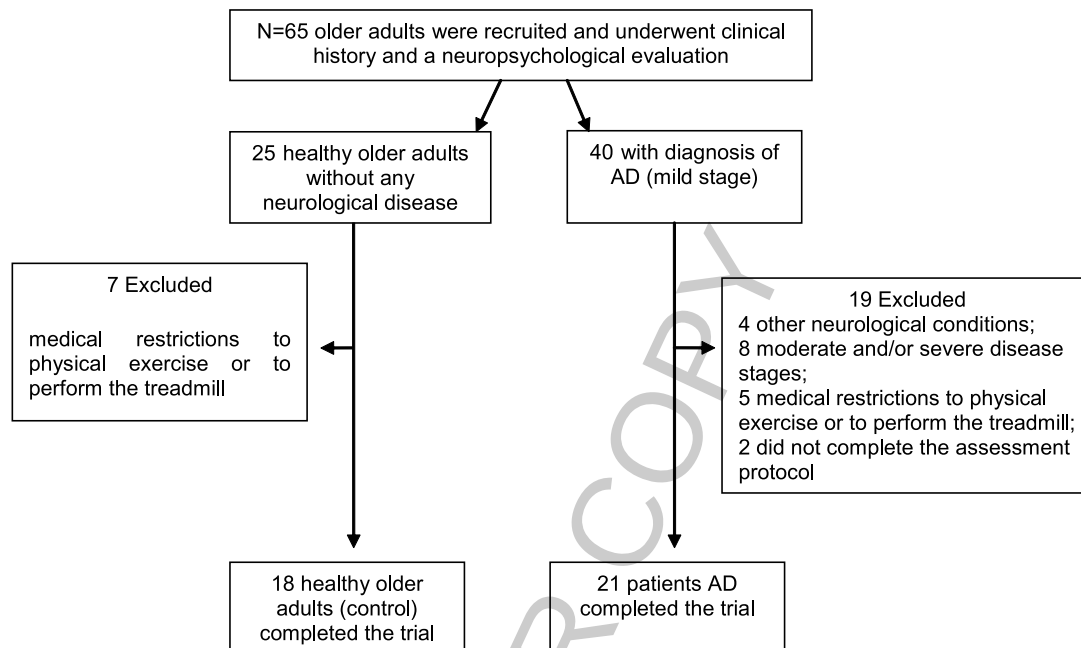


Fig. 1. Subject flow diagram from initial contact through study completion.

intensity. Physical examination and assessment, including electrocardiogram, were requested of the patients. Subsequently three familiarization sessions were made on the treadmill Inbramed (ATL, BRAZIL, 2000). In the fourth session, participants performed a submaximal graded test on the treadmill. The protocol was adapted from Balke Ware protocol [23]. The protocol began with a walking speed of 4 km/h and grade (slope) of 3%. The walking speed was steady and the grade was increased in 1% every 3 minutes, until the individual reached a heart rate related to 85% of maximum and/or a rate of perceived exertion (RPE) above 16 on the Borg scale [24].

In each stage of 3 minutes, blood samples were collected from the ear lobe into lactate reagent strips. Lactate was measured by lactimeter (Accutrend Lactate). The exercise test was interrupted due to any symptoms of uneasiness or discomfort, large variation in heart rate and blood pressure, and RPE of 17 on the Borg scale.

The treadmill grade was defined as the last stage achieved during the test. The oxygen uptake (VO_2) was obtained by the formula $\text{VO}_2 \text{ ml/kg/min} = (0.1 \cdot \text{speed m/s}) + (1.8 \cdot \text{speed m/s} \cdot \text{grade}) + 3.5$ [25]. The lactate achieved at the end of the graded test has been registered as maximal lactate (Table 1).

Thus, aerobic fitness was obtained through the treadmill grade, time to exhaustion, VO_2 , and maximal

lactate during the incremental test. Values of energy expenditure during acute aerobic exercise found through the American College of Sports Medicine [25] equation for walking were included.

Blood collection and measurement of BDNF plasma concentration

Baseline BDNF was measured in a blood sample taken after a 30-min rest period seated in a chair, immediately prior to the exercise test (pre). At the end of the exercise, a second blood sample was drawn for the BDNF analysis (post). Blood was collected into tubes with EDTA anticoagulant. The tubes were placed on ice and then centrifuged for 20 min at 3000 rpm at 8°C. The plasma was collected and frozen at -80°C until further analysis. BDNF levels were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay using the BDNF Emax[®] ImmunoAssay System (Promega, Madison, WI, USA) according to the manufacturer's instructions.

A flat-bottom, 96-well, polystyrene microplate (Corning Costar #3590; Corning Incorporated, Corning, NY, USA) was covered with 100 μl /well anti-BDNF monoclonal antibody diluted 1:1000 in carbonate buffer (25 mM NaHCO_3 , 25 mM Na_2CO_3 , pH 9.7), sealed and incubated overnight at 4°C. Then, the plate was washed with TBST washing buffer (20 mM

Table 1
Baseline characteristics and aerobic fitness of Alzheimer's disease patients and control group

Variables	AD patients	Control group	<i>p</i>
Age (y)	76.3 ± 6.2	74.6 ± 4.7	0.33
Education (y)	6.6 ± 5.4	4.8 ± 2.6	0.21
MMSE (points)	21.0 ± 3.9	28.0 ± 2.5	0.000*
GDS (points)	5.3 ± 3.3	3.3 ± 2.6	0.06
QBME (points)	2.5 ± 1.6	4.1 ± 1.5	0.03*
Body mass index (kg/m ²)	27.4 ± 2.5	25.5 ± 7.8	0.33
Lmax (mmol/l)	4.1 ± 1.3	3.2 ± 0.8	0.01*
Treadmill grade (%)	7.5 ± 2.7	9.6 ± 3.0	0.03*
Time exhaustion (min)	17.1 ± 8.8	22.6 ± 9.0	0.06
VO ₂	19.4 ± 3.4	21.7 ± 3.6	0.05*
Heart rate	120.9 ± 14.8	114.5 ± 7.6	0.10
RPE	14.7 ± 3.2	12.5 ± 2.5	0.006*
MET	5.5 ± 0.9	6.1 ± 1.0	0.05

Data are means ± standard deviation. MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale; QBME, Baecke Questionnaire Modified for the Elderly; Lmax, maximal lactate levels; VO₂, oxygen uptake; RPE, rate of perceived exertion; MET, metabolic equivalent of task. *Significant difference (*p* < 0.05).

Tris-HCl (pH 7.6), 150 mM NaCl, 0.05% Tween® 20) and 200 µl of 1x Block & Sample buffer were added to each well. The plate was sealed, incubated at room temperature for 1 h, and washed 3 times. Plasma samples (1:2 dilution in 1x Block & Sample) or the BDNF standard curve (1:2 serial dilutions ranging from 500 to 0 pg BDNF/ml) were added to each well (100 µl/well), in duplicates. The plate was sealed and incubated for 2 h at room temperature with shaking. After washing the plate 5 times with TBST washing buffer, 100 µl anti-BDNF polyclonal antibodies (diluted 1:500 in 1x Block & Sample buffer) were added to each well, and the plate was sealed and incubated for 2 h at room temperature with shaking. After this step, the plate was washed 5 times, and the anti-IgY horseradish peroxidase conjugate diluted 1:200 in 1x Block & Sample buffer was added (100 µl/well). The plate was sealed and incubated for 1 h at room temperature with shaking and protected from light. The plate was washed for 5 more times and then incubated and protected from light for 10 min with shaking at room temperature for the color development (100 µl of TMB One solution per well). The reaction was interrupted by adding 100 µl/well 1 N HCl and absorbance was measured at 450 nm. All samples and standards were measured in duplicate, and the means of the duplicates was used for statistical analyses.

Data analysis

The data are presented as means and standard deviation. The Student *t*-test for independent samples was used to compare variables between the groups. Two-way ANOVA was used to investigate the effect of acute exercise on BDNF levels in different groups

(AD × healthy). Analysis of covariance (ANCOVA) was used to verify if cognitive function, level of physical activity, and aerobic fitness (confounding variables) influenced BDNF plasma levels. The Pearson correlation test was used to analyze associations among BDNF plasma levels at post aerobic exercise, physical condition (treadmill grade, time to exhaustion, VO₂, and maximal lactate) and level of physical activity in AD patients.

The level of significance was set at 5% (*p* < 0.05) for all analyses. All the statistical analyses were done using SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

The independent *t*-test did not show significant differences between groups related to the control variables at baseline, i.e., age, education, depression, and body mass index. AD patients were significantly less active compared to healthy controls, as shown by the lower level of physical activity in QBME (Table 1).

Regarding aerobic fitness, the independent *t*-test revealed significant differences between groups: AD patients showed less physical fitness (indicated by significant lower treadmill grade), VO₂, and time to exhaustion (tendency). However, the acute aerobic exercise was more intense for AD patients, demonstrated by RPE and maximal lactate (Table 1).

The independent *t*-test showed differences between groups related to BDNF plasma levels at baseline (*p* = 0.04; *t* = 4.53; *df* = 37). Regarding the results for two-way ANOVA, a significant effect of time was found (*p* = 0.001; *F* = 13.63; *df* = 37; power = 0.94), but no interaction of group × time, showing that acute aer-

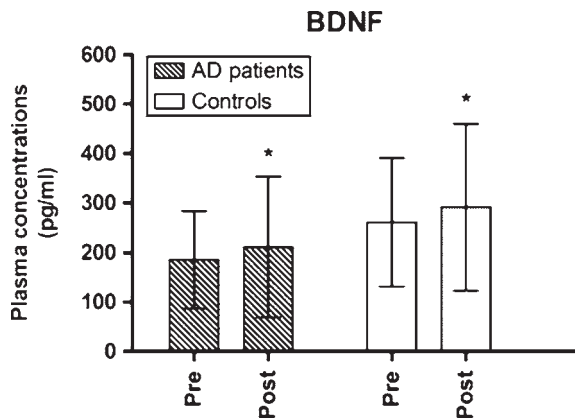


Fig. 2. Mean brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma concentration before (pre) and after (post) the exercise session in the Alzheimer's disease patients and control group. *Significant difference ($p < 0.05$) pre to post exercise session.

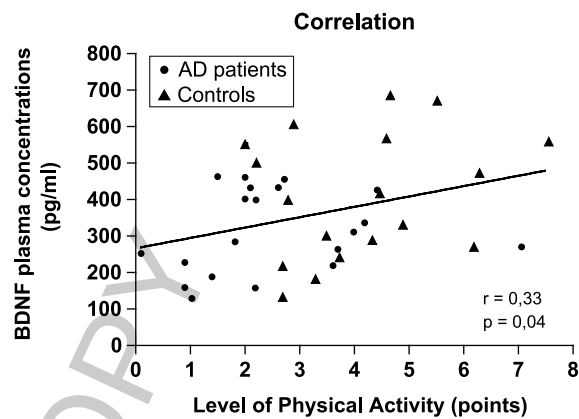


Fig. 3. Moderate positive correlation between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels at post aerobic exercise and level of physical activity (Baecke Questionnaire Modified for the Elderly) in the Alzheimer's disease patients and healthy controls.

Table 2

Analysis of covariance (ANCOVA) for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels at baseline controlled by cognitive function, level of physical activity and aerobic fitness

Variables	F	p
Cognitive function (MMSE)	1.74	0.19
Level of physical activity (QBME)	1.00	0.32
Aerobic fitness		
Lmax	2.30	0.14
Treadmill grade	2.25	0.14
Time exhaustion	3.02	0.09
VO2	2.24	0.15

MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale; BQME, Baecke Questionnaire Modified for the Elderly; Lmax, maximal lactate levels; VO2, oxygen uptake. *Significant difference ($p < 0.05$).

obic exercise significantly increased BDNF plasma levels in AD patients (pre = 255.2 ± 116.2 pg/ml; post = 311.6 ± 110.7 pg/ml) and in the healthy controls (pre = 353.3 ± 169.9 pg/ml; post = 411.0 ± 172.8 pg/ml) was found (Fig. 2). In relative units, BDNF plasma levels increased by 22% in patients with AD and by 16% in healthy elderly following acute aerobic exercise. The analysis of the observed Power indicated 0.94, i.e. the study sample has a 94% chance of detecting a difference that exists in the population. The ANCOVA did not show effect of confounding variables (cognitive function, levels of physical activity, and aerobic fitness) on BDNF plasma levels (Table 2).

No significant correlations were found between BDNF plasma levels and aerobic fitness. However, a significant moderate positive correlation ($p = 0.04$; $r = 0.33$) was found between BDNF plasma levels and the level of physical activity (Fig. 3).

DISCUSSION

The main findings of our study are that AD patients and healthy controls showed significant increases in BDNF plasma levels immediately after acute aerobic exercise. Some studies reported a significant increase of BDNF levels induced by physical exercise in patients with neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. Laske et al. [17] applied acute aerobic exercise (submaximal-graded exercise treadmill test) in major depressive patients and found an increase in serum BDNF levels. Acute aerobic exercise increased BDNF levels in patients with panic disorder [26], in patients with depression [27], and in patients with multiple sclerosis [28].

Our results suggest that the enhancement of BDNF levels might be associated with the acute aerobic exercise efficacy. The increase in BDNF plasma levels occurs in response to acute aerobic exercise, once BDNF was collected immediately after exercise. The effect of an aerobic training program on BDNF response from rest period to the end of acute aerobic exercise was studied in humans. Knapeen et al. [13] showed several studies which applied acute aerobic exercise that have resulted in increases in BDNF levels in individuals with chronic diseases. According to these authors, physical exercise temporarily elevates basal BDNF and possibly upregulates the cellular processing of BDNF.

The work of Rasmussen et al. [16] indicates evidence for a release of BDNF from the brain during aerobic exercise, since the concentration of this neurotrophin in the internal jugular vein increased about

two to three times after acute aerobic exercise. On the other hand, the BDNF increase, in response to physical exercise, can be originated, in part, due to the contraction of muscle cells. Part of BDNF that is released peripherally is used in fat oxidation in the skeletal muscle and partly crosses the blood-brain barrier. Thus, the increase in peripheral concentration of BDNF may result in an increase of BDNF levels in the brain [29]. According to Knapeen, the synthesis and release of BDNF into the blood circulation increase as a result of a physical stimulus in a dose-response manner. The more intense the acute stimulus is, the greater is the BDNF response. After physical exercise, peripheral BDNF clearance could be elevated indicating that BDNF is used in the periphery or that BDNF is transported via blood circulation to the brain where it crosses the blood-brain barrier.

Other sources of human BDNF in the periphery are the platelets. They contain huge amounts of BDNF protein [30] and also contain BDNF mRNA; consequently, platelets might also synthesize BDNF protein [31]. It has been suggested that platelets store BDNF for later release in times of increased central nervous system demand [32] or in response to physical exercise [33].

In the present study, lower BDNF levels in AD patients were found at baseline compared to healthy controls. This result corroborates previous human studies, which demonstrated lower levels of BDNF in elderly with neurodegenerative and neuropsychiatric diseases compared to healthy controls, and which showed that lower levels of BDNF are strongly associated with higher levels of disease symptoms in patients [17, 26, 27]. In this sense, studies indicate the involvement of BDNF in the pathogenesis of AD. Patients with AD show low BDNF mRNA expression and decrease of BDNF protein levels in the brain [8, 9, 34]. The amyloid- β peptide produced in AD impairs the production of BDNF, which leads to the degeneration of neurons [35]. As AD progress, BDNF levels decrease; and in turn, there is a reduction of trophic support and an accumulation of amyloid- β contributing to the progressive degeneration of specific regions in the brain of elderly with AD [36].

No significant statistical differences in the age, depressive symptoms, or body mass index of AD patients and healthy controls were found in our study; and, in general, these variables might influence BDNF concentrations. Regarding depressive symptoms, it is important to consider that, in the applied scale, a score greater than or equal to 11 indicates depressive symptoms, and neither group scored more than 11 points

[21]. This result is important, since BDNF is related to depression.

However, the groups differed from their treadmill grade, exhaustion time, maximal lactate levels, and VO₂ (submaximal-graded exercise treadmill test) and level of physical activity. Studies suggest that BDNF can be associated with cardiorespiratory fitness. In the sense, Laske et al. [15] observed that patients with depression that presented lower levels of BDNF also showed less physical fitness (lower anaerobic threshold and work rate: watts/kg body mass) when compared to healthy controls. Our results showed that AD patients presented lower levels of BDNF and aerobic fitness, demonstrated by the greater treadmill grade, time to exhaustion (tendency), maximal lactate levels, and VO₂; however, there were no significant associations between BDNF plasma levels and aerobic fitness.

Considering test duration, treadmill grade, and RPE, the subjects performed distinct intensities of acute aerobic exercise. This result can be explained by the fact that AD patients have lower level of conditioning (aerobic fitness) compared to healthy controls. The production of BDNF may be influenced by the intensity of exercise. However, the statistical analysis indicated that both groups increased BDNF levels and they do not differ in regard to this result. In addition to that, the levels of physical activity and aerobic fitness did not influence BDNF plasma levels.

Our results indicate that a low level of physical activity is associated with lower BDNF plasma levels, but we found a moderate correlation [37] between these variables. This finding is consistent with the results of Zoladz et al. [38], who reported a lower concentration of BDNF plasma levels in untrained subjects compared with trained subjects. However, some results opposed those found in the present study; Floel et al. [39] did not find association between BDNF concentrations and level of physical activity in health older adults, and Currie et al. [40] demonstrated an inverse relationship between a habitual exercise and serum BDNF.

The present study found a score of 2.5 points in BQME, i.e., low levels of physical activity in AD patients. This result corroborates the findings of other studies, which also show low levels of physical activity in patients with AD. A study [41] analyzed patients with AD and found an average BQME score of 2.59 points, which is considered low and similar to the results found in this study. Vital et al. [42] measured the level of physical activity in patients with AD and verified an average BQME score of 1.8 points. Epidemiological studies show better cognitive function in physically active older adults [43, 44]. Possible medi-

ators for this effect are neurotrophins, such as BDNF which are upregulated through physical exercise and induces neurogenesis and synaptogenesis [45].

The long-term aerobic exercise at moderate intensity is able to lead to higher BDNF levels and this increase is associated with cognitive performance in male patients with mild cognitive impairment [46]. Nevertheless, would long-term aerobic exercise at mild-to-moderate intensity be able to lead to persistent higher BDNF levels? Could this increase modulate cognitive performance in AD patients? Therefore, future controlled trials of aerobic exercise programs are required to investigate the long-term effects in BDNF levels in AD patients.

The results of this study suggest that acute aerobic exercise of moderate intensity may influence BDNF levels in AD patients, and the level of physical activity is associated with BDNF plasma levels. These findings have potential implications in pathology, because BDNF plays an important role in the brain health; after all, it promotes synaptogenesis and neurogenesis, so we can hypothesize that the increase provided by physical exercise helps to prevent neurodegeneration resulting from AD.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – PROCESSO NÚMERO 2011/10051-6); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Physical Activity and Aging Lab (LAFE); Programa de Cinesioterapia Funcional e Cognitiva em Idosos com Doença de Alzheimer (PRO-CDA); Laboratório de Neuroquímica e Farmacologia Comportamental; Fundação para o Desenvolvimento da UNESP (FUNDUNESP); Pró-Reitoria de Extensão Universitária (PROEX-UNESP); Núcleo UNESP-UNATI Universidade Aberta à Terceira Idade.

Authors' disclosures available online (<http://www.j-alz.com/disclosures/view.php?id=1957>).

REFERENCES

- [1] Fumagalli F, Racagni G, Riva MA (2006) The expanding role of BDNF: A therapeutic target for Alzheimer's disease? *Pharmacogenomics J* **6**, 8-15.
- [2] Ferris LT, Williams JS, Shen CL (2007) The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 728-734.
- [3] Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, Miyazaki T, Ellis-Davies GC, Kasai H (2008) Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. *Science* **319**, 1683-1687.
- [4] Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R (2001) Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* **63**, 71-124.
- [5] Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ (1998) Transport of brain derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* **37**, 1553-1561.
- [6] Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C (2005) The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* **26**, 115-123.
- [7] Ziegenhorn AA, Schulte-Herbruggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD (2007) Serum neurotrophins – a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* **28**, 1436-1445.
- [8] Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M (2005) Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem* **93**, 1412-1421.
- [9] Ferrer I, Marín C, Rey MJ, Ribalta T, Goutan E, Blanco R, Tolosa E, Martí E (1999) BDNF and full-length and truncated TrkB expression in Alzheimer's disease. Implications in therapeutic strategies. *J Neuropathol Exp Neurol* **58**, 729-739.
- [10] Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U (2000) Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: Decreased levels of brain derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol* **57**, 846-851.
- [11] Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, Pence BD, Martin SA, Vieira VJ, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (2010) BDNF is associated with age-related decline in hippocampal. *J Neurosci* **30**, 5368-5375.
- [12] Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Szabo A, Phillips SM, Wojcicki TR, Mailey EL, Olson EA, Gothe N, Vieira-Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Cook MD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (2013) Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun* **28**, 90-99.
- [13] Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R (2010) Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* **40**, 765-801.
- [14] Coelho FGM, Gobbi S, Andreatto CA, Corazza DI, Pedrosa RV, Santos-Galduróz RF (2013) Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* **54**, 348-351.
- [15] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 3017-3022.
- [16] Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H (2009) Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* **94**, 1062-1069.
- [17] Laske C, Banschbach S, Stransky E, Bosch S, Straten G, Machann J, Fritsche A, Hipp A, Niess A, Eschweiler GW (2010) Exercise-induced normalization of decreased BDNF

- serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* **13**, 595-602.
- [18] Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S (2008) New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* **59**, 201-220.
- [19] Morris J (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* **43**, 2412-2414.
- [20] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* **12**, 189-198.
- [21] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* **17**, 37-49.
- [22] Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA (1991) A physical activity questionnaire for elderly. *Med Sci Sports Exerc* **23**, 974-979.
- [23] Araujo W (1986) *Ergonomia & Cardiologia Desportiva*, 1 ed, Medsi, Rio de Janeiro.
- [24] Borg GAV (1982) Physiological bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* **14**, 377-387.
- [25] American College of Sports Medicine (2010) *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, Williams & Wilkins, Baltimore.
- [26] Ströhle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, Lang UE, Dimeo F, Hellweg R (2010) Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* **35**, 364-368.
- [27] Gustafsson G, Lira CM, Johansson J, Wisén A, Wohlfart B, Ekman R, Westrin A (2009) The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. *Psychiatry Res* **169**, 244-248.
- [28] Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, Reer R, Braumann KM, Heesen C (2003) Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* **183**, 99-105.
- [29] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* **52**, 1409-1418.
- [30] Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA (1996) Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* **709**, 122-130.
- [31] Yamamoto H, Gurney ME (1990) Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* **10**, 3469-3476.
- [32] Fujimura H, Altar CA, Chen RY, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN (2002) Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* **87**, 728-734.
- [33] Tang SW, Chu E, Hui T, Helme D, Law C (2008) Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett* **431**, 62-65.
- [34] Connor B, Young D, Yan Q, Faul RL, Synek B, Dragunow M (1997) Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* **49**, 71-81.
- [35] Tong L, Balazs R, Thornton PL, Cotman CW (2004) Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *J Neurosci* **24**, 6799-6809.
- [36] Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkremer G, Schott K (2006) Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* **113**, 1217-1224.
- [37] Field A (2009) *Descobrimos a Estatística Utilizando o Spss*, ARTMED, São Paulo.
- [38] Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K (2008) Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* **59**, 119-132.
- [39] Flöel A, Ruscheweyh R, Krüger K, Willemer C, Winter B, Völker K, Lohmann H, Zitzmann M, Mooren F, Breitenstein C, Knecht S (2010) Physical activity and memory functions: Are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? *Neuroimage* **49**, 2756-2763.
- [40] Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H, Nevill A, Gilder M (2009) Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neurosci Lett* **451**, 152-155.
- [41] Stein AM, Costa JLR, Vital TM, Hernandez SS, Garuffi M, Teixeira CVL, Stella F (2012) Level of physical activity, sleep and quality of life of patients with Alzheimer's disease. *Rev Bras Ativ Fis Saúde* **17**, 200-205.
- [42] Vital TM, Hernandez SS, Stein AM, Garuffi M, Corazza DI, Andrade LP, Costa JLR, Stella F (2012) Depressive symptoms and level of physical activity in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* **12**, 637-642.
- [43] Taaffe DR, Irie F, Masaki KH, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, White LR (2008) Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: The Honolulu-Asia Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **63**, 529-553.
- [44] Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MMB, Ware JH, Grodstein F (2004) Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* **292**, 1454-1461.
- [45] Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, Veiga H, Silveira H, Mouta R, Pompeu FA, Coutinho ES, Laks J (2009) Exercise and mental health: Many reasons to move. *Neuropsychobiology* **59**, 191-198.
- [46] Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S (2010) Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Arch Neurol* **67**, 1-9.