

KARINA DE FIGUEIREDO

**EXERCÍCIO FÍSICO MULTIFUNCIONAL, CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS
DE BDNF E DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSOS COM DOENÇA DE
ALZHEIMER**

UBERABA

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Karina de Figueiredo

**EXERCÍCIO FÍSICO MULTIFUNCIONAL, CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS
DE BDNF E DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSOS COM DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração “Educação Física, Esporte e Saúde” (Linha de pesquisa: Epidemiologia da Atividade Física), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Dra. Flávia Gomes de Melo Coelho.

UBERABA

2019

Karina de Figueiredo

**EXERCÍCIO FÍSICO MULTIFUNCIONAL, CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS
DE BDNF E DESEMPENHO COGNITIVO DE IDOSOS COM DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração “Educação Física, Esporte e Saúde” (Linha de pesquisa: Epidemiologia da Atividade Física), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em 17 de dezembro de 2019.

Banca Examinadora:

Dra. Flávia Gomes de Melo Coelho
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Camila Boquiero Papini
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Angélica Miki Stein
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

F49e Figueiredo, Karina de
Exercício físico multifuncional, concentrações plasmáticas de BDNF e desempenho cognitivo de idosos com doença de Alzheimer / Karina de Figueiredo. – 2020.
73 f. : il., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2020
Orientadora: Profa. Dra. Flávia Gomes de Melo Coelho

1. Exercício. 2. Atividade motora. 3. Doença de Alzheimer. 4. Cognição. 5. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. I. Coelho, Flávia Gomes de Melo. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 612.766.1

À minha família!

Aos idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores.

*Ao programa **MoviMente**.*

*A todas as **amizades** que fiz nesses últimos anos!*

AGRADECIMENTOS

É com grande satisfação que venho agradecer por mais essa conquista em minha vida. Primeiramente a Deus, que em todo momento me manteve de pé, com muita saúde, proteção e sabedoria.

▶ Aos meus familiares que são o alicerce em minha vida. Em especial, a minha querida mãe (Paula) que sempre me incentivou nos estudos e nas minhas decisões, e a minha amada avó (Izabel), que na sua simplicidade e fé, sempre torceu e orou pela minha proteção.

▶ À minha orientadora Flávia Gomes de Melo Coelho, pela oportunidade em desenvolver um trabalho árduo, depositando toda confiança e ensinamentos. Obrigada pela liberdade de opinião e acima de tudo pela amizade.

▶ Em especial, ao idosos e cuidadores que conheci durante esses anos de coleta no programa MoviMente. Vocês hoje fazem parte de minha família.

▶ Aos professores dos cursos de graduação e pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

▶ Ao Núcleo de estudos em Atividade Física e Saúde (NEAFISA).

▶ Aos colaboradores de toda a extensão da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e Universidade Federal de Uberlândia. Obrigada pela colaboração e todo suporte. Sem vocês esse projeto não aconteceria.

▶ Aos antigos e novos amigos, que nessa temporada foram importantes, apoiando nas minhas decisões.

▶ Ao meu namorado Rodolfo, que durante esses cinco anos de namoro me acompanhou, apoiou, sofreu junto comigo, sorriu junto a mim, e não desistiu por mais que a caminhada fosse difícil.

▶ Aos meus animais de estimação “Hercules” e “Mimi”. Seres carinhosos e importantes na minha vida (grandes amigos).

▶ À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

▶ E por fim, agradeço a professora Flávia por me dar a oportunidade de participar e de supervisionar o projeto MoviMente (minha segunda casa), onde aprendi muito como ser humano e espero poder continuar nesse caminho. Trabalhar com idosos é a minha paixão, e poder ajudá-los é extremamente gratificante.

“Cuida de mim enquanto não me esqueço de você”

(Fernando Anitelli, O Teatro Mágico)

RESUMO

Apesar de evidências recentes, pouco se sabe sobre a relação o *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), doença de Alzheimer (DA) e cognição. O BDNF é uma proteína que age na neuroplasticidade e neurogênese e, dessa forma, pode contribuir para a funcionalidade cognitiva em humanos. Neste sentido, estudos apontam que idosos com DA possuem concentrações mais baixas desse biomarcador. Por outro lado, em idosos saudáveis, o exercício físico (EF) tem sido considerado efetivo para elevar as concentrações de BDNF, porém, ainda existe uma lacuna na literatura quanto a associação entre concentrações plasmáticas de BDNF de idosos com DA com diferentes níveis de atividade física (NAF). Além disso, o EF especialmente o multifuncional tem sido considerado uma importante estratégia para redução dos impactos negativos no dia a dia de idosos com DA. Dessa forma, a presente dissertação foi desenvolvida no formato de dois artigos. O estudo 1 teve como objetivo verificar os principais efeitos dos protocolos de exercício físico multifuncional (EFM) na DA e descrever as características metodológicas empregadas nas pesquisas dos últimos 10 anos sobre EFM e DA. Foi realizada uma busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PUB MED) via MEDLINE e *Web of Science*. Este estudo adotou os itens e recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e os artigos selecionados foram analisados conforme as características metodológicas. Dos 2005 artigos encontrados inicialmente, 6 estudos foram incluídos nesta revisão. As evidências sugerem que a prática do EFM pode ter efeitos positivos na funcionalidade cognitiva, motora e comportamental quando realizado a tarefa motora concomitantemente a tarefa cognitiva. Além disso, sugere-se novos estudos que controlem melhor seus métodos. O estudo 2 teve como objetivo comparar as concentrações plasmáticas de BDNF e NAF no desempenho cognitivo de idosos com DA fisicamente ativos, com idosos com DA insuficientemente ativos. Participaram do estudo 34 idosos com diagnóstico de DA nos estágios leve e moderado. Os idosos foram divididos em dois grupos: 16 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA insuficientemente ativos (G2). Os idosos foram submetidos aos seguintes instrumentos de avaliação: Anamnese, Escore de Avaliação Clínica de Demência, Mini Exame do Estado Mental, Teste do Desenho do Relógio, Bateria de Avaliação Frontal, Teste de Fluência Verbal Semântica, Escala de Depressão Geriátrica, Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, Questionário Baecke Modificado para Idosos e ainda a coleta sanguínea para obtenção as concentrações plasmáticas de BDNF. Para a análise

estatística utilizou-se o teste de Shapiro Wilk para verificar a distribuição dos dados e ANOVA *One-way* para comparação das variáveis entre os grupos. Idosos com DA fisicamente ativos quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos tem melhor desempenho cognitivo e menos sintomas depressivos. O pior desempenho cognitivo em idosos com DA insuficientemente ativos pode ser influenciado pela escolaridade e pelos sintomas depressivos. Os idosos com DA fisicamente ativos apresentaram concentrações plasmáticas de BDNF similares aos idosos com DA insuficientemente ativos.

Palavras chave: Atividade Motora. Cognição. Doença de Alzheimer. Exercício. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo.

ABSTRACT

Despite recent evidence, little is known about the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Alzheimer's disease (AD) and cognition. BDNF is a protein that acts on neuroplasticity and neurogenesis and, therefore, can contribute to cognitive functionality in humans. In this sense, studies show that elderly people with AD have lower concentrations of this biomarker. On the other hand, in healthy elderly people, physical exercise (PE) has been considered effective in raising BDNF concentrations, however, there is still a gap in the literature regarding the association between plasma BDNF concentrations in elderly people with AD with different levels of physical activity (PAL). In addition, PE, especially the multifunctional one, has been considered an important strategy to reduce the negative impacts on the daily lives of elderly people with AD. Thus, this dissertation was developed in the format of two articles. Study 1 aimed to verify the main effects of multifunctional physical exercise (MPE) protocols in AD and to describe the methodological characteristics used in research in the last 10 years on MPE and AD. A search was performed in the *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PUB MED) databases via MEDLINE and *Web of Science*. This study adopted the items and recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyzes* (PRISMA) and the selected articles were analyzed according to the methodological characteristics. Of the 2005 articles found initially, 6 studies were included in this review. Evidence suggests that the practice of MPE can have positive effects on cognitive, motor and behavioral functionality when the motor task is performed concurrently with the cognitive task. In addition, new studies are suggested to better control their methods. Study 2 aimed to compare the plasma concentrations of BDNF and PAL in the cognitive performance of elderly people with physically active AD, with elderly people with insufficiently active AD. 34 elderly people diagnosed with AD in the mild and moderate stages participated in the study. The elderly were divided into two groups: 16 elderly people with physically active AD (G1) and 18 elderly people with insufficiently active AD (G2). The elderly were submitted to the following assessment instruments: Anamnesis, Clinical Dementia Assessment Score, Mini Mental State Examination, Clock Drawing Test, Frontal Assessment Battery, Semantic Verbal Fluency Test, Geriatric Depression Scale, Activity Questionnaire Pfeffer functionalities, Modified Baecke Questionnaire for the Elderly and blood collection to obtain plasma BDNF concentrations. For the statistical analysis, the Shapiro Wilk test was used to verify the data distribution and ANOVA *One-way* to compare the variables between the groups. Older adults with physically active AD when compared to older adults with insufficiently active AD have

better cognitive performance and less depressive symptoms. The worst cognitive performance in elderly people with insufficiently active AD can be influenced by education and depressive symptoms. Elderly people with physically active AD presented plasma BDNF concentrations similar to elderly people with insufficiently active AD.

Keywords: Motor Activity. Cognition. Alzheimer's disease. Exercise. Brain-derived neurotrophic factor.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura

1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos referentes ao efeito do EFM na DA.....27

Artigo 2

Figura

1. Esquema ilustrativo para o recrutamento da amostra.....46

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabelas

1. Descritores utilizados nas bases de dados eletrônicas nas buscas dos artigos sobre o efeito do EFM na DA.....26
2. Diretrizes empregadas para avaliação crítica de estudos sobre EFM e DA e escores obtidos pelos artigos selecionados. Critérios avaliativos proposto pela escala PEDro.....34
3. Características dos estudos sobre EFM na DA de acordo com os critérios metodológicos.....35
4. Objetivos e resultados encontrados nos estudos sobre EFM na DA.....36

Artigo 2

Tabelas

1. Valores das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, massa corporal, altura, tempo de diagnóstico e GDS do grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2), expressos em média e desvio padrão.....47
2. Distribuição dos idosos com DA de acordo com o instrumento de avaliação CDR para o grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e o grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2)47
3. Desempenho cognitivo do grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e do grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2), expressos em média e desvio padrão.....48
4. Valores expressos em média e desvio padrão dos domínios específicos da BAF entre o grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2)48
5. Análise univariada de variância para as funções cognitivas (PFEFFER) e possíveis fatores intervenientes nos idosos com DA.....49

LISTA DE GRÁFICOS

Artigo 2

Gráficos

1. Comparação das concentrações plasmáticas de BDNF dos 15 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 15 idosos com DA insuficientemente ativos (G2).....49
2. Comparação do NAF dos 16 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA insuficientemente ativos (G2).....50

LISTA DE SIGLAS

| | |
|------------|--|
| A β | Beta amilóide |
| AF | Atividade física |
| AFS | Atividade física sistematizada |
| AIVDs | Atividades instrumentais da vida diária |
| ANOVA | Análise de estatística de variância |
| BAF | Bateria de avaliação frontal |
| BDNF | <i>Brain derived neurotrophic factor</i> |
| CDR | Escore de avaliação clínica de demência |
| DA | Doença de Alzheimer |
| DESC | Descritores |
| DSM -IV-TR | Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais |
| EF | Exercício físico |
| EFM | Exercício físico multifuncional |
| EUA | Estados Unidos |
| FVS | Fluência verbal semântica |
| G1 | Grupo de idosos com DA fisicamente ativos |
| G2 | Grupo de idosos com DA insuficientemente ativos |
| GC | Grupo controle |
| GDS | Escala de depressão geriátrica |
| GRS | Grupo de rotina social |
| GT | Grupo treinamento |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IMC | Índice de massa corporal |
| MEEM | Mini exame do estado mental |

| | |
|---------|---|
| MMII | Músculos de membros inferiores |
| NAF | Nível de atividade física |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PFEFFER | Questionário de atividades funcionais de Pfeffer |
| PRISMA | <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i> |
| PUB MED | <i>National Library of Medicine</i> |
| QBMI | Questionário Baecke Modificado para Idosos |
| SCIELO | <i>Scientific Electronic Library Online</i> |
| TD | Tarefa dupla |
| TDR | Teste do desenho do relógio |
| TF | Treinamento funcional |
| TFM | Treinamento físico multimodal |
| UFTM | Universidade Federal do Triângulo Mineiro |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-------|-----------------------------------|
| P | Probabilidade de significância |
| N | Amostra total |
| % | Porcentagem |
| ± | Mais ou menos |
| F | Distribuição F de Fisher-Snedecor |
| Pg/ml | Picograma por mililitro |
| Pts | Pontos |

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 18 |
| 1.1 OBJETIVOS..... | 21 |
| 1.1.1 Artigo 1..... | 21 |
| 1.1.2 Artigo 2..... | 21 |
| 2 ARTIGOS PRODUZIDOS..... | 22 |
| 2.1 ARTIGO 1..... | 22 |
| 2.2 ARTIGO 2..... | 39 |
| 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 57 |
| REFERÊNCIAS..... | 58 |
| ANEXOS..... | 62 |

1 INTRODUÇÃO

Segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2010 (IBGE, 2011), a população idosa corresponde a aproximadamente 20,5 milhões de pessoas, representando 10,8% da população brasileira. Esta população é a que mais cresce em comparação a outras faixas etárias, e no município de Uberaba os idosos representam 12,6% da população total (IBGE, 2011). Com o crescimento dessa parcela da população no país, uma das principais consequências é o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, sendo, a doença de Alzheimer (DA) a forma mais comum entre os idosos (FERRI *et al.*, 2005).

De acordo com o Alzheimer's Disease International (2014), aproximadamente 44 milhões de pessoas hoje vivem com demência. O mesmo estudo mostra que em 2030 esses valores chegarão a 74,7 milhões de pessoas, podendo quase dobrar no ano de 2050. Na década de 90, no Brasil, a estimativa da prevalência de DA era de 1,5 milhões de pessoas (HERRERA; CARAMELLI; NITRINI, 1997).

A DA é uma enfermidade neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pelo declínio cognitivo da memória recente (LOBO *et al.*, 2000). Essa perda cognitiva associada à DA vem acompanhada por mudanças encefálicas representadas por duas estruturas clássicas que determinam a morte neuronal: 1) formação dos emaranhados neurofibrilares que ocorre no meio intracitoplasmático composto pela proteína Tau hiperfosforilada (BRAAK; BRAAK, 1996) e 2) o acúmulo de placas beta-amiloides ($A\beta$) que ocorre no meio extracelular (DEVI *et al.*, 2006). Outra possível ação envolvendo a morte dos neurônios é a redução da função colinérgica. A acetilcolina produzida pelo núcleo Basal de Meynert é um dos principais neurotransmissores responsáveis pelo processamento cognitivo e encontra-se reduzida em idosos com diagnóstico de Alzheimer (AULD *et al.*, 2002).

Acredita-se que todas essas alterações determinam o processo de atrofia cerebral (ADEAR, 2011), contribuindo para o declínio progressivo na memória recente (LOBO *et al.*, 2000). Isso ocorre porque a área responsável pela memória, o hipocampo, é inicialmente comprometida (ADEAR, 2011). Com a evolução da doença, os indivíduos podem apresentar dificuldades na linguagem, atenção e funções executivas. Pesquisas apontam que as funções executivas tendem ser as mais afetadas em idosos com DA, prejudicando-os no planejamento, julgamento, abstração, autocontrole e flexibilidade mental (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013). Além disso, o diagnóstico da DA pode afetar a vida sócio-ocupacional do idoso, bem como ocorrem alterações comportamentais e motoras (ADEAR, 2011; ANDERSEN *et al.*, 2004; SHIN *et al.*, 2005; YAARI; BLOOM, 2007).

Associado aos sintomas cognitivos, existe uma série de alterações motoras que inicialmente afetam indivíduos com DA e podem progredir conforme evolução da doença, sendo, desde alterações nos componentes da capacidade funcional (agilidade, coordenação, equilíbrio, força, flexibilidade e aptidão aeróbia) até mesmo sintomas parkinsonianos (ANDRADE *et al.*, 2013). Essas alterações podem levar idosos com DA a quedas quando comparados a idosos sem demência (IMAMURA *et al.*, 2000), principalmente em situações que exijam tarefa dupla (TD), ou seja, atividades que exigem uma demanda cognitiva juntamente com a atividade motora, como caminhar e conversar simultaneamente (CHISTOFOLETTI, 2010).

Até o presente momento não existe um tratamento específico para reverter os prejuízos na cognição após o diagnóstico de Alzheimer (COELHO *et al.*, 2009). O tratamento atual baseia-se na utilização de medicamentos anticolinesterásicos e antiglutamatérgicos (SEOW; GAUTHIER, 2007). Além disso, outra alternativa para obter benefícios adicionais para a doença é através do tratamento não medicamentoso, em especial, a atividade física (AF) devido a sua ampla gama de efeitos positivos e menos efeitos colaterais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019) recomenda que ser fisicamente ativo reduz as chances de desenvolver demência. A relação entre saúde e AF merece destaque na DA, pois, estudos têm demonstrado associações entre pessoas mais ativas e menores risco de desenvolvimento da DA (BUCHMAN *et al.*, 2008). Por outro lado, pesquisas demonstram que idosos com DA apresentam menor nível de atividade física (NAF) quando comparados com idosos sem demência (CHRISTOFOLETT *et al.*, 2006; LIMA *et al.*, 2010; PEDROSO *et al.*, 2018). Com o aumento do NAF, idosos com DA podem se beneficiar com a melhora da sintomatologia da doença, ou seja, melhor desempenho em alguns domínios cognitivos (atenção, funções executivas, linguagem), aumento na força muscular, melhora do equilíbrio e redução dos sintomas comportamentais (COELHO *et al.*, 2009; DU *et al.*, 2018; HERNANDEZ *et al.*, 2015).

Diante desses benefícios, vem sendo investigado alguns mecanismos neurobiológicos que podem mediar as mudanças induzidas pelo exercício físico (EF) na cognição, dando-se destaque ao biomarcador *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). O BDNF é uma proteína que atua na neurogênese, sinaptogênese e angiogênese, e tem a função de proteger o cérebro contra o declínio cognitivo. O córtex frontal de idosos com DA apresentam redução das concentrações plasmáticas de BDNF, e essa redução pode estar relacionada com a degeneração dos neurônios, incluindo o sistema colinérgico (ANTUNES *et al.*, 2006; COTMAN;

BERCHTOLD, 2002; FERRER *et al.*, 1999; HOCK *et al.*, 2000; LISTA; SORRENTINO, 2009; NATION *et al.*, 2011).

Outros achados detectaram que neurônios com emaranhados neurofibrilares de idosos com DA não apresentam concentrações de BDNF (MURER *et al.*, 1999), bem como os peptídeos β -amiloides produzidos na DA comprometem a produção de BDNF (TONG *et al.*, 2004). Dessa forma, a diminuição dessa neurotrofina apresenta prejuízos para funcionalidade cognitiva de idosos com DA conforme o estudo de Laske *et al.* (2006).

Apesar disso, estudos recentes sugerem que o EF e o BDNF reduzem a produção de peptídeos A β por meio de um mecanismo que envolve o processamento de α -secretase da proteína precursora amiloide (NIGAM *et al.*, 2017), bem como, o estudo de Jiao *et al.* (2016) indicam que a suplementação cerebral de BDNF é uma estratégia promissora para o tratamento e prevenção da DA. Em contrapartida, estudos com animais apontam importante função metabólica periférica de concentrações sanguíneas elevadas do BDNF, como aumento da oxidação lipídica no músculo esquelético e regulação das concentrações de glicose no sangue (CASSILHAS *et al.*, 2012; TONRA, 1999; TSUCHIDA *et al.*, 2002; VANZELLA *et al.*, 2017).

Estudos anteriores investigaram o efeito dos protocolos de EF sobre as concentrações plasmáticas de BDNF, dentre esses protocolos, o treinamento de carácter aeróbio foi eficaz para aumentar as concentrações plasmáticas de BDNF (ERICKSON *et al.*, 2011; VOSS *et al.*, 2013; KNAEPEN *et al.*, 2010) quando comparado com os protocolos de treinamento resistido, modalidade que apresenta resultados contraditórios (GOEKINT *et al.*, 2010; LEVINGER *et al.*, 2008; SCHIFFER *et al.*, 2009).

Nessa linha há uma escassez de estudos que verificaram os efeitos dos protocolos de exercício físico multifuncional (EFM) nas concentrações plasmáticas de BDNF em idosos com DA. O treinamento multifuncional conhecido também como multimodal ou multicomponente é uma modalidade que trabalha o corpo para diferentes funções e capacidades físicas em apenas uma sessão de treinamento, e estudos vem utilizando essa modalidade em seus programas de exercícios (FERREIRA *et al.*, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2016).

Como ocorre com os programas de treinamento aeróbio e resistido, o EFM também está associado a melhora cognitiva de idosos com DA (KIRK-SANCHEZ; MCGOUGH, 2014), bem como, outros benefícios são encontrados, como a melhora no comportamento e funcionalidade motora (FERREIRA *et al.*, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2016).

A revisão e meta-análise de DU *et al.* (2018), concluiu que o EFM vem sendo estabelecido como a melhor estratégia de intervenção para idosos com DA. Os protocolos de EFM ao qual abordam a TD, claramente são capazes de aumentar as funções executivas dos

idosos (FERREIRA *et al.*, 2017). A TD durante o EF proporciona uma maior ativação do córtex cerebral frontal melhorando a funcionalidade cognitiva. Coelho *et al.* (2013) em uma revisão sistemática sugerem que o exercício de intensidade moderada parece ser benéfico para o aumento nos níveis periféricos de BDNF em idosos sem comprometimento cognitivo. Além disso, as concentrações plasmáticas deste fator estão relacionadas com o NAF de idosos.

Assim, visto o aumento do número de casos de DA no mundo e no Brasil (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2014), bem como as consequências negativas em todas as dimensões da vida desses indivíduos, torna-se necessário identificar estratégias não farmacológicas que possam aumentar a funcionalidade de idosos com DA. Há ausência de estudos que verificam a associação das concentrações plasmáticas de BDNF e cognição entre idosos com DA com diferentes NAF, bem como a falta de consenso e relação ao tipo, duração e intensidade de protocolos de EFM para idosos com DA. E ainda, o NAF pode servir de subsídio para a formulação de novas políticas públicas que possam auxiliar na elaboração de programas regulares de AF que aumentem o NAF destes idosos. Afinal, maiores NAF podem reduzir os sintomas cognitivos e comportamentais e promover uma maior independência dos idosos, diminuindo a sobrecarga e estresse de seu cuidador e melhorando a qualidade de vida de ambos.

1.1 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram descritos de acordo com os dois tipos de estudos, nomeados como artigo 1 e artigo 2.

1.1.1 Artigo 1:

- Revisar sistematicamente artigos originais sobre os efeitos do EFM na DA.
- Descrever as características metodológicas empregadas nas pesquisas dos últimos 10 anos sobre EFM e DA.

1.1.2 Artigo 2:

- Comparar as concentrações plasmáticas de BDNF e NAF no desempenho cognitivo de idosos com DA fisicamente ativos e idosos com DA insuficientemente ativos.

2 ARTIGOS PRODUZIDOS

Os resultados dessa dissertação estão apresentados em dois artigos.

2.1 ARTIGO 1

Efeito do exercício físico multifuncional na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática

Resumo

Nos últimos anos, diversos estudos buscaram fundamentar a proposição do exercício físico (EF) na doença de Alzheimer (DA), proporcionando um consenso desta prática em que o exercício físico multifuncional (EFM) foi o mais amplamente utilizado. Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever através de uma revisão sistemática de literatura atual, quais os efeitos do EFM em idosos com DA, bem como avaliar as características metodológicas empregadas nas pesquisas. A busca foi realizada nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online-SciELO*, *National Library of Medicine-PUB MED* via MEDLINE e *Web of Science*, segundo os itens e recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses-PRISMA*. Dos 2.005 artigos encontrados, seis fizeram parte dessa revisão. Concluiu-se, que os protocolos de EFM com a inserção da tarefa cognitiva são suficientemente melhores do que os protocolos com tarefas simples, beneficiando de uma forma geral os idosos com DA. Além disso, dos estudos selecionados, nenhum apresentou uma boa avaliação metodológica.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Exercício Físico Multifuncional.

Effect of multifunctional physical exercise on Alzheimer's disease: a systematic review

Abstract

In recent years, several studies have sought to support the proposition of physical exercise (PE) in Alzheimer's disease (AD), providing a consensus on this practice in which multifunctional physical exercise (MPE) was the most widely used. Thus, the objective of the present study was to describe, through a systematic review of the current literature, what the effects of MPE are in elderly people with AD, as well as to evaluate the methodological characteristics used in the research. The search was carried out in the databases: *Scientific Electronic Library Online-SciELO*, *National Library of Medicine-PUB MED* via MEDLINE and *Web of Science*,

according to the items and recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses-PRISMA*. Of the 2,005 articles found, six were part of this review. In conclusion, the MPE protocols with the insertion of the cognitive task are sufficiently better than the protocols with simple tasks, generally benefiting the elderly with AD. In addition, of the selected studies, none presented a good methodological assessment.

Keywords: Alzheimer's disease; Multifunctional Physical Exercise.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é apontada como o principal tipo demência dos últimos anos entre os idosos, e estima-se que 46,8 milhões de pessoas apresentam demência no mundo. Este número praticamente dobrará a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030 e a 131,5 milhões em 2050 segundo dados fornecidos pelo Relatório de 2015 da Associação Internacional de Alzheimer (ADI, 2015). Este documento aponta que a cada 3,2 segundos, um novo caso de demência é diagnosticado no mundo, e a previsão é de que em 2050 haverá um novo caso a cada segundo. Não há dados recentes sobre a incidência e prevalência da DA no Brasil, estudos anteriores em pequenas áreas demográficas mostraram uma estimativa de 1,5 milhões de pessoas (HERRERA; CARAMELLI; NITRINI, 1997).

Marcada pelo declínio das funções cognitivas, a perda da memória recente é a característica mais relevante da doença (LOBO *et al.*, 2000). No entanto, a DA compromete as diferentes áreas do funcionamento humano, tais como, cognitiva, funcional, comportamental, social e metabólica, que determinarão também o declínio na realização das atividades da vida diária (AVDs) desses idosos (VITAL *et al.* 2013; YAARI; BLOOM, 2007).

O tratamento atual da DA constitui a interação do tratamento medicamentoso aliado a outras terapias complementares como estímulo cognitivo, apoio psicológico, social, fisioterapia, terapia ocupacional, entre outros (CHODZKO-ZAJKO *et al.*, 2009; SEOW; GAUTHIER, 2007). Dentre essas, destaca-se o exercício físico (EF) e sua aplicação para os sintomas característicos da doença, como melhora na cognição, na funcionalidade motora, nos distúrbios neuropsiquiátricos, socialização e plasticidade neuronal (COELHO *et al.*, 2009; COTMAN; BERCHTOLD; CHRISTIE, 2007; HERNANDEZ *et al.*, 2015).

Os estudos apontam o exercício físico multifuncional (EFM) conhecido também como multicomponente ou multimodal, como uma importante modalidade de treinamento para idosos com DA (DU *et al.*, 2018). O EFM é um programa de treinamento que tem como objetivo desenvolver diferentes capacidades físicas, como a força muscular, a flexibilidade, a resistência

aeróbia, a coordenação motora e o equilíbrio, contribuindo para a melhora da função motora, comportamental e socio-ocupacional, bem como está associado a melhora cognitiva, principalmente quando inserido no protocolo o trabalho de tarefa dupla (TD) – atividade motora concomitantemente a estimulação cognitiva, bem como menor atrofia cerebral em idosos (ANDERSON *et al.*, 2004; COELHO *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012; SHIN *et al.*, 2005; SUZUKI *et al.*, 2013; YAARI; BLOOM, 2007).

Embora o EFM se evidencie como uma modalidade importante para o enfrentamento da DA, ainda não há consenso sobre a qualidade metodológica dessas pesquisas, assim como, a síntese dos benefícios dessa prática proporcionando embasamento sólido para sua prescrição. Dessa forma, este estudo buscou revisar sistematicamente os efeitos dos artigos sobre o EFM na DA apontando as características metodológicas empregadas nessas pesquisas.

Métodos

As revisões sistemáticas são baseadas em perguntas claras com o objetivo de avaliar criteriosamente pesquisas relevantes. Esta revisão sistemática baseou-se no questionamento: “Quais os benefícios do exercício físico multifuncional na doença de Alzheimer?”. Nesse sentido, optou-se pela utilização da recomendação do método *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que tem como objetivo auxiliar autores a melhorarem a qualidade de suas revisões sistemáticas.

Foi realizada uma busca avançada no idioma inglês nas bases de dados eletrônicas com maior visibilidade científica na área multidisciplinar: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PUB MED/MEDLINE) e *Web of Science*, utilizando-se os referidos *DESCRITORES* (DECS) e termos MESH. Os descritores estipulados para as buscas foram divididos em três grupos, referente ao: 1) movimento: “Exercise”, “Physical Exercise”, “Physical Activity”, “Training”, “Intervention”, “Multifunctional”, “Multimodal” e “Dual Task”; 2) a DA: “Alzheimer”, “Alzheimer's Disease”, “Alzheimer's Dementia” e “Neurodegenerative Disease” e 3) ao envelhecimento: “Aged”, “Aging” e “Older Adults”.

Foram utilizados os operadores booleanos disponíveis nas bases de dados “AND” e “OR” para combinações de termos e os grupos de descritores, e o símbolo de truncagem (“, ”) foi utilizado para aumentar o intervalo de pesquisa para as variações do descritor específico em cada base de dados. Outra estratégia foi a busca manual em lista de referências dos artigos selecionados. As informações podem ser verificadas na tabela 1.

A seleção dos artigos baseou-se nos estudos relacionados aos objetivos e aos seguintes critérios de inclusão: a) publicados no idiomas inglês, português e espanhol; b) referentes ao período de 2009 a 2019; c) humanos acima de 65 anos com diagnóstico clínico de DA; d) estudos randomizados e não-randomizados de caráter experimental ou longitudinal e e) estudos cujo protocolo de EFM abordou pelo menos três diferentes capacidades físicas dentro do protocolo experimental, com ou sem estimulação cognitiva.

Aos critérios de exclusão destacaram: a) estudos que a amostra foi heterogênea quanto a patologia, ou seja, amostra composta por idosos com DA e idosos sem demência ou com outras demências ou declínio cognitivo leve; b) pesquisas que envolveram o cuidador como amostra do estudo e c) estudos realizados em unidades de longa permanência e/ou domicílio.

No dia 01 de outubro de 2019 foi realizada a busca nas bases de dados e os artigos foram selecionados através das seguintes etapas:

- 1) Leitura dos títulos encontrados nas bases de dados após exclusão de duplicatas e exclusão dos que não se enquadraram nos critérios de inclusão desse estudo;
- 2) Leitura dos resumos dos títulos selecionados na primeira etapa e exclusão daqueles que também não se adequaram aos critérios desse estudo;
- 3) Leitura na íntegra de todos os estudos restantes das etapas anteriores e seleção dos que se enquadraram nos critérios de inclusão;
- 4) Busca manual por meio da leitura das referências dos artigos selecionados na íntegra para o estudo de acordo com os critérios de inclusão.

Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram selecionados e todas as etapas do processo de seleção dos estudos foram realizadas por pares (K e D) e as discordâncias resolvidas em reunião de consenso com um terceiro avaliador (G) incluído para a tomada de decisão. O programa *Zotero* foi utilizado para o armazenamento dos artigos e exclusão das duplicatas, e o *Excel* para tabulação dos dados extraídos. A avaliação da qualidade dos estudos foi revisada pela escala de PEDro (MORTON, 2009) baseada na lista de Delphi (VERHAGEN *et al.*, 1998) que, caracterizam-se por modelos de estudos randomizados controlados utilizados em pesquisas médicas. Essa escala tem 10 questões pontuáveis sendo que, cada critério é pontuado de acordo com a sua presença “1 ponto” ou ausência “0 pontos”.

Os seguintes itens foram considerados para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados: geração de sequência de randomização; sigilo de alocação; cegamento dos avaliados; cegamento dos profissionais e avaliadores que aplicaram a intervenção/avaliação; cegamento dos avaliadores dos desfechos do estudo; grupos similares

na avaliação inicial; critério de seleção dos participantes; análise por intenção de tratar e comparação estatística entre grupos; descrição das perdas e exclusões.

Para extração dos dados foram consideradas as seguintes informações: autores, ano de publicação, desenho, tamanho da amostra (população total, estágio da doença e tipo de grupo), volume de treinamento, tipo de intervenção, objetivos e resultados encontrados. Os resultados dos artigos foram apresentados em estatística descritiva utilizando porcentagens.

Tabela 1: Descritores utilizados nas bases de dados eletrônicas nas buscas dos artigos sobre o efeito do EFM na DA.

| Base de dados | Descritores |
|-----------------------|---|
| Pubmed | (Exercise OR “Physical Exercise” OR “Physical Activity” OR Training OR Intervention OR Multifunctional OR Multimodal OR “Dual Task”) AND (Alzheimer OR “Alzheimer's Disease” OR “Alzheimer’s Dementia” OR “Neurodegenerative Disease”) AND (Aged OR Aging OR “Older Adults”). |
| Scielo | (Exercise OR “Physical Exercise” OR “Physical Activity” OR Training OR Intervention OR Multifunctional OR Multimodal OR “Dual Task”) AND (Alzheimer OR “Alzheimer's Disease” OR “Alzheimer’s Dementia” OR “Neurodegenerative Disease”) AND (Aged OR Aging OR “Older Adults”). |
| Web of Science | (Exercise OR “Physical Exercise” OR “Physical Activity” OR Training OR Intervention OR Multifunctional OR Multimodal OR “Dual Task”) AND (Alzheimer OR “Alzheimer's Disease” OR “Alzheimer’s Dementia” OR “Neurodegenerative Disease”) AND (Aged OR Aging OR “Older Adults”). |

Nota: O operador booleano “AND” foi usado para as combinações entre os grupos de descritores. O operador booleano “OR” foi utilizado para a variação dos descritores de um mesmo grupo. Os símbolos de truncagem (“, ”), específicos para cada base de dados foram empregados para encontrar palavras no singular ou plural, ou palavras compostas.

Resultados

Foram encontrados 2.005 artigos a partir das buscas nas bases de dados selecionadas. Após a exclusão por duplicata, título e resumo, foram incluídos 15 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura dos artigos selecionados e aplicados os critérios de exclusão, 4 estudos compuseram esta revisão sistemática, e 2 artigos foram incluídos manualmente, a partir das referências dos artigos selecionados, perfazendo um total de 6 artigos que compuseram esta revisão sistemática (figura 1).

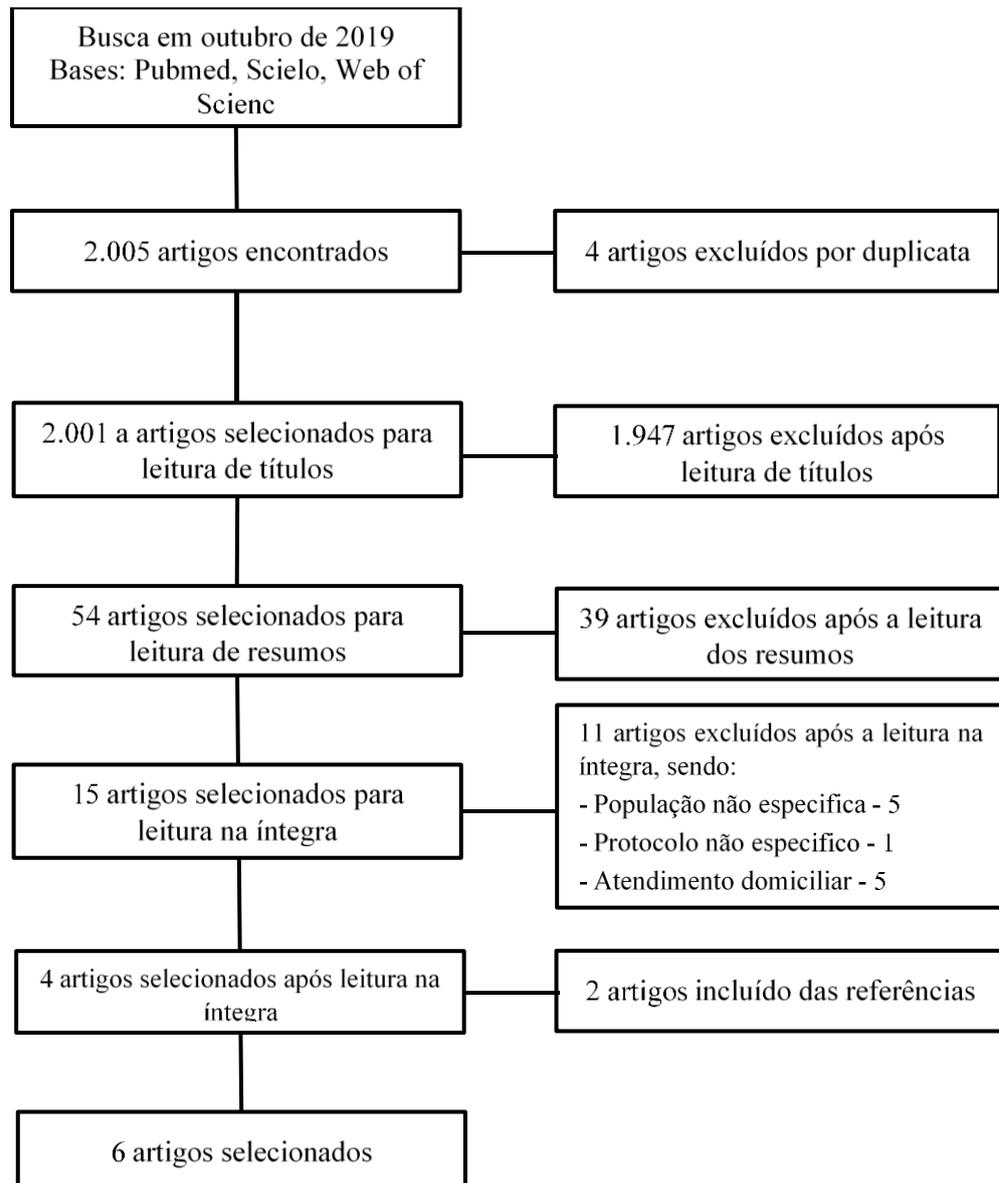


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos referentes ao efeito do EFM na DA.

Avaliação da qualidade metodológica das pesquisas que investigam o efeito do EFM na DA

Quanto à qualidade metodológica dos estudos, foi realizado uma comparação estatística entre os seis artigos finais apresentados na tabela 2. Nenhum dos artigos apresentou sigilo de alocação, cegamento dos avaliados, cegamento dos profissionais que aplicaram a intervenção, cegamento dos avaliadores do desfecho, geração de sequência de randomização e análise por intenção de tratar. Todos os artigos tiveram em sua metodologia grupos similares na avaliação inicial, critério de seleção dos participantes e comparação estatística. Ainda, com exceção do estudo Andrade *et al.* (2013), os demais apresentaram descrição das perdas dos participantes.

Em uma avaliação da qualidade metodológica empregada pela escala de PEDro (MORTON, 2009), dos seis estudos encontrados cinco tiveram a mesma pontuação (n=4) (COELHO *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012; PEDROSO *et al.*, 2018) e apenas o estudo de Andrade *et al.* (2013) apresentou menor pontuação (n=3). Mesmo que os estudos dessa revisão apresentem escores positivos segundo PEDro (MORTON, 2009), estes devem ser interpretados com cautela devido as limitações apresentadas em suas metodologias.

Características das amostras dos estudos

As características metodológicas dos estudos são apresentadas na tabela 3. Os artigos foram publicados entre os anos 2010 e 2018. Em relação ao desenho experimental, duas pesquisas não o informaram (COELHO *et al.*, 2013; HERNANDEZ *et al.*, 2010). Além disso, todos os achados são amostras nacionais.

Foram selecionados idosos com diagnósticos de DA nos estágios leve e moderado. Apenas o estudo de Pedroso *et al.* (2012) apresentou três grupos em seu protocolo experimental, sendo o grupo treinamento (GT), grupo de convívio social (GCS) e grupo controle (GC). Os demais estudos tiveram em seu protocolo o GT e GC.

O GT é caracterizado como o grupo desfecho da pesquisa, ao qual o pesquisador investiga os efeitos da aplicação do protocolo sobre o público alvo. No GCS os idosos são orientados a realizarem diversas atividades que não envolvam prática sistematizada de EF como atividades de estimulação cognitiva, caminhada orientada, cinema, entre outros. Por fim, o GC segue a rotina da vida diária, sem participação em programas de atividade física (AF) sistematizada ou qualquer outra atividade social, cognitiva ou motora durante o período da pesquisa.

Volume de treinamento e tipo de intervenção dos estudos

O período de duração dos estudos foi de 12 semanas (FERREIRA *et al.*, 2017; PEDROSO *et al.*, 2018), 16 semanas (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013) e dois estudos apresentaram protocolo de longa duração de 6 meses (HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012). A duração das sessões foi de 60 minutos e a frequência semanal de três vezes (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012; PEDROSO *et al.*, 2018).

De acordo com os critérios de elegibilidade, adotamos apenas estudos que incluíram protocolos de EFM, por isso não houve diferenças no tipo de modalidade encontrada. Os autores trouxeram nomenclaturas diferentes como: exercício físico multimodal (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013), treinamento físico multimodal (FERREIRA *et al.*, 2017), atividade física sistematizada (HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012) e treinamento funcional (PEDROSO *et al.*, 2018), ao qual definem o protocolo de treinamento, entretanto, todas as nomenclaturas correspondem ao tipo de protocolo investigado.

Todos estudos apresentaram protocolos semelhantes a respeito dos componentes da capacidade funcional (agilidade, coordenação, equilíbrio, flexibilidade, resistência muscular e exercícios aeróbios) e ainda, com exceção do estudo de Pedroso *et al.* (2018), a TD foi aplicada nos protocolos. As informações estão descritas na tabela 3.

Objetivos e resultados encontrados

A tabela 4 apresenta os principais resultados e objetivos dos seis artigos selecionados nessa revisão. Todos os estudos foram realizados em programas direcionados para idosos com DA. De maneira, os estudos incluídos buscaram avaliar os efeitos da prática do EFM para as funções cognitivas, com exceção de Nascimento *et al.* (2012) que não avalia esta variável como desfecho principal. Ademais, Andrade *et al.* (2013) e Coelho *et al.* (2013) buscaram também avaliar aspectos posturais e cinemáticos, enquanto Ferreira *et al.* (2017), Hernandez *et al.* (2010) e Pedroso *et al.* (2018) avaliaram variáveis motoras, como força, AVDs, aptidão funcional e equilíbrio. Nascimento *et al.* (2012) foi o único estudo com desfecho também para variáveis neuropsiquiátricas. A TD foi inserida na maioria dos protocolos exceto no estudo de Pedroso *et al.* (2018).

Discussão

O objetivo principal desse estudo foi identificar por meio da revisão sistemática os efeitos do EFM sobre a DA, apontando as características metodológicas dos estudos. Do total de quinze artigos inicialmente examinados, seis foram definitivamente incluídos com destaque dos últimos dez anos (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012; PEDROSO *et al.*, 2018).

Sumariamente é possível inferir que a prática do EFM quando praticado conjuntamente com a tarefa cognitiva – TD foi eficiente para a melhora da funcionalidade cognitivo-motora e

comportamental do idosos com DA. Além disso, destaca-se que períodos mais longos de intervenção prática, evidenciaram maiores melhoras significativas proporcionalmente para a cognição.

Incisivamente a literatura tem evidenciado efeitos positivos da inserção da TD nos diferentes protocolos de AF para idosos (COTT *et al.*, 2002; FRIEDMAN; TAPPEN, 1991). Nessa revisão, identificamos cinco estudos com essa proposta para idosos com DA (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Andrade *et al.* (2013) utilizaram o protocolo de EFM voltado para as capacidades de força, flexibilidade, equilíbrio, resistência muscular e coordenação, simultaneamente as tarefas de estimulação cognitiva, caracterizando um treinamento de TD. Após 16 semanas de EFM foi encontrado melhora nas funções executivas e atenção, controle postural e capacidade funcional de idosos com DA. Os autores compararam a intervenção com um GC que seguiu sua rotina.

Os achados nos estudos de Coelho *et al.* (2013) e Ferreira *et al.* (2017) são semelhantes ao estudo de Andrade *et al.* (2013), nos quais verificaram que o grupo de idosos que participaram do EFM com TD demonstraram melhoras no desempenho das funções executivas e atenção quando comparados ao GC.

Hernandez *et al.* (2010) encontraram que o protocolo de EFM foi efetivo para a diminuição do risco de quedas e suficiente para a manutenção das variáveis cognitivas.

O estudo de Nascimento *et al.* (2012) foi o único com apenas amostra composta apenas por mulheres. O objetivo foi verificar o efeito de seis meses de treinamento nos distúrbios neuropsiquiátricos e desempenho das atividades instrumentais da vida diária (AIVDs) de idosos. Os resultados foram satisfatórios quando comparados ao GC que apresentou piora em todas as variáveis.

De todos os estudos analisados, apenas o estudo de Pedroso *et al.* (2017) não encontraram resultados significativamente positivos para a cognição, possivelmente em decorrência da não aplicação da estimulação cognitiva durante o protocolo de EFM. Os autores verificaram o efeito das tarefas nas funções cognitivas, desempenho das AVDs e aptidão funcional.

Como verificamos nos estudos acima (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012), a inserção da estimulação cognitiva nos protocolos de EFM para idosos com DA parece ser determinante para a cognição, uma vez que a tarefa cognitiva durante o EF proporciona uma maior ativação do córtex cerebral frontal para realização das atividades. Conforme Coelho *et al.* (2013) a

estimulação cognitiva associada aos benefícios neurobiológicos, psicológicos e sociais do EF, contribuem para a melhora das funções cognitivas em idosos com DA.

No entanto, parece ser pertinente ressaltar que outros estudos acerca do EF que não especificamente o multifuncional demonstram eficiência para a estimulação cognitiva em idosos com DA, como exercícios aeróbios e caminhada orientada (FRIEDMAN; TAPPEN, 1991; ROLLAND *et al.*, 2000).

Além dos sintomas motores e cognitivos na DA, os sintomas comportamentais constituem uma variável em investigação nessa população (SHIN *et al.*, 2005). Nessa revisão, foi encontrado apenas um estudo sobre o EFM com TD nos distúrbios neuropsiquiátricos de idosos com DA (NASCIMENTO *et al.*, 2012). Pode-se afirmar que o protocolo estudado foi benéfico para a redução nos escores totais dos distúrbios analisados (alucinação, agitação, sintomas depressivos, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, aberrante comportamento motor, distúrbios noturnos e alterações no apetite) e para a atenuação no comprometimento das AIVDs.

Todos os protocolos investigados nessa revisão foram realizados em grupo. Estudos como o Wichmann *et al.* (2013) encontraram que as redes de relações são importantes fontes de satisfação com a vida no envelhecimento, então, dessa forma, as atividades em grupo podem justificar a melhora dos sintomas comportamentais em idosos com DA.

A duração dos estudos pode ser variável chave para a modificação das variáveis fisiológicas em idosos. O período de duração dos estudos analisados foi estabelecido entre doze semanas (FERREIRA *et al.*, 2017; PEDROSO *et al.*, 2018) e dezesseis semanas (ANDRADE *et al.*, 2013; COELHO *et al.*, 2013), além disso, dois estudos apresentaram protocolo de longa duração (6 meses) (HERNANDEZ *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*, 2012). Dessa forma, parece que os períodos mais longos de duração são mais efetivos para aumentar a função cognitiva, uma vez que estudos com menor período não apresentaram resultados significativos (PEDROSO *et al.*, 2018).

Outra explicação para o aumento da funcionalidade cognitiva são os mecanismos neurobiológicos que podem mediar as mudanças induzidas pelo EF na cognição, com destaque ao biomarcador *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). O BDNF é uma proteína que age na neuroplasticidade e neurogênese e, dessa forma, pode contribuir para a funcionalidade cognitiva em humanos. A revisão sistemática de Coelho *et al.* (2013) sugere que o exercício de intensidade moderada parece ser benéfico para o aumento nos níveis periféricos de BDNF em idosos sem comprometimento cognitivo. Dessa forma, protocolos que apresentam menor

estresse fisiológico e mecânico podem ser uma boa estratégia para o tratamento da DA, entretanto, mais estudos são necessários com esse público.

Apesar da originalidade do assunto deste artigo, algumas limitações devem ser delineadas. Destaca-se algumas variáveis dos métodos nos estudos encontrados nessa revisão que podem gerar limitações, sendo as mais comuns: 1) randomização da amostra, 2) estágios da DA, 3) cálculo amostral e 4) falta de descrição detalhada do protocolo de treinamento com parâmetros como intensidade e controle de sobrecarga.

Não houve randomização da amostra na maioria dos estudos, isso se deve pela dificuldade de recrutar idosos com DA para participar do estudo e mantê-los ativos em programas de AF. Os estudos também não separaram os idosos de acordo com os estágios da demência, nesse sentido, pode haver diferenças nas respostas ao EF quanto ao estágio da doença, uma vez que as perdas cognitivas e motoras são diferentes em todos os estágios. E ainda, mesmo com a inserção dos dois primeiros estágios, a amostra foi pequena nos estudos incluídos nessa revisão sistemática, o que enfraquece os resultados.

Conclusão

Após a análise dos estudos na presente revisão sistemática, evidenciou-se que os protocolos de EFM foram realizados em programas voltados para idosos com DA em grupo, nos estágios leve e moderado da doença.

Não houve um consenso dentre os objetivos propostos nos artigos. Os resultados apontaram que os protocolos com EFM com a inserção de TD parece ser mais eficaz para a funcionalidade cognitiva-motora e comportamental quando comparados a protocolos sem a TD. Bem como, protocolos com longa duração parecem ser mais benéficos para a cognição, e em relação a funcionalidade motora parece que independente da duração dos programas de exercícios os benefícios são encontrados em alguns componentes motores.

Sobre as características metodológicas empregadas nas pesquisas dessa revisão sistemática, numa escala de avaliação de zero a dez das diretrizes para avaliação crítica dos estudos, os mesmos se mantiveram na média dos critérios avaliados, o que indica a falta de controle metodológico e dos protocolos de exercícios, a falta de acompanhamento, avaliações diretas e específicas para o público. Esses resultados são o reflexo da escassez de recursos, para início, manutenção e projeção de pesquisas como essas. Levando em conta também a cultura como barreira para a prática, a falta de recursos tanto dos sistemas de saúde e educacionais que não incentiva, disseminam o conhecimento sobre a doença e pratica de EF.

Como direções futuras, recomenda-se novos estudos sobre a temática, controlando as variáveis e identificando os benefícios em estágios diferentes da doença que seria o mais apropriado.

Tabela 2. Diretrizes empregadas para avaliação crítica de estudos sobre EFM e DA e escores obtidos pelos artigos selecionados. Critérios avaliativos proposto pela escala PEDro.

| | Andrade <i>et al.</i> (2013) | Coelho <i>et al.</i> (2013) | Ferreira <i>et al.</i> (2017) | Hernandez <i>et al.</i> (2010) | Nascimento <i>et al.</i> (2012) | Pedroso <i>et al.</i> (2018) | Análise estatística por item de avaliação n/N(%) |
|--|---|--|--|---|--|---|---|
| Geração de sequência de randomização | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Sigilo de alocação | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Cegamento dos avaliados | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Cegamento dos profissionais que aplicaram a intervenção | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Cegamento dos avaliadores dos desfechos | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Grupos similares na avaliação inicial | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 8/8 (100) |
| Critério de seleção dos participantes | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 8/8 (100) |
| Análise por intenção de tratar | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 0/0 (0) |
| Comparação estatística entre grupos | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 8/8 (100) |
| Descrição das perdas e exclusões | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 7/8 (87,5) |
| Pontuação da escala de PEDro (MORTON, 2009) por cada artigo (pts) | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |

Nota: pts = pontos.

Tabela 3: Características dos estudos sobre EFM na DA de acordo com os critérios metodológicos.

| Autores | Desenho | Amostra (população total, estágio doença e tipo de grupo) | Volume do treinamento | Tipo de intervenção |
|---------------------------------|------------------------------------|---|---|---|
| Andrade <i>et al.</i> (2013) | Ensaio controlado não randomizado | 30 sujeitos com DA GT – 14 GC – 16 Estágio leve e moderado | 3 x semana: 16 semanas (GT = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | EFM: Exercícios aeróbios, resistência muscular, flexibilidade, equilíbrio e TD GC: Seguiu sua rotina |
| Coelho <i>et al.</i> (2013) | Não informado Estudo controlado | 27 sujeitos com DA GT – 14 GC – 13 Estágio leve a moderado | 3 x semana: 16 semanas (GT = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | EFM: Exercícios aeróbios, flexibilidade, resistência muscular, agilidade, equilíbrio e TD GC: Seguiu sua rotina |
| Ferreira <i>et al.</i> (2017) | Quase experimental Conveniência | 19 sujeitos com DA GT – 11 GC – 8 Estágio leve e moderado | 3 x semana: 12 semanas (GT = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | TFM: Exercícios aeróbios, resistência muscular; agilidade, coordenação, equilíbrio e TD GC: Seguiu sua rotina |
| Hernandez <i>et al.</i> (2010) | Não informado Conveniência | 16 sujeitos com DA GT – 9 GC – 7 Estágio leve e moderado | 3 x semana: seis meses (GT = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | AFS: Exercícios aeróbios, resistência muscular, agilidade, coordenação, equilíbrio, flexibilidade e TD GC: Seguiu sua rotina |
| Nascimento <i>et al.</i> (2012) | Ensaio clínico controlado | 20 sujeitos com DA GT – 10 GC – 10 Estágios leve e moderado | 3 x semana: seis meses (GT = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | AFS: Exercícios aeróbios, resistência muscular, agilidade, coordenação, equilíbrio, flexibilidade e TD GC: Seguiu sua rotina |
| Pedroso <i>et al.</i> (2018) | Estudo exploratório | 57 sujeitos com DA GT – 22 GCS – 21 GC – 14 Estágio leve a moderado | 3 x semana: 12 semanas (GT = 60 minutos; GCS = 60 minutos e GC = não realizou atividade no período) | TF: Exercícios aeróbios, resistência muscular, equilíbrio e flexibilidade GCS: Atividades de socialização como dinâmicas em grupo, caminhadas e estimulação cognitiva GC: Seguiu sua rotina |

Nota: GT = grupo treinamento; GC = grupo controle; GCS = grupo reunião social; EFM = exercício físico multimodal; TFM = treinamento físico multimodal; AFS = atividade física sistematizada; TF = treinamento funcional; TD = tarefa dupla.

Tabela 4: Objetivos e resultados encontrados nos estudos sobre EFM na DA.

| Autores | Objetivo | Resultados |
|---------------------------------|---|---|
| <i>Andrade et al. (2013)</i> | Verificar os efeitos do exercício físico multimodal com TD, na função cognitiva frontal, controle postural e capacidade funcional em idosos com DA. | O exercício físico multimodal com TD melhorou o desempenho dos idosos. Idosos com DA do GT apresentaram melhor equilíbrio postural na plataforma de força, maior capacidade funcional e melhora significativa nas funções executivas e atenção quando comparados ao GC. |
| <i>Coelho et al. (2013)</i> | Investigar o efeito de uma intervenção de exercício físico multimodal nas funções cognitivas frontais e nos parâmetros cinemáticos da marcha em pacientes com DA. | A intervenção do exercício físico multimodal com TD melhorou as funções cognitivas frontais, mais não foi eficaz para melhorar as variáveis da marcha quando comparados ao GC. No entanto, o comprimento da passada (tarefa simples) tendeu a ser maior no GT quando comparado ao GC. |
| <i>Ferreira et al. (2017)</i> | Avaliar os efeitos do treinamento físico multimodal com TD nas funções cognitivas e na força muscular em idosos com DA. | O treinamento físico multimodal com TD melhorou as funções cognitivas frontais e atenção e força muscular nos MMII de idosos com DA do GT. O GC apresentou melhora na força muscular nos MMII, mais, não apresentou resposta significativa às variáveis cognitivas. |
| <i>Hernandez et al. (2010)</i> | Analisar os efeitos da AF regular, sistematizada e supervisionada sobre as funções cognitivas, equilíbrio e risco de quedas de idosos com DA. | A AF com TD influenciou positivamente na manutenção das funções cognitivas, agilidade e equilíbrio, sem aumento do risco de quedas em idosos com DA do GT. Quanto aos idosos com DA do GC, observou-se um declínio significativo em todas as variáveis. |
| <i>Nascimento et al. (2012)</i> | Analisar os efeitos de seis meses de intervenção de AF sistematizada com TD sobre os distúrbios neuropsiquiátricos e o desempenho nas AIVDs de idosas com DA. | O GT demonstrou uma redução significativa dos distúrbios neuropsiquiátricos contribuindo para atenuação do comprometimento no desempenho das AIVDs. Já o GC teve uma deterioração tanto no desempenho das AIVDs quanto na intensificação dos distúrbios neuropsiquiátricos. |
| <i>Pedroso et al. (2018)</i> | Verificar os efeitos do treinamento de tarefas funcionais na função cognitiva, desempenho das AVDs e aptidão funcional em idosos com DA. | O treinamento de tarefas funcionais não tem efeito significativo nas funções cognitivas, nas AVDs e na aptidão funcional entre idosos com DA quando comparados aos demais grupos. |

Nota: DA = doença de Alzheimer; TD = tarefa dupla; MMII = músculos de membros inferiores; GT = grupo treinamento; GC = grupo controle; AF = atividade física; AIVDs = atividades instrumentais da vida diária; AVDs = atividades da vida diária.

Referências

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **Relatório sobre a Doença de Alzheimer no Mundo**. Alzheimer's Disease International. 2015.

ANDERSEN, C. K. *et al.* Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 2, n. 1, p. 2-52, 2004.

ANDRADE, L. P. *et al.* Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: A controlled trial. **The American Geriatrics Society**, v. 61, n. 11, p. 1919-1926, 2013.

CHODZKO-ZAJKO, W. J. *et al.* American College of Sports Medicine position stand: Exercise and physical activity for older adults. **Medicine e Science in Sports e Exercise**, v. 41, n. 7, p. 1510-1530, 2009.

COELHO, F. G. M. *et al.* Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: a controlled trial. **Geriatrics e Gerontology International**, v. 13, n. 1, p. 198-203, 2013.

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

COELHO, F. G. M. *et al.* Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 163-170, 2009.

COTMAN, C.W; BERCHTOLD, N. C; CHRISTIE, L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.

COTT, C. A. *et al.* The effects of a walking/ talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 81-87, 2002.

DU, Z. *et al.* Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1593-1603, 2018.

FERREIRA, B. N. *et al.* Dual task multimodal physical training in Alzheimer's disease: Effect on Cognitive Functions and Muscle Strength. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 5, n. 19, p. 575-584, 2017.

FRIEDMAN, R; TAPPEN, R. M. The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 7, p. 650-654, 1991.

HERNANDEZ, S. S. S. *et al.* Efeitos de um programa de atividade física nas funções cognitivas, equilíbrio e risco de quedas em idosos com demência de Alzheimer. **Revista**

Brasileira de Fisioterapia, São Carlos, v. 14, n. 1, p. 68 -74, 2010.

HERNANDEZ, S. S. *et al.* What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 23, n. 4, p. 659-668, 2015.

HERRERA, E. J; CARAMELLI, P; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 70-73, 1997.

LOBO, A. *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of populationbased cohorts. **Neurology**, v. 54, n. 11, p. S4-S9, 2000.

MORTON, N. A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. **Australian Physiotherapy**, v. 55, n. 2, p. 129-133, 2009.

NASCIMENTO, C. M. C. *et al.* Um ensaio clínico controlado sobre os efeitos do exercício sobre distúrbios neuropsiquiátricos e atividades instrumentais em mulheres com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 3, p. 197-204, 2012.

PEDROSO, R. V. *et al.* Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. **Dement neuropsychol**, v. 12, n. 1, p. 2834, 2018.

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

SEOW, D; GAUTHIER, S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. 10, p. 620-629, 2007.

SHIN, IL-S. *et al.* Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer Disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 469-475, 2005.

SUZUKI T. *et al.* A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. **PLoS One**, v. 8, n. 4, e61483, 2013.

VERHAGEN, A. P. *et al.* The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 51, n. 12, p. 1235-1241, 1998.

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

WICHMANN, F. M, A, *et al.* Grupos de convivência como suporte ao idoso na melhoria da saúde. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 4, p. 821-832, 2013.

YAARI, R; BLOOM, J. C. Alzheimer's Disease. **Seminars in neurology**, v. 27, p. 324, 2007.

2.2 ARTIGO 2

Idosos com doença de Alzheimer fisicamente ativos tem maior desempenho cognitivo, independente de alterações nas concentrações plasmáticas do BDNF

Resumo

O Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) vem sendo investigado pois está associado a melhor desempenho cognitivo em humanos, e há ausência de estudos que verificam a relação das concentrações plasmáticas de BDNF e cognição em idosos com doença de Alzheimer (DA) com diferentes níveis de atividade física (NAF). Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar as concentrações plasmáticas de BDNF e desempenho cognitivo de idosos com DA. Participaram do estudo 61 idosos com diagnóstico de DA nos estágios leve e moderado. O recrutamento ocorreu no projeto de extensão *MoviMente* – programa de exercício físico para idosos com DA da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Após as perdas, o estudo encerrou-se com uma amostra de 34 idosos. Os idosos foram separados em dois grupos: 16 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA insuficientemente ativos (G2). Foram aplicados testes cognitivos para verificar o desempenho cognitivo, questionário para verificar o NAF e coleta sanguínea para análise das concentrações plasmáticas de BDNF. Utilizou-se o teste de ShapiroWilk para verificar a distribuição dos dados e ANOVA *One-way* para comparação das variáveis entre os grupos. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas dos dados foram realizadas no programa SPSS 17.0. Idosos com DA fisicamente ativos apresentaram melhor desempenho cognitivo observado pelo Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer e menos sintomatologia depressiva quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos. Não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de BDNF entre os grupos. Contudo, o pior desempenho cognitivo do grupo de idosos insuficientemente ativos pode ser influenciado pela escolaridade e pelos sintomas depressivos.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Nível de Atividade Física; Cognição; BDNF.

Elderly with physically active Alzheimer's disease has higher cognitive performance, regardless of changes in plasma BDNF concentrations

Abstract

The Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has been investigated as it is associated with better cognitive performance in humans, and there is an absence of studies that verify the relationship between plasma BDNF concentrations and cognition in elderly people with Alzheimer's disease (AD) with different levels of physical activity (PAL). Thus, the aim of the present study was to compare plasma BDNF concentrations and cognitive performance of elderly people with AD. 61 elderly people diagnosed with AD in the mild and moderate stages participated in the study. The recruitment took place in the *MoviMente* extension project - physical exercise program for elderly with AD at the Federal University of Triângulo Mineiro. After the losses, the study ended with a sample of 34 elderly people. The elderly were separated into two groups: 16 elderly with physically active AD (G1) and 18 elderly with insufficiently active AD (G2). Cognitive tests were applied to verify cognitive performance, questionnaire to verify PAL and blood collection for analysis of plasma BDNF concentrations. The ShapiroWilk test was used to verify the distribution of data and ANOVA *One-way* to compare variables between groups. For all analyzes, a significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted. Statistical analyzes of the data were performed using the SPSS 17.0 program. Elderly with physically active AD showed better cognitive performance observed by the Pfeffer Functional Activity Questionnaire and less depressive symptoms when compared to elderly with insufficiently active AD. No significant differences were found in plasma BDNF concentrations between groups. However, the worst cognitive performance of the group of insufficiently active elderly people can be influenced by education and depressive symptoms.

Keywords: Alzheimer's disease; Physical activity level; Cognition; BDNF.

Introdução

Para ser considerado fisicamente ativo, recomenda-se que idosos pratiquem atividade física (AF) de intensidade moderada e/ou vigorosa. Em contrapartida, insuficientemente ativo é a condição que o indivíduo não atingi as recomendações de promoção da saúde (OMS, 2018). Nessa perspectiva, pesquisas mostram que indivíduos que praticam AF sistematizada e regular,

têm menor risco de declínio cognitivo quando comparados a indivíduos sedentários (CASPERSEN *et al.*, 1985; SCHUIT *et al.*, 2001).

Especificamente na doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo declínio cognitivo da memória, bem como perda das funções motoras e de comportamento (ADEAR, 2011; ANDERSEN *et al.*, 2004; LOBO *et al.*, 2000; SHIN *et al.*, 2005), os idosos podem apresentar menor nível de atividade física (NAF) quando comparados com idosos sem demência (CHRISTOFOLETT *et al.*, 2006; LIMA *et al.*, 2010; PEDROSO *et al.*, 2018). Por outro lado, o aumento do NAF é um fator chave para a redução dos sintomas característicos da DA, como: melhor desempenho nos domínios cognitivos, nas capacidades físicas e no comportamento (COELHO *et al.*, 2009; HERNANDEZ *et al.*, 2015, VITAL, *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, houve aumento em pesquisas sobre a relação de biomarcadores sanguíneos com a DA, pois, a longo prazo, podem refletir ou modular a atividade do processo patogênico da DA (JACK *et al.*, 2011). Dentre estes biomarcadores destaca-se o *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), principalmente por sua ação na neuroplasticidade e neurogênese (MATTSON *et al.*, 2004; NEEPER *et al.*, 1995). O BDNF encontra-se reduzido em idosos com DA (LASKE *et al.*, 2006), esse declínio parece estar associado com a atrofia do hipocampo (área relacionada a memória) e comprometimento das funções cognitivas (EGAN *et al.*, 2003; NOVKOVIC; MITTMANN; MANAHAN-VAUGHAN, 2015; PRAKASH *et al.*, 2015). Em contrapartida, o BDNF é associado ao aumento do desempenho cognitivo em humanos que praticam exercício físico (EF) (COELHO *et al.*, 2013; KNAEPEN *et al.*, 2010).

Dessa forma, o NAF pode ser importante fator para proteção contra a redução da cognição em idosos com DA, principalmente por alterar as concentrações plasmáticas de BDNF. Em virtude dos fatos mencionados, o presente estudo teve como objetivo comparar as concentrações plasmáticas de BDNF e desempenho cognitivo entre idosos com DA fisicamente ativos e idosos com DA insuficientemente ativos.

Métodos

Caracterização do estudo e cuidados éticos

Este estudo de delineamento transversal e descritivo foi desenvolvido na cidade de Uberaba, Minas Gerais. O projeto foi submetido e aceito pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) pelo número de protocolo: 1.040.482 (ANEXO B).

Participantes

De um total de 61 idosos avaliados com diagnóstico de DA, 34 participaram do presente estudo e foram divididos em dois grupos: 16 idosos com DA no grupo fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA no grupo insuficientemente ativos (G2). O recrutamento da amostra ocorreu através do banco de dados existente do projeto de extensão *MovimMente* – programa de EF para idosos com DA, vinculado ao Departamento de Esporte da UFTM. O projeto *Movimene* tem como objetivo oferecer a prática regular de AF para idosos com DA. Aqueles que concordaram e aceitaram em participar do estudo, foi solicitado a assinatura do Termo de Consentimento Livre (TCLE) e esclarecido (ANEXO A) e posteriormente agendada a bateria de avaliações e coleta de sangue, realizadas em dias opostas.

Para quantificar o NAF dos idosos com DA, adotou o ponto de corte através da estatística mediana, aplicada ao questionário *Baecke Modificado para Idosos* (VOORRIPS *et al.*, 1991 – ANEXO G). O ponto de corte foi estabelecido no valor de 3 pontos, onde idosos que apresentavam pontuação acima desse valor eram considerados fisicamente ativos e abaixo insuficientemente ativos.

Os sujeitos precisavam apresentar os seguintes critérios de elegibilidade: a) diagnóstico clínico de DA com idade acima de 65 anos, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV TR (APA, 2000); b) ser classificados entre os estágios leve ou moderado da doença de acordo com o *Escore de Avaliação Clínica de Demência* (MORRIS, 1993 – ANEXO C) e c) ter um cuidador ou familiar responsável para assinar o TCLE. Foram excluídos idosos que: a) não responderam a todas as avaliações e b) que não participaram da coleta de sangue.

Instrumentos

A bateria de avaliação iniciou-se com a anamnese. Essa primeira parte ocorreu com o idoso e cuidador ao mesmo tempo. As perguntas foram direcionadas ao idoso e complementadas pelo cuidador quando necessário. Questões referentes ao caso clínico da doença (tempo de diagnóstico da doença) foram respondidas pelo cuidador separadamente. Após esse momento, pediu-se para o cuidador ir para outra sala de avaliação. Assim, deu-se início a avaliação dos testes cognitivos com os idosos e o cuidador respondeu aos demais instrumentos, correspondentes as variáveis: NAF, atividades instrumentais da vida diária e estágio da demência do idoso com DA.

As avaliações ocorrem em ambiente tranquilo e silencioso e pelos mesmos profissionais com experiência na área.

Anamnese do paciente: Dados pessoais, idade, gênero, escolaridade, comorbidades, medicamentos em uso e tempo de diagnóstico da DA.

Score de Avaliação Clínica de Demência (CDR): Instrumento utilizado para classificar a gravidade da demência. Avalia a cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade do idoso para realizar adequadamente as atividades de vida diária. Esse instrumento divide-se em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. Cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (demência questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). A memória é considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias são secundárias. A classificação final da escala é obtida pela análise dessas classificações por categorias, seguindo-se um conjunto de regras elaboradas e validadas por Morris (1993) e as normas estabelecidas pela validação da versão em português por Montañó e Ramos (2005).

Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI): Instrumento desenvolvido para quantificar o NAF do idoso por meio de três domínios (trabalhos domésticos, atividades esportivas, atividades do tempo livre). O teste, composto por 10 questões, inclui perguntas, respondidas pelo cuidador, como frequência em que o idoso realiza as atividades básicas e instrumentais. Além disso, o QBMI verifica a utilização do tempo livre e a realização de práticas de AF. Esse questionário é respondido referente aos últimos doze meses (VOORRIPS *et al.*, 1991).

Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (PFEFFER): Instrumento que avalia as atividades instrumentais da vida diária (AIVDs) dos idosos e complementa a avaliação do estado cognitivo do idoso com informações obtidas pelo familiar ou cuidador. Contém 10 itens com escores variando de 0 a 3, aumentando de acordo com a gravidade. A pontuação máxima deste instrumento é de 30 pontos. Considera-se que os indivíduos que pontuam mais de 5 apresentam comprometimento nas AIVDs (PFEFFER, 1975; PFEFFER *et al.*, 1982) (ANEXO I).

Mini Exame do Estado Mental (MEEM): Instrumento composto por questões agrupadas em sete categorias, cada qual planejada com o objetivo de avaliar o perfil cognitivo global e funções cognitivas específicas. São elas: orientação para tempo, orientação para local,

registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade visuoespacial. O escore do MEEM varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores mais baixos apontam para possível déficit cognitivo (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Como o MEEM sofre influência da escolaridade, valores de referência foram propostos com objetivo de distinguir sujeitos com possíveis déficits cognitivos. Brucki *et al.* (2003) analisaram uma amostra brasileira e sugeriram os seguintes valores: a) para analfabetos 20 pontos, b) de 1 a 4 anos de escolaridade 25 pontos, c) de 5 a 8 anos 26,5 pontos, d) de 9 a 11 anos 28 pontos e e) para escolaridade superior a 11 anos 29 pontos (ANEXO D).

Teste do Desenho do Relógio (TDR): Este teste compreende a tarefa de desenhar um relógio com a inserção de ponteiros marcando determinada hora (exemplo 2h45), e destina-se a aferir funções executivas (planejamento, pensamento abstrato, sequência lógica e monitoramento do processamento executivo). O TDR foi traduzido, adaptado e validado no Brasil por Atalaia e Lourenço (2008). O escore do TDR varia de 0 a 10 pontos, sendo que valores mais baixos apontam um pior desempenho das funções cognitivas (SUNDERLAND *et al.*, 1989) (ANEXO H).

Bateria de Avaliação Frontal (BAF): Esta bateria é específica para avaliar funções executivas. A bateria é composta de 6 subtestes: “Similaridades” (raciocínio abstrato), “Fluência Lexical” (flexibilidade mental), “Série Motora” (programação), “Instruções Conflitantes” (Sensibilidade à Interferência), “Vai – não vai” (controle inibitório) e “Comportamento de Preensão” (reflexo primitivo). Ela varia em uma escala de 0 a 18 pontos, e escores elevados significam melhor desempenho em funções cognitivas frontais. A BAF encontra-se em estágio inicial de validação no Brasil, no entanto, a versão brasileira da BAF foi bem compreendida por idosos cognitivamente saudáveis e pode ser considerada um instrumento viável para breve avaliação das funções executivas (BEATO *et al.*, 2007; DUBOIS *et al.*, 2000) (ANEXO E).

Fluência Verbal Semântica (FVS): Este instrumento é caracterizado pela capacidade de nomeação pelo sujeito do maior número possível de animais durante um minuto. Este teste avalia memória semântica, linguagem e funções executivas. O ponto de corte é por nível de escolaridade. Para a) analfabetos 9 animais, b) de 1 a 7 anos de escolaridade 12 animais e, c) maior que 8 anos de escolaridade 13 animais (LEZAK, 1995). Este estudo utilizou o TFVS de categoria de animais, validado por Brucki *et al.* (1997) (ANEXO H).

Escala de Depressão Geriátrica (GDS): Este instrumento é utilizado para a detecção de sintomas depressivos em pessoas idosas. Oferece medidas válidas e confiáveis para a avaliação de sintomas depressivos. É uma escala com 30 perguntas negativas/afirmativas, em

que, o resultado de 10 ou mais pontos sugere a presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes (YESAVAGE *et al.*, 1983) (ANEXO F).

Após realização dessa etapa, foi coletado peso e altura dos idosos para caracterização.

Coleta de Sangue

As amostras de sangue foram coletadas pela punção periférica da veia cubital dos voluntários em jejum noturno de 12 horas, por um profissional de biomedicina habilitado e experiente, em ambiente esterilizado e próprio para coleta de sangue. Aproximadamente 4ml de sangue foi coletado com tubos contendo anticoagulante EDTA. O sangue foi centrifugado por 20 minutos com rotação de 3.000 rpm e temperatura de 8°C para separação do plasma. O sobrenadante foi pipetado em tubos de polipireno e armazenado a temperatura de -80°C para posterior análise das concentrações plasmáticas de BDNF. A dosagem do BDNF foi realizada pelo método de imunoenensaio enzimático (ELISA) e kit comercial (BD®, Califórnia, EUA) em parceria com um biomédico do Laboratório de Imunologia da UFTM. A fim de padronizar os procedimentos para coleta, os participantes foram orientados a não consumir bebidas alcoólicas 72 horas antes da coleta. Foi fornecida alimentação para aos voluntários após a coleta de sangue.

Tabulação dos dados e análise estatística

A distribuição dos dados foi determinada utilizando o teste de *ShapiroWilk*. Após a análise dos resultados encontrados, utilizou-se o *z-score* para as variáveis que rejeitaram a hipótese de distribuição normal, que foi o TDR e todos os sub escores da BAF: similaridades, fluência lexical, série motora, instruções conflitantes e vai – não vai. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. ANOVA *One-way* foi utilizada para comparação das variáveis entre os grupos: idosos com DA fisicamente ativos e idosos com DA insuficientemente ativos. E ainda, foi realizado a mediana para encontrar a pontuação para o NAF e realizada análise univariada de variância para as funções cognitivas do instrumento PFEFFER. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas dos dados foram realizadas no programa SPSS 17.0.

Resultados

Participaram desse estudo 61 idosos diagnosticados com DA. Porém, no decorrer da pesquisa, 27 idosos não se interessaram ou desistiram. Dessas exclusões 3 apresentaram outras

condições patológicas, 10 se encontravam no estágio avançado, 12 idosos não se interessaram e 2 apresentaram outras condições neuropsiquiátricas.

Assim, 34 idosos foram selecionados para o estudo, distribuídos em dois grupos: 16 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA insuficientemente ativos (G2). A figura 1 apresenta o recrutamento da amostra, bem como os motivos para não inclusão dos participantes.

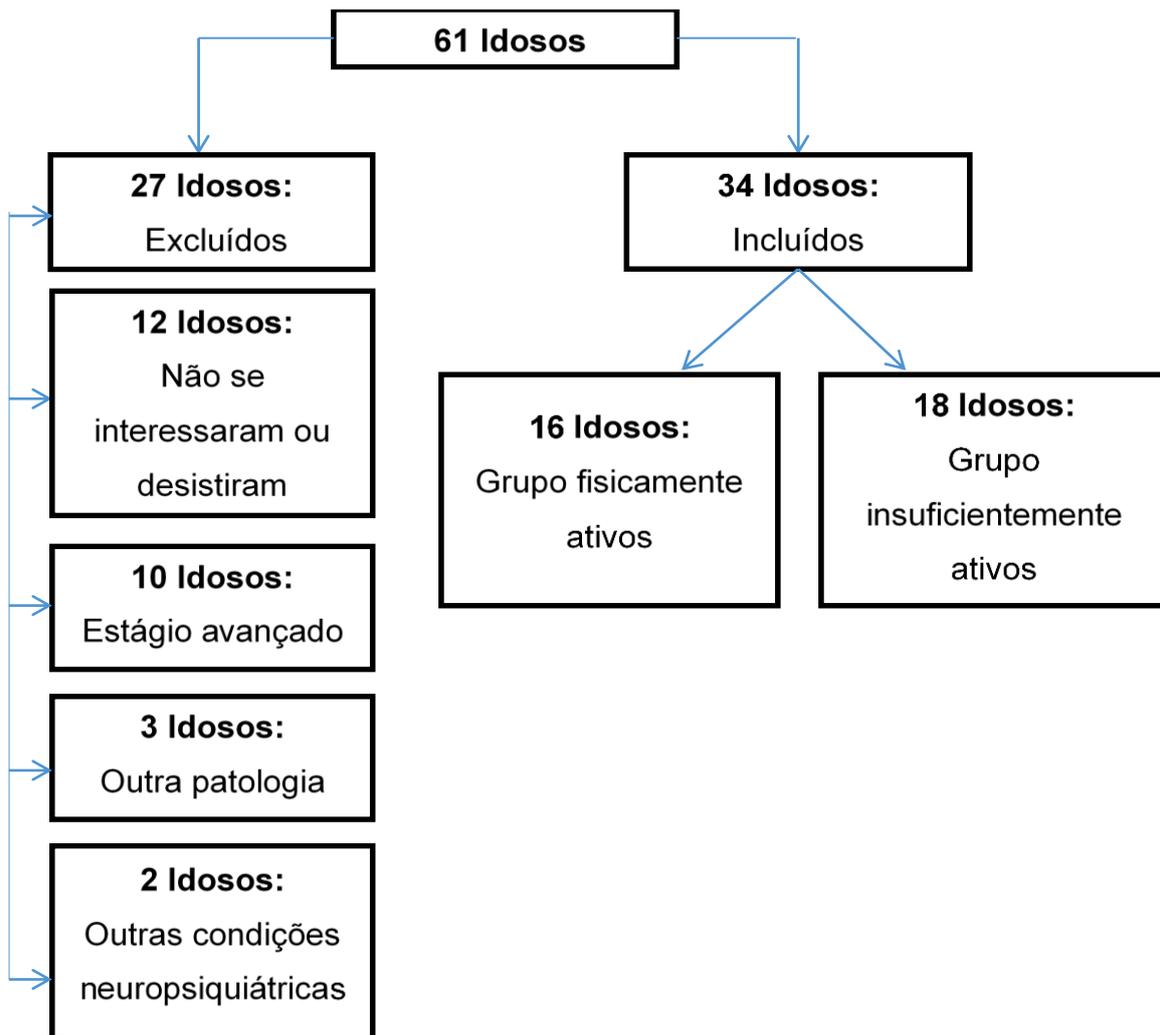


Figura 1: Esquema ilustrativo para o recrutamento da amostra.

Na tabela 1 estão dispostos os valores em média e desvio padrão para as variáveis de caracterização do momento baseline: idade, escolaridade, massa corporal, altura, tempo de diagnóstico e sintomas depressivos (GDS). Observa-se que pela análise estatística, que os grupos são similares em relação a massa corporal e altura. No entanto, se diferem em relação a idade ($p = 0,05$; $F = 4,14$), escolaridade ($p = 0,04$; $F = 4,35$), tempo da doença ($p = 0,02$; $F = 5,27$) e sintomas depressivos ($p = 0,02$; $F = 5,46$).

Tabela 1. Valores das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, massa corporal, altura, tempo de diagnóstico e GDS do grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2), expressos em média e desvio padrão.

| Variáveis | Grupo 1 | Grupo 2 | F | P |
|-------------------------------------|-------------|-------------|------|--------------|
| | (n=16) | (n=18) | | |
| | Média±DP | Média±DP | | |
| Idade (anos) | 73,87±7,54 | 78,55±5,83 | 4,14 | 0,05* |
| Escolaridade (anos) | 9,93±5,35 | 6,38±4,55 | 4,35 | 0,04* |
| Massa corporal (kg) | 65,28±8,64 | 60,01±7,75 | 3,51 | 0,07 |
| Altura (cm) | 1,57±0,09 | 1,52±0,07 | 3,37 | 0,07 |
| Tempo de diagnóstico (meses) | 42,50±28,93 | 23,77±17,89 | 5,27 | 0,02* |
| GDS (pontos) | 5,06±3,21 | 7,44±2,72 | 5,46 | 0,02* |

Nota: GDS = Escala de Depressão Geriátrica; * p<0,05 = diferença significativa entre os grupos.

A distribuição dos idosos com DA de acordo com o estágio da doença entre o grupo fisicamente ativos e o grupo insuficientemente ativos está expresso na tabela 2. Pode-se observar uma similaridade entre os grupos.

Tabela 2. Distribuição dos idosos com DA de acordo com o instrumento de avaliação CDR para o grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e o grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2).

| Variáveis | Grupo 1 | Grupo 2 |
|-----------------------------|---------|---------|
| | (n=16) | (n=18) |
| CDR estágio leve | 13 | 13 |
| CDR estágio moderado | 3 | 5 |

Nota: CDR = Escore de Avaliação Clínica de Demência.

Com relação às variáveis cognitivas, foi encontrado diferença significativa entre os grupos no instrumento PFEFFER (p = 0,02; F = 5,28). Esse instrumento complementa a avaliação do estado cognitivo dos idosos, ou seja, idosos com DA fisicamente ativos, quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos, apresentaram melhor desempenho cognitivo na realização das AIVDs. Os dados estão expostos na tabela 3.

Tabela 3. Desempenho cognitivo do grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e do grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2), expressos em média e desvio padrão.

| Variáveis | Grupo 1 | Grupo 2 | F | P |
|-------------------------|------------|------------|------|--------------|
| | (n=16) | (n=18) | | |
| | Média±DP | Média±DP | | |
| MEEM (pontos) | 20,56±6,83 | 17,77±4,23 | 2,09 | 0,15 |
| TDR (pontos) | 5,31±3,55 | 3,72±2,82 | 2,10 | 0,15 |
| FVS (pontos) | 8,06±4,63 | 6,27±3,37 | 1,67 | 0,20 |
| PFEFFER (pontos) | 10,81±8,36 | 17,05±7,47 | 5,28 | 0,02* |
| BAF (pontos) | 10,68±4,58 | 8,72±3,17 | 2,15 | 0,15 |

Nota: MEEM = Mini Exame do Estado Mental; TDR = Teste do Desenho do Relógio; FVS = Teste Fluência Verbal Semântica; PFEFFER = Questionário de Atividades Instrumentais de Vida Diária; BAF = Bateria de Avaliação Frontal.

Para uma melhor análise dos dados, os resultados da BAF foram considerados segundo seu escore global e por domínios específicos. Porém, não foi encontrado diferenças significativas entre os grupos, como mostra a tabela 4.

Tabela 4. Valores expressos em média e desvio padrão dos domínios específicos da BAF entre o grupo de idosos com DA fisicamente ativos (G1) e grupo de idosos com DA insuficientemente ativos (G2).

| Variáveis | Grupo 1 | Grupo 2 | F | P |
|--|-----------|-----------|------|------|
| | (n=16) | (n=18) | | |
| | Média±DP | Média±DP | | |
| Similaridade (Conceituação) | 1,81±1,22 | 1,83±1,09 | 0,00 | 0,95 |
| Fluência lexical (Flexibilidade mental) | 1,75±1,29 | 1,72±0,95 | 0,00 | 0,94 |
| Série Motora (Programação) | 1,43±1,26 | 0,88±0,83 | 2,28 | 0,14 |
| Instruções conflitantes (Sensibilidade a interferência) | 1,75±1,34 | 0,94±1,05 | 3,82 | 0,05 |
| Vai não vai (Controle inibitório) | 0,93±1,18 | 0,61±0,77 | 0,92 | 0,34 |

O desempenho cognitivo avaliado pela PFEFFER nos idosos com DA foram independentes da idade e do tempo de diagnóstico, conforme apontado pela análise univariada de variância. Entretanto, o desempenho na PFEFFER foi dependente da escolaridade e dos sintomas depressivos. Desta forma, o pior desempenho cognitivo dos idosos com DA insuficientemente ativos pode ser devido não apenas ao baixo NAF, como também, a escolaridade e aos sintomas depressivos. Observa-se os dados na tabela 5.

Tabela 5. Análise univariada de variância para as funções cognitivas (PFEFFER) e possíveis fatores intervenientes nos idosos com DA.

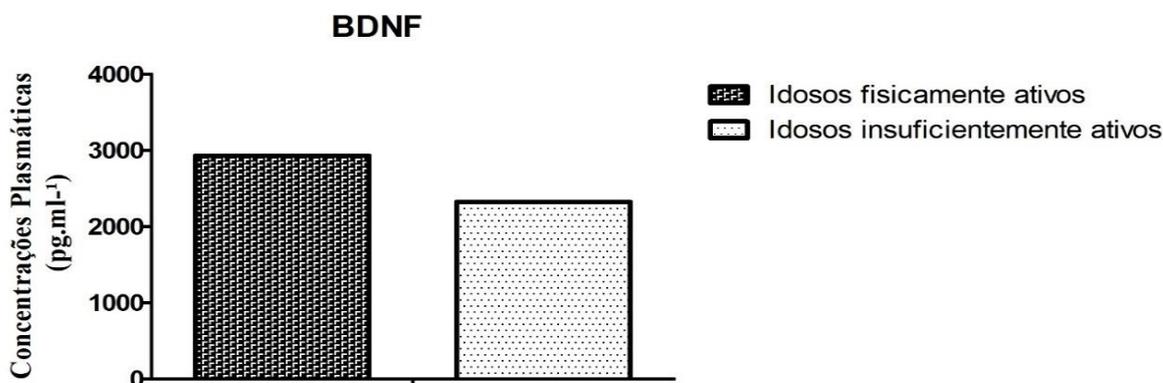
| Variáveis | F | P |
|-------------------------------|------|--------------|
| Idade (anos) | 2,62 | 0,08 |
| Escolaridade (anos) | 3,34 | 0,04* |
| Tempo de Diagnóstico (meses) | 2,64 | 0,08 |
| Sintomas Depressivos (pontos) | 4,54 | 0,01* |

Nota: * $p < 0,05$ = diferença significativa.

Em relação as análises de correlação, não foi encontrada correlação significativa entre as concentrações plasmáticas de BDNF e as funções cognitivas.

O gráfico 1 refere-se aos valores das concentrações plasmáticas de BDNF. Não houve diferença estatística significativa ($p = 0,36$; $F = 0,84$) entre idosos com DA fisicamente ativos (G1) e idosos com DA insuficientemente ativos (G2).

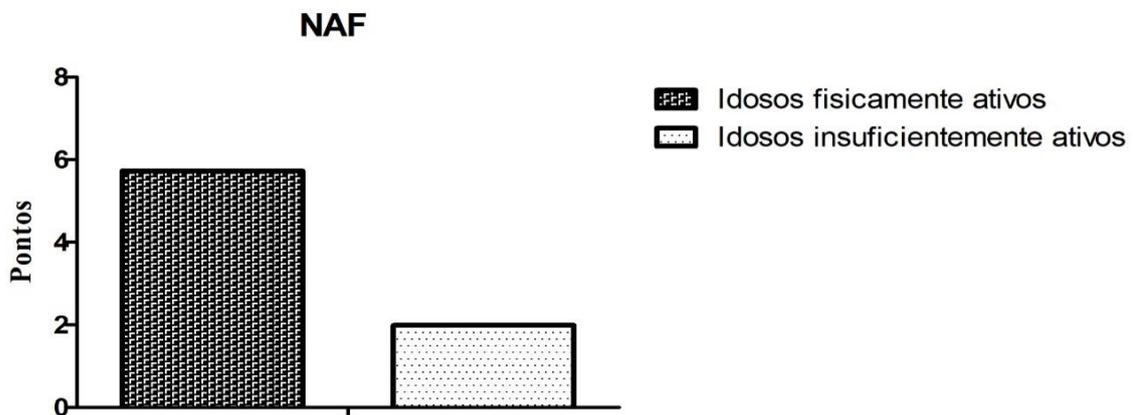
Gráfico 1. Comparação das concentrações plasmáticas de BDNF dos 15 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 15 idosos com DA insuficientemente ativos (G2).



Nota: BDNF = Fator neutrófico derivado do cérebro.

Observa-se no gráfico 2, que como esperado, o teste estatístico ANOVA *One-way* apontou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,00$; $F = 61,30$) para o NAF, ou seja, idosos com DA fisicamente ativos (G1) tem maior NAF quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos (G2).

Gráfico 2. Comparação do NAF dos 16 idosos com DA fisicamente ativos (G1) e 18 idosos com DA insuficientemente ativos (G2).



Nota: NAF = Nível de atividade física.

Discussão

O objetivo principal do estudo foi comparar as concentrações plasmáticas de BDNF e desempenho cognitivo de idosos com DA fisicamente ativos e idosos com DA insuficientemente ativos. Nosso principal resultado é o maior desempenho cognitivo em idosos com DA independente de alterações nas concentrações plasmáticas do BDNF. Nos últimos anos tem aumentado o interesse em estudar as alterações das concentrações plasmáticas de BDNF e suas implicações na DA, principalmente porque esse fator neurotrófico é capaz de aumentar a funcionalidade e sobrevivência neuronal, algo imprescindível para a redução dos impactos cognitivos e motores causados pela DA (LINDHOLM *et al.*, 1996).

O BDNF é uma proteína produzida principalmente pelas células da glia e pelos núcleos neuronais (SHIMIZU *et al.*, 2003). Exerce função fundamental na neuroplasticidade, promovendo sinaptogênese, neurogênese e a sobrevivência de vários neurônios do sistema nervoso central (LINDHOLM *et al.*, 1996; MATTSON *et al.*, 2004). Dessa forma, o BDNF pode exibir papel importante na proteção do cérebro contra o declínio cognitivo (ANTUNES *et al.*, 2006; COTMAN; BERCHTOLD, 2002). Algumas pesquisas têm demonstrado que as concentrações plasmáticas de BDNF encontram-se reduzidas na DA, alteração essa que pode

ser primordial para o declínio cognitivo encontrado na doença (COELHO *et al.*, 2014; FUMAGALLI; RACAGNI; RIVA, 2006).

Interessantemente, nosso estudo não encontrou maiores concentrações de BDNF em idosos com DA fisicamente ativos comparado com inativos fisicamente. Contrariando nossos dados, as concentrações plasmáticas de BDNF em idosos com DA foi associada positivamente com o NAF e aptidão cardiorrespiratória (COELHO *et al.*, 2014). Por outro lado, o treinamento físico é capaz de reduzir as concentrações plasmáticas de BDNF (FIGUEIREDO *et al.*, 2019). Uma das explicações da redução se deve aos benefícios cardio-metabólicos da prática de EF crônico, no qual favorece a captação de BDNF e reduz a necessidade de maior liberação dessa neurotrofina (BABAEI *et al.*, 2014; NUMAKAWA *et al.*, 2009). Esse mecanismo pode ter sido crucial para os achados do presente estudo, principalmente porque o maior NAF também estimula adaptações cardio-metabólicas.

Em relação as variáveis cognitivas, foi encontrado menor pontuação no instrumento PFEFFER em idosos com DA fisicamente ativos, quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos, o que significa melhor desempenho nas AIVDs indicando melhor cognição. Esse instrumento complementa as avaliações do estado cognitivo do idoso. Embora não tenha sido encontrado diferenças significativas nos demais testes cognitivos, observa-se pelos valores médios um melhor desempenho cognitivo dos idosos com DA fisicamente ativos.

O estudo de Nascimento *et al.* (2012) analisou os efeitos de seis meses de intervenção de um programa de AF sobre os distúrbios neuropsiquiátricos e o desempenho nas AIVDs de idosas com DA. O grupo que realizava AF demonstrou uma atenuação da intensificação dos distúrbios neuropsiquiátricos e melhor desempenho nas AIVDs. Dessa forma, com o aumento do NAF através da prática regular de AF, o desempenho cognitivo de idosos com DA fisicamente ativos parecem ser melhores.

Outros resultados encontrados no presente estudo foram para a sintomatologia depressiva, no qual, idosos com DA fisicamente ativos tiveram menor pontuação na GDS apresentando menor sintomatologia depressiva quando comparados aos idosos com DA insuficientemente ativos. Rolland *et al.* (2007) empregaram um programa com atividades multifuncionais, com protocolo de treinamento de força, equilíbrio, flexibilidade e a caminhada, duas vezes por semana, com 12 meses de duração em idosos com DA institucionalizados. Esses autores verificaram atenuação dos sintomas depressivos nos idosos que participaram do programa de exercícios multifuncionais. Desta forma, aumentar o NAF por meio de um programa de EF torna-se essencial para reduzir a sintomatologia depressiva em idosos com DA.

Então, AF regular e em grupo deve ser vista como oportunidade não farmacológica de tratamento contra a depressão em idosos com DA, pois é de baixo custo e melhora a funcionalidade cognitiva. Vale ressaltar que acima de dez pontos no instrumento GDS o mesmo indica presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes para o quadro de depressão (YESAVAGE *et al.*, 1983), porém, esses dados não foram encontrados nos resultados do presente estudo, mas, indica necessidades de ações para não evolução do quadro.

Por fim, foi encontrado que idosos com DA fisicamente ativos apresentaram um maior nível de escolaridade, são mais novos e tem um maior tempo de diagnóstico da doença, quando comparados aos idosos com DA insuficientemente ativos. E a análise estatística demonstrou que a escolaridade e os sintomas depressivos podem influenciar o resultado encontrado no desempenho cognitivo. Já está bem estabelecido na literatura que os sintomas depressivos e o nível de escolaridade contribuem para um pior desempenho cognitivo, além de influenciar a avaliação cognitiva. Um resultado interessante foi que os idosos fisicamente ativos apresentaram um maior tempo de diagnóstico da doença, nesse sentido a AF parece ser um fator de proteção para desacelerar a progressão da doença, já que os mesmos apresentaram um melhor desempenho cognitivo.

Conclusão

De acordo com os resultados deste estudo, pode-se concluir que os idosos com DA fisicamente ativos tiveram maior desempenho cognitivo independente de alterações nas concentrações plasmáticas de BDNF quando comparados a idosos com DA insuficientemente ativos, bem como, menor sintomatologia depressiva.

Contudo, o pior desempenho cognitivo do grupo de idosos insuficientemente ativos pode ser influenciado pela escolaridade e pelos sintomas depressivos.

Referências

ALZHEIMER'S DISEASE EDUCATION AND REFERRAL CENTER (ADEAR).
Alzheimer's disease: fact sheet. **National Institute on Aging National Institutes of Health U.S.** Department of Health and Human Services, NIH...Turning Discovery Into Health®, n. 11, p. 6437, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *et al.* **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais:** texto revisado (DSM-IV-TR). Artmed, 2000.

ANDERSEN, C. K. *et al.* Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 2, n. 1, p. 2-52, 2004.

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

ANTUNES, H. K. M. *et al.* Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 2, p. 108-114, 2006.

BABAEI, P. *et al.* Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. **Neuroscience Letters**, v. 566, p. 304-308, 2014.

BEATO, R. G. *et al.* Brazilian version of the frontal assessment battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dementi e Neuropsychol**, v. 1 p. 59-65, 2007.

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

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

CASPERSEN, C. J; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health - related research. **Public Health Reports**, v. 31, p. 100-126, 1985.

CHRISTOFOLETTI, G. *et al.* Risco de quedas em idosos com doença de Parkinson e demência de Alzheimer: um estudo transversal. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 4, p. 429-436, 2006.

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

COELHO, F. G. M. *et al.* Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 163-170, 2009.

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

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

DUBOIS, B. *et al.* The BAF: A frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621-1626, 2000.

EGAN, M. F. *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v. 112, n. 2, p. 257–269, 2003.

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

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

FIGUEIREDO, C. *et al.* Influence of acute and chronic high-intensity intermittent aerobic plus strength exercise on BDNF, lipid and autonomic parameters. **Journal of sports science e medicine**, v. 18, n. 2, p. 359, 2019.

HERNANDEZ, S. S. *et al.* What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 23, n. 4, p. 659-668, 2015.

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

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

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

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

LIMA, R. A. *et al.* Nível de atividade física em idosos com doença de Alzheimer usando o IPAQ e pedômetros. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 15, n. 3, p. 180-185, 2010.

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

LOBO, A. *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of populationbased cohorts. **Neurology**, v. 54, n. 11, p. S4-S9, 2000.

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

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

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

NASCIMENTO, C. M. C. *et al.* Um ensaio clínico controlado sobre os efeitos do exercício sobre distúrbios neuropsiquiátricos e atividades instrumentais em mulheres com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 16, n. 3, p. 197-204, 2012.

NEEPER, S. A. *et al.* Exercise and brain neurotrophins. **Nature**, v. 373, p. 109, 1995.
NOVKOVIC, T; MITTMANN, T; MANAHAN-VAUGHAN, D. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. **Hippocampus**, v. 25, n. 1, p. 1-15, 2015.

NUMAKAWA, T. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC- γ signaling for glutamate release via a glutamate transporter. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n.2, p. 647-652, 2009.

PEDROSO, R. V. *et al.* Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. **Dement neuropsychol**, v. 12, n. 1, p. 2834, 2018.

PFEFFER, E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. **Jornal of the American Geriatrics Society**, v. 23, p. 433-4, 1975.

PFEFFER, R. I. *et al.* Measurements of functional activities in older adults in the community. **Journal of Gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.

PRAKASH, R. S. *et al.* Physical activity and cognitive vitality. **Annual review of psychology**, v. 66, p. 769-797, 2015.

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

SCHUIT, A. J. *et al.* Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. **Medicine an Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 5, p. 772-777, 2001

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

SHIN, IL-S. *et al.* Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer Disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 469-475, 2005.

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

VITAL, T. M. *et al.* Atividade física sistematizada e sintomas de depressão na demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Jornal brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 1, p. 58-64, 2010.

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

YESAVAGE, J. A. *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, p. 3749, 1983.

World Health organization (OMS): **Physical Activity and Older Adults**. Disponível em: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/en/. Acesso em: 7 dez. 2018.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dessa dissertação permitiram identificar os efeitos dos protocolos de EFM na DA, bem como a relação do BDNF com a cognição em idosos com DA fisicamente ativos e idosos com DA insuficientemente ativos. No primeiro artigo de revisão sistemática foi possível identificar poucos estudos, e dentre a análise metodológica dos artigos selecionados, foi possível verificar a falta de controle dos métodos em todos os artigos encontrados. Em contrapartida, em relação aos efeitos do EFM na DA, conclui-se que os protocolos de EFM quando realizados com tarefa cognitiva parece ser mais eficaz para a funcionalidade e comportamento quando comparados aos estudos que realizou apenas tarefa simples.

No segundo artigo, idosos com DA fisicamente ativos apresentaram concentrações plasmáticas de BDNF similares aos dos idosos com DA insuficientemente ativos, bem como tiveram um melhor desempenho cognitivo na PFEFFER e menos sintomas depressivos. Contudo, idosos com DA insuficientemente ativos tiveram um pior desempenho cognitivo o que indica ser influenciado pela escolaridade e pelos sintomas depressivos.

Espera-se que essa dissertação possa contribuir para o conhecimento da área relacionado ao EFM, NAF, cognição e biomarcador na DA, suprimindo lacunas na literatura e que possa favorecer ações de planejamento para implementação de programas de AF para idosos com DA. Pesquisas relacionadas a essa temática são necessárias, afim de melhorar o entendimento sobre o assunto e poder colocar em prática para a sociedade.

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S DISEASE EDUCATION AND REFERRAL CENTER (ADEAR). Alzheimer's disease: fact sheet. **National Institute on Aging National Institutes of Health U.S.** Department of Health and Human Services, NIH...Turning Discovery Into Health®, n. 11, p. 6437, 2011.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **Relatório Sobre a Doença de Alzheimer no Mundo.** Alzheimer's Disease International. 2014.
- ANDERSEN, C. K. *et al.* Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 2, n. 1, p. 2-52, 2004.
- ANDRADE, L. P. *et al.* Alterações motoras na doença de Alzheimer. In: COELHO, F. G. M; GOBBI, S; COSTA, J. L. R; GOBBI, L.T.B. **Exercício Físico no Envelhecimento Saudável e Patológico: da teoria à prática.** Curitiba (PR): Editora CRV, 2013, p. 201-213.
- ANDRADE, L. P. *et al.* Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: a controlled trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 11, p. 1919-26, 2013.
- ANTUNES, H. K. M. *et al.* Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 2, p. 108-114, 2006.
- AULD, D. S. *et al.* Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. **Progress Neurobiology**, Kindlington, v. 68, n. 3, p. 209-245, 2002.
- BRAAK, H; BRAAK, E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. **Acta Neuropathologica**, n. 92, p. 197-201, 1996.
- BUCHMAN, A. S. *et al.* Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. **Neurology**, Philadelphia, v. 71, n.7, p. 499-504, 2008.
- CASSILHAS, R. C. *et al.* Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, 309-317, 2012.
- CHRISTOFOLETTI, G. *et al.* Risco de quedas em idosos com doença de Parkinson e demência de Alzheimer: um estudo transversal. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 4, p. 429-436, 2006.
- CHRISTOFOLETTI, G. **Influência da dupla-tarefa no equilíbrio de pacientes com doença de Parkinson e demência do tipo Alzheimer** [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas, 2010.

COELHO, F. G. M. *et al.* Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 163-170, 2009.

COELHO, F. G. M. *et al.* Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: a controlled trial. **Geriatrics e Gerontology International**, v. 13, n. 1, p. 198-203, 2013.

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

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

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

DU, Z. *et al.* Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1593-1603, 2018.

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

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

FERREIRA, B. N. *et al.* Dual task multimodal physical training in Alzheimer's disease: effect on cognitive functions and muscle strength. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 5, n. 19, p. 575-584, 2017.

FERRI, C. P. *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-2117, 2005.

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

HEERNANDEZ, S. S. *et al.* What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 23, n. 4, p. 659-668, 2015.

HERRERA, E. J; CARAMELLI, P; NITRINI, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 70-73, 1997.

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

IMAMURA, T. *et al.* Fall-related injuries in dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 77-79, 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Sinótese do Senso Demográfico de 2010**. Rio de Janeiro, 2011.

JIAO, S. S. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 10, p. e907-e907, 2016.

KNAEPEN, K. *et al.* Neuroplasticity – Exercise - Induced Response of peripheral brain - derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. **Sports Medicine**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

KIRK-SANCHEZ, N. J; MCGOUGH, E. L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 51-62, 2014.

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

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

LIMA, R. A. *et al.* Nível de atividade física em idosos com doença de Alzheimer usando o IPAQ e pedômetros. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 15, n. 3, p. 180-185, 2010.

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

LOBO, A. *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of populationbased cohorts. **Neurology**, v. 54, n. 11, p. S4-S9, 2000.

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

NASCIMENTO, C. M. C. *et al.* Um ensaio clínico controlado sobre os efeitos do exercício sobre distúrbios neuropsiquiátricos e atividades instrumentais em mulheres com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 16, n. 3, p. 197-204, 2012.

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

NIGAM, S. M. *et al.* Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of app. **Journal of Neurochemistry**, v. 142, n. 2, p. 286-296, 2017.

PEDROSO, R. V. *et al.* Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. **Dementia and Neuropsychologia**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 28-34, 2018.

SAMPAIO, A. *et al.* Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. **Dementia**, v. 18, n. 2, p. 417-431, 2016.

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

SEOW, D; GAUTHIER, S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. 10, p. 620-629, 2007.

SHIN, IL-S. *et al.* Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 469-475, 2005.

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

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

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

VANZELLA, C. *et al.* Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factor and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. **Behavioural brain research**, v. 334, p. 78-85, 2017.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines**. World Health Organization, 2019.

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

ANEXOS

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título: EXERCÍCIO FÍSICO, BIOMARCADORES E FUNCIONALIDADE NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NA FRAGILIDADE

TERMO DE ESCLARECIMENTO

O(a) Sr(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo “Exercício físico, biomarcadores e funcionalidade na doença de Alzheimer e na fragilidade” por fazer parte da população que irá ser estudada. Nós queremos ajudar as pessoas que têm esses problemas, por isso nós estamos fazendo esse estudo. Nessa pesquisa nós queremos saber várias coisas desses dois problemas: 1. Quanto que tem de inflamação no sangue; 2. Quanto que tem de uma proteína no sangue (uma proteína que é fabricada pelo cérebro); 3. Como é que estão a memória, a atenção e o planejamento mental e 3. Como estão a força, o equilíbrio e flexibilidade. Para as pessoas com o problema de Alzheimer, nós queremos saber mais. Nós queremos ver se o exercício físico ajuda a melhorar essas coisas. E para os idosos com fragilidade queremos saber se as alterações sanguíneas seriam um indicador de probabilidade para a evolução para a DA. Conhecendo tudo isso, pode ser possível ajudar mais a melhorar a saúde dessas pessoas. É esse o benefício desta pesquisa. Caso aceite participar deste estudo, o(a) senhor(a) terá que responder alguns questionários, fazer exames de sangue colhido no braço e fazer testes de memória, de atenção, de força muscular, de equilíbrio e de flexibilidade. Se o(a) Sr(a) têm Alzheimer, então vai fazer um treinamento de exercícios físicos. No caso das atividades (exercícios) terem iniciado o(a) Sr(a) não começará os exercícios agora. Neste período de tempo (4 meses), o(a) Sr(a) fará as avaliações citadas acima e será acompanhando por telefone. De qualquer forma, depois de quatro meses todos vão de novo responder os questionários, fazer exames de sangue colhido no braço e fazer testes de memória, de atenção, de força muscular, de equilíbrio e de flexibilidade. Os exercícios ocorrerão duas vezes por semana em dias não consecutivos, com duração de 60 minutos, em um período de quatro meses. Tudo isso vai ser feito na academia da UFTM – AGS – localizada na rua Aluísio de Melo Teixeira, 98, bairro Fabrício. Nesse momento o(a) Sr(a) pode estar pensando se essa pesquisa vai trazer algum desconforto ou risco à sua vida. Bem, nós achamos que os questionários não vão incomodar. Em relação à coleta de sangue do seu braço, isso vai ser feito por uma pessoa que é profissional de enfermagem, e assim a gente espera que não ocorra sangramento e o(a) Sr(a) só sinta um pouco a picada da agulha. Durante os testes de força muscular e durante os exercícios físicos nós vamos tentar evitar que ocorram quedas e lesões assim: 1. os exercícios e os testes são adequados para a idade e condição física do participante; 2. Um profissional de educação física vai aplicar as atividades; 3. Serão utilizados equipamentos e instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação. Durante os exercícios será verificada a frequência do coração por meio de um frequencímetro (mede a frequência cardíaca); se houver alteração muito rápida o exercício será imediatamente interrompido. Se ocorrer algum problema mais sério, será acionado o SAMU (192) e serão adotados os procedimentos de primeiros socorros com o material que nós temos

na academia. Mas deixamos claro que a pressão arterial e a frequência cardíaca serão sempre verificadas antes de iniciar os exercícios, e que em caso de estarem alteradas ou se houver algum desconforto (por exemplo: dor no peito ou tontura), os exercícios não serão iniciados ou serão imediatamente interrompidos. O(a) Sr(a) poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa e poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento pelo projeto de extensão. Pela sua participação no estudo, o(a) Sr(a) não receberá qualquer valor em dinheiro, e terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Para que outras pessoas não fiquem sabendo da sua participação nesta pesquisa, seu nome não aparecerá e o(a) senhor(a) será identificado(a) com um número.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Título: EXERCÍCIO FÍSICO, BIOMARCADORES E FUNCIONALIDADE NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NA FRAGILIDADE

Eu, _____ li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento pelo projeto de extensão. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Uberaba,//.....

Assinatura do responsável legal (idoso com DA)

Documento de Identidade

Assinatura do voluntário (idoso com fragilidade)

Documento de Identidade

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

Telefone de contato dos pesquisadores:

Flávia Gomes: (34) 9210-7351

Jair Sindra: (34) 91055979

Edmar Lacerda: (34) 8828-9481

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pelo telefone 3318-5776.

Anexo B**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFTM****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EXERCÍCIO FÍSICO, BIOMARCADORES E FUNCIONALIDADE NA DOENÇA DE ALZHEIMER E NA FRAGILIDADE

Pesquisador: Flávia Gomes de Melo Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38700514.9.0000.5154

Instituição Proponente: Pro Reitoria de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.040.482

Data da Relatoria: 24/04/2015



Continuação do Parecer: 1.040.482

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

UBERABA, 28 de Abril de 2015

Assinado por:
Marly Aparecida Spadotto Balarin
(Coordenador)

Anexo C

ESCORE DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DEMÊNCIA (CDR)

| | Saudável CDR 0 | Demência questionável CDR 0,5 | Demência leve CDR 1 | Demência moderada CDR 2 | Demência grave CDR 3 |
|--|---|---|--|--|---|
| MEMÓRIA | Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente | Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno" | Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia a dia | Perda de memória grave; apenas material <i> muito</i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos | Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem |
| ORIENTAÇÃO | Plenamente orientado | Plenamente orientado | Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais | Geralmente desorientado | Orientação pessoal apenas |
| JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS | Resolve bem problemas do dia a dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado | Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças | Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido | Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social geralmente comprometido | Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico |
| ASSUNTOS NA COMUNIDADE | Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais | Leve dificuldade nestas atividades | Incapaz de funcionar independentemente e nestas atividades embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial | Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa | Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa |
| LAR E PASSATEMPOS | Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais mantidos | Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais levemente afetados | Comprometimento leve, mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados | Realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos | Sem qualquer atividade significativa em casa |
| CUIDADOS PESSOAIS | Plenamente capaz | Plenamente capaz | Necessita assistência ocasional | Requer assistência no vestir e na higiene | Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente |

Fonte: Adaptado de MORRIS, 1993, p. 2413.

Anexo D

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (aposento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

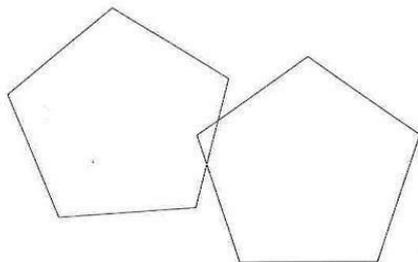
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



Anexo E

BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (BAF)

1. Similaridades (conceituação)

"De que maneira eles são parecidos?"

"Uma banana e uma laranja".

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

"Uma mesa e uma cadeira".

"Uma tulipa, uma rosa e uma margarida".

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

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

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

"Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S', qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios".

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

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

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

3. Série motora (programação)

"Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo".

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

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

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

Escore

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

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma vez".

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

"Bata uma vez quando eu bater duas vezes".

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

2-2-2.

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

Escore

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

5. Vai-não vai (controle inibitório)

"Bata uma vez quando eu bater uma vez".

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

"Não bata quando eu bater duas vezes".

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

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

Escore

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

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

"Não pegue minhas mãos".

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

Escore

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

Anexo F

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS)

Paciente: _____ Avaliador: _____ Data: ___ / ___ / ___

Escala de Depressão Geriátrica - GDS

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

Anexo G

QUESTIONÁRIO BAECKE MODIFICADO PARA IDOSOS (QBMI)

TRABALHOS DOMESTICOS

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

- 0- Nunca (ou menos de uma vez por mês)
- 1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante)
- 2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro ou ajudante)
- 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

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

- 0- Nunca (ou menos de uma vez por mês)
- 1- Às vezes (somente quando não há parceiro ou ajudante)
- 2- Frequentemente (às vezes ajudado pelo parceiro ou ajudante)
- 3- Sempre (sozinho ou com ajuda)

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

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

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

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

- 0-O Sra/Sr. cozinha ou ajuda no preparo?
- 1- Nunca
- 2- Às vezes (uma ou duas vezes por semana)
- 3- Frequentemente (três a cinco vezes por semana)
- 4- Sempre (mais que cinco vezes)

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

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

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

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

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

- 0- Nunca ou menos de uma vez por semana
- 1- Uma vez por semana
- 2- Duas a quatro vezes por semana
- 3- Todos os dias

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

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

| ATIVIDADES ESPORTIVAS | ATIVIDADES DE TEMPO LIVRE |
|---|--|
| <p>A Sra/Sr. pratica esportes?</p> <p>Nome _____</p> <p>_____</p> <p>Intensidade _____</p> <p>_(a)</p> <p>Horas/semana _____</p> <p>_(b)</p> <p>Periodos do ano _____ (c)</p> | <p>A Sra/Sr. pratica algum outro exercicio fisico?</p> <p>Nome _____</p> <p>Intensidade _____ (a)</p> <p>Horas/semana _____ (b)</p> <p>Periodos do ano _____ (c)</p> |

Anexo H

TESTES DO DESENHO DO RELÓGIO (TDR)

Paciente: _____ **Avaliador:** _____ **Data:** __/__/__

FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA (FVS)

- 1- _____
- 2- _____
- 3- _____
- 4- _____
- 5- _____
- 6- _____
- 7- _____
- 8- _____

Anexo I

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (PFEFFER)

Questionário de Atividades Instrumentais de Vida Diária – PFEFFER

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida para casa sozinho(a)?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou vizinhança?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

8) Ele (Ela) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta pela casa?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

10) Ele (Ela) pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

ESCORE = _____