



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

**TREINAMENTO AERÓBIO NA APTIDÃO FUNCIONAL, COGNITIVA E
BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS SEM
DEMÊNCIA: UM ESTUDO CONTROLADO**

JESSICA RODRIGUES PEREIRA

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

Agosto - 2013

Jessica Rodrigues Pereira

**TREINAMENTO AERÓBIO NA APTIDÃO FUNCIONAL,
COGNITIVA E BIOMARCADORES DA DOENÇA DE
ALZHEIMER EM IDOSOS SEM DEMÊNCIA: UM
ESTUDO CONTROLADO**

Orientador: Prof. Dr. Florindo Stella

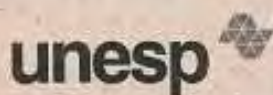
Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências - Universidade Estadual
Paulista Júlio de Mesquita Filho -
Câmpus de Rio Claro, como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Motricidade.

Rio Claro
2013

301.435 Pereira, Jessica Rodrigues
P436t Treinamento aeróbico na aptidão funcional, cognitiva e
 biomarcadores da doença de Alzheimer em idosos sem
 demência: um estudo controlado / Jessica Rodrigues Pereira.
 - Rio Claro, 2013
 59 f. : il., figs., gráfs., tabs.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
 Instituto de Biociências de Rio Claro
 Orientador: Florindo Stella

 1. Envelhecimento. 2. Apolipoproteína E (apoE). 3.
 BDNF. 4. Funções cognitivas. 5. Funcionalidade motora. I.
 Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE RIO CLARO

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO

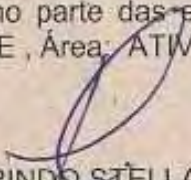
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Treinamento aeróbio na aptidão funcional, cognitiva e biomarcadores da doença de Alzheimer em idosos sem demência: um estudo controlado

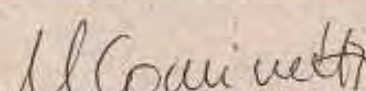
AUTORA: JESSICA RODRIGUES PEREIRA

ORIENTADOR: Prof. Dr. FLORINDO STELLA

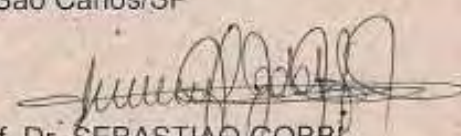
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, Área: ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. FLORINDO STELLA

Departamento de Educação / Instituto de Biociências de Rio Claro/SP


Profa. Dra. MARCIA REGINA COMINETTI

Departamento de Gerontologia / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde / Universidade Federal de São Carlos/SP


Prof. Dr. SEBASTIAO GOBBI

Departamento de Educação Física / Instituto de Biociências de Rio Claro/SP

Data da realização: 06 de agosto de 2013.

Dedico esse trabalho aos meus pais Roberto e Elza, que sempre apoiaram minhas decisões e deram todo o suporte para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre ter iluminado meus caminhos e permitido que o melhor sempre acontecesse.

Agradeço aos meus pais Elza e Roberto, por sempre me amarem incondicionalmente, apoiarem e ampararem minhas decisões. Agradeço aos meus irmãos Alexandre e Jaciara por todo amor, amizade, brincadeiras, carinho e cumplicidade. Amo muito vocês!

Agradeço as minhas primas, essas netas lindas da Alzira que sempre me apoiaram.

Agradeço o pessoal da IMMB pelas orações e vibrações positivas sempre.

Ao Gobbi e a Lilian por serem sempre um pouquinho nossos pais, além de grandes professores, agradeço ainda pelos conselhos e puxões de orelha, que sempre foram para o meu crescimento.

Agradeço a Camila, que me incentivou a entrar na vida acadêmica e sempre me apoiou desde o dia em que nos conhecemos, você é uma grande amiga! Agradeço a Carlota, por toda ajuda para os mais diversos assuntos (acadêmicos ou não), obrigada por todo esse companheirismo. Agradeço a Thays por ter me ajudado a me organizar e por sempre me dar bons conselhos. Devo grande parte desse trabalho a vocês, pois sem esse apoio teria sido muito mais difícil e com certeza menos divertido.

Agradeço a Angelica, por toda a amizade, parceria e emoção, obrigada por sempre me fazer ver o lado bom das coisas e me ensinar a agradecer ao invés de me irritar.

Agradeço a Iane e a Flávia, por toda essa amizade, conversas, almoços etc. Obrigada por estarem presentes na minha vida.

A minha equipe de trabalho, Marcelo e Larissa, obrigada por tudo, é sempre melhor quando não se está sozinho.

Ao pessoal do LAFE (Xis, Lu, Carlinha, Gordinho, Dan, July, Juca e todo mundo – desculpa se eu esqueci de alguém!). Obrigada por fazerem deste o melhor laboratório do mundo. Como diz o Gobbi, trabalhamos forte e nos divertimos forte.

Agradeço ao Prof. Florindo pela orientação e aprendizado, que com certeza agregaram muito ao meu futuro, e com certeza ainda terá muito mais agregar.

Agradeço ao professor Riani, ao Beto, a Clarice, e ao laboratório LIM-27 pela ajuda com a logística e as análises.

Agradeço a Ivana e a Vanessa da SPG, por toda ajuda recebida ao longo desse trabalho, bem como a Prof. Márcia, que participou da banca e muito agradeceu a meu trabalho.

Agradeço também aos idosos do PROFIT, pois sem eles nada disso teria se concretizado.

Finalmente, agradeço a FAPESP, pelo apoio financeiro a esta pesquisa.

Com certeza essa conquista não é só minha. OBRIGADA!

“Talvez esse homem seja mesmo um tolo. No entanto, é menos tolo que o rei, que o vaidoso, que o empresário que o beerrão. Seu trabalho ao menos tem um sentido. Quando acende o lampião, é como se fizesse nascer mais uma estrela, ou uma flor. Quando o apaga, porém, faz adormecer a estrela ou a flor. É um belo trabalho. E, sendo belo, tem sua utilidade.”

O Pequeno Príncipe

RESUMO

O envelhecimento e/ou fatores a ele associados podem acarretar em alterações no perfil cognitivo que podem estar associadas a processos neurodegenerativos, como, por exemplo, a doença de Alzheimer (DA). A DA é extremamente heterogênea, o que explicaria a dificuldade de tratamento. Por isso, é importante identificar caminhos que, potencialmente, apontem para o seu surgimento, e com isso tornar possível sua prevenção. Sabe-se que biomarcadores como o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (apoE) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) podem estar atrelados a DA. Por outro lado, o exercício aeróbio parece ser um importante elemento na manutenção do estado cognitivo. Dessa forma, o objetivo do estudo é verificar os efeitos de um programa de treinamento aeróbio nas funções cognitivas, componentes da capacidade funcional e concentrações séricas de BDNF de idosos, pois acredita-se que sujeitos submetidos ao treinamento aeróbio tenham melhor desempenho funcional e cognitivo, bem como um melhor perfil dos biomarcadores de risco da DA. Foi analisada a influência de 16 semanas de treinamento aeróbio nas referidas variáveis. Participaram da amostra 60 idosos, divididos em subgrupos que acordo com a presença ou não do alelo $\epsilon 4$ (grupo treinamento $\epsilon 4^-$ n=25; grupo treinamento $\epsilon 4^+$ n=08; grupo controle $\epsilon 4^-$ n=18; grupo controle $\epsilon 4^+$ n=09) que foram avaliados pelo Escore Clínico de Demência; Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer; Escala Geriátrica de Depressão; Questionário de Baecke Modificado Para Idosos; Mini Exame do Estado Mental; Montréal Cognitive Assessment; Bateria de testes motores da American Alliance for Health, Physical, Education, Recreation and Dance; teste de sentar-se e levantar-se da cadeira em 30 segundos; Escala do Equilíbrio Funcional de Berg; Timed Up and Go Test; além de análises laboratoriais para determinação do polimorfismo da apoE; análises de glicemia, triglicérides, colesterol, HD, LDL e concentrações séricas de BDNF. Os principais achados do presente estudo apontam um aumento no níveis de BDNF nos praticantes do treinamento aeróbio, mostrando que o mesmo pode ser benéfico para os idosos.

Palavras Chave: ApoE. BDNF. Funções Cognitivas. Funcionalidade Motora. Treinamento Aeróbio.

ABSTRACT

During aging may occur changes on the cognitive profile associated with neurodegenerative processes, for example, Alzheimer's disease (AD). The AD is an extremely heterogeneous, which would explain the difficulty of treatment. So it is important to identify paths for forecasting it, and turns prevention possible. It is known that biomarkers such as apolipoprotein E (apoE) allele $\epsilon 4$ and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) may be linked to AD. Aerobic exercise appears to be an important factor in maintaining cognitive state. It is believed that subjects undergoing aerobic training have better cognitive and functional performance, as well as a better risk profile of AD biomarkers. Thus, the aim of the study is to assess the effects of an aerobic training program on cognitive functions, components of functional capacity and serum BDNF, in elderly,. The influence of 16 weeks of aerobic training on these variables was analyzed. A sample of 60 elderly people, assigned into subgroups according to the presence or absence of the allele $\epsilon 4$ (training group $\epsilon 4$ -n = 25, group training $\epsilon 4$ + n = 08, control group $\epsilon 4$ -n = 18, control group $\epsilon 4$ + n = 09) which were evaluated by the Clinical Dementia Rating; Instrumental Activities Questionnaire Pfeffer, Geriatric Depression Scale, Modified Baecke Questionnaire for Elderly; Mini Mental State Examination; Montréal Cognitive Assessment; American Alliance for Health, Physical, Education, Recreation and Dance battery of motor tests; 30-second sit and get up test from the chair,; Berg Balance Scale; Timed Up and Go Test; in addition to laboratory analysis to determine the apoE polymorphism; glucose, triglycerides, LDL, HDL and serum levels of BDNF. The main findings of this study indicate an increase in BDNF levels after the training protocol, showing that it can be beneficial for the elderly.

Keywords: ApoE. BDNF. Cognitive Function. Functional Fitness. Aerobic Training.

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO.....	9
JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA	10
REVISÃO DA LITERATURA	11
Impacto do Exercício Físico na Cognição.....	11
Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro	12
Apolipoproteína E.....	14
OBJETIVOS.....	17
Objetivo geral.....	17
Objetivos Específicos.....	17
HIPÓTESE	17
MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
Delineamento da Pesquisa.....	18
Amostra e recrutamento	18
Aspectos Éticos	19
Protocolo de Treinamento	19
Protocolo de Avaliação	21
Caracterização da amostra	21
Avaliação cognitiva	22
Avaliação Motora	23
Análises Laboratoriais	26
Análise do polimorfismo da apoE	27
Variáveis Metabólicas	27
Análise das concentrações séricas de BDNF	27
Processamento e Análise dos Dados	27
RESULTADOS	28
DISCUSSÃO.....	34
CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXOS.....	55
Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	55
Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética	57
Anexo 3 – Lista de genótipo da apoE dos sujeitos.....	58

INTRODUÇÃO

O último censo do IBGE (2010) mostrou aumento significativo da expectativa de vida, que está em torno dos 73 anos. A população idosa é de aproximadamente 20,5 milhões, o que representa cerca de 11% da população brasileira.

É importante que os anos acrescentados sejam vividos com qualidade. Entre a população idosa brasileira, 22% declara não ter nenhuma patologia. As queixas mais frequentes referentes ao envelhecimento são as perdas de memória, que podem estar associadas a processos neurodegenerativos, como, por exemplo, a Doença de Alzheimer (DA).

O envelhecimento é um processo multifatorial determinado pela genética e por fatores epigenéticos, tais como o estilo de vida e fatores ambientais. Análises histológicas, bioquímicas e gênicas são importantes, pois com elas é possível saber qual o curso do envelhecimento normal, além disso, são uma importante ferramenta para auxiliar em diagnósticos e riscos de ocorrências de patologias.

O crescimento da incidência da DA somente poderá ser revertido se forem encontradas maneiras de prevenir ou modificar o curso do desenvolvimento desta doença. Pode-se utilizar como ferramenta auxiliar no diagnóstico e prevenção os biomarcadores, que de maneira geral, é um indicador de um estado biológico. É uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas a uma intervenção terapêutica.

Deste modo, análises de concentrações séricas de biomarcadores são, atualmente um meio pouco invasivo, que permitem identificar mudanças biológicas características dos processos neurodegeneração durante o curso do envelhecimento. Além disso, as análises de biomarcadores são indicadas como auxiliares para diagnósticos pela NINCIDS/ADRDA (DUBOIS et al., 2010; DINIZ; FORLENZA, 2007).

Contudo, análises prospectivas de intervenções envolvendo os benefícios da prática regular de exercícios físicos nas concentrações séricas de biomarcadores neurotróficos, bem como se estes benefícios podem ser modulados por genótipos, conhecidamente intervenientes no desempenho cognitivo e desenvolvimento da DA são escassos na literatura. Desta forma, é necessário, que haja estudos prospectivos, que avaliem a relação de causa e efeito existente

entre funções cognitivas e a possibilidade de modular biomarcadores neuroquímicos, por meio da prática regular de exercício físico.

JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA

A DA, bem como as diversas formas de demência, são neurodegenerativas, irreversíveis e de progressão contínua, que tendem a apresentar um impacto principalmente nas funções cognitivas. O avanço do processo de degeneração e o agravamento da enfermidade passam a impactar o desempenho funcional, ligado a esse fator, o surgimento de distúrbios de comportamento frequentemente resultam no comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Atualmente, aproximadamente 33,9 milhões de idosos no mundo tem DA, e há expectativa que esse número triplique nos próximos 40 anos. (BROOMEYER et al., 2007; ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES, 2010).

Estima-se que seja destinado ao tratamento de demências aproximadamente US\$ 604 bilhões anualmente por parte dos serviços públicos de saúde (WIMO; PRINCE, 2010). O custo anual dos cuidados com um paciente com DA e outras demências varia aproximadamente de 6 a 65 mil euros na Europa (JONSSON; WIMO, 2009). Em países desenvolvidos, os cuidadores destes pacientes recebem suporte das redes públicas e privadas para que mantenham o paciente em torno de sua família.

No Brasil, estima-se que 6% dos idosos sejam acometidos pela DA, e a responsabilidade pelas demandas do paciente geralmente é da família desses idosos. O apoio do setor público ainda é escasso e o setor privado se mantém extremamente caro e pouco acessível (DATASUS; MORAES; SILVA, 2009).

A prática de atividades física é um importante fator de prevenção para algumas doenças não transmissíveis, que são fatores de diminuição da expectativa de vida. Em uma metanálise, Lee et al. (2012) objetivaram saber qual seria o ganho na expectativa de vida se a inatividade física não fosse um fator de risco para doença arterial coronariana, diabetes tipo 2, hipertensão, câncer de mama e de cólon. Dentre os vários países analisados, os resultados mostraram que no Brasil haveria um ganho de 1,8 anos na expectativa de vida. Tais enfermidades podem representar um fator de risco para o aparecimento de demências.

Barnes e Yaffe (2011) realizaram uma metanálise sobre fatores de risco para a DA e utilizaram um método que visa verificar qual o número de novos casos que não ocorreriam na ausência de algum fator de risco em particular. Como fatores de risco foram levados em conta diabetes, hipertensão, obesidade, depressão, inatividade física, fumo, baixa escolaridade e também todos esses fatores de risco combinados. Estima-se que se fosse possível diminuir em 10% o sedentarismo na população, que representa atualmente 4,3 milhões de pessoas, poderiam ser prevenidos 380.000 casos de DA. Uma redução de 25% no comportamento de inatividade física, poderia representar uma redução de até 1 milhão de casos de incidência de demências, dentre as quais, as mais prevalentes são a DA e a demência vascular. Entretanto estudos clínicos prospectivos para analisarem estes benefícios são necessários. Nesse sentido, o presente estudo pode contribuir para a mudança desses comportamentos.

Além disso, Bullain et al. (2010) em estudo longitudinal epidemiológico avaliou a correlação entre funções cognitivas e capacidade funcional de idosos longevos, onde foi encontrada uma alta correlação entre baixo desempenho físico, sugerindo que a demência pode além de afetar as funções cognitivas, afetar a capacidade funcional, o que justifica a realização de estudos que envolvam ambas variáveis.

REVISÃO DA LITERATURA

Impacto do Exercício Físico na Cognição

O exercício físico é um fator que pode tornar o processo cognitivo mais eficiente, pois influencia diretamente no sistema nervoso central, melhora o fluxo sanguíneo cerebral e altera a síntese e degradação de neurotransmissores, e ainda diminui a pressão arterial. Influencia também na diminuição nos níveis de LDL no plasma e de triglicerídeos e inibição da agregação plaquetária, além da melhora da capacidade funcional de uma forma geral, refletindo na qualidade de vida (MCAULEY; RUDOLPH, 1995; VAN BOXTEL et al. 1997).

Diversos estudos demonstram a melhora de funções cognitivas após a prática de exercício físico regular, além da associação entre maiores níveis de aptidão cardiorrespiratória e redução dos declínios cognitivos (ANSTEY; CHRISTENSEN 2000; LAURIN et al., 2001; SCHUIT et al., 2001). O treinamento através de exercícios conduz a uma reorganização do cérebro, promovendo um aperfeiçoamento funcional (SHEPHERD, 2001).

O exercício físico estimula também a plasticidade cerebral, pois favorece a síntese de neurotransmissores, o que poderia estimular a neurogênese e a resistência a acidentes vasculares cerebrais e melhoria no aprendizado e desempenho cognitivo (COTMAN; BERCHTOLD, 2002).

A aptidão cardiorrespiratória é considerada o componente da aptidão física relacionado à saúde que descreve a capacidade dos sistemas cardiovascular e respiratório de fornecer oxigênio durante uma atividade física contínua, este é considerado como um dos sistemas orgânicos mais afetados pelo declínio funcional (ACSM, 1995; 1998; BORTZ IV; BORTZ II, 1996).

A aptidão cardiorrespiratória tem uma relação positiva com o desempenho cognitivo, desta forma, bons níveis de atividade física podem representar benefícios nas funções cognitivas de idosos (NETZ et al., 2010).

Antunes et al. (2003) em pesquisa realizada com idosos, verificou que há melhoras em funções cognitivas em indivíduos submetidos ao treinamento aeróbio, os quais promovem melhorias na aptidão cardiorrespiratória. Uma das hipóteses levantadas por esse estudo é a de que o organismo promove alterações humorais e hormonais em resposta ao exercício. Ganhos na aptidão cardiorrespiratória promovem alterações nas funções cognitivas, pois permitem maior eficiência no aporte de oxigênio, melhorando o fluxo sanguíneo regional cerebral com reflexos na densidade e na atividade de neurotransmissores (COLCOMBE; KRAMER, 2003).

Estudos apontam que há grandes benefícios do exercício nos componentes da capacidade funcional (COELHO et al., 2013), porém ainda pouco se sabe sobre a relação do exercício físico com os biomarcadores.

Desta forma, é importante verificar a relação entre biomarcadores (como a apoE e o BDNF), aptidão física, especialmente a cardiorrespiratória e cognição.

Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

Os mecanismos, pelos quais o exercício produz benefícios no cérebro provavelmente envolvem mudanças na plasticidade sináptica (GONÇALVES; TOMAZ; SANGOI, 2006).

A plasticidade sináptica é auxiliada pelas neurotrofinas, que são peptídeos responsáveis por processos de crescimento, diferenciação e sobrevivência das células do tecido nervoso. Dentre as principais neurotrofinas podemos destacar: NGF (*Nerve Growth*

Factor), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), NT-3 (*Neurotrofina 3*), NT4/5 (*Neurotrofina 4/5*) e BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) (BABARCID, 1995).

O BDNF é uma proteína composta por aminoácidos básicos e é responsável por manter a saúde e funcionamento dos neurônios primários glutamatérgicos, que são regulados pela atividade neural (COTMAN; ENGESSER-CESAR, 2002; MATTSON; MAUDSLEY; MARTIN, 2004).

O BDNF é um dos moduladores da plasticidade sináptica do cérebro, essa modulação ocorre principalmente no hipocampo. A atividade física contribui para a saúde do indivíduo, pois promove diversas adaptações orgânicas, frente à exigência metabólica, devido ao estado de atividade corporal aumentado. A prática regular de exercícios físicos ativa vias de sinalização que mantêm a plasticidade do cérebro, promovendo vascularização, neurogênese, e mudanças nas estruturais e funcionais nos neurônios, que podem estar envolvidos com o aumento dos níveis de BDNF (COTMAN; BERCHTOLD, 2002).

Há evidências de que o BDNF atravessa a barreira hemato-encefálica em ambos os sentidos (PAN et al., 1998). Por isto, análises de concentrações séricas deste marcador permitem inferir as concentrações centrais de tal substância.

Os níveis de BDNF são reduzidos em pessoas com distúrbios psiquiátricos, como depressão e com doenças neurodegenerativas o que inclui o CCL e a DA, entre outros (YASUTAKE et al., 2006).

Alguns estudos tem mostrado que exercícios físicos aeróbios são uma maneira eficaz de se aumentar as concentrações de BDNF (GUSTAFSSON et al., 2009; KNAEPEN et al., 2010).

Coelho et al. (2012) objetivaram, em uma revisão sistemática, saber se o exercício físico aeróbio modula os níveis periféricos de BDNF, e se esses representam uma reserva do cérebro, em idosos. Também foi evidenciado que a intensidade moderada de exercícios parece ser mais eficaz para elevar temporariamente os níveis de BDNF em idosos (COELHO et al., 2011; RUSCHEWEY et al., 2011; BARKER et al., 2010a; BARKER et al., 2010b; LASKE et al., 2010).

Apolipoproteína E

As lipoproteínas são moléculas associadas de algum modo com o transporte e lançamento no metabolismo de lipídeos, como o colesterol, triglicérides e outros (LI et al., 1988). A apolipoproteína E (apoE) é uma lipoproteína contendo 299 resíduos de aminoácidos que existe em três isoformas, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, que diferem por uma única variação de aminoácidos.

Uma das principais características da apoE são os locos gênicos com alelos múltiplos, sendo os mais comumente encontrados na população caucasiana o $\epsilon 2$ (8% da população) $\epsilon 3$ (77% da população) $\epsilon 4$ (15% da população) (CEDAZO-MINGUEZ; COWBURN, 2001; OJOPI; BETONCINI; DIAS NETO et al., 2004).

O gene foi mapeado no cromossomo 19, e as três isoformas podem diferir entre si pelos resíduos de aminoácidos nas posições 112 e 158. A isoforma $\epsilon 3$ é a mais comum e contém cisteína e arginina nesses locais, enquanto que apoE2 tem duas cisteínas e apoE4 duas argininas (WEISGRABER et al., 1981; JOFRE-MONSENY; MINIHANE; RIMBACH, 2008). Estas variações estão ligadas com a sua estabilidade, as preferências de partículas e, principalmente, com a afinidade com os receptores de lipoproteínas de baixa densidade (DAVIGNON et al., 1988).

Alguns estudos tem mostrado que pacientes com DA apresentam altas concentrações de colesterol, sendo que valores mais elevados de LDL e concentrações mais baixas de HDL foram observadas nesses indivíduos (LÜTJOHANN et al., 2000; MERCHED et al., 2000). Além disso, as vias do colesterol parecem estar ligados na via secretora da proteína beta amiloide ($A\beta$), assim como a apoE4, sugerindo que o colesterol e apoE estão envolvidos na formação da placa fibrilar (GALBETE et al., 2000; BURNS et al., 2003).

Mudanças da homeostase do colesterol, influenciadas pela expressão $\epsilon 4$ da apoE, pode afetar as atividades celulares e ter um papel importante nos mecanismos que podem conduzir a algumas doenças cerebrais degenerativas (SHOBAB et al., 2003; ABAD-RODRIGUEZ et al., 2005; BOGDANOVIC et al., 2001).

Há uma hipótese considerada por alguns pesquisadores que os alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$ humanos são uma evolução de um gene ancestral $\epsilon 4$, encontrado apenas em primatas não humanos (FINCH et al., 1999) e determinadas adaptações evolutivas ainda são necessárias para reduzir o impacto de algumas desvantagens que esta isoforma oferece, estas, estão

relacionadas com a homeostase do colesterol, a reparação da membrana e outras atividades vitais celulares que podem ter impacto significativo na patogênese de uma ampla gama de condições do SNC, de particular relevância para DA.

Em trabalho de revisão, Schipper (2011) destacou algumas dessas desvantagens, como tornar os indivíduos mais vulneráveis à degradação e mobilização de lipídeos para reparo neural, neuroplasticidade e reserva cognitiva frente ao processo neurodegenerativo (ACHARYA *et al.*, 2002; FINCH; SAPOLSKY, 1999); estimular a hiperfosforilação da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares (HARRIS *et al.*, 2003.); tornar a depuração de β -amilóide menos eficiente e seus efeitos neurotóxicos mais pronunciados (BENNETT *et al.*, 2003; SAUNDERS *et al.*, 1993); causar acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e relacionados com hipertensão e lesões de substância branca que tendem a ser mais pronunciadas em portadores do $\epsilon 4$ (De LEEUW *et al.*, 2004; LASKOWITZ *et al.*, 1997).

Adaptação da dieta e a prática de exercícios físicos são apontados como importantes fatores de proteção de lesões cerebrais no processo de envelhecimento (COTMAN; ENGESSER-CESAR, 2002) e até mesmo melhorar as funções cognitivas (COLCOMBE; KRAMER, 2003; PEREIRA *et al.*, 2007). Porém, poucos estudos têm relatado sobre o impacto de exercícios físicos em portadores do alelo $\epsilon 4$ e esses são controversos.

Corder *et al.* (1993) expressam que o risco para DA aumenta de forma dose-dependente, ou seja, com a presença de um alelo $\epsilon 4$, a média de idade de início da DA é de 84 anos, e com a presença de dois alelos essa média é reduzida para 68 anos. Realmente, durante algum tempo a homozigose para o $\epsilon 4$ chegou a ser considerado suficiente para desenvolver DA por volta dos 80 anos de idade, porém os fatores ambientais e relacionados ao estilo de vida também devem ser levados também em consideração (OJOPI; BETONCINI; DIAS NETO, 2004).

Ojopi, Betoncini e Dias Neto (2004) também concluíram que a simples presença de um alelo $\epsilon 4$ não é o suficiente para se desenvolver uma demência, porém os efeitos da genotipagem da apoE podem ser agonistas ou antagonistas no processo de instauração de doenças, e que embora estudos genéticos na doença de Alzheimer estejam avançados ainda são necessárias elucidações de muitos de seus motivos de instauração. Porém os resultados que vem sendo encontrados na literatura são de relevância para diagnóstico precoce e busca de estratégias de prevenção.

Alguns estudos mostraram um grande impacto dos exercícios físicos sobre a cognição de indivíduos carreadores do alelo $\epsilon 4$ (ETNIER et al, 2007;. ROVIO et al, 2005), enquanto outros não mostraram qualquer associação entre desempenho cognitivo e prática de exercícios físicos (PODEWILS et al., 2005).

Há a necessidade de estudos longitudinais/ensaios clínicos que verifiquem o comportamento das funções cognitivas nos diferentes polimorfismos da apoE. Shuit *et al.* (2001); Rovio et al. (2005); Taaffe et al. (2008); e Giltay et al. (2009) realizaram estudo longitudinais de coorte, onde a presença, ou não do alelo $\epsilon 4$ foi verificada. Conquanto Shuit et al. (2001), Lindsay et al. (2002), Rovio et al. (2005) tenham concluído que há uma associação positiva entre a prática regular de atividade física, à incidência de demências e a presença do $\epsilon 4$, os demais estudos em questão não observaram essa relação.

Eggermont et al. (2009), realizou um ensaio clínico afim de verificar se haviam diferenças em funções cognitivas de idosos com DA submetidos ao treinamento, e não foram vistas diferenças significativas nas funções cognitivas entre os diferentes genótipos da apoE após a intervenção.

Levando em consideração todas essas variáveis citadas, o presente estudo pode suprir algumas lacunas como, por exemplo, a falta de estudos intervencionais e de estudos que analisem essas variáveis em conjunto.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar os efeitos de um programa de treinamento aeróbio nas concentrações séricas de BDNF, funções cognitivas e componentes da capacidade funcional de idosos, com diferentes polimorfismos da apoE.

Objetivos Específicos

1. Identificar o polimorfismo da apoE nos indivíduos, bem como se o genótipo pode modular os efeitos de um programa regular de exercícios físicos.
2. Verificar as concentrações séricas de BDNF, bem como se a atividade física pode modulá-las, comparando-se os grupos treinamento e controle nos momentos pré e pós intervenção.

HIPÓTESE

Sujeitos submetidos ao treinamento aeróbio têm uma melhor aptidão cardiorrespiratória e apresentam um melhor desempenho funcional e cognitivo, bem como, um melhor perfil de variáveis laboratoriais associadas à doença de Alzheimer, em comparação com seus pares não submetidos ao treinamento aeróbio.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento da Pesquisa

A presente pesquisa é caracterizada por um delineamento longitudinal experimental. Foram acompanhadas alterações ocorridas após um período de 16 semanas em 4 grupos: A amostra foi distribuída em grupos treinamento (GT) e controle (GC) e cada grupo foi subdividido de acordo com a presença ($\epsilon 4+$) ou não ($\epsilon 4-$) do alelo $\epsilon 4$.

Amostra e recrutamento

Os critérios de inclusão para esse estudo foram os seguintes:

- Idosos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 60 anos;
- Apresentar deambulação independente;
- Não apresentar patologias neurodegenerativas;
- Não apresentar quadros hipertensivos não controlados;
- Não utilizar medicação β bloqueadora.

Foram recrutados ao todo 82 idosos, desses, 22 não foram incluídos nas análises devido as seguintes condições:

- 3 faziam uso de medicação β bloqueadora;
- 1 possuía prótese no fêmur que limitava a deambulação;
- 1 não tinha a idade mínima par ser incluído no protocolo;
- 2 foram diagnosticados com doença de Parkinson
- 1 apresentou diagnóstico clínico de depressão;
- 2 apresentaram osteoartrite de joelho, que comprometia a finalização do Protocolo;
- 5 não completaram o Protocolo de avaliação;
- 5 não completaram o Protocolo de treinamento;
- 1 apresentou diagnóstico de neoplasia mamária
- 1 teve a análise do polimorfismo da apoE comprometida

Dessa forma, a figura abaixo mostra a composição final dos grupos:

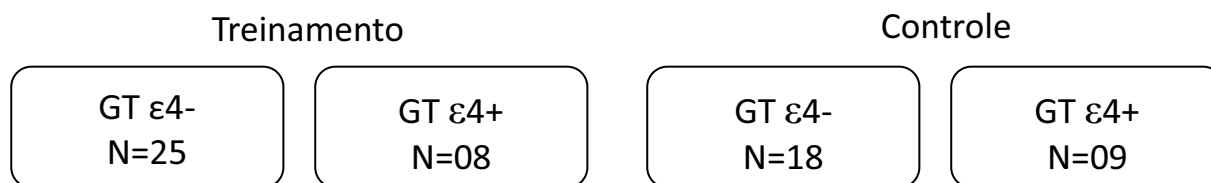


Figura 1 – composição dos grupos.

Aspectos Éticos

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Biociências, da UNESP – Rio Claro, protocolo nº 7143.

Protocolo de Treinamento

Foi realizado um programa de treinamento multimodal aeróbio, com o objetivo que todos os componentes da capacidade funcional fossem estimulados. O treinamento foi realizado em dias não consecutivos (segundas, quartas e sextas-feiras) com duração de 60 minutos por sessão. O período total do protocolo foi de 16 semanas.

Todas as sessões foram realizadas com a supervisão de profissionais de educação física e estagiários familiarizados e treinados para trabalhar com programas de atividade física para idosos.

Para a predição da frequência cardíaca máxima (FCM) foi utilizada a equação de Tanaka et al. (2001) para homens e mulheres sedentários. Monitores cardíacos (Polar® FT1) foram utilizados para controlar a intensidade das sessões de treinamento. Os participantes foram instruídos a exercitarem-se entre 60%-80% de sua FCM, conforme recomendação (ACSM, 2006).

O protocolo proposto foi constituído por quatro fases distintas, com 12 sessões de treinamento em casa fase. Após o término de cada fase, uma sobrecarga foi aplicada com o objetivo de manter os níveis de esforço e a FCM dentro da faixa de trabalho proposta, porém tendo em conta a segurança e tolerância ao esforço dos participantes.

O treinamento começava com atividades aquecimento, geralmente compostas por exercícios de flexibilidade (10 min.) e a parte principal do treino ocupava 45 minutos e era composta por: a) treinamento resistido para estimular resistência muscular localizada, b) circuitos, jogos pré-desportivos e recreativos para estimular equilíbrio e agilidade, c) sequências coreografadas para trabalhos de coordenação e, d) caminhadas e trotes leves para

componentes de resistência aeróbia. A parte final da aula (5 minutos) era composta de atividades de relaxamento e volta à calma.

Para a execução da parte principal da aula, os componentes de equilíbrio/agilidade, coordenação e resistência muscular eram alternados entre as sessões da semana de modo que havia um componente principal a ser trabalhado (20 minutos) e um componente secundário (10 minutos). A resistência aeróbia fazia parte de todas as sessões de treinamento (15 minutos). O primeiro componente funcional era trabalhado por 10 minutos, enquanto que o segundo (principal) era trabalhado por 20 minutos. Com exceção quando a resistência aeróbia era o componente principal, nas demais sessões o tempo de estímulo deste componente era de 15 minutos, como mostra a figura 2.

Como cada fase era composta de 12 sessões, as sequencias eram repetidas três vezes em cada fase. Ao final, um aumento progressivo de carga era realizado.

Aquecimento + Alongamento			
10 min.			
Sequência 1	Sequência 2	Sequência 3	Sequência 4
Resistência de Força	Resistência Aeróbia	Resistência de Força	Equilíbrio
Coordenação	Resistência de Força	Equilíbrio	Resistência Aeróbia
Resistência Aeróbia	Coordenação	Resistência Aeróbia	Coordenação
Relaxamento e Volta à Calma			
5 min.			

Figura 2 - Modelo de distribuição e estrutura das sessões de treinamento de exercícios físicos multimodais para os grupos de treinamento (GT).

A aderência ao programa foi calculada por meio da porcentagem do número de sessões frequentadas por cada participante durante o período de 16 semanas. O critério utilizado para inclusão na amostra deste estudo foi uma frequência mínima de 70% do total de sessões (VAN UFFELEN et al. 2008; 2009). Participantes que não obtiveram esta porcentagem foram excluídos da análise dos dados.

Protocolo de Avaliação

Caracterização da amostra

Foi elaborada uma anamnese estruturada, a fim de coletar características clínicas e sócio demográficas. Além disso, para melhor caracterizar a amostra e verificar possíveis diferenças entre os grupos foram utilizados os seguintes questionários:

- **Questionário de Baecke Modificado Para Idosos (QBMI)**

Utilizado para estimar o nível de atividade física, abrangendo três áreas básicas: atividades domésticas, atividades esportivas e atividades de lazer. Será utilizado a fim de assegurar que ambos os grupos se encontrem no mesmo nível de atividade física antes do início do treinamento (VOORIPS et al, 1991; MAZO et al., 2001).

- **Escore Clínico de Demência (CDR)**

Tem por objetivo avaliar e classificar a gravidade da demência. Avalia a influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades da vida diária. Está dividido 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 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não tem o nível 0,5. A classificação final é obtida pelas análise da classificação por categorias (MORRIS, 1993; MONTAÑO; RAMOS; 2005). Foi utilizada para caracterizar os sujeitos como cognitivamente preservados.

Avaliação da funcionalidade e sintomas depressivos

- **Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer**

É uma escala composta por dez itens que evidencia a funcionalidade através do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária. É constituído por itens relacionados à capacidade do indivíduo de realizar atividades da vida diária e atividades com maior demanda cognitiva, como fazer compras, preparar a alimentação, manter-se em dia com as atualidades e prestar atenção em programas de rádio e televisão e os discutir. O escore mínimo é 0 e o máximo é 30. Quanto mais pontos, maior é a dependência do indivíduo, sendo considerada a presença de prejuízo funcional a partir de um escore de 3. Utilizada para avaliar a habilidade em realizar atividades instrumentais (PFEFFER et al., 1982).

- **Escala Geriátrica de Depressão (GDS)**

A aplicação desta escala visou identificar a presença de sintomas depressivos que, eventualmente, poderiam interferir na cognição dos sujeitos. É uma escala mundialmente utilizada para a população idosa, e foi escolhida devido à sua simplicidade. Foi utilizada em sua versão reduzida, composta por 15 questões de resposta “sim” ou “não”. (YESAVAGE et al.,1983; STOPPE JR et al.,1994).

Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva para se compara os momentos pré e pós intervenção:

- **Mini Exame do Estado Mental (MEEM)**

O MEEM é um instrumento composto por trinta questões agrupadas em sete categorias, cada qual planejada com o objetivo de se avaliar funções cognitivas específicas. As referidas categorias são: orientação temporal, orientação espacial, repetição, atenção e cálculo, evocação, linguagem e capacidade visual construtiva. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, e é utilizado a fim de rastrear o estado cognitivo geral. Levando-se em consideração que o MEEM sofre influência da escolaridade, valores de referência foram propostos para a população brasileira, à fim de se detectar possíveis declínios cognitivos nos pacientes. Atualmente os valores adotados são: 20 pontos para analfabetos, 25 pontos para indivíduos com 1 à 4 anos de escolaridade; 26,5 pontos de 5 à 8 de escolaridade; 28 pontos para 9 à 11anos de escolaridade; e 29 pontos para escolaridade superior à 11 anos (FOLSTEIN et al.,1975; BRUCKI et al.,2003).

- **Montréal Cognitive Assessment (MoCA)**

O MoCA é avaliação desenvolvida para rastreio de declínio cognitivo leve. Ele acessa diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais, conceituação, calculo e orientação. O tempo de aplicação é de 10 minutos aproximadamente. O escore total é de 30 pontos, sendo o escore de 26 ou mais considerado normal (SMITH et al., 2007; MEMÓRIA et al., 2012).

Avaliação Motora

A avaliação motora compreende os seguintes testes:

- **Bateria de Testes da American Alliance for Health, Physical, Education, Recreation and Dance (AAHPERD)**

Os testes se propõem a avaliar os seguintes elementos da aptidão física: Flexibilidade, coordenação, agilidade e equilíbrio dinâmico, resistência força de membros superiores e resistência aeróbia (OSNESS et al., 1990 apud GOBBI; VILLAR; ZAGO, 2005). Os testes são os seguintes:

- **Teste de Flexibilidade (Flex)**

Uma fita métrica é afixada no solo. Perpendicularmente a marca de 63,5 cm é afixada uma fita adesiva com duas marcas equidistantes 15,2 cm do centro da fita métrica. O participante descalço senta no solo com as pernas estendidas, os pés afastados 30,4 cm entre si, os artelhos apontando para cima e os calcanhares centrados nas marcas feitas na fita adesiva. O zero da fita métrica aponta para o participante. Com as mãos, uma sobre a outra, o participante vagarosamente desliza a mão de baixo sobre a fita métrica tão distante quanto puder, permanecendo na posição final no mínimo por 2 segundos. O avaliador segura o joelho do participante para não permitir que o mesmo se flexione. São oferecidas duas tentativas de prática, seguidas de duas tentativas de teste. O resultado final é dado pela melhor das duas tentativas anotadas (maior resultado) em centímetros.

- **Teste de Coordenação (Coor)**

O teste de coordenação se concentra na eficiência neuromuscular dos braços e mãos. Para sua realização um pedaço de fita adesiva com 76,2 cm de comprimento é fixado sobre uma tábua. Sobre a fita são feitas 6 marcas com 12,7 cm equidistantes entre si, com a primeira e última marca a 6,35 cm de distância das extremidades da fita. Sobre cada uma das 6 marcas é afixado, perpendicularmente à fita, um outro pedaço de fita adesiva com 7,6 cm de comprimento. A tábua é colocada sobre uma mesa e a participante senta de frente para a mesa e usa sua mão dominante para realizar o teste. Se a mão dominante é a direita, uma lata de refrigerante era colocada na posição 1, a lata dois na posição 3 e, a lata três na posição 5. A mão direita é colocada na lata 1, com o polegar para cima, estando o cotovelo flexionado num ângulo de 100 a 120 graus. Quando o avaliador sinaliza, um cronômetro é acionado e, a participante, vira a lata invertendo sua base de

apoio, de forma que a lata 1 é colocada na posição 2; a lata 2 na posição 4 e; a lata 3 na posição 6. Sem perda de tempo, a avaliada, estando o polegar apontado para baixo, apanha a lata 1 e inverte novamente sua base, recolocando-a na posição 1 e, da mesma forma deve proceder colocando a lata 2 na posição 3 e a lata 3 na posição 5, completando assim um circuito. Uma tentativa equivale à realização do circuito duas vezes, sem interrupções. O cronômetro é parado quando a lata 3 é colocada na posição 5, ao final do segundo circuito. No caso da participante ser canhota, o mesmo procedimento é adotado, exceto que as latas são colocadas a partir da esquerda - lata 1 na posição 6, lata 2 na posição 4 e lata 3 na posição 2, e assim por diante. A cada participante são concedidas duas tentativas de prática, seguidas por outras duas válidas, sendo estas últimas duas anotadas até décimos de segundo, e considerado como resultado final o menor dos tempos obtidos.

- **Teste de Agilidade e equilíbrio dinâmico (Agileq)**

É um teste que envolve atividade total do corpo com movimentos para frente, mudanças de direção e posição do corpo. O participante inicia o teste sentado numa cadeira com os calcanhares apoiados no solo. Ao sinal de “prepara, vai” move-se para a direita e circunda um cone que está posicionado a 1,50 m para trás e 1,80 m para o lado da cadeira, retornando para a cadeira e senta-se. Imediatamente a participante se levanta novamente, move-se para a esquerda e circunda o segundo cone, retornando para a cadeira e sentando-se novamente. Isto completa um circuito. A avaliada deve concluir dois circuitos completos. Para certificar-se de que realmente a avaliada senta após retornar da volta ao redor do cone, ela deve fazer uma leve elevação dos pés retirando-os do solo. O tempo de execução é anotado. São realizadas duas tentativas (dois circuitos cada) e o melhor tempo (o menor) é anotado em segundos como o resultado final.

- **Teste de resistência de força de membros superiores (Resisfor)**

Esse teste envolve a resistência de força da parte superior do corpo, mas que também representa uma boa predição da força total. São utilizados halteres pesando 1,8 kg para mulheres e 3,6 kg para homens. O participante senta em uma cadeira sem braços, apoiando as costas no encosto da cadeira, com o tronco ereto, olhando diretamente para frente e com a planta dos pés completamente apoiadas no solo. O braço dominante deve permanecer relaxado e estendido ao longo do corpo enquanto a mão não dominante apoia-se sobre a coxa. O primeiro avaliador se posiciona ao lado do avaliado, colocando

uma mão sobre o bíceps do mesmo e a outra suporta o halter que é colocado na mão dominante do participante. O halter deve estar paralelamente ao solo com uma de suas extremidades voltadas para frente. Quando o segundo avaliador, responsável pelo cronômetro, sinaliza com um “prepara, vai”, a participante deve contrair o bíceps, realizando uma flexão do cotovelo até que o antebraço toque a mão do primeiro avaliador, que está posicionada no bíceps do avaliado. Quando esta prática de tentativa é completada, o halter é colocado no chão e 1 minuto de descanso é permitido ao avaliado. Após este tempo, o teste é iniciado, repetindo-se o mesmo procedimento, mas desta vez o avaliado realiza o maior número de repetições no tempo de 30 segundos, que é anotado como resultado final do teste.

- **Teste de resistência aeróbia geral (RAG)**

Este teste reflete a habilidade de andar em indivíduos idosos. Como uma avaliação da capacidade aeróbia, sua validade é moderada, mas comparável com outros testes de andar/correr. O participante é orientado a caminhar (sem correr) 804,67 metros, numa pista de atletismo de 400m, o mais rápido possível. O tempo gasto para realizar tal tarefa é anotado em minutos e segundos, e transformados para segundos; adotando este como resultado final.

- **Índice de Aptidão Funcional Geral (IAFG)**

O IAFG é um indicador calculado por meio do somatório dos testes da bateria da AAHPERD. O somatório dos percentis desses testes físicos forma o Índice de Aptidão Funcional Geral (IAFG). Para obter-se o IAFG, os resultados dos cinco testes da AAHPERD são submetidos ao cálculo de escore-percentil. Com este cálculo, os dados são ordenados (ranking) do pior resultado para o melhor, recebendo escores de 0 a 100, respectivamente. A partir desse ranking, os dados são divididos em cinco grupos, estabelecendo uma classificação qualitativa: valores abaixo do percentil 20 (muito fraco); valores entre os percentis 21 e 40 (fraco); valores entre os percentis 41 e 60 (regular); valores entre os percentis 61 e 80 (bom); e valores acima do percentil 81 (muito bom) (ZAGO; GOBBI, 2003).

- **Sentar-se e Levantar-se da Cadeira em 30 segundos**

Avalia a força de membros inferiores através do número máximo de vezes que o indivíduo senta e levanta de uma cadeira, sem apoio de braços (RIKLI; JONES, 1999 apud MATSUDO, 2004).

- **Escala do Equilíbrio Funcional de Berg (EEFB)**

É uma escala composta por 14 itens envolvendo tarefas funcionais específicas em diferentes situações e bases de apoio. Cada tarefa é subdividida e pontuada de acordo com o grau de dificuldade. A escala leva em consideração o ambiente e a função, avaliando a capacidade do indivíduo de sentar, levantar, ficar em pé, girar em volta de si mesmo, olhar por cima dos ombros, ficar sobre apoio unipodal e transpor degraus, e é sensível para detectar variações no equilíbrio de idosos saudáveis. O escore varia entre 0 e 56 pontos, sendo que, quanto menor a pontuação, pior o equilíbrio e maior o risco de quedas. (THORBAHN; NEWTON, 1996; BERG et al.,1989; MYAMOTO et al.,2004).

- **Timed Up and Go Test (TUG)**

O TUG é um instrumento importante na avaliação do equilíbrio. Este teste consiste de levantar-se de uma cadeira com apoio para os braços, caminhar uma distância de três metros, retornar e sentar-se novamente na mesma cadeira. Foi registrado o tempo para realização da tarefa, sendo que quanto menores os valores obtidos, melhor o equilíbrio (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991).

Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais foram realizadas pelo Laboratório de Neurociências (LIM-27) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP (São Paulo/SP).

Para todas as análises um total de 20 ml de sangue venoso foi coletado, no período da manhã, precedido de doze horas de jejum. O sangue foi imediatamente centrifugado a 5000 rpm durante 5 minutos. O sobrenatante foi congelado a uma temperatura de -20°C.

- **Análise do polimorfismo da apoE**

O DNA genômico foi isolado a partir do sangue total de cada sujeito e a genotipagem da APOE foi realizada utilizando o aparelho TaqMan® 5'-exonuclease de discriminação alélica (Applied Biosystems - Foster City, CA, EUA). Foi realizada a análise da expressão gênica por meio de duas PCR's (*polymerase chain reaction*) para triagem de polimorfismos de nucleotídeo único (rs429358, rs7412). Os resultados dos ensaios individuais foram utilizados para determinar o genótipo da APOE final (FORLENZA et al., 2010).

- **Variáveis Metabólicas**

Glicose (GL), triglicérides (TG), Colesterol Total, HDL e LDL foram analisados por meio de teste enzimático calorimétrico, utilizando-se respectivamente os seguintes kits de análise: K082; K117; K083; K071; K088, todos da marca Bioclin®.

- **Análise das concentrações séricas de BDNF**

As análises de BDNF foram realizadas por meio de teste enzimático calorimétrico, utilizando-se o kit E90011Hu 96 Tests – da marca Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Human Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF®.

Processamento e Análise dos Dados

Inicialmente os dados foram tratados a partir de procedimentos estatísticos descritivos. A normalidade da distribuição foi analisada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para os dados que apresentaram distribuição normal foi aplicada a análise de variância (GLM univariado) para verificar as características iniciais dos grupos, e análise de variância para medidas repetidas (GLM multivariado 4x2), tendo como fatores “grupo” e “momento”, para observar possíveis efeitos da intervenção. Para os dados de natureza escalar e para aqueles que apresentaram distribuição não normal, foi utilizada a normalização por meio do *Z score* e posteriormente foram aplicados os mesmos procedimentos descritos acima. Foi adotado nível de significância 5% ($p < 0,05$) para todas as análises e utilizado o pacote estatístico SPSS 20.0.

RESULTADOS

A figura 3, mostra a distribuição do polimorfismo da apoE na população em geral relatada na literatura (FOSTER, 2006) comparada a distribuição dos sujeitos do presente estudo.

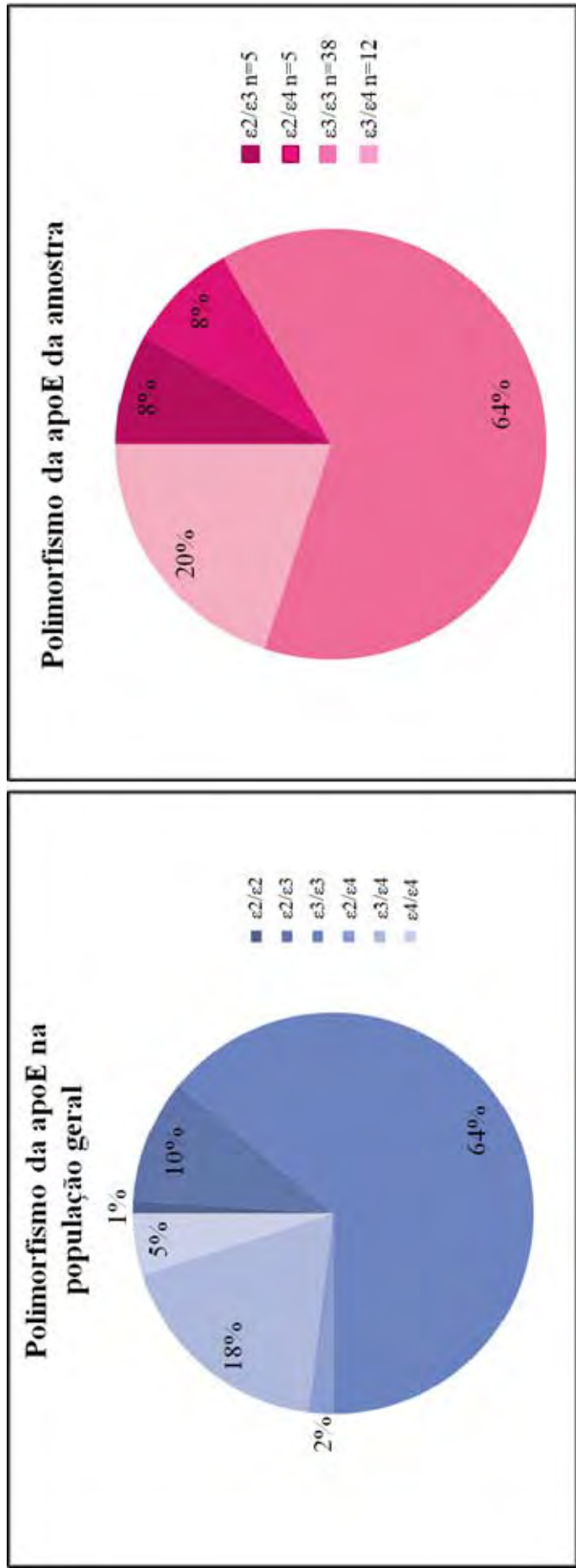


Figura 3 – Distribuição do polimorfismo da apoE

A figura 4 mostra o exemplo da frequência cardíaca de um sujeito durante uma sessão de treinamento, mostrando que o mesmo manteve-se na faixa de trabalho proposta.

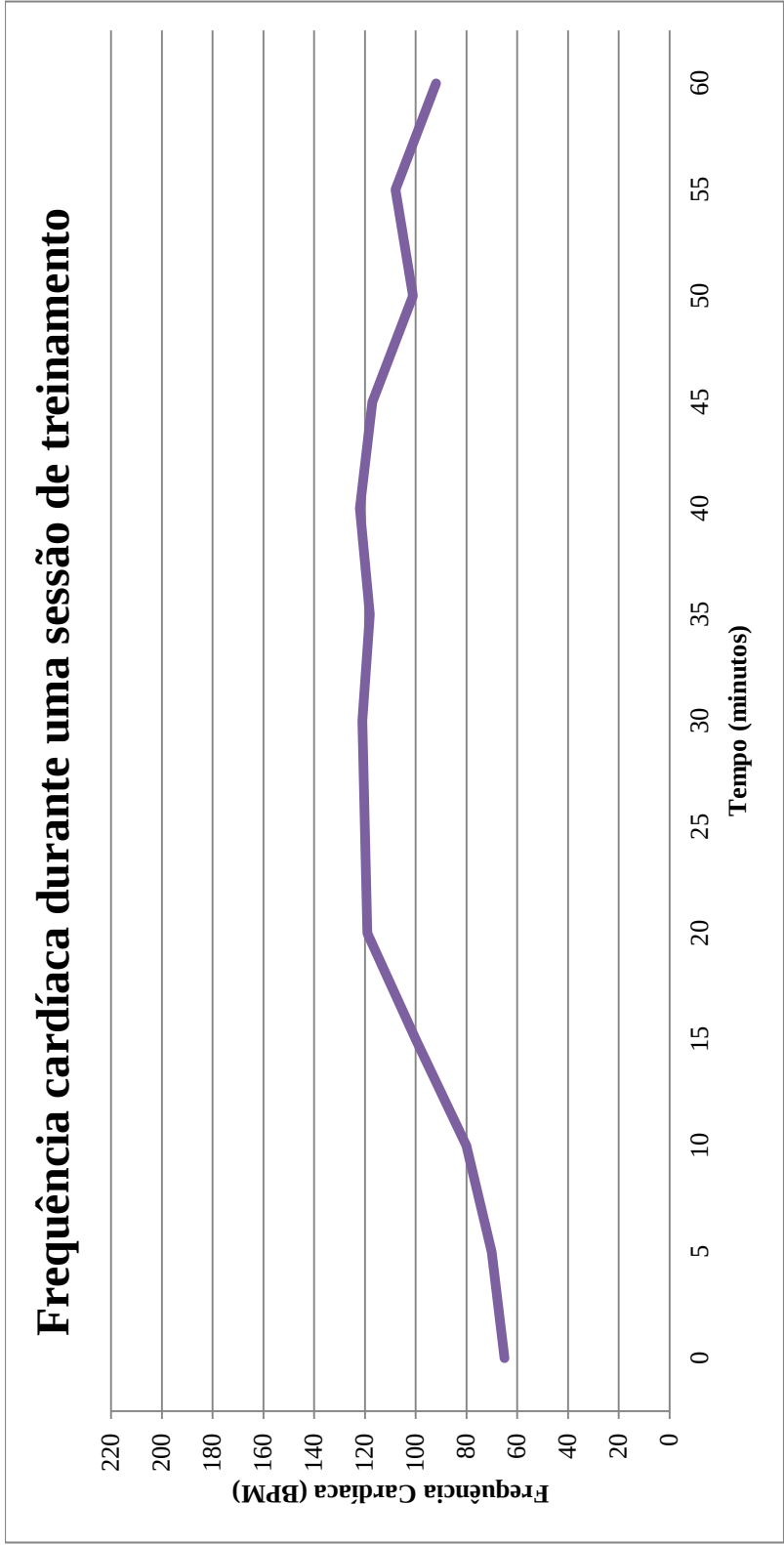


Figura 4 – Exemplo da variação da FC em uma sessão de treinamento.

A tabela 1 mostra as características gerais da amostra. Observa-se que as mesmas encontram-se condições similares no momento inicial (não estatisticamente significantes).

Tabela 1- Características gerais da amostra (Média ± Desvio Padrão)

	GT ε4-	GT ε4+	GC ε4-	GC ε4+	F _(1,56)	P
CDR (pontos)	0	0	0	0	--	--
IDADE (anos)	66,5±6,9	66,5±5,3	67,6±5,8	67±6,7	0,14	0,93
ESCOLARIDADE (anos de estudo)	6,3±4,6	8,0±6,3	6,1±5,3	7,9±5,1	0,30	0,83
QEMI (pontos)	6,7±2,0	4,6±1,6	6,5±2,9	6,5±1,5	1,90	0,14
HOMENS/MULHERES	7/18	5/3	2/16	1/8	--	--

A tabela 2 mostra a funcionalidade, comparada nos momentos pré e pós período experimental pelo Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer, não havendo diferenças significativas entre os grupos, bem como entre os momentos, e que os grupos não apresentam prejuízo funcional, levando-se em consideração que o ponto de corte da referida escala é de 3 pontos (PFEFFER et al.,1982)

Tabela 2 – Mediana(intervalo interquartil) da funcionalidade avaliada pelo Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer (Pfeffer).

Pfeffer (pontos)	GT ε4-		GT ε4+		GC ε4-		GC ε4+		F _(1,56)	P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS				
	0(0)	0(0)	0(0)	0(1,8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0,36	0,7	1,09	0,11

A tabela 3 aponta que a amostra não apresentava sintomas depressivos de acordo com a GDS, e que os grupos se comportaram da mesma forma nos momentos pré e pós intervenção.

Tabela 3 – Medianas (intervalos interquartis) dos sintomas depressivos, medidos pela Escala Geriátrica de Depressão (GDS).

GDS15 (pontos)	GT ε4-		GT ε4+		GC ε4-		GC ε4+		F _(1,56)	P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS				
	1(2)	0(2)	3(3)	2(4)	1(3)	1(3)	1(2)	0(3)	0,19	0,9	0,58	0,08

A tabela 4, que se refere às funções cognitivas, mostra que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos e os momentos.

Tabela 4 – Medianas (intervalos interquartis) dos pontos representativos das funções cognitivas.

	GT ε4-			GT ε4+			GC ε4-			GC ε4+			F _(1,56)	P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS					
MEEM (pontos)	27(3)	27,7(3)		27(5)	28,5(4,5)		27,5(5)	26,7(4,3)		27(5)	28,5(5,3)		1,14	0,34	3,4	0,2
MoCA (pontos)	21(6)	24(7)		24(3)	24,5(5)		21,5(9)	22(8)		22,4(8)	22(4)		2,31	0,09	6,9	0,5

A tabela 5 aponta que não houve diferenças nas variáveis antropométricas de peso e IMC.

Tabela 5 – Médias ± desvios-padrão de variáveis antropométricas

	GT ε4-			GT ε4+			GC ε4-			GC ε4+			F _(1,56)	P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS					
Estatura (m)	1,57±0,1	--		1,58±0,8	--		1,59±0,9	--		1,58±0,5	--		--	--	--	--
Peso (kg)	69,6±11,8	70,2±11,2		65,9±13,3	64,7±12,9		71,3±12,9	70,7±13,0		66,8±10,3	66,6±10,6		1,46	0,23	4,3	0,3
IMC (kg.m⁻²)	28,0±4,1	28,3±3,9		26,3±4,4	25,9±4,5		26,5±3,9	27,9±5,1		26,5±3,9	26,4±3,9		1,29	0,3	3,8	0,3

A tabela 6 mostra os resultados referentes à capacidade funcional e evidenciaram diferenças significativas na resistência aeróbia (RAG; momento pós: GT ε4- apresentou maior mediana em relação ao GC ε4- (p=0,03); GT ε4+ apresentou maior mediana em relação ao GC ε4- (p=0,03); houve também interação no índice de aptidão funcional geral (IAF), porém as diferenças não foram detectadas.

Tabela 6 – Mediana (intervalo interquartil) das avaliações da capacidade funcional.

	GT $\varepsilon 4^-$		GT $\varepsilon 4^+$		GC $\varepsilon 4^-$		GC $\varepsilon 4^+$		P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS			
BERG (pontos)	56(1)	56(1)	55(1)	56(0)	55(2)	55(2)	56(2)	56(2)	0,81	0,49	0,21
TUG (s)	6,2(1,1)	6,0(0,9)	6,5(1,8)	5,6(1,0)	6,3(1,6)	6,2(2)	6,4(0,7)	6,1(1,9)	1,29	0,29	0,33
SL 30'(s)	13(3)	17,5(4)	18(3)	18(2,7)	16,5(3)	15,5(4,5)	17,5(4)	17,5(3,8)	0,59	0,62	0,17
Flex (cm)	54(22)	58(23)	48,5(28)	49(20)	58(15)	55,5(14)	58(10)	59,5(11)	0,38	0,76	0,12
Coor (s)	11,7(3,7)	11,9(6,1)	11,5(2,2)	11,7(5,6)	12,9(6,2)	13,2(6,4)	13,9(8,9)	11,7(6,7)	1,10	0,36	0,28
Agileq (s)	24,2(3,1)	23,6(4)	25,4(5,9)	23,2(3,4)	26,4(8,2)	25,6(8,3)	25,3(7,1)	24,3(5,7)	0,67	0,58	0,18
Resifor (repetições)	27(9)	27(5)	26,5(8)	27(4)	23(6)	22(7)	25(7)	25,5(5)	2,29	0,09	0,55
RAG (min)	8,3(1,8)	8,2(1,5) †	7,6(0,8)	8,2(2,3) ‡	7,2(0,9)	8,4(2,6) †‡	8,1(0,9)	8,3(0,9)	3,03	0,04*	0,68
IAFG	275,5(142)	290(106)	313(202)	362(236)	264(149)	241,5(150)	308(105)	292,5(112)	7,02	0,01*	0,97

*interação estatisticamente significante; †diferença estatisticamente significativa entre momento pós GT $\varepsilon 4^-$ e GG $\varepsilon 4^-$; ‡diferença estatisticamente significativa entre momento pós GT $\varepsilon 4^+$ e GC $\varepsilon 4^-$.

A tabela 7 mostra os resultados das análises sanguíneas gerais. Encontrou-se redução significativa no LDL colesterol (momento pós GT $\varepsilon 4^-$ menores valores em relação ao GC $\varepsilon 4^-$; p=0,04).

Tabela 7 – Mediana (intervalo interquartil) / Média $\pm$ Desvio Padrão das análises sanguíneas.

	GT $\varepsilon 4^-$		GT $\varepsilon 4^+$		GC $\varepsilon 4^-$		GC $\varepsilon 4^+$		P	Effect	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS			
GL(μ/dl)	83,8(22,7)	79,3(25,5)	96,1(30,6)	93,6(22)	81(18,7)	90,3(12,8)	92,4(14,3)	79,9(15,4)	1,24	0,31	0,31
TG(μ/dl)	143,1(81,3)	122,4(63)	116,3(67,8)	109,4(50,1)	124(35)	118,9(53,4)	113(49,3)	112,8(20,5)	1,98	0,13	0,47
Colesterol total	214,4 $\pm$ 45,4	201,4 $\pm$ 42,1	228,8 $\pm$ 60,4	215,6 $\pm$ 59,	237,8 $\pm$ 31,	222,9 $\pm$ 32,2	220,6 $\pm$ 41,	200,3 $\pm$ 20,	0,57	0,63	0,32
HDL(μ/dl)	49,9 $\pm$ 17,2	53,9 $\pm$ 16,6	40,1 $\pm$ 19,3	43,9 $\pm$ 17,8	48,5 $\pm$ 19,9	47,9 $\pm$ 20,0	53,7 $\pm$ 16,9	58,0 $\pm$ 17,8	0,75	0,53	0,2
LDL(μ/dl)	104,2(37,2)	92,7(42,6)	127,8(103,7	117,7(81,6	127,8(59,5	137,4(89,2)	127,8(59,5	116,2(31,7	2,96	0,04	0,66

*interação estatisticamente significante; †diferença estatisticamente significativa entre momento pós GT $\varepsilon 4^-$ e GC $\varepsilon 4^-$.

A tabela 8 mostra as concentrações séricas de BDNF. Nessa variável devido a perda de algumas amostras o número de sujeitos nos grupo foi reduzido, ficando da seguinte forma: GT ε4- n=22; GC ε4- n=8; GC ε4- n=13; GC ε4+ n=4.

Foram detectadas diferenças estatisticamente significantes: no momento pré para o pós o GT ε4- mostrou aumento das concentrações (p=0,01), e o GC ε4- redução(p=0,01). Além disso, foram encontradas diferenças significativas no momento pós: GT ε4- maior média em relação ao GC ε4- (p=0,01); GT ε4- maior média em relação ao GC ε4+ (p=0,04).

Tabela 8 – Média ± Desvio Padrão das concentrações séricas de BDNF.

BDNF (ng/ml)	GT ε4-			GT ε4+			GC ε4- (n=13)			GC ε4+(n=4)			F _(1,43)	P	Effect Size	Poder Ob.
	PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS		PRÉ	PÓS					
	2,88±1,58	3,96±2,19§†‡		2,68±1,10	3,28±1,10		3,30±1,44	2,11±0,55§†		2,58±1,41	2,24±0,78§‡		4,58	0,01*	13,74	0,86

*interação estatisticamente significativa; §diferença estatisticamente significativa entre os momentos pré e pós intragrupo; †diferença estatisticamente significativa entre momento pós no GT ε4- e GC ε4-; ‡diferença estatisticamente significativa entre momento pós no GT ε4- e GC ε4+.

DISCUSSÃO

As análises iniciais mostraram que os grupos eram comparáveis entre si, sem diferença significativa do ponto de vista estatístico, em qualquer uma das variáveis.

Em relação à funcionalidade, os grupos não mostravam prejuízo funcional, e mantiveram tal condição. Esse pode ser um resultado considerado favorável, levando em consideração que em situações neurodegenerativas, como, por exemplo, na DA há declínio da funcionalidade, sugerindo que os idosos não tenham qualquer tipo de comprometimento (BOTTINO et al., 2006).

Nenhum dos grupos também apresentou sintomas depressivos, de acordo com a GDS15. Levando em consideração que a depressão pode provocar alterações no sistema nervoso central, entre elas diminuição no número de neurônios e neurotransmissores e interferir na cognição (FORLENZA, 1997; SNOWDON, 2002).

Além disso, o sistema serotoninérgico, ligado à depressão interage com o BDNF (MANJI et al., 2003). Assim, ressalta-se a importância de identificar possíveis sintomas depressivos que pudessem mascarar os resultados obtidos.

A literatura aponta de que a presença do alelo $\epsilon 4$ *per se* está associada a um pior desempenho na cognição independente da idade cronológica (RABER et al., 2004).

Do ponto de vista histopatológico, algumas concepções vigentes sobre o papel da apoE no cérebro humano dão conta de um favorecimento da deposição de placas beta amiloide (RABER et al., 2004), de maior estimulação na fosforilação da proteína Tau (HUANG et al., 2004) e de reparação neuronal deficitária entre carreadores de $\epsilon 4$ quando comparado a não carreadores (LAWS et al., 2003). Nem sempre estas alterações implicam demência estabelecida, o que suscita discussão acerca da existência de um fenótipo absoluto associado ao alelo (GREENWOOD; PARASURAMAN, 2003) ou da possibilidade de um evento gatilho para os processos patológicos a ele relacionados (LAWS et al., 2003), uma vez que grande parte dos quadros de CCL evoluem para quadros demenciais ao longo do tempo.

O envelhecimento está associado com a memória espacial prejudicada e redução do fluxo sanguíneo cerebral de repouso. Em contrapartida, o aumento do fluxo sanguíneo para o hipocampo está associado com maior desempenho da memória em

idosos (HEO et al., 2010). Com efeito, o exercício pode também mediar o aumento desse fluxo e exercer consequentemente efeito benéficos na cognição (BAK, 2011).

As funções cognitivas, ambos os grupos não sofreram alterações no presente estudo, o que corrobora os achados de Quintas (2012), em estudo que objetivou investigar a associação de variantes alélicas do gene da apoE com o perfil cognitivo de idosos sem comprometimento cognitivo aparente.

Vários estudos de possíveis efeitos interativos entre o polimorfismo da apoE e atividade física em declínio cognitivo produziram resultados diversos, com relatos de maiores efeitos benéficos do exercício em carreadores do alelo $\epsilon 4$ (DEENY et al., 2008; SCHUIT et al., 2001), porém outros não mostraram diferença entre carreadores ou não do $\epsilon 4$ (SABIA et al., 2010; TAAFFE et al., 2008).

Esses achados corroboram a hipótese que o alelo $\epsilon 4$ não promove desordem cognitiva detectável em contexto de não demência. Bunce et al. (2011) não atribuem ao alelo $\epsilon 4$ possíveis diferenças na performance cognitiva, em diferentes estágios da vida.

A presença per se do alelo $\epsilon 4$, não determina fenótipos subclínicos, em um contexto de não-demência, podendo as alterações cognitivas leves serem entendidas como sintomas de estágios subclínicos inerentes à heterogeneidade de uma entidade complexa como a demência de Alzheimer, para quem concorre a expressão fenotípica do alelo $\epsilon 4$. Uma associação inversa entre atividade física e declínio cognitivo e demência em geral é suportada, embora haja alguns resultados inconsistentes (LEE et al., 2012; PLASSMANN; O'DOHERTY; RANGEL, 2010).

Head et al., 2012, em um estudo de coorte objetivaram verificar a associação entre status apoE e deposição de beta amiloide, em idosos engajados em exercícios

físicos moderados – por meio de um questionário baseado em diretrizes da *American Heart Association*. Tal estudo concluiu que carreadores do alelo $\epsilon 4$ tinham risco aumentado para deposição de beta amiloide cerebral. Potencialmente práticas de vida modificáveis, tais como participação em exercícios físicos, podem proteger contra o declínio cognitivo. Os mecanismos pelos quais o exercício pode conferir benefícios incluem o aumento da neurogênese e da angiogênese, aumento da liberação de fatores de crescimento (e.g. BDNF) que promovem a plasticidade neuronal, e diminuem de fatores de risco cardiovascular (COTMAN; BERCHTOLD, 2007; HASKELL et al., 2007; van PRAAG, 2008).

As hipóteses principais foram que a presença do alelo $\epsilon 4$ estaria associada com maior deposição amilóide, e o engajamento com exercício físicos estaria associado com menor deposição de amilóide, e um estilo de vida sedentário teria um efeito maior sobre a deposição de amilóide em carreadores do $\epsilon 4$ (FARRER et al., 1997; CORDER et al., 1993; BLACKER et al., 1998).

Em contrapartida, estudos recentes como o de Verghese et al. (2013) expressam que várias linhas de evidência não suportam a existência de interações diretas significativas entre as isoformas da apoE com a beta amilóide no SNC. Tal estudo propõe ainda que a depuração da beta amilóide é mediada pela ação de outros receptores, como o *Low density lipoprotein receptor-related protein 1* (LRP1). Evidências indicam que a diminuição dos níveis de apoE no SNC pode modular a atividade de seus receptores e oferecer vias de desenvolvimento terapêutico para DA.

Quintas (2012) ressalta que na prática clínica é possível observar-se idosos com perdas cognitivas diferentes das esperadas no envelhecimento normal, sem que os mesmos preencham critérios para demências.

A aparente contradição presente na literatura poderia ser justificada por discordâncias entre os estudos em aspectos como desenho experimental, métodos de recrutamento, procedimento para diagnóstico, covariáveis consideradas, entre outros.

Não houve alterações nas medidas antropométricas (peso, IMC), porém, com exceção do GT $\epsilon 4$ - que foi considerado com leve sobrepeso, de acordo com a classificação de IMC para idosos, todos os outros grupos foram considerados em média eutróficos, ou seja, dentro da faixa de IMC adequada (SISVAN, 2004).

O ACSM (2009) em seu *position stand* sobre estratégias para perda de peso recomenda que pessoas com sobrepeso pratiquem mais de 250 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana, e o presente protocolo acumulava 180 minutos por semana, assim, o estímulo oferecido no presente estudo pode não ter sido suficiente para redução do peso corporal.

Cabe ainda a ressalva que a ingesta calórica dos idosos não foi controlada durante o período experimental, sendo essa uma limitação do presente estudo.

Quanto à capacidade funcional, os componentes: equilíbrio, agilidade, flexibilidade, coordenação e resistências de força não sofreram alteração. Levando em consideração que esse é o primeiro estudo dessa natureza, não há na literatura informações sobre capacidade funcional e polimorfismo da apoE, assim, esse tópico será discutido com base na literatura de maneira geral e serão feitas algumas inferências.

Na escala do equilíbrio funcional de Berg, não foram encontradas diferenças significativas, porém, os resultados mostram que ambos os grupos atingiram o efeito teto do teste (o escore máximo é 56 pontos). É importante lembrar que diminuição na pontuação dessa escala pode representar risco de quedas em idosos - entre 56 à 54: 3 a

4% de risco; 54 a 46: 6 a 8% de risco; menos de 36: aproximadamente 100% de risco de quedas (SHUMWAY-COOK et al, 1997).

Quanto ao TUG, os valores encontrados na condição inicial estavam próximos ao efeito teto. Nesse teste maiores valores de tempo e número de passos representam maior risco de quedas (PODSIADLO & RICHARDSON, 1991). O TUGT apresenta diferentes pontos de corte dependendo do autor, porém os idosos encontram-se bem abaixo da média do estudo que apresentou o menor valor – 14 segundos para idosos independentes (SHUMWAY-COOK; BRAUER; WOOLLACOTT, 2000). A média encontrada em todos os grupos estava por volta dos 6 segundos, em média. Levando em consideração que a aplicação do teste aconteceu de forma semelhante, esse resultado foi atribuído ao acaso.

A flexibilidade, coordenação, agilidade e resistência de força também não apontaram alterações, porém é importante destacar que seus níveis também estavam perto do efeito teto (ZAGO; GOBBI, 2003).

Houve diferença na resistência aeróbia geral e no índice de aptidão funcional geral, o que aponta que o treinamento foi benéfico nesse aspecto. Segundo o ACSM (2011), cada componente da aptidão física influencia alguns aspectos da saúde. Por exemplo, maior aptidão cardiorrespiratória está associada a menores riscos de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Etnier et al. (2006) realizaram metanálise e observaram que havia relação entre aptidão aeróbia e desempenho cognitivo, porém sugeriu que relações dose-respostas específicas fossem testadas.

Netz et al. (2010) mostraram que a manutenção de altos níveis de aptidão cardiovascular pode ajudar a proteger contra deterioração cognitiva e que isso se aplica mesmo em idade avançada.

Houve também uma diferença significativa no IAFG, porém as análises post hoc não mostraram quais grupos eram diferentes. Independente disso cabe o destaque de que todos os grupos tinham em média o IAFG muito bom (acima do percentil 81), diferente de outros estudos, que encontraram, em sua maioria, idosos no percentil regular (RIBEIRO et al., 2009; ANTES et al., 2012)

Quanto as variáveis metabólicas, podemos observar que nos momentos, pré e pós período experimental as mesmas se encontravam em níveis desejáveis em média, tanto para os grupos treinamento, quanto para o controle GC $\epsilon 4+$. O único grupo com mediana limítrofe foi o GT $\epsilon 4-$. Esse fato pode ter ocorrido em função da dieta, porém essa não foi uma variável controlada no presente estudo.

Há um forte relação entre apoE e LDL, pois esta media a interação de lipoproteínas contendo apoE ao receptor de LDL e ao receptor de quilomícrons remanescentes. Como consequência, a apoE tem um papel crucial na determinação do destino metabólico de diversas classes de lipoproteínas e tem papel central no metabolismo do colesterol (SHILS et al., 2003).

Em estudo de revisão, Nascimento et al. (2012) buscaram investigar a interação entre o polimorfismo da apoE, gordura corporal e lipidemia. Em tal estudo, foi observado que a atividade física modula os níveis da gordura corporal, e que esse efeito pode ser modulado pelo polimorfismo da apoE. Observou que a gordura corporal parece agir de forma mais pronunciada sobre a elevação dos TG e LDL principalmente nos carreadores dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$, respectivamente. Ressaltou, porém, que esses resultados não são seguros devido ao reduzido número de trabalhos encontrados.

Quanto ao BDNF, foi encontrado um aumento significativo no GT $\epsilon 4-$ e uma diminuição também significativa no GC $\epsilon 4-$, mostrando o efeito benéfico do treinamento. O GC $\epsilon 4-$ também se mostrou favorável em relação ao GC $\epsilon 4+$ no momento pós, bem como ao GC $\epsilon 4+$. O GT $\epsilon 4+$ mostrou uma manutenção de seus níveis de BDNF, porém apontou maiores níveis no momento pós quando comparado com o CG $\epsilon 4-$.

As neurotrofinas e seus receptores - com destaque para o BDNF - são expressas em áreas cerebrais que apresentam elevado grau de plasticidade (a saber, hipocampo e

córtex cerebral) e são consideradas mediadoras de plasticidade sináptica funcional e morfológica (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2012).

O BDNF também regula vários neurotransmissores, incluindo o dopaminérgicos, colinérgicos e sistemas GABAérgicos (KNUSEL et al., 1991).

Níveis reduzidos de BDNF estão correlacionados com a diminuição do volume do hipocampo e, conseqüentemente, com déficits de memória (ERICKSON et al., 2010).

Esses resultados corroboram a literatura, Voss et al. (2010) além do aumento do BDNF, observaram aumento do volume do hipocampo, melhora da memória espacial e da plasticidade de redes cerebrais.

Erickson et al. (2011) também mostraram aumento nos níveis séricos de BDNF após treinamento aeróbico em esteira. Ruscheweyh et al. (2011) observaram que as concentrações de BDNF aumentaram de acordo com a progressão do treinamento.

Em estudo recente, objetivou-se avaliar os efeitos de um programa de treinamento multimodal na memória de idosos com CCL, bem como identificar se havia biomarcadores associados com melhora cognitiva. Os resultados sugeriram que o treinamento foi benéfico na melhora da memória lógica e manutenção da função cognitiva geral, e que houve redução da atrofia cerebral. Observaram ainda que o aumento do BDNF pode prever melhoras nas funções cognitivas. (SUZUKI et al., 2013). Conquanto o presente estudo tenha visto apenas a alteração nos níveis de BDNF, pode-se observar que os resultados apontam para um mesmo caminho.

Sendo o exercício físico responsável pelo aumento do BDNF, esse aumento implicaria em neuroproteção? A neuroproteção contribuiria para retardar a deflagração futura de DA? Os benefícios do exercício físico, já evidenciada em vários estudos, seriam mediados pela elevação do BDNF?

Dessa forma, a figura 5 propõe que o aumento dos níveis de BDNF podem auxiliar na prevenção de demência.

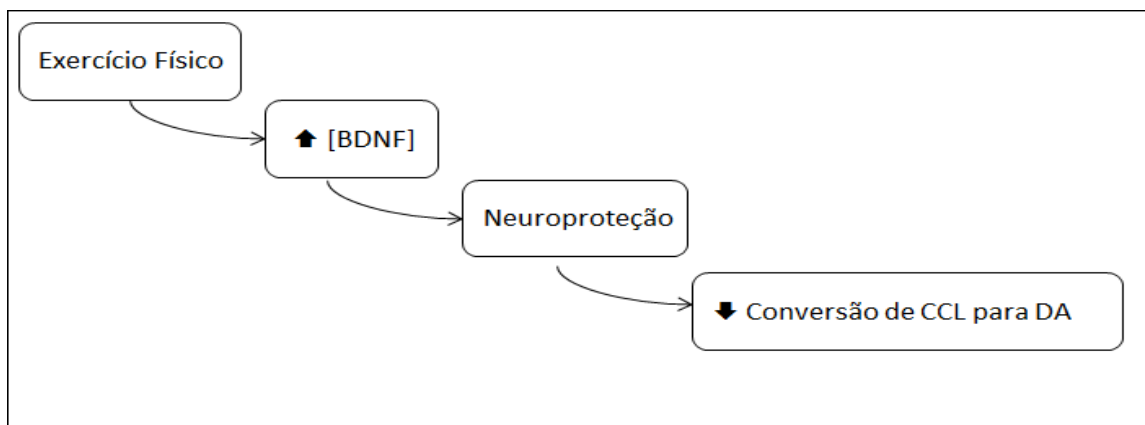


Figura 5 – BDNF associado ao exercício como fator neuroprotetor.

Forlenza, Diniz e Gattaz (2010), em estudo de revisão destacam que aproximadamente 50% dos indivíduos com déficits cognitivos leves já podem estar em *break* neurofibrilar, e desses, 20% são susceptíveis de estarem em estágios mais avançados da neuropatologia (RILEY; SNOWDON; MARKESBERY, 2002). Eles inferem, porém, que aqueles que possuem considerável reserva cognitiva podem ser capazes de compensar o déficit cognitivo e que o uso de biomarcadores aumentaria a precisão diagnóstica em estágios pré-clínicos.

Existem ainda problemas críticos metodológicos que ainda precisam ser superados a fim de permitir a tradução do conhecimento experimental para a prática clínica. A classificação incorreta de indivíduos como sendo de alto risco para a DA podem acarretar alarme e preocupação, e até mesmo intervenções desnecessárias. Perfis de biomarcadores devem ser testados em diferentes populações, para que futuramente essa se torne uma ferramenta essencial na prevenção de demência (FORLENZA; DINIZ; GATTAZ, 2010).

CONCLUSÃO

Com esse estudo, observamos que em idosos que não se encontram em quadro demencial, o polimorfismo da apoE não modulou os efeitos do treinamento.

O treinamento aeróbio foi benéfico da manutenção dos componentes avaliados, o que pode ser considerado um resultado positivo, visto que como o processo de envelhecimento todos os componentes avaliados sofrem declínios naturais, assim sendo, sua manutenção pode significar autonomia e independência.

Conclui-se também que o treinamento se mostrou positivo no que se refere ao aumento do BDNF, independentemente do polimorfismo da apoE, o que é um resultado importante para a manutenção da saúde cerebral de todos

REFERÊNCIAS

ABAD-RODRIGUEZ, J. et al. Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. **Journal of Cell Biology**, Nova Iorque, v.167, p. 953-60, 2004.

ACSM (American College of Sports Medicine); DONELLY, J.E.; et al.; Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown. Position Stand from the American College of Sports Medicine; v.1, n.2, p.459-71, 2009.

ACSM (American College of Sports Medicine); **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. 5th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.

ACSM (American College of Sports Medicine); **American College of Sports Medicine's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins. 2006.

ACSM (American College of Sports Medicine); Exercise and physical activity for older adults. Position Stand from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association, **Medicine & Science in Sports & Exercise**. Hagerstown, v.30 p.992-1008, 1998.

ACSM (American College of Sports Medicine); Garber C.E. et al., ACSM - American College of Sports Medicine. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown. Position Stand from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association 2010; v.43, n.7, p.1334-59, 2011.

ACHARYA, P.; et al. Comparison of the stabilities and unfolding pathways of human apolipoprotein E isoforms by differential scanning calorimetry and circular dichroism. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v.1584, n.1, p.9-19, 2002.

ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES, 2010. Disponível em: http://www.alz.org/documents_custom/report_alzfactsfigures2010.pdf (acesso em 20 dez, 2011).

ANSTEY, K.; CHRISTENSEN, H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. **Gerontology**, Basel, v.46 p.163-77, 2000.

ANTES, D. L.; et al. Índice de aptidão funcional geral e sintomas depressivos em idosos. **Revista Brasileira De Cineantropometria E Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 14, n. 2, 2012.

ANTUNES, H.K.M. **A influência do exercício físico aeróbico em funções cognitivas e viscosidade do sangue de idosos normais**. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina]

- BAK, T. H. Movement disorders: why movement and cognition belong together. **Nature reviews. Neurology**, Londres , v.7, p.10–12, 2011.
- BAKER, L. D.; et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. **Archives of Neurology**, Chicago, v.67, p.1–9, 2010b.
- 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 of Neurology**, Chicago, v.68, n.1, p.51–7, 2010a.
- BARBACID, M. Neurotrophic factors and their receptors. **Current Opinion in Cell Biology**. Londres, v.7, p.148-55, 1995.
- BARNES, D.E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurology**, Londres, v.10, p.819-28, 2011.
- BENNETT, D.A.; et al. Apolipoprotein E {epsilon}4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. **Neurology**, Minneapolis, v.60, n.2, p246–52, 2003.
- BERG, K.O.; et al. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. **Physiotherapy Canada**, Toronto, v.41, n.6 p.304-308, 1989.
- BLACKER D et al., Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. **Nature reviews. Genetics**, Londres, v.19, p.357-60, 1998.
- BOGDANOVIC, N.; et al. On the turnover of brain cholesterol in patients with Alzheimer's disease. Abnormal induction of the cholesterol-catabolic enzyme CYP46 in glial cells. **Neuroscience Letters**, Limerick, v.314, p.45-8, 2001.
- BORTZ, IV; W.M.; BORTZ II, W.M. How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. **The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences** Oxford, v.51 p.223-5,1996.
- BOTTINO, C.M., LAKS J., BLAY, S.L. Demência e transtornos cognitivos em idosos. In: Diagnóstico clínico na doença de Alzheimer. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006,173 – 176.
- BROOKMEYER, R.; et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Nova Iorque, v. 3, p.186–91, 2007.
- BRUCKI, S. M. D.; et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v.61, n.3-B, p.777-781, 2003.
- BULLAIN, S.S.; et al. Poor physical performance and dementia in the oldest old: the 90+ study. **JAMA Neurology**, Chicago, v.70, n.01, p.107-13, 2010.
- BUNCE, D. et al. Does possession of apolipoprotein E varepsilon4 benefit cognitive function in healthy young adults? **Neuropsychologia** [S.I.], v. 49, n. 7, p. 1693-7, 2011.

BURNS, M.P.; et al. Co-localization of cholesterol, apolipoprotein E and fibrillar Abeta in amyloid plaques. **Molecular Brain Research**, Amsterdam, v.110, p. 119-25, 2003.

CEDAZO-MINGUEZ, A.; COWBURN, R.F. Apolipoprotein E: a major piece in the Alzheimer's disease puzzle. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Oxford, v. 5, p.254-266, 2001.

COELHO, F. M.; et al. Exercício Físico no Envelhecimento Saudável e Patológico: Da teoria à prática. Curitiba: Editora CRV, 2013.

COELHO, F. M.; et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neuro-trophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam v.54, n.3, p.415–420, 2011.

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 Geriatrics**, Limerick, v.56, n.1, p.10-5, 2012.

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

COLCOMBE, S.J.; et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. **The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences Medical Science**, Oxford, v.11, p. 66-70, 2006.

CORDER, E.H.; et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science**, Boston, v.261, p.921-3, 1993.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Neuroscience**, Amsterdam, v.25, p.295-301, 2002.

COTMAN, C.W.; ENGESSER-CESAR C. Exercise enhances and protects brain function. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, Hagerstow, v.30, p.75-9, 2002.

DATASUS, 2013. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> (acesso 20 jun, 2013).

DAVIGNON, J.; et al. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis: insight from a study in octogenarians. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, Madrid, v.99, p.100-10, 1988.

DEENY, S. P.; et al. Exercise, APOE, and working memory: MEG and behavioral evidence for benefit of exercise in epsilon4 carriers. **Biological Psychology**, Amsterdam, 78, 179-87, 2008

DeLEEuw, F.E.; et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. **Stroke**, Dallas, v.35,n.5, p.1057-60, 2003.

- DINIZ, B.S.O.; FORLENZA, O.V. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.34, n.3, p.144-145, 2007.
- DUBOIS, B. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. **Lancet Neurology**, Londres, v.9, p.1118-1127, 2010.
- EGGERMONT, L.H.; et al. Walking the line: a randomized trial on the effects of a short term walking program on cognition in dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, Londres, v.80, p.802-4, 2009.
- ERICKSON, K. I., et al. Brain derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v.30, p.5368-75, 2010.
- 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**. Washington, v.108, p.3017-22, 2011.
- ETNIER, J. L.; et al. Cognitive performance in older women relative to ApoE-epsilon4 genotype and aerobic fitness. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown. 39, 199-207, 2007.
- ETNIER, J.L., et al. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. **Brain Research Reviews**, Amsterdam, v.52, p.119-130, 2006
- FARRER, L.A.; et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta-Analysis Consortium. **The Journal of America Medical Association**. v.278, n.16, p.1349-56. 1997.
- FINCH, C.E.; SAPOLSKY, R.M. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. **Neurobiology of Aging**, Nova Iorque, v.20, p.407-28, 1999.
- FOLSTEIN, M.; FOLSTEIN, S.; MCHUGH, P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state off patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-198, 1975.
- FORLENZA, O.V. Fatores de risco associados à morbidade psiquiátrica em idosos. In: Forlenza, O.V, Almeida O.P. Depressão e demência no idoso. São Paulo: Lemos Editorial, p.25-46, 1997.
- FORLENZA, O.V.; DINIZ, B.S.; GATTAZ, W.F. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. **BMC Medicine**, Londres, v.8, p. 8-89, 2010.

FORLENZA, O.V.; et al. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.32, n.3, 2010.

FOSTER, T. C. Biological markers of age-related memory deficits: treatment of senescent physiology. **CNS Drugs**, Auckland, v.20 p.153-66, 2006.

FRIDMAN, C.; et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

GALBETE J.L.; et al. Cholesterol decreases secretion of the secreted form of amyloid precursor protein by interfering with glycosylation in the protein secretory pathway. **Biochemical Journal**, Nova Delhi, v.348, n.2, p. 307-13, 2000.

GILTAY E.J.; et al. Apolipoprotein E genotype modifies the association between midlife lung function and cognitive function in old age. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Basel, v.28, p.433-41, 2009.

GOBBI, S.; VILLAR, R.; ZAGO, A.S. **Bases teórico-práticas do condicionamento físico**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

GONÇALVES, M.P; TOMAZ, C.; SANGOI, C. Considerações sobre envelhecimento, memória e atividade física. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Londrina, v.14 n.2 p.95-102, 2006.

GREENWOOD, P.M.; PARASURAMAN, R. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. **Frontiers in Aging Neurosciences**, Lausanne, v.10, p.1-14, 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**, Amsterdam, v.169, n.3, p.244–248, 2009.

HARRIS, F.M.; et al. Carboxyl terminal truncated Apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, Washington, v.100, n.19, p.10966-71, 2003.

HASKELL, W.L.; et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown. v.39, n.8, p.1423-34, 2007.

HEAD, D.; et al. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition, **Archives of Neurology**, Chicago, v.69, n.5, p.636-43, 2012

- HEO, S.; et al. Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. **Brain research reviews**, Amsterdam, v.1315, p19–127, 2012.
- HUANG, Y.; et al. Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. **Journal of molecular neuroscience**, Boston, v. 23, n. 3, p. 189-204, 2004.
- IBGE. Censo Demográfico 2010. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br>>
- JOFRE-MONSENY, L.; MINIHANE, A.M.; RIMBACH, G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. **Molecular Nutrition & Food Research**, Weinheim, v. 52, p.131-45, 2008.
- JONSSON, L.; WIMO, A. The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.27, p.391-403, 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**, Auckland, v.40, n.9, p.765–801, 2010.
- KOSUNEN, O.; et al. Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer patients. **Stroke**, Dallas, v.26 n.5 p.743-8.
- LASKE, C.; et al. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Cambridge, v.13, n.5, p.595–602, 2010.
- LASKOWITZ, D.T.; et al. Apolipoprotein E-deficient mice have increased susceptibility to focal cerebral ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Hagerstown, v.17, n.7, p.753–8, 1997.
- LAURIN, D.; et al. Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Persons. **Archives of Neurology**, Chicago, v.58, p.498-504, 2001.
- LAWS, S.M.; et al. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. **Journal of Neurochemistry** v.84, p.1215-36, 2003.
- LEE, I.; et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet**, Londres, v.380, p.219-29, 2012.
- LI, W.H.; et al. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. **Journal of Lipid Research**, Bethesda, v.29, p.245-71, 1988.

- LIN, C.T.; et al. Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues. **Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v.78: p.947-58, 1986.
- LINDSAY, J.; et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.156, p.445-53, 2002.
- LÜTJOHANN, D.; et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. **Journal of Lipid Research**, Bethesda, v.41, p.195-8, 2000.
- MANJI, H.; al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression. **Biological Psychiatry**, Londres, v.53, p.707-742, 2003
- MARTINS, R. N. et al., ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. **Neuroreport**, Oxford, v.6 p.1513-6, 1995.
- MATSUDO, S.M.M. **Avaliação do Idoso: Física & Funcional**. 2º edição. Londrina-Paraná: Midiograf, 2004.
- 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**, Amsterdam, v.27, n.10, p.589-94, 2004.
- MAZO, G.; et al. Validade concorrente e reprodutibilidade teste - reteste do Questionário de Baecke Modificado para Idosos. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Londrina, v. 6, n. 1, p. 5-11, 2001.
- MCAULEY, E.; RUDOLPH, D. Physical activity, aging, and psychological well-being. **Journal of Aging Physical Activity**. Champaign, v.3 p.67-96, 1995
- McMORRIS, T.; et al. Exercise, plasma catecholamine concentrations and performance of soccer players on a soccer-specific test of decision making. **Journal of Sports Sciences**, Londres, v.17 p.667- 76, 1999.
- MEMORIA, M.E., et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. **International Journal Of Geriatric Psychiatry**, Chichester, v.8, n.1, p.34-40, 2013.
- MENSENKAMP, A.R.; et al. Apolipoprotein E participates in the regulation of very low density lipoprotein-triglyceride secretion by the liver. **Journal of Biological Chemistry**, Berlim, v.274, p.35711-8, 1999.
- MERCHED, A.; et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, Nova Iorque, v.21, p.27-30, 2000.

- MILES, C.; HARDMAN, E. State-dependent memory produced by aerobic exercise. **Ergonomics**, Londres, v. 4, n.1, p. 20- 28, 1998.
- MONTAÑO, M.B.M.M.; RAMOS, L.R. Validade da Versão em português da Clinical Dementia Rating. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.6, 2005.
- MORAES, S.R.; SILVA, L.S. An evaluation of the burden of Alzheimer patients on family caregivers. **Cadernos de Saúde Pública, São Paulo**, v.25, n.8, 1807-15, 2009.
- MORRIS, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. **Neurology**, Minneapolis, v.43 p.2412- 2414, 1993.
- MYIAMOTO, S. T.; et al. Brazilian version of the Berg Balance Scale. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, São Paulo, v.37, n.8, p.1411-1421, 2004.
- NASCIMENTO, T. B. R. Influência do gene da apolipoproteína-E sobre a relação perfil lipídico, atividade física e gordura corporal. **Revista Brasileira De Cineantropometria E Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 14, n. 2, 2012 .
- NETZ, Y.; et al. Aerobic fitness and multidomain cognitive function in advanced age. **International Psychogeriatrics**, Tokyo, v.23, n.1, p.114-24, 2010.
- OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A.B. DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 31, n.1, p. 26-33, 2004.
- OSNESS, W.H; ADRIAN,M.; CLARK, B.; HORGER, W.; RAAB, D.; WISWELL, R. **Functional Fitness Assessment for Adults Over 60 Years**. The American Alliance For Health, Physical Education, Recreation and Dance. Association For Research Administration, Professional Councils, and Societies. Council On Aging and Adult Development. 1900 Association Drive. Reston, VA 22091. 1990.
- PAN, W.; et al. Transport of brain derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. **Neuropharmacology**, Nova Iorque, v.37, p.1553–6, 1998.
- PEREIRA, A.C.; et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, Washington, v.104, p.5638-43, 2007.
- PFEFFER, R.I.; et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of Gerontology**, Oxford, n. 37 p. 323-329, 1982.
- PLASMANN, H.; O'DOHERTY, J.P.; RANGEL, A. Appetitive and Aversive Goal Values Are Encoded in the Medial Orbitofrontal Cortex at the Time of Decision Making. **The Journal of Neuroscience**. Washington, v.30, n.32, 2012.
- PODEWILS, L. J.; et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. **American Journal of Epidemiology**, v.161, p.639-51, 2005.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, Nova Iorque, v.39, p.142-148, 1991.

QUINTAS J.L. Ausência de associação entre genótipos da apolipoproteína E (apoE) e desempenho cognitivo em idosos não dementes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília, 2012.

RABER, Y., et al. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. **Neurobiology of Aging**, Nova Iorque, v.25, p.641-650, 2004.

Ribeiro D.P., et al. Programa de ginástica para idosos nos centros de saúde: avaliação da aptidão funcional. **Revista Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v.22, n.3, p.407-17, 2009.

RIKLI, R.; JONES, J. A 30-s chair stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, Reston, v. 70, p. 113-119, 1995.

RILEY, K.P., SNOWDON D.A., MARKESBERY W.R. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. **Annals of Neurology**, Boston, v.51, n.5, p.567-77, 2002.

ROVIO, S.; et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, Londres, v. 4, p.705-11, 2005.

RUSCHEWEYH, R.; et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. **Neurobiology of Aging**, Nova Iorque, v.30, n.7, p.1114-24, 2011.

SABIA, S.; et al. Effect of Apolipoprotein E epsilon4 on the association between health behaviors and cognitive function in late midlife. **Molecular Neurodegeneration**, Londres, v.5, p.23, 2010.

SAUNDERS, A.M. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. **Neurology**, Minneapolis, v.43, p.1467-72, 1993.

SCHIPPER, H.M. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. **Neurobiology of Aging**, Nova Iorque, v.32, p.778-90, 2011.

SCHUIT, A. J.; et al. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown. 33, 772-7, 2001.

SHEPHERD, R.B. Exercise and training to optimize functional motor performance in stroke: driving neural reorganization? **Neural Plasticity**, Nova York, v.8 p.121-9, 2001.

SHILS, M.E.; et al. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 9ª Ed. Editora: Manole. São Paulo. 2003.

SHOBAB, L.A.; et al. Cholesterol in Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, Londres, 2005;4:841-52.

SHUMWAY-COOK, A.; BRAUER, S.; WOOLLACOTT, M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. **Physical Therapy**, Albany, v.80, n.9, p.896-903, 2000.

SHUMWAY-COOK, A.; et al., Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. **Physical therapy**, Albany, v.80, n.9, p.896-903, 2000.

SISVAN. Norma Técnica da Vigilância Alimentar e Nutricional – 2004.

SMITH, T.; GILDEH, N.; HOLMES, C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity an Utility in a Memory Clinic Setting. **Canadian Journal of Psychiatry**, Ottawa, v.52, n.5, 2007.

SNOWDON, J. How high is the prevalence of depression in old age? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.24, p.42-47, 2002.

STOPPE JÚNIOR, A.; JACOB FILHO, W.; LOUZÃ NETO, M. R. Avaliação de Depressão em Idosos através da Escala de Depressão em Geriatria: resultados Preliminares. **Revista da ABP-APAL**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 149-153, 1994.

SUZUKI, T.; et al., A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment, **PLOS ONE**, San Francisco, v.8, n.4, p.1-10, 2013.

TAAFFE, D.R.; et al. Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. **The Journals of Gerontology, Series A: Medical Sciences**, Oxford, v.63, p529-35, 2008.

TANAKA, H.; et al. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, Nova Iorque, v.37, p.153-6, 2001.

TAPIA-ARANCIBIA, L.; et al. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. **Brain Research Reviews**, Amsterdam, v.59. n.1, p.201-20, 2008.

THORBAHN, L. D.; NEWTON, R. Use of the Berg Balance Test to Predict Falls in Elderly Persons. **Physical Therapy**, Alexandria, v. 76, n. 6, p. 576-583, jun. 1996.

TSENG, C.N.; et al. The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. **Journal of Nursing Research**, Montréal, 2011;19:119-31.

UTERMANN, G.; et al. Genetics of the apolipoprotein E system in man. **American Journal of Human Genetics**, Chicago, v.32 p.339-47, 1980.

VAN BOXTEL, M. P. J.; et al. Self-reported physical activity, subjective health, and cognitive performance in older adults. **Experimental Aging Research**, Bristol, v. 22, n.4, p. 363-379, 1996.

VAN BOXTEL, M. P.J.; et al. Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown, v. 29, P. 1357-1365, 1997.

VAN PRAAG, H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. **Neuromolecular Medicine**, Totowa, v.10, n.2, p.128-140, 2008.

VAN UFFELEN, J.G.; et al. Feasibility and effectiveness of a walking program for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. **Journal of Aging Physical Activity**. Champaign, v.17, p.398-415, 2009.

VAN UFFELEN, J.G.; et al. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. **Clinical Journal of Sport Medicine**, Nova Iorque, v. 18, p.486-500, 2008.

VERGHESE, P.B., et al. ApoE influences amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$ association in physiological conditions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, doi: 10.1073/pnas.1220484110. Epub 2013 Apr 25, 2013.

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

VOSS, M.W., et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lausanne, v.2, 2010.

WEISGRABER, K.H.; et al. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. **Journal of Biological Chemistry**, Berlim, v.256, p.9077-83, 1981

WIMO, A.; PRINCE, M. World Alzheimer Report 2010 -The Global Economic Impact of Dementia. 2010. Available at: <http://www.alz.co.uk/research/worldreport/>. Acesso em: 12 de junho de 2012

YASUTAKE, C.; et al. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Berlim, v.256, p.402-406, 2006

YESAVAGE, J.; et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1983.

ZAGO A S, GOBBI S. Valores normativos da aptidão funcional de mulheres de 60 a 70 anos. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Londrina, v.11, n.2, p.77-86, 2003.

ANEXOS

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Olá, Meu nome é Jessica Rodrigues Pereira, sou aluna de mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Motricidade. Gostaria de convidá-lo(a) a participar de uma pesquisa que estou desenvolvendo sob orientação do Professor Florindo Stella, que tem como objetivo analisar a influência do exercício nas funções mentais e realização de trabalhos da vida diária, bem como em alguns fatores genéticos, que são importantes para a qualidade de vida e necessitam de mais estudos.

Caso o senhor(a) aceite participar, responderá questionários que avaliam as funções cognitivas e que não lhe oferecem nenhum tipo de constrangimento, caso o senhor(a) se sinta ofendido em qualquer momento da avaliação, a mesma poderá ser interrompida sem que haja dolo. O senhor(a) também realizará testes motores, os quais oferecem riscos mínimos, devido a aplicação feita por profissionais devidamente capacitados. Além disso, serão feitas coletas sanguíneas, em jejum de 12 horas, para verificar níveis de colesterol, glicemia, BDNF sérico e a expressão genica da apolipoproteína E. Todas as avaliações sanguíneas serão realizadas por enfermeiros treinados a fim de minimizar os possíveis fatores adversos. Este procedimento não terá custo nenhum para o senhor(a). Todas as coletas serão realizadas no início e após 4 meses de atividade para todos os participantes do estudo.

Serão formados dois grupos, sendo que um apenas responderá as avaliações (Grupo Controle) e o outro realizará um programa de exercício adaptados para sua idade e condição física, 3 dias por semana, 60 minutos por dia, durante 4 meses.

Os riscos de sua participação são mínimos e semelhantes aos presentes no seu dia a dia, sendo ainda mais reduzidos por supervisão presencial de profissional de Educação Física, com a utilização de equipamentos e instalações adequadas. O senhor(a) será beneficiado com o conhecimento do estado de suas funções cognitivas, capacidade funcional e como contribuirá para o aumento de conhecimento que poderá beneficiar outros profissionais e também outros idosos.

O Sr (a) poderá se recusar ou interromper sua participação no estudo sem qualquer penalização, bem como receber todos os esclarecimentos que julgar necessários em qualquer momento da pesquisa. Os resultados serão utilizados exclusivamente para fins de pesquisa e publicados em revistas e congressos científicos, sendo que sua identidade pessoal será mantida em sigilo.

Título do Projeto: Treinamento Aeróbio na aptidão funcional, cognitiva e biomarcadores da Doença de Alzheimer em idosos sem comprometimento cognitivo: Um Estudo Controlado

Pesquisador Responsável: Jessica Rodrigues Pereira

Cargo/Função: Mestranda

Instituição: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro

Dados para Contato: 

Orientador: Florindo Stella

Cargo/Função: Professor livre docente da UNESP

Instituição: Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – Campus Rio Claro

Dados para Contato: 

Tendo sido esclarecido (a) pelo constante no presente Termo e verbalmente de todos os procedimentos que serão realizados, concordo em participar do estudo, assinando-o em duas vias sendo que uma delas ficará em meu poder e a outra com o pesquisador responsável.

Nome do Participante: _____

Data de Nasc. __/__/____ Sexo: F (___) M (___) Identidade: _____

Residente à: _____

Telefone: (___) _____

Rio Claro __/__/____

Jessica Rodrigues Pereira

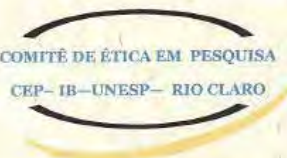
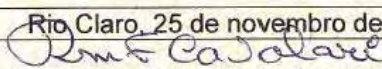
Pesquisadora Responsável

Prof. Dr. Florindo Stella

Orientador

Participante

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética

unesp		UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Campus de Rio Claro	
DECISÃO CEP Nº 107/2011			
Instituição: UNESP – IB – CRC		Departamento: Educação Física	
Protocolo nº: 7143		Data de Registro CEP: 13.09.2011	
Projeto de Pesquisa: "Treinamento aeróbio na aptidão funcional, cognitiva e biomarcadores da Doença de Alzheimer em idosos sem comprometimento cognitivo: Um estudo controlado".			
Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável: -.-		
	Colaboradores: -.-		
Pesquisa Alunos de Graduação	Pesquisador Responsável: -.-		
	Orientando(a): -.-		
Pesquisa Alunos de Pós-Graduação	Pesquisador Responsável: Jessica Rodrigues Pereira		
	Orientador(a): Prof. Dr. Florindo Stella		
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 2013			
Rio Claro, 25 de novembro de 2011.  Profa. Dra. Rosa Maria Feiteiro Cavalari Coordenadora do CEP			
Instituto de Biociências – Seção Técnica Acadêmica Avenida 24-A nº 1515 - CEP 13506-900 – Rio Claro - S.P. – Brasil - tel 19 3526-4105 - fax 19 3534-0009 - http://www.rc.unesp.br			

Anexo 3 – Lista de genótipo da apoE dos sujeitos

Sujeito	Mix1_rs429358	Mix2_rs57412	Genótipo	GRUPO
1	TT	CC	ε3/ε3	1
2	TT	CC	ε3/ε3	1
3	TT	CC	ε3/ε3	1
4	TT	CC	ε3/ε3	1
5	TT	CC	ε3/ε3	1
6	TT	CC	ε3/ε3	1
7	TT	CC	ε3/ε3	1
8	TT	CC	ε3/ε3	1
9	TT	CC	ε3/ε3	1
10	TT	CT	ε2/ε3	1
11	TT	CC	ε3/ε3	1
12	TT	CT	ε2/ε3	1
23	TT	CC	ε3/ε3	1
14	TT	CC	ε3/ε3	1
15	TT	CC	ε3/ε3	1
16	TT	CC	ε3/ε3	1
17	TT	CC	ε3/ε3	1
18	TT	CT	ε2/ε3	1
19	TT	CC	ε3/ε3	1
20	TT	CT	ε2/ε3	1
21	TT	CC	ε3/ε3	1
22	TT	CT	ε2/ε3	1
23	TT	CC	ε3/ε3	1
24	TT	CC	ε3/ε3	1
25	TT	CC	ε3/ε3	1
26	CT	CT	ε2/ε4	2
27	CT	CT	ε2/ε4	2
28	CT	CC	ε3/ε4	2
29	CT	CT	ε2/ε4	2
30	CT	CC	ε3/ε4	2
31	CT	CC	ε3/ε4	2
32	CT	CC	ε3/ε4	2
33	CT	CC	ε3/ε4	2
34	TT	CC	ε3/ε3	3
35	TT	CC	ε3/ε3	3
36	TT	CC	ε3/ε3	3
37	TT	CC	ε3/ε3	3
38	TT	CC	ε3/ε3	3
39	TT	CC	ε3/ε3	3
40	TT	CC	ε3/ε3	3
41	TT	CC	ε3/ε3	3
42	TT	CC	ε3/ε3	3
43	TT	CC	ε3/ε3	3
44	TT	CC	ε3/ε3	3
45	TT	CC	ε3/ε3	3
46	TT	CC	ε3/ε3	3

47	TT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_3$	3
48	TT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_3$	3
49	TT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_3$	3
50	TT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_3$	3
51	TT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_3$	3
52	CT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
53	CT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
54	CT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
55	CT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
56	CT	CC	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
57	CT	CT	$\varepsilon_2/\varepsilon_4$	4
58	CT	CT	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
59	CT	CT	$\varepsilon_3/\varepsilon_4$	4
60	CT	CT	$\varepsilon_2/\varepsilon_4$	4