

**DAYANNE CHRISTINE BORGES MENDONÇA**

**EXERCÍCIO FÍSICO, SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS, CONCENTRAÇÕES  
DE BDNF E VARIÁVEIS METABÓLICAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

**UBERABA**

**2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Dayanne Christine Borges Mendonça

**EXERCÍCIO FÍSICO, SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS, CONCENTRAÇÕES  
DE BDNF E VARIÁVEIS METABÓLICAS NA 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 para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Dra. Flávia Gomes de Melo  
Coelho

UBERABA

2020

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

M494e Mendonça, Dayanne Christine Borges  
Exercício físico, sintomas neuropsiquiátricos, concentrações de  
BDNF e variáveis metabólicas na doença de Alzheimer / Dayanne  
Christine Borges Mendonça. – 2020.  
81 f. : il., graf., tab.

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

1. Exercício. 2. Atividade motora. 3. Doença de Alzheimer. 4. Sin-  
tomias comportamentais. 5. Cognição. 6. Metabolismo. 7. Fator Neuro-  
trófico Derivado do Encéfalo. I. Coelho, Flávia Gomes de Melo. II.  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 612.766.1

Dayanne Christine Borges Mendonça

**EXERCÍCIO FÍSICO, SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS, CONCENTRAÇÕES  
DE BDNF E VARIÁVEIS METABÓLICAS NA 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 para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em 21 de fevereiro de 2020

Banca Examinadora:

---

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

---

Dra. Camila Bosquiero Papini  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Dra. Larissa Pires de Andrade  
Universidade Federal de São Carlos

Dedico este trabalho à Deus, ao meu esposo,  
ao meus pais e irmãos que me apoiaram com  
terno carinho e amor. Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

À Deus por esta grande oportunidade, por todo Seu amor e surpreendente direcionamento em todos os instantes e à Nossa Senhora que me amparou em cada passo desta jornada.

Ao meu amor, meu esposo Fernando por seu carinho, compreensão e apoio, mesmo nas horas em que eu precisei lhe dar menos atenção e cumprir com este compromisso.

À minha querida mãe, Maria de Fátima por acreditar sempre em meu potencial e com quem eu pude compartilhar as histórias do mestrado.

À minha avó, Valdomira que com seu sorriso sentia a sua torcida por mim.

Ao meu querido pai, Osvaldino que mesmo distante, se alegrou com as minhas realizações.

Ao meu irmão Marcus, minha cunhada Fernanda e afilhada Nicole, que me acolheram com carinho e alegria em sua casa e me ajudaram com prontidão quando precisei.

Ao meu irmão Cássius que mesmo longe, sei que torce muito por mim.

À minha orientadora, Profa. Dra. Flávia Gomes que é um exemplo para mim, se tornou uma grande amiga me direcionando e estimulando com amor, paciência e humildade no processo de aprendizagem. “As palavras são pouco para expressar a minha tamanha gratidão a você!”.

À Profa. Dra. Salma Hernandez que conheci no tempo do mestrado, uma pessoa que ama ensinar, “aprendi muito com você, obrigada!”

Ao Projeto de Extensão MovIMente, programa de exercícios físicos para idosos com doença de Alzheimer, que foi uma experiência inesquecível em minha vida, aos carinhosos idosos e cuidadores, aos estagiários e colaboradores, “muito obrigada!”

À Profa. Dra. Giselle Tavares pela parceria e disponibilidade no projeto de Extensão MovIMente da UFU.

À amigos de tempos e amigos que conheci no tempo do mestrado com quem pude compartilhar essa história.

Aos meus colegas de turma e do NEAFISA (Núcleo de Estudos em Atividade Física e Saúde), com os quais trocamos idéias, refletimos juntos, nos alegamos e compartilhamos dificuldades desta bela aventura que é o mestrado.

À todos os professores do PPGEF, com os quais eu aprendi muito em cada disciplina.

Aos funcionários do PPGEF que sempre tiraram minhas dúvidas com alegria e prontidão.

À FAPEMIG pelo incentivo a pesquisa através da bolsa de estudo e à todos que direta ou indiretamente contribuíram com esta jornada.

“Se eu tivesse o dom da profecia, se conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, se tivesse toda a fé, a ponto de remover montanhas, mas não tivesse amor, eu nada seria.” Coríntios 1, 13-2.

## RESUMO

Atualmente, a Doença de Alzheimer (DA) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como prioridade global de saúde pública. Acredita-se que o comprometimento cognitivo e a presença de Sintomas Neuropsiquiátricos (SNPs) são vistos como principais ocorrências na DA, assim como, exercício físico, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e variáveis metabólicas podem se tornar descobertas em potencial para contribuição no tratamento e prevenção da DA. Sendo assim, o objetivo deste estudo é verificar sistematicamente estudos sobre a eficácia do exercício físico nos SNPs da DA como também, investigar a associação do BDNF e das variáveis metabólicas na DA. Esta dissertação foi composta por dois artigos. O primeiro artigo teve o objetivo de verificar o efeito do exercício físico em Sintomas Neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer. Trata-se de uma revisão sistemática de pesquisas longitudinais efetivadas através da busca de artigos na base de dados eletrônica: PubMed, Web of Science, CINAHL e Scopus nos últimos 10 anos, período de 2009 a 2019. Foram incluídos sete artigos nesta revisão, dos quais cinco estudos revelaram um efeito positivo do exercício físico em SNPs da Doença de Alzheimer e apenas dois artigos não constataram benefícios, indicando que o exercício físico é um meio não farmacológico favorável na atenuação dos SNPs de idosos com DA, com especial atenção na modalidade aeróbia. Já, o segundo artigo teve como objetivo analisar a associação entre os níveis de BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com doença de Alzheimer (DA). Trata-se de um estudo de caráter exploratório e transversal, envolvendo 75 idosos, sendo 40 idosos preservados cognitivamente e 35 idosos com DA no estágio leve, selecionados por amostra de conveniência. Os idosos foram submetidos ao seguinte protocolo de avaliação: coleta sanguínea para obtenção dos níveis plasmáticos de BDNF e das variáveis metabólicas (colesterol, triglicérides, insulina e glicemia) e avaliação cognitiva: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Bateria de Avaliação Frontal, Teste do Desenho do Relógio e Teste Procurar Símbolos. A análise de variância ANOVA apontou que idosos com DA apresentaram menores níveis plasmáticos do BDNF ( $p < 0,01$ ;  $F = 17,56$ ; poder observado = 0,98) e o teste de U-Mann Whitney mostrou que os idosos com DA apresentaram menores valores da fração HDL ( $p=0,01$ ). Foram encontradas correlações significativas entre os níveis de BDNF e as concentrações de HDL ( $r=0,23$ ;  $p=0,03$ ) e entre os níveis de BDNF e o MEEM ( $r=0,23$ ;  $p=0,04$ ). Concluiu-se que idosos com DA apresentam menores níveis plasmáticos do BDNF e menores concentrações do colesterol HDL quando comparados a idosos preservados



cognitivamente. E ainda, que concentrações plasmáticas de BDNF estão associadas com os níveis de HDL, bem como, os níveis de BDNF estão associados com o desempenho no Mini Exame do Estado Mental.

**Palavras-Chave:** Exercício. Doença de Alzheimer. Sintomas Comportamentais. Cognição. Metabolismo. Fator Neurotrófico derivado do Encéfalo.

## ABSTRACT

Currently, Alzheimer's Disease (AD) is recognized by the World Health Organization as a global public health priority. It is believed that cognitive impairment and the presence of neuropsychiatric symptoms (NPS) are seen as major occurrences in AD, as well as physical exercise, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and metabolic variables can become discovered in potential for contribution in the treatment and prevention of AD. Therefore, the objective of this study is to systematically verify studies on the efficacy of physical exercise in NPS of AD, as well as to investigate the association of BDNF and metabolic variables in AD. This dissertation was composed of two articles. The first article aimed to verify the effect of exercise on neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. This is a systematic review of effective longitudinal research through the search of articles in the electronic database: PubMed, Web of Science, CINAHL and Scopus in the last 10 years, from 2009 to 2019. Seven articles were included in this review, of which five studies revealed a positive effect of physical exercise in NPS of AD and only two articles found no benefits, indicating that physical exercise is a favorable non-pharmacological means of attenuation of the NPS of elderly individuals with AD, with special attention in the aerobic modality. On the other hand, the second article aimed to analyze the association between BDNF levels, metabolic variables and cognitive functions of elderly people with Alzheimer's disease (AD). This is an exploratory and cross-sectional study involving 75 elderly individuals, with 40 elderly cognitively preserved and 35 elderly individuals with mild stage AD selected by convenience sample. The elderly were submitted to the following evaluation protocol: blood collection to obtain plasma levels of BDNF and metabolic variables (cholesterol, triglycerides, insulin and glycemia) and cognitive evaluation: Mini Mental State Exam, Front Assessment Battery, Clock Design Test and Test Find Symbols. The analysis of ANOVA variance showed that elderly patients with AD presented lower levels plasma BDNF ( $p < 0.01$ ;  $F = 17.56$ ; observed power = 0.98) and the U-Mann Whitney test showed that the elderly with AD presented lower HDL fraction values ( $p=0.01$ ). Significant correlations were found between BDNF levels and HDL concentrations ( $r=0.23$ ;  $p=0.03$ ) and between BDNF levels and MEEM ( $r=0.23$ ;  $p=0.04$ ). Therefore, elderly patients with AD were found to have lower plasma levels of BDNF and lower HDL cholesterol concentrations when compared to cognitively preserved elderly individuals. Also, plasma BDNF concentrations are associated with HDL levels, as well as BDNF levels are associated with Mini Mental State Exam performance.

**Keywords:** Exercise. Alzheimer's Disease. Behavioral Symptoms. Cognition. Metabolism. Brain-Derived Neurotrophic Factor.

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo 1

#### Figura

1 Fluxograma dos sete artigos relacionando Exercício Físico e Sintomas Neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer.....	27
---	----

### Artigo 2

#### Figura

1 Organograma da seleção da amostra.....	53
2 Concentrações plasmáticas do BDNF em idosos com DA e em idosos preservados cognitivamente.....	57
3 Correlação de Spearman entre as concentrações plasmáticas do BDNF e os níveis de HDL.....	59
4 Correlação de Spearman entre as concentrações plasmáticas do BDNF e o desempenho no Mini Exame do Estado Mental.....	59

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

#### Tabela

1 Características dos estudos incluídos na revisão.....	30
2 Instrumentos utilizados e Resultados.....	31
3 Avaliação da qualidade metodológica das pesquisas incluídas na revisão sistemática.....	33
4 Comparação do Efeito do Protocolo de Exercício Físico de forma isolada e Protocolo de Tarefa Dupla nos SNPs dos estudos.....	36

### Artigo 2

#### Tabela

1 Valores das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, pontuação no MEEM, IMC e relação cintura/quadril dos idosos preservados cognitivamente e dos idosos com DA.....	56
2 Valores das variáveis metabólicas: colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides, glicemia e insulina dos idosos preservados cognitivamente e de idosos com DA.....	58

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACSM – American College of Sports Medicine

ADI– Alzheimer’s Disease International

APOE4 – Apolipoproteína E4

AVDs – Atividades da Vida Diária

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

DA – Doença de Alzheimer

HDL– Lipoproteína de Alta Densidade

HPA – Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IAB – Instituto Alzheimer Brasil

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina

LDL– Lipoproteína de Baixa Densidade

LTP – Potencialização de Longo Prazo

TNF-alfa – Fator de Necrose Tumoral

SNPs – Sintomas Neuropsiquiátricos

PPA – Proteína Precursora da Amilóide

TRKB – Receptor Tirosina Quinase

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 JUSTIFICATIVA .....	19
1.2 OBJETIVO .....	20
<b>2 ARTIGOS PRODUZIDOS</b> .....	21
2.1 ARTIGO 1 .....	21
2.2 ARTIGO 2 .....	48
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	69
<b>APÊNDICE</b> .....	72
<b>ANEXOS</b> .....	77

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a Doença de Alzheimer (DA) é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma prioridade global de saúde pública. Evidencia-se na sociedade que o número de pessoas diagnosticadas com DA cresce conforme o aumento da expectativa de vida (CASTELLANI; PERRY, 2012). De acordo com a Alzheimer's Disease International (ADI), há 46,8 milhões de idosos com DA no mundo e a projeção é que haverá 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050. Acredita-se que 2050 um novo caso de DA se desenvolva a cada 3 segundos, resultando em um milhão de novos casos por ano. Em nosso país, o Instituto Alzheimer Brasil (IAB), aponta que 1,2 milhões de idosos no Brasil possuem a DA. A DA é o tipo mais comum das demências diagnosticadas, alcançando entre 60% a 80% delas, com maior prevalência na população com idade igual ou acima de 65 anos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A etiologia da DA é incerta, acredita-se que é multifatorial, uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais. Mutações genéticas associadas a DA, entre eles tem destaque o gene APOE4 (apolipoproteína E4) que é regulador do metabolismo de lipoproteínas e influencia no sistema nervoso central no que diz respeito a inflamação, transporte de colesterol e neuroplasticidade. (KARCH; GOATE, 2015). Por outro lado, cerca de um terço dos casos da DA no mundo podem ser atribuídos a fatores de risco modificáveis, entre eles, nível de escolaridade, comportamento sedentário, depressão, diabetes, hipertensão, obesidade e tabagismo. (NORTON et al., 2014; XU et al., 2015).

Sabe-se que a DA é uma enfermidade neurodegenerativa que progride lentamente afetando principalmente regiões do cérebro relacionadas com a cognição e memória (ABD EL-KADER; AL-JIFFRI, 2016). Além de ser caracterizada pelo declínio cognitivo, diferencia-se por perdas funcionais e sintomas neuropsiquiátricos (ROITTO et al., 2018). A DA é reconhecida por limitações na execução de tarefas duplas e da função física, acarretando na diminuição da capacidade de realizar atividades de vida diária (AVDs), podendo levar à dependência total do paciente (MAYEUX, 2010; SOBOL et al., 2016).

A neuropatologia da DA é caracterizada por dois processos moleculares clássicos que ocorrem inicialmente no córtex entorrinal e no hipocampo progredindo para outras regiões do cérebro: a formação das placas Beta Amilóides pela clivagem anormal da proteína precursora da amiloide (PPA) no meio extracelular, que favorece a neurotoxicidade e neuroinflamação do tecido neural e a presença de emaranhados neurofibrilares no meio intracelular pela



hiperfosforilação da proteína Tau, que altera a conformidade dos microtúbulos, prejudicando assim, o transporte de nutrientes necessários para a vida dos neurônios. Além disso, ocorre o declínio de neurotransmissores como acetilcolina, dopamina e serotonina. A acetilcolina é um neurotransmissor importante para o funcionamento da memória. A falta dela gera degeneração sináptica, ocasionando a morte neuronal. E assim, estas alterações neuropatológicas resultam nos déficits cognitivos e distúrbios neuropsiquiátricos apresentados na DA (LISTA; SORRENTINO, 2009).

Em relação as alterações cognitivas, nota-se, modificações na memória, especialmente, esquecimentos de fatos recentes que são as manifestações iniciais mais conhecidas. A pessoa frequentemente esquece onde deixou objetos, repete a mesma história ou a mesma pergunta várias vezes e tem dificuldades para aprender coisas novas. Assim como, outros comprometimentos cognitivos presentes na DA, tais como: alterações na linguagem, desorientação temporal, déficit atencional, alterações visuoespaciais, comprometimentos nas funções executivas e perda de memória episódica observadas com a evolução da doença. Estas mudanças ocorrem de formas variadas, sendo geralmente percebidas em atividades cotidianas, domésticas e sociais (MAYEUX, 2010)

Na DA podem ser observados, três estágios: leve, moderado e avançado, classificados a partir do nível de comprometimento cognitivo e o grau de dependência do indivíduo. Observa-se inicialmente uma queda significativa no desempenho de tarefas avançadas evoluindo gradativamente para comprometimento nas atividades instrumentais da vida diária e depois para a dificuldade na realização das atividades básicas da vida diária (VITAL et al., 2013).

Na fase leve é notável esquecimentos constantes que afetam as AVDs, diminuição da concentração e da atenção, alterações na linguagem, dificuldades para resolver problemas, comprometimento da aprendizagem e evocação. Perda da habilidade para realizar tarefas que antes fazia com facilidade como: cozinhar, fazer compras, lidar com o dinheiro, utilizar equipamentos domésticos, fazer reparos (VITAL et al., 2013).

A fase moderada é caracterizada pelo agravamento dos sintomas da fase anterior, por um maior comprometimento intelectual, afasia, agnosia, dificuldade na habilidade de julgar, disfunção executiva, modificações visuoespaciais, visuoconstrutivas, e aumento progressivo na perda de memória acarretando assim, em uma maior dependência para realizar atividades instrumentais e também atividades básicas do cotidiano, como tomar banho de forma adequada, por exemplo. Nessa fase o idoso apresenta desorientação espacial e

temporal, ou seja, o idoso apresenta desorientação quanto ao horário, dia, mês e ano e tem dificuldades para encontrar o caminho de volta para casa quando sai por lugares desconhecidos e pode apresentar desorientação dentro da sua própria casa. Também, apresenta um vocabulário empobrecido e tem dificuldades para encontrar palavras. Geralmente, faz substituição de palavras por outras mais simples ou inadequadas e apresenta dificuldades em acompanhar uma conversa (BOTTINO,et al.,2002; VITAL et al.,2013).

Já, a fase avançada é marcada pelo agravamento de todas as funções cognitivas, que resulta na incapacidade de reconhecer lugares, familiares, necessitando de assistência integral (BOTTINO,et al.,2002; VITAL et al.,2013) e agravamento de todas atividades básicas, como escovar os dentes, pentear os cabelos, vestir roupas, alimentar-se, utilizar o banheiro. Nesta fase o idoso, geralmente fica acamado, necessitando de assistência para todas as suas atividades. Pode-se assim, verificar a existência da inter-relação entre perdas cognitivas e o aumento de prejuízos das AVDs (ARCOVERDE et al., 2008).

Além de conhecer as fases da DA e suas alterações cognitivas, é importante discorrer sobre os sintomas neuropsiquiátricos ou comportamentais desencadeados por ela. Verifica-se que estes sintomas estão relacionados ao comportamento, humor e também ao conteúdo do pensamento, acometendo 90% dos pacientes com DA. Evidências aumentam acerca de que o sistema serotoninérgico é gravemente afetado pela DA (CHEN et al., 2001) o que contribui para a presença de SNPs. Apesar de o processo neuropatológico ser o principal responsável por ocasionar estes sintomas, fatores exógenos como, condições clínicas gerais e ocorrências estressoras ambientais contribuem para o aumento da frequência e intensidades dos SNPs (Sintomas Neuropsiquiátricos) (LYKETSOS et al., 2011).Os sintomas comportamentais constituem problemas clínicos importantes resultando em aumento do declínio funcional, institucionalização e sobrecarga do cuidador (KALES, 2015).

Os sintomas mais frequentes observados em pacientes com DA são: apatia, depressão, distúrbio de sono, ansiedade, irritabilidade, agitação, euforia, desinibição, alterações de apetite, delírios e alucinações (CRAIG et al., 2005; VERONESE et al., 2018). O idoso apresenta súbitas mudanças de humor, podendo passar em curto espaço de tempo, da tranquilidade à agitação, do riso ao choro, sem um motivo aparente que as justifique. A pessoa pode apresentar alterações graves de comportamento, como se tornar agressiva, ansiosa, desconfiada ou apática. (LYKETSOS et al., 2011)Em relação aos sintomas depressivos na DA, observa-se choro constante, ideação suicida, lentificação motora, falta de concentração, perda de energia e peso, insônia e desinteresse. Já, a apatia é percebida através

da retração social, perda de motivação e desinteresse em realizar ações que antes eram agradáveis ao paciente. E, além disso, os ritmos circadianos de sono-vigília tornam-se exagerados comparados as modificações de sono ocorridas face ao envelhecimento normal (VITAL, 2011; LYKETSOS et al., 2011).

Mediante este cenário, a ciência tem apontado diversas formas de tratamento para DA, terapias farmacológicas e não farmacológicas. Dentre os principais medicamentos indicados estão, os inibidores de colinesterase, incluindo donepezil, galantamina, rivastigmina e de outra classe de fármacos, a memantina, bem como, a vitamina E na combinação dos inibidores de colinesterase (EPPERLY; DUNAY; BOICE, 2017). Uma vez que o tratamento farmacológico apresenta efeitos colaterais, aumentou-se o interesse pelas terapias não farmacológicas, dentre elas, programas de estimulação cognitiva, atividades de lazer que sejam agradáveis ao indivíduo com DA, terapia ocupacional e exercício físico (EPPERLY; DUNAY; BOICE, 2017).

O exercício físico, de forma geral tem-se mostrado um meio não farmacológico promissor na prevenção e tratamento da DA. Revisões sistemáticas e metanálises acerca do efeito do exercício na DA demonstraram possíveis melhorias nas funções cognitivas, nos sintomas neuropsiquiátricos, na capacidade funcional e um declínio mais lento nas atividades da vida diária (FORBES et al., 2015; HAMER; CHIDA, 2009; HERNANDEZ et al., 2015; SMITH et al., 2010). Isso se deve aos mecanismos de ação do exercício físico, tais como, mudanças na conectividade do cérebro, aumento do volume hipocampal, efeitos anti-inflamatórios e ainda indução da angiogênese, sinaptogênese e neurogênese através da estimulação dos fatores de crescimento, VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), IGF1 (fator de crescimento semelhante a insulina) e BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (COELHO et al., 2013; COTMAN; BERCHTOLD; CHRISTIE, 2007; HOFFMANN et al., 2016b).

Mas, além de se refletir sobre meios de tratamento para DA, é interessante discorrer também sobre possíveis alterações que regem a doença. Pesquisas atuais investigam a relação do BDNF e de variáveis metabólicas com a DA, pois acreditam que isso pode contribuir nas descobertas de biomarcadores e no diagnóstico precoce da doença (GAMBA et al., 2019; JACK et al., 2011).

O BDNF é uma neurotrofina que interfere positivamente na plasticidade estrutural e funcional do sistema nervoso central. Ele regula a sobrevivência, diferenciação e plasticidade neural por meio do receptor tirosina quinase (TRKB). Ao efetivar sua sinalização através do

receptor TRKB, o BDNF aprimora a potencialização do longo prazo (LTP) das sinapses do hipocampo (HUANG; REICHARDT, 2001; LU, 2003). Esses mecanismos realizados pelo BDNF incitou o interesse em investigá-lo no contexto da DA, uma patologia onde se observa a perda sináptica e neuronal(TANILA, 2017).Acredita-se que a deficiência de BDNF possa implicar no início da neurodegeneração da DA(GIUFFRIDA; COPANI; RIZZARELLI, 2018).

É visto que vários eventos que ocorrem no cérebro contribuem para o desenvolvimento da DA, dentre estes, neuroinflamação, estresse oxidativo, toxicidade ocasionada pela Beta Amilóide e formação de emaranhados neurofibrilares, bem como, desequilíbrio nos níveis de insulina, glicose e colesterol (GAMBA et al., 2019).Estudos clínicos e populacionais sugerem uma relação da função cognitiva com altos níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL),triglicérides, glicose e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (CRICHTON et al., 2014; SOLOMON et al., 2007). A partir do exposto, especulações sobre a descoberta de metabólitos circulantes que influenciam a cognição e a demência podem contribuir para compreensão de determinantes da cognição e facilitar a prevenção da DA(HENRIKSEN et al., 2014).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que há um aumento progressivo da população mundial com DA e que os efeitos dos tratamentos farmacológicos são limitados, tornando-se assim um problema de saúde pública e um desafio de instigações a ser desvendado pela ciência. Partindo deste ponto, se faz necessárias pesquisas que incitem a reflexão a cerca de terapias não farmacológicas e investigações sobre possíveis biomarcadores da doença, como também alterações fisiopatológicas observadas após a instalação da DA. Deste modo, esta pesquisa tem o desejo de contribuir não só com reflexões em relação a formas de tratamento da doença, mas também com incitações que auxiliem na prevenção da DA. Sendo assim, acredita-se que o comprometimento cognitivo e a presença de SNPs são vistos como principais ocorrências na DA, assim como, exercício físico, BDNF e variáveis metabólicas podem ser descobertas importantes em potencial no tratamento e prevenção da DA. Somado a isso, esta pesquisa poderá auxiliar a sociedade e profissionais da área da saúde na compreensão de alguns pontos que permeiam a doença. Assim, espera-se que este estudo contribua nas compreensões face a relação do exercício físico e os sintomas neuropsiquiátricos da DA, assim como, produza informações importantes em relação ao BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com DA.

## 1.2 OBJETIVO

O objetivo geral desta dissertação foi verificar sistematicamente estudos sobre a eficácia do exercício físico nos SNPs da DA, como também, investigar a associação do BDNF e das variáveis metabólicas na DA.

Os objetivos específicos foram averiguar o efeito do exercício físico em SNPs da DA através da investigação da literatura e analisar a associação entre os níveis de BDNF, variáveis metabólicas, funções cognitivas de idosos com DA no estágio leve e comparar estas variáveis com um grupo de idosos cognitivamente saudáveis.

## **2 ARTIGOS PRODUZIDOS**

### **2.1 ARTIGO 1**

#### **EXERCÍCIO FÍSICO É EFETIVO PARA SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

##### **RESUMO**

Objetivo: Verificar o efeito do exercício físico em Sintomas Neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer e suas implicações. Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática com pesquisas longitudinais efetivadas através da busca de artigos nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science, CINAHL e Scopus no período de 2009 a 2019. Foram incluídos estudos cuja amostra foi constituída por idosos com diagnóstico de DA com idade igual ou acima de 65 anos e que possuíam o exercício físico como protocolo experimental sobre os distúrbios neuropsiquiátricos na doença. Inicialmente foram identificados 334 artigos, após as exclusões realizadas pela leitura de títulos, resumos e duplicatas, restaram 21 artigos para leitura na íntegra. Destes, cinco artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade da pesquisa, bem como dois artigos adicionados através de busca manual nas referências dos artigos encontrados. Resultados: Dos sete artigos analisados nesta revisão, cinco estudos revelaram um efeito positivo do exercício físico em SNPs da Doença de Alzheimer e apenas dois artigos não constatarem benefícios. Conclusão: Esta revisão sistemática indica que o exercício físico é um meio não farmacológico favorável na atenuação dos SNPs de idosos com DA, com especial atenção na modalidade aeróbia.

**Palavras-chave:** Atividade Física. Doença de Alzheimer. Sintomas Comportamentais.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To verify the effect of exercise on neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease and its implications. **Methods:** Systematic review of effective longitudinal research by searching for articles in the electronic database: PubMed, Web of Science, CINAHL and Scopus from 2009 to 2019. Studies were included whose sample consisted of elderly people with a diagnosis of AD aged 65 years or over. Initially 334 articles were identified, after the exclusions made by reading titles, abstracts and duplicates, 26 articles remained to be read in full. Of these, five articles fit the eligibility criteria of the research, as well as two articles added through manual search in the references of the articles found. **Results:** Out of the seven articles analyzed in this review, five studies revealed a positive effect of physical exercise in Alzheimer's disease SNPs and only two articles found no benefits. **Conclusion:** This systematic review indicates that physical exercise is a favorable non-pharmacological medium in the attenuation of the SNPs of elderly people with AD, with special attention in the aerobic modality.

**Keywords:** Physical Activity. Alzheimer's Disease. Behavioral Symptoms.



## INTRODUÇÃO

Os Sintomas Neuropsiquiátricos - SNPs ou sintomas comportamentais e psicológicos são desordens frequentemente observadas na Doença de Alzheimer (DA) e a estimativa é que 90% dos idosos com DA apresentarão ao menos um sintoma clinicamente significativo (KALES, 2015). Acredita-se que estes distúrbios aparecem frequentemente em fases iniciais da doença e vão progredindo conforme a evolução da doença, podendo ocorrer oscilações durante suas fases, mais comumente do que são vistas em outros sintomas (HALLIKAINEN et al., 2018; LYKETSOS et al., 2011). Os SNPs causam declínio na cognição, na funcionalidade motora e no comportamento (MCKHANN et al., 2011). Os sintomas mais comuns são: apatia, depressão, distúrbio de sono, ansiedade, irritabilidade, agitação, euforia, desinibição, alterações de apetite, delírios e alucinações (CRAIG et al., 2005; VERONESE et al., 2018).

É importante ressaltar que a presença de SNPs na DA contribui para a diminuição da capacidade de reserva cerebral e, além disso, ocasiona implicações ruins como: mau prognóstico da doença, aumento da sobrecarga no cuidador e dos gastos com os cuidados do paciente com DA, aumento do declínio funcional e institucionalização (KALES, 2015). Este cenário faz com que os SNPs se tornem um dos maiores problemas da DA, bem como, induz os tratamentos a focarem na melhoria dos SNPs (VERONESE et al., 2018)

Atualmente, a principal forma terapêutica destes sintomas é a utilização de medicamentos. Antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos típicos e atípicos, estabilizadores de humor tem sido utilizados em pacientes com demência. Entretanto, frequentemente são associados alguns efeitos nocivos que desencadeiam complicações médicas (CEREJEIRA; LAGARTO; MUKAETOVA-LADINSKA, 2012). Para o uso destes medicamentos é importante observar as comorbidades já existentes no paciente e outros remédios já utilizados para evitar interações medicamentosas que causem prejuízos ao paciente. E também, é recomendado a utilização da medicação menos prejudicial e um menor tempo possível de seu uso (GAUTHIER et al., 2010). Ensaios Clínicos com o uso de Antipsicóticos na DA do Instituto Nacional de Saúde Mental, demonstraram que estes medicamentos possuem mínimos efeitos em comparação ao placebo (SCHNEIDER et al., 2009). Uma metanálise de ensaios clínico controlados que avaliou a utilização de antipsicóticos em pessoas com demência demonstrou um risco maior de 60 a 70% de mortalidade neste grupo comparado a grupos que foram submetidos a placebo (SCHNEIDER;

DAGERMAN; INSEL, 2005).

Contanto, o baixo progresso das tentativas medicamentosas incita o interesse em explorar medidas não farmacológicas nos SNPs da DA, como o exercício físico. Neste sentido, uma revisão sistemática que visou comparar estudos que abordaram a eficácia da terapia medicamentosa e do exercício físico em pessoas com DA e com Comprometimento Cognitivo Leve apontou que as intervenções por meio do exercício físico possuiu melhor adesão na população com DA em contrapartida ao uso de medicamentos. E além disso, demonstrou que o exercício possui o potencial de melhorar a cognição na DA, em detrimento aos medicamentos que exercem significativa influência, mas um tamanho de efeito pequeno na cognição de pacientes com DA (STRÖHLE et al., 2015). Ainda explicitando a relação positiva do exercício e a DA, um estudo controlado randomizado realizado com 200 participantes com DA leve, em que um grupo foi submetido a um programa de exercícios físicos e o outro grupo não realizou nenhuma atividade física sistematizada demonstrou em seus resultados que o primeiro grupo reduziu os SNPs em comparação ao grupo controle (HOFFMANN et al., 2016).

Sendo assim, o aumento de idosos com DA no Brasil e a presença de SNPs na maioria das pessoas diagnosticadas com a doença, bem como, a necessidade de novas estratégias terapêuticas para atenuar estes sintomas e conseqüentemente contribuir com a melhora do quadro da DA e seus atributos sociais, torna-se de suma importância verificar o efeito do exercício físico em SNPs da DA e suas implicações através da investigação da literatura. Através dessa pesquisa, pretende-se discutir não somente a eficácia da proposição dos exercícios físicos para os SNPs na DA, como também identificar parâmetros para melhor prescrição e proposição do exercício físico sistematizado e acompanhado. Assim, espera-se que este estudo possa mediar base conceitual para a proposição de novas perspectivas no campo da avaliação, prescrição e acompanhamento do exercício físico em pacientes com DA e os SNPs, desenvolvimento e incentivo aos profissionais da área da saúde, pesquisa e ensino, e, melhor qualidade de vida para familiares e pacientes diagnosticados com as SNPs.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão sistemática sobre o efeito do exercício físico em sintomas neuropsiquiátricos na DA. O presente estudo está submetido para publicação no PROSPERO (Internacional Prospective Register of Systematic Reviews) identificado pelo número 147841,

também seguiu as recomendações do método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e foi realizada por dois pesquisadores independentes.

## **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Nesta revisão sistemática foram selecionados artigos nacionais e internacionais publicados entre 2009 a 2019 que se enquadraram nos tipos de pesquisas subsequentes: estudos longitudinais, estudos cuja amostra foi constituída por idosos com diagnóstico de DA, estudos randomizados e não randomizados que possuem como variável dependente, os sintomas neuropsiquiátricos e variável independente, exercício físico podendo ser realizados tanto em locais da comunidade e quanto em domicílios, em homens e mulheres. Foram excluídos desta revisão: estudos em animais, estudos transversais, revisões e metanálises, estudos em que a amostra foi heterogênea (composta por idosos com DA e outros tipos de demência ou comprometimento cognitivo leve), e aquelas em que a amostra possuía menos de 65 anos de idade.

## **ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

A revisão sistemática foi efetivada através da base de dados eletrônica: PubMed, Web of Science, Cinahl e Scopus. A busca foi realizada em 01 de novembro de 2019.

Como estratégia de busca utilizou-se os termos MESH e operadores booleanos expostos da seguinte forma: “exercise” (MeSH) OR “exercises” OR “physical exercise” OR “physical exercises” OR “motor activity” (MeSH) OR “motor activities” OR “physical activity” OR “physical activities” OR “motor intervention” OR “physical fitness” (MeSH) OR “fitness, physical” AND “Alzheimer disease” (MeSH) OR “Alzheimer’s disease” OR “Alzheimer” OR “Alzheimer’s dementia” OR “disease, Alzheimer” OR “disease, Alzheimer’s” OR “dementia, Alzheimer type” AND “Neuropsychiatric disturbances” OR “Neuropsychiatric symptoms” OR “Behavioral symptom” (Mesh) OR “Behavioral symptoms” OR “Problem Behavior” (MESH) OR “Problem Behaviors” OR “Behavioral Problem” OR “Behavioral Problems” OR “Disruptive behavior” OR “Disruptive Behaviors” OR “Mental disorders” (Mesh) OR “Mental disorder”. Para armazenamento e análises dos dados dos estudos foi utilizado o software Zotero e para extração dos dados selecionados, o software Excel.

## **SELEÇÃO DO ESTUDO E EXTRAÇÃO DE DADOS**

A seleção do estudo e extração dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente. Os pesquisadores confirmaram entre si os resultados e as diferenças foram resolvidas através de um exame cuidadoso e do bom senso de ambos.

Em primeiro instante foram excluídos os artigos pela leitura de títulos, posteriormente foram analisados os resumos e excluídos os que estavam em desacordo com os critérios de elegibilidade. Em terceiro instante foi realizada a leitura dos artigos na íntegra e selecionados os artigos após uma análise criteriosa. Por fim, foram incluídos artigos que se enquadraram nos critérios desta revisão através da busca manual nas referências de outros estudos. Em sequência foi realizada uma análise detalhada de cada estudo.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos e do risco de viés foi realizada com base na ferramenta de colaboração Cochrane e a partir da seleção de pontos importantes para uma boa qualidade metodológica relacionada ao tema em questão. Sendo assim, foram consideradas as seguintes proposições: randomização ou não da amostra, geração da sequência aleatória, cegamento dos avaliadores, grupos similares na avaliação inicial, critério de inclusão dos participantes, descrição do protocolo experimental, comparação estatística entre grupos, descrição das perdas amostrais e dos resultados.

## **ANÁLISE DO TAMANHO DO EFEITO DOS ESTUDOS SELECIONADOS**

O cálculo do tamanho do efeito dos estudos selecionados foi realizado mediante o  $g$  de Hedges em que:  $g = M1 - M2 / \text{desvio padrão}$  (diferença entre as médias, dividido pelo desvio padrão, em cada grupo). O  $g$  de Hedges calcula o tamanho do efeito ponderado de acordo com o tamanho relativo em cada amostra. A análise do tamanho do efeito resulta em pontuação com equivalência de magnitude pequena ( $g=0,2$  a  $0,4$ ), média ( $g=0,5$  a  $0,7$ ) e alta ( $g=0,8$  a  $2,0$ ). Aqueles estudos que não evidenciaram dados de média e desvio padrão para cálculo do tamanho do efeito foram excluídos.

## RESULTADOS

### DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente foram identificados 334 artigos, após as exclusões realizadas pela leitura de títulos, resumos e duplicatas, restaram 21 artigos para leitura na íntegra. Destes, foram incluídos cinco artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade da pesquisa, bem como dois artigos adicionados através de busca manual nas referências dos artigos encontrados. A figura 1 apresenta o fluxograma de análise da revisão sistemática.

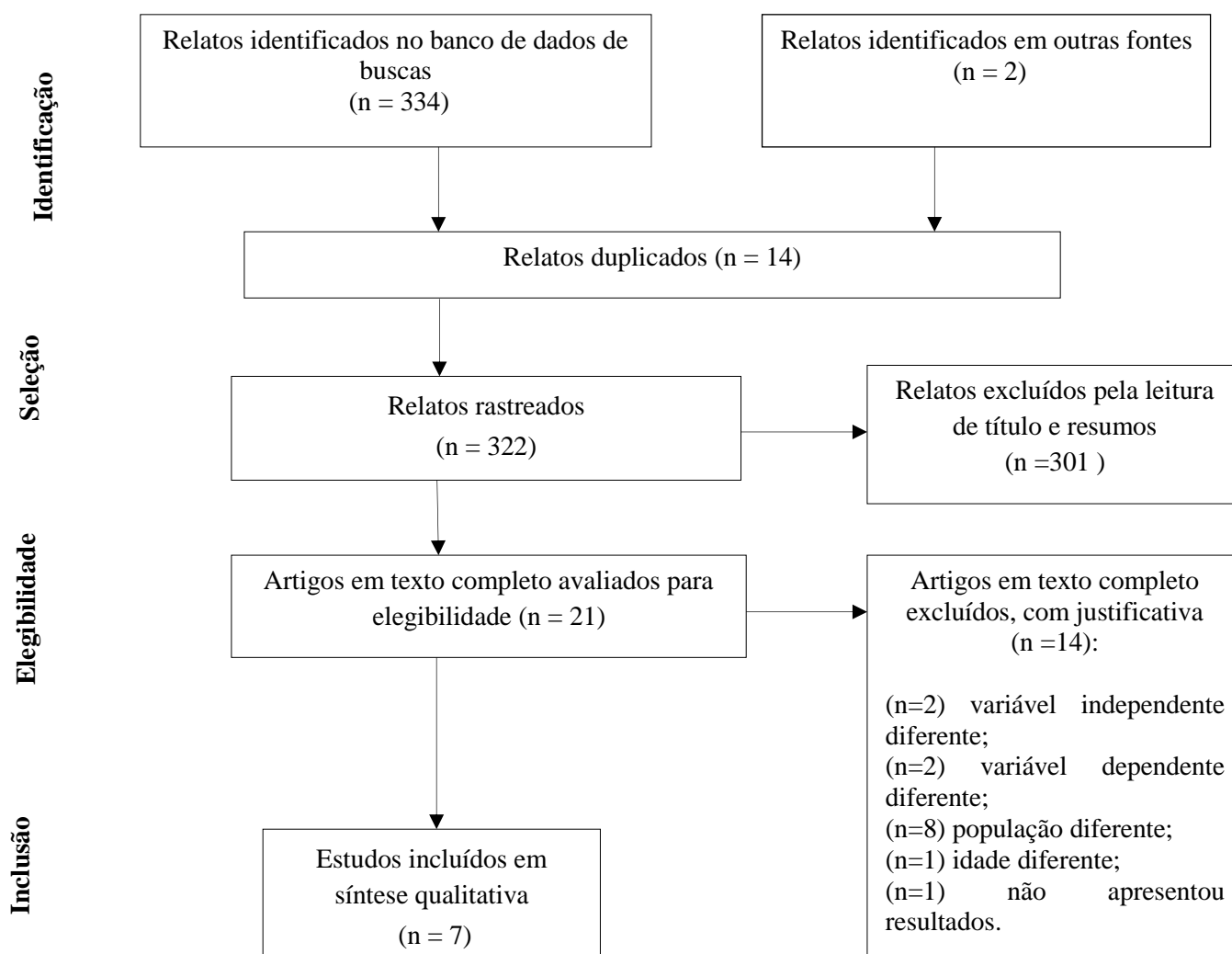


Figura1- Fluxograma dos sete artigos relacionando Exercício Físico e Sintomas Neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer.

## **CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDO**

As características dos artigos incluídos podem ser visualizadas nos tabelas 1 e 2. Segue abaixo, as descrições dos estudos:

### **STELA et al. Attenuation of neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Alzheimer's disease by motor intervention: a controlled trial.**

Esta pesquisa foi realizada com 32 idosos com DA nos estágios leve e moderado que residiam na comunidade divididos em 2 grupos: 16 idosos participaram de um programa de exercícios físicos e 16 idosos não realizaram exercícios. Os exercícios foram de intensidade moderada realizados durante seis meses, três vezes por semana em dias não consecutivos com duração de 60 minutos cada sessão. A sessão era caracterizada por cinco fases: aquecimento, alongamento inicial, procedimentos principais (exercícios aeróbios), relaxamento e alongamento final. Os exercícios aeróbios variavam em caminhada, dança, mobilidade de membros superiores e membros inferiores englobando atividades que trabalhavam simultaneamente habilidades da capacidade funcional, como coordenação motora, equilíbrio, flexibilidade e resistência muscular.

### **NASCIMENTO, C. M. C. et al. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease.**

Este estudo clínico controlado foi realizado com vinte idosas com DA nos estágio leve e moderado divididas em: grupo experimental, 10 mulheres que realizaram exercícios físicos e grupo controle, 10 mulheres que não participaram de um programa de exercícios. Os exercícios foram realizados durante seis meses, três vezes por semana com duração de 60 minutos cada sessão. Os exercícios físicos incluídos trabalhavam várias habilidades como: equilíbrio, resistência muscular, agilidade, flexibilidade. A parte principal do programa consistia na prática de exercícios que envolviam Tarefa Dupla, realização da atividade motora proposta somada a estimulação cognitiva, como por exemplo: subir e descer do step falando nome de animais.

### **STEINBERG, M. et al. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: The Maximizing Independence in Dementia (MIND) study.**

A pesquisa foi realizada com 27 idosos com DA, randomizados em grupo de exercício composto por 14 idosos que realizaram um programa diário de exercícios em casa aplicado por cuidadores e grupo controle, o qual fizeram parte 13 idosos que tiveram orientações sobre

segurança em casa. Em ambos os grupos, os cuidadores tiveram que fazer diários semanais descrevendo as atividades dos indivíduos. Os exercícios físicos versaram em treinamento aeróbio, treinamento de força, flexibilidade e equilíbrio. Os participantes do grupo de exercícios acumularam pontos para realizar atividades nas categorias: aeróbia, força e equilíbrio (1 ponto para executar parcialmente uma tarefa e 2 pontos para completá-la). O objetivo era acumular 6 pontos de exercícios aeróbios e 4 pontos de força e equilíbrio por semana. Foram realizadas avaliações com os idosos dos 2 grupos no início da intervenção, após 6 semanas de intervenção e no final com 12 semanas.

**MCCURRY, S. M. et al. Increasing Walking and Bright Light Exposure to Improve Sleep in Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease.**

Nesta pesquisa os participantes foram randomizados em quatro grupos de intervenção: grupo de caminhada (n=27), grupo de exposição à luz artificial (n= 25), grupo que recebeu educação do sono, caminhada e exposição à luz (n=27) e grupo controle (n=29) que não foi submetido a nenhuma intervenção. A duração da caminhada foi de 30 minutos por dia, supervisionada pelo seu próprio cuidador. Todos os participantes receberam visitas periódicas de pesquisadores treinados para orientá-los. A intervenção durou seis meses e os participantes foram avaliados no início, após dois meses e depois de seis meses.

**YU, F. Improving recruitment, retention, and adherence to 6-month cycling in Alzheimer's disease.**

Este estudo piloto realizou um treinamento moderado em cicloergômetro com um único grupo, onze idosos com DA nos estágios de leve a moderado, utilizando um desenho de medidas repetidas. O treinamento iniciou com dez minutos de duração até atingir 45 minutos, no período de seis meses durante três vezes por semana. As avaliações foram realizadas no baseline, após três meses e com seis meses de intervenção.

**VENTURELLI, M. et al. Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease.**

Nesta pesquisa, 80 idosos institucionalizados com DA foram randomizados em quatro grupos: 20 idosos fizeram parte do grupo que realizou exercícios aeróbios de intensidade moderada, 20 idosos participaram do tratamento cognitivo, 20 idosos foram submetidos a exercícios aeróbios e cognitivos e 20 idosos não participaram de nenhuma intervenção. O grupo de exercícios aeróbios realizou caminhadas que foram auxiliadas pelos cuidadores treinados por fisioterapeutas a instruir os idosos a andarem de forma contínua durante 60 minutos, cinco

vezes por semana. O grupo que realizou caminhada e tratamento cognitivo apresentou o mesmo tempo e duração da sessão do grupo de caminhadas. O tratamento cognitivo baseou-se em um método de orientação da realidade, consistindo em conversas sobre informações pessoais e seu cotidiano. O estudo teve duração de doze semanas e os pacientes foram avaliados antes e posteriormente a intervenção.

**OHMAN, H. et al. Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer’s disease - Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX).**

Este estudo controlado randomizado realizou uma intervenção que foi composta por 210 idosos com DA divididos em três grupos: grupo de exercício, grupo de exercício em casa e grupo controle. Os dois grupos que praticaram exercícios, treinaram duas vezes por semana durante 60 minutos por 12 meses supervisionados por fisioterapeutas. A sessão de exercícios incluía atividade aeróbia, força, equilíbrio e treinamento de tarefa dupla e a intensidade dos exercícios foi aumentada de forma gradual. Para avaliar os SNPs utilizaram INP que foi aplicado no período inicial da intervenção e após seis meses. Também, foi utilizada a Escala de Cornell, aplicada no baseline e posterior a 12 meses de treinamento.

Tabela 1- Características dos estudos incluídos na revisão

<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra (N)</b>	<b>Modalidade do Exercício Físico</b>	<b>Duração, Frequência, Intensidade do Exercício</b>
(STEINBERG et al., 2009)	GI=(14) GC=( 17) Idosos da comunidade Não relata estágio	Exercício Multimodal	3 meses- não há um tempo determinado- todos os dias Intensidade Moderada
(STELLA et al., 2011a)	GE=(16)GC =(16) Idosos da comunidade Estágio leve à moderado	Exercício Aeróbio (caminhada, dança e mobilidade de membros superiores e inferiores)	6 meses-60 minutos 3X semana- Intensidade moderada
(MCCURRY et al., 2011)	GCA=(27) GL=(25) GCAL=(27)GC=(29) Idosos da comunidade Não relata estágio	Exercício Aeróbio (caminhada)	6 meses- 30 minutos- Todos os dias Não relata intensidade



<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra (N)</b>	<b>Modalidade do Exercício Físico</b>	<b>Duração, Frequência, Intensidade do Exercício</b>
(NASCIMENTO et al., 2012)	GE=(10) GC=(10) Idosos da comunidade Estágio leve à moderado	Exercício Multimodal com Estimulação Cognitiva	6 meses -3 x semana 60 minutos Intensidade Moderada
(YU, 2013)	GE=(11) Idosos da comunidade Estágio leve à moderado	Exercício Aeróbio-Ciclismo	6 meses-3X semana- Intensidade Moderada
(VENTURELLI et al., 2016)	EA=(20) TC=(20) EA+TC=(20) NT=(20) Idosos institucionalizados Não relata estágio	Exercício Aeróbio (caminhada) e Exercício Aeróbio (caminhada) com estimulação cognitiva	3 meses-60 minutos 5Xsemana Intensidade Moderada
(OHMAN et al., 2017)	GE=(70) GEC=(70) GC=(70) Idosos da comunidade Estágio leve à grave	Exercício Multimodal com Estimulação Cognitiva	12 meses-2X semana 60 minutos Não relata intensidade

GE=grupo de exercício; GC=grupo controle; EA=exercício aeróbio; TC=treinamento cognitivo; NT= nenhum tratamento; GCA=grupo de caminhada; GL=grupo de exposição a luz; GCAL=grupo de caminhada ,exposição à luz e educação do sono; GEC= grupos de exercícios em casa; GI=grupo intervenção

Fonte:Elaborado pela autora,2020

Tabela 2- Instrumentos utilizados e Resultados

<b>Autor (ano)</b>	<b>Modalidade do Exercício</b>	<b>Instrumentos utilizados para avaliar SN</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Efeito do Exercício nos SNPs</b>	<b>Tamanho do efeito</b>
(STEINBERG et al., 2009)	Exercício Multimodal	INP, Escala de Cornell	SNPs, Depressão	Negativo	-
(STELLA et al., 2011a)	Exercício Aeróbio	INP, Escala de Cornell	SNPs, Depressão	Positivo	1,4
(MCCURRY et al., 2011)	Exercício Aeróbio	Actigrafia, IDS	Sono	Positivo	GCA=0,6 GL=1,9 GCAL=1,9
(NASCIMENTO et al., 2012)	Exercício Multimodal	INP	SNPs	Positivo	*-0,4

(conclusão)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Modalidade do Exercício</b>	<b>Instrumentos utilizados para avaliar SN</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Efeito do Exercício nos SNPs</b>	<b>Tamanho do efeito</b>
(YU, 2013)	Exercício Aeróbio	EDG	Depressão	Positivo	*0,6
(VENTURELLI et al., 2016)	Exercício Aeróbio	INP, ECA	SNPs, Agitação	Positivo	-
(OHMAN et al., 2017)	Exercício Multimodal	INP, Escala de Cornel	SNPs, Depressão	Negativo	-

INP=Inventário Neuropsiquiátrico; ECA=Escala Comportamental de Agitação; EDG=Escala de Depressão Geriátrica; SNPs=Sintomas Neuropsiquiátricos; IDS=Inventário de Distúrbio do Sono.

GCA=grupo de caminhada; GL=grupo de exposição a luz; GCAL=grupo de caminhada, exposição à luz e educação do sono.

\*Valor ilustrado pelo próprio autor, a partir de medida intragrupo experimental.

Fonte:Elaborado pela autora,2020

## **AValiação da Qualidade Metodológica das Pesquisas Incluídas**

A avaliação da qualidade metodológica foi apresentada na tabela 3.

Foi realizada uma análise percentual para avaliação do risco de viés nos artigos. O risco de viés foi calculado a partir da presença ou não dos seguintes critérios: randomização ou não da amostra, geração da sequência aleatória, cegamento dos avaliadores, grupos similares na avaliação inicial, critério de inclusão dos participantes, descrição do protocolo experimental, comparação estatística entre grupos, descrição das perdas amostrais e dos resultados. A presença destes critérios é importante, pois contribuem para que os estudos estejam menos expostos à vieses ou erros sistemáticos que comprometem a acuidade das evidências científicas.

Com relação ao item randomização da amostra, 42,8% dos artigos realizou este importante procedimento metodológico. Sobre a geração de sequência aleatória, 28,5 % dos estudos apresentou este dado. Houve cegamento dos avaliadores em 42,8% dos artigos analisados e 71,4% dos artigos demonstrou similaridade entre os grupos no momento inicial da intervenção, comprovado pela comparação estatística entre os grupos. Todos os artigos apresentaram e descreveram critérios de inclusão dos participantes, descrição do protocolo experimental, descrição de perdas amostrais e descrição de resultados.

Deste modo, observou-se que dos nove critérios avaliados nos estudos, três critérios (randomização, geração de sequência aleatória, cegamento dos avaliadores) tiveram baixa

aderência nos estudos incluídos, porém os outros seis itens analisados foram apresentados. Portanto, foi observada uma boa qualidade metodológica na maioria dos artigos selecionados nesta revisão, diminuindo assim, o risco de viés.

Tabela 3- Avaliação da Qualidade Metodológica das Pesquisas incluídas

	Steinberg et al., (2009)	Stella et al., (2011)	Mccurry et al., (2011)	Nascimento et al., (2012)	Yu,et al., (2013)	Venturelli et al., (2016)	Ohman et al., (2017)	<b>Análise estatística por item de avaliação n/N(%)</b>
<b>Randomização da amostra</b>	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	3/7(42,8)
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	2/7 (28,5)
<b>Cegamento dos avaliadores</b>	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	3/7(42,8)
<b>Grupos similares na avaliação inicial</b>	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	5/7(71,4)
<b>Critério de inclusão dos participantes</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7/7(100)
<b>Descrição do Protocolo Experimental</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7/7(100)
<b>Comparação estatística entre grupos</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6/7(85,7)
<b>Descrição das perdas amostrais</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7/7(100)
<b>Descrição dos resultados</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7/7(100)

Fonte:Elaborado pela autora,2020

## DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi verificar o efeito do exercício físico nos sintomas neuropsiquiátricos de idosos com DA. A presente pesquisa realizada no período de dez anos identificou sete artigos que averiguaram o efeito do exercício físico nos SNPs. Dos

sete artigos analisados (MCCURRY et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a; VENTURELLI et al., 2016; YU, 2013), cinco estudos incluídos revelaram um efeito positivo do exercício físico em SNPs da Doença de Alzheimer e apenas dois artigos não constataram benefícios(OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009). Entretanto, estes dois estudos não avaliaram os SNPs como desfechos primários, o objetivo principal destes artigos foi verificar a eficácia do exercício físico na funcionalidade motora.(OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009). A partir do exposto, pode-se inferir que o exercício físico proporciona benefícios para os SNPs em idosos com DA. A análise do tamanho do efeito evidenciou efeitos de magnitude grande em favor dos protocolos de exercícios aeróbios com utilização de caminhada e aqueles que combinaram caminhada com exposição à luz e educação do sono (especialmente sobre os distúrbios de sono). Os protocolos experimentais multimodais aparentaram não ser eficientes para os SNPs. Entretanto, estes dados devem ser utilizados de forma cautelosa por não haver uma quantidade vasta de pesquisas sobre o assunto e pelas limitações observadas nos estudos.

### **VARIÁVEIS AGUDAS DA AMOSTRA E DO PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO: MODALIDADE, DURAÇÃO, FREQUÊNCIA E INTENSIDADE**

Sobre o estágio a qual se encontravam a população com DA dos estudos, três pesquisas foram realizadas com idosos que estavam no estágio leve à moderado da doença, as quais encontraram efeitos positivos do exercício físico nos SNPs na DA(NASCIMENTO et al., 2012; STELLA et al., 2011a; YU, 2013). Um estudo foi composto por idosos que estavam no estágio leve à grave, onde não foi observado resultados favoráveis do exercício físico nos SNPs na DA(OHMAN et al., 2017). Os demais estudos não especificaram o estágio da DA, o qual se encontravam os idosos (MCCURRY et al., 2011; OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009). É importante pensar que o nível de gravidade da DA pode influenciar os resultados dos estudos, e que é difícil a realização de uma mesma intervenção com idosos em variados estágios da doença, por apresentarem características motoras, cognitivas, comportamentais e psicológicas distintas (VITAL et al.2013). Por outro lado, é necessário que os estudos foquem especificamente em cada estágio, a fim de verificar o potencial do exercício nas diferentes fases da DA.

Em geral, as amostras dos estudos foram compostas por idosos com DA que moram na comunidade, somente o estudo de Venturelli et al. (2016) realizou a intervenção com idosos

institucionalizados. O mesmo apresentou resultado positivo quanto a sua interferência através de um protocolo de caminhada em relação aos distúrbios comportamentais de idosos com DA. Os resultados da pesquisa demonstraram diminuição significativa nos SNPs e especificamente também na agitação. É visto que idosos institucionalizados normalmente apresentam uma intensidade e frequência maior de SNPs, pois sabe-se que esta é uma das causas que leva o idoso com DA à institucionalização (LYKETSOS et al., 2011). Logo, estudos neste tipo de ambiente são muito importantes a fim de proporcionar a atenuação destes sintomas.

Considerando as pesquisas realizadas com idosos com DA não institucionalizados, sobre o local onde foi realizada as intervenções, três estudos tiveram grupos que treinaram em suas respectivas residências (MCCURRY et al., 2011; OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009), destes apenas um grupo apresentou redução nos SNPs, especificamente, no sono (MCCURRY et al., 2011). Por outro lado, dos quatro estudos (NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017; STELLA et al., 2011a; YU, 2013), os quais obtiveram grupos de idosos que treinaram em centros de pesquisa ou locais específicos, onde os idosos passam o dia, três grupos apresentaram resposta favorável a diminuição dos SNPs. Esses resultados podem ser atribuídos ao fator socialização somados a eficácia do exercício físico nos SNPs (NASCIMENTO et al., 2012; STELLA et al., 2011a; YU, 2013).

Dentre os artigos incluídos nesta revisão, cinco artigos analisaram o efeito do exercício físico de forma isolada, como intervenção (MCCURRY et al., 2011; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a; VENTURELLI et al., 2016; YU, 2013). Dois artigos analisaram o exercício físico combinado com estimulação cognitiva direcionada, um gesto motor somado a uma tarefa cognitiva pré-determinada, denominada como, tarefa dupla (NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017). E o artigo de Venturelli et al. (2016), além de avaliar um grupo de idosos que foi submetido ao exercício físico sozinho, analisou outro grupo que participou do treinamento físico combinado com estimulação cognitiva direcionada.

Os cinco grupos, cujos idosos foram submetidos exclusivamente ao treinamento físico, apresentaram as seguintes modalidades: exercício aeróbio e exercício multimodal (MCCURRY et al., 2011; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a; VENTURELLI et al., 2016; YU, 2013). Os três grupos que inseriram tarefa dupla em suas intervenções utilizaram como treinamento físico, o exercício multimodal e a caminhada (NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017; VENTURELLI et al., 2016). Dos três grupos de idosos com DA que realizaram o treinamento de Tarefa Dupla, dois grupos obtiveram benefícios nos

SNPs(NASCIMENTO et al., 2012; VENTURELLI et al., 2016). E dos cinco grupos de idosos com DA cuja intervenção foi apenas o exercício físico (somente a tarefa motora orientada) foi evidenciado um efeito positivo em quatro dos grupos considerando o desfecho SNPs. Em suma, tanto os Protocolos de Exercício Físico isolado quanto os de Tarefa Dupla se mostraram eficientes para a atenuação dos SNPs. A tabela 4 ilustra a comparação do treinamento físico isolado e protocolo de Tarefa Dupla.

Tabela 4- Comparação do Efeito do Protocolo de Exercício Físico de forma isolada e Protocolo de Tarefa Dupla nos SNPs dos estudos.

<b>Autor (ano)</b>	<b>Tipo de intervenção</b>	<b>Efeito do Protocolo nos SNs</b>
Steinberg et al., (2009)	Exercício Físico	Negativo
Stella et al.,(2011)	Exercício Físico	Positivo
McCurry et al.,(2011)	Exercício Físico	Positivo
Nascimento et al.,(2012)	Tarefa Dupla	Positivo
Yu et al.,(2013)	Exercício Físico	Positivo
Venturelli e tal.,(2016)	Exercício Físico	Positivo
	Tarefa Dupla	Positivo
Ohman et al.,(2017)	Tarefa Dupla	Negativo

Fonte:Elaborado pela autora,2020

Os protocolos de exercícios multimodal utilizados nas intervenções de três artigos consistiam em desenvolver habilidades da capacidade funcional como: aptidão aeróbia, força, flexibilidade, agilidade e equilíbrio (NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a). A utilização deste tipo de protocolo corrobora com a revisão sistemática de Hernandez et al.,(2015) que destacou o protocolo multimodal, como a modalidade mais benéfica para idosos com DA. Os outros quatro artigos apresentaram o exercício aeróbio como intervenção (MCCURRY et al., 2011; STELLA et al., 2011a; VENTURELLI et al., 2016; YU, 2013). Os exercícios aeróbios versaram em caminhada, dança, movimentos de membros superiores e inferiores e cicloergômetros. Das três pesquisas que apresentaram o exercício multimodal (NASCIMENTO et al., 2012; OHMANA et al., 2017; STEINBERG et al., 2009), dois estudos revelaram desfecho negativo em relação aos sintomas neuropsiquiátricos (OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009) e um estudo demonstrou efeito positivo na associação exercício e SNPs (NASCIMENTO et

al., 2012). Os quatro estudos que elegeram exercícios aeróbios como intervenção tiveram resultados positivos nos SNPs, concordando com a metanálise realizada por Panza et al. (2018), na qual investigaram 19 estudos e relataram um efeito favorável para exercícios aeróbios na DA.

Levando em consideração os resultados apresentados nos estudos incluídos nesta revisão, poder-se-ia fazer inferência a modalidade aeróbia como a mais vantajosa nos SNPs em idosos com DA. Todavia, é preciso cautela, já que a quantidade de estudos encontrados que analisaram o tema em questão é restrita, tanto para exercícios aeróbios quanto para exercícios multimodais. E ainda não foi encontrada nesta revisão nenhuma intervenção que evidenciasse a eficácia de exercícios resistidos em SNPs na DA.

Sobre a duração das intervenções, estas variaram de três meses a doze meses, observando assim, um tempo promissor para investigação do efeito do exercício físico nos SNPs na Doença de Alzheimer. Pois, sabe-se que o exercício físico realizado de forma regular e persistente por um longo prazo proporciona mudanças morfológicas e funcionais positivas no organismo.

A frequência de aplicação dos exercícios evidenciada nos estudos foi de duas vezes a cinco vezes por semana. E a duração das aulas realizadas nos estudos foi de 30 a 60 minutos, com exceção de Steinberg et al.(2009) que não especificou o tempo. A intensidade do exercício preconizada na maioria dos artigos foi a intensidade moderada corroborando com a revisão sistemática de Hernandez et al.(2015) que investigou 12 artigos e concluiu que a intensidade de exercício que trouxe maiores benefícios para idosos com DA foi a moderada e ainda, esta é a intensidade recomendada para a população idosa segundo a ACSM (American College of Sports Medicine). Apenas os estudos de McCurry et al.(2011) e Ohman et al.(2017) não relataram uma intensidade de treino específica.

Ainda é importante relatar que os estudos de Stella et al.(2011) Nascimento et al. (2012), Ohman et al.(2017), e Yu et al.(2013) apontaram que houve progressão gradual de intensidade ou carga no treinamento, isso contribui com a potencialização dos benefícios do exercício físico, fato que já está bem esclarecido na literatura científica acerca do princípio do treinamento físico. Os participantes destes estudos foram orientados por profissionais como fisioterapeutas e profissionais de educação física, o que facilita um melhor delineamento do treinamento por serem habilitados para isso. O estudo de Steinberg et al.(2009) utilizou um programa de exercícios físicos em sua intervenção que foi desenvolvido e testado por um fisiologista, mas foi instruído pelos cuidadores dos idosos com DA que foram treinados,

assim como nos estudos de McCurry et al.(2011) e Venturelli et al.(2016), em que a atividade física sistematizada foi aplicada pelos cuidadores, contando com apoio e orientações dos pesquisadores envolvidos.

## **INSTRUMENTOS UTILIZADOS E DESFECHOS**

Para a realização dos estudos experimentais é de grande importância a escolha dos instrumentos para avaliação pré e pós-intervenção. Nesta revisão sistemática foi identificado o Inventário Neuropsiquiátrico (INP) como o teste mais utilizado para análise do SNPs nas pesquisas. O INP é uma escala que é realizada com o cuidador e possui doze domínios específicos que avaliam o comportamento do paciente: alucinações, delírios, agitação, sintomas depressivos, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, distúrbios noturnos e alterações de apetite. O teste aponta a frequência e intensidade destes distúrbios de comportamento característicos de quadros demenciais. A pontuação final é resultados da multiplicação dos valores de frequência e intensidade dos sintomas. Este instrumento possui boa confiabilidade e quanto mais alto os escores mais elevados são os distúrbios neuropsiquiátricos. Foi averiguado o seu uso em cinco artigos (NASCIMENTO et al., 2012; OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a; VENTURELLI et al., 2016).

Dentre os cinco artigos que avaliaram os SNPs por meio do INP, três artigos (OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al., 2009; STELLA et al., 2011a) utilizaram concomitantemente a Escala de Depressão de Cornell, específica para avaliar o sintoma depressão em pessoas com demência e um artigo empregou a Escala Comportamental de Agitação (ECA) a fim de analisar o distúrbio agitação (VENTURELLI et al., 2016).

Os dois estudos que não utilizaram o INP, empregaram respectivamente, a actigrafia para medir o estado sono-vigília, o Inventário de Distúrbio do Sono (IDS), um questionário que verifica a intensidade, frequência dos comportamentos relacionados ao sono e desgaste no cuidador e a Escala de Depressão Geriátrica (EDG), utilizado para a detecção de sintomas depressivos em pessoas idosas(MCCURRY et al., 2011; YU, 2013).

Em geral, os artigos investigaram o efeito do Exercício Físico nos doze SNPs do INP. E de maneira específica, foram analisados os sintomas: depressão, agitação e distúrbios de sono, desfechos importantes a serem averiguados, uma vez que estão entre os sintomas mais comuns da DA (CRAIG et al., 2005; VERONESE et al., 2018). O sintoma de depressão de forma isolada foi verificado em quatro artigos (OHMAN et al., 2017; STEINBERG et al.,



2009; STELLA et al., 2011a; YU, 2013), retratando um efeito benéfico em três destes estudos. Já, os distúrbios sono e agitação foram apresentados respectivamente nos estudos de MCurry et al.,(2011) e Venturelli et al.,(2016) como desfecho específicos, demonstrando melhoras nestes sintomas nos idosos com DA.

É interessante ainda destacar um evento importante que Venturelli et al.,(2016) discutiu em seu estudo, a prevalência dos SNPS no período do entardecer comparado ao amanhecer. Apesar de ter relatado sucesso na atenuação dos SNPS nos dois períodos após a realização da intervenção, a pesquisa revelou melhoras mais expressivas nos SNPs no período do entardecer que no amanhecer. A observância da maior frequência dos SNPs no período do pôr do sol em pacientes com DA, também denominada Síndrome do Entardecer é afirmado pelo estudo transversal de Menegardo et al.(2019) que concluiu também que os SNPs são exacerbados ao entardecer em idosos com DA.

## **MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Visto que a maioria dos estudos apresentaram resultados positivos com relação a ação do exercício físico nos SNPs, é pertinente comentar alguns dos possíveis mecanismos neurobiológicos que podem explicitar o seu efeito nos SNPs na DA que já são reconhecidos na literatura científica. Para isso é necessário inicialmente compreender a provável neurobiologia dos SNPs na DA, segundo pesquisas já realizadas.

As principais explicações neurobiológicas para os SNPs na DA são: desconfiguração nos circuitos frontais-subcorticais, nas redes córtico-corticais e sistema monoaminérgico. Dentre, os circuitos frontais-subcorticais existem ao menos três circuitos que mediam o comportamento humano, entre eles estão: o circuito prefrontal dorsolateral relacionado com a função executiva, o orbitofrontal associado ao comportamento social e o cíngulo anterior relacionado com a motivação do comportamento (CUMMINGS, 1993; GEDA et al., 2013). Sobre as redes córtico-corticais, uma delas é a rede memória-emoção, cujos epicentros são: o hipocampo e a amígdala, os quais possuem conexões entre si, o que demonstra a relação entre cognição e SNPs. A respeito do sistema monoaminérgico é visto que este sistema é regido por neurônios do tronco cerebral que produzem serotonina, noradrenalina ou dopamina e se projetam através dos axônios para várias regiões do cérebro mediando o comportamento humano(GEDA et al., 2013; TASCONE, 2013).

Sendo assim, um dos mecanismos pelo qual o exercício físico auxiliaria na atenuação dos SNPs, cuja ação já é bem estabelecida na literatura científica é a promoção do aumento do fluxo sanguíneo cerebral durante a atividade e até mesmo em repouso que conseqüentemente eleva a captação de oxigênio e glicose no cérebro, aumentando assim a liberação de neurotransmissores como, serotonina e dopamina, cujas funções estão relacionadas ao comportamento, humor, ansiedade, depressão (CHAPMAN et al., 2013; KNÖCHEL et al., 2012). Os neurotransmissores serotonina e dopamina possuem um mecanismo similar, são mediados respectivamente pelo aminoácido triptofano e o aminoácido tirosina para chegar até o cérebro, pois não conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica por si só (MATURA et al., 2016).

Além de contribuir com a síntese de neurotransmissores, o exercício físico estimula o aumento das neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Com o aumento da síntese e liberação destes fatores de crescimento ocorre a melhora da neuroplasticidade cerebral através da neurogênese, sinaptogênese e angiogênese (COELHO et al., 2013; COTMAN; BERCHTOLD; CHRISTIE, 2007; LISTA; SORRENTINO, 2009). É importante lembrar que em idosos com DA pode ocorrer a diminuição das fibras serotoninérgicas, o que ocasiona a presença de sintomas depressivos. Neste sentido, o BDNF pode auxiliar na compensação deste declínio, pois atua na neutralização de processos que estão relacionados à neurodegeneração, responsável pela perda de neurônios e fibras serotoninérgicas. Sendo assim, estudos sugerem uma relação entre o sistema serotoninérgico e BDNF, implicando que o desenvolvimento de sintomas depressivos podem estar associados à diminuição de BDNF (ARCHER; JOSEFSSON; LINDWALL, 2014) e outra associação sugestiva realizada por um estudo é a melhora de humor e ansiedade relacionada ao aumento do IGF1 (CASSILHAS et al., 2007). Deste modo, os fatores de crescimento podem exercer um efeito protetor nos SNPs.

Outra ocorrência importante é que uma vez que a DA é vista como uma doença inflamatória, o exercício físico desempenha um papel fundamental por exercer uma função anti-inflamatória. Estudos acreditam haver uma relação entre a inflamação e SNPs, dentre os proinflamatórios conhecidos estão as interleucinas: IL-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa). Acredita-se que o músculo estimulado através do exercício pode contribuir para a produção e inibição de citocinas que diminuem o processo inflamatório (MATHUR; PEDERSEN, 2009).

Como foi evidenciado nesta revisão sistemática, todas as intervenções através do exercício aeróbio obtiveram sucesso em relação ao SNPs. Portanto, é interessante destacar algumas descobertas acerca do exercício aeróbio pelo qual possivelmente são beneficiados os pacientes com DA em relação aos SNPs.

Um estudo realizado por Sobol et al. (SOBOL et al., 2018) demonstrou um aumento do pico de captação de oxigênio em pacientes com DA leve e uma associação positiva com os SNPs através de uma intervenção utilizando o exercício aeróbio. Por outro lado, outros estudos já demonstraram que este tipo de treinamento melhora o fluxo sanguíneo e a oxigenação cerebral, bem como, contribui para o aumento do volume do hipocampo que está relacionado a maiores níveis séricos de BDNF( fator neurotrófico derivado do cérebro) aprimorando a memória, o que poderá contribuir para uma possível atenuação dos SNPs(ERICKSON et al., 2011). Pois é visto, que um dos caminhos etiológicos para SNPs, é a cadeia de causalidade, ou seja, o sintoma comportamental reflete o estado cerebral da cognição(GEDA et al., 2013; PRICE et al., 2011) . E, ainda, é pertinente ressaltar que pesquisas apontam que pessoas com depressão possuem o hipocampo reduzido, sendo de total importância o aumento do volume hipocampal para estes pacientes(CAMPBELL et al., 2004).

Adicionalmente a linha de pesquisa que defende a estreita relação entre o comprometimento cognitivo e a gravidade dos SNPs (MCILROY; CRAIG, 2004), sobre a ação do exercício aeróbio foi realizada uma pesquisa com modelos experimentais com DA que foram submetidos a natação demonstrando o aumento da irisina, isto é, mioquina secretada pela musculatura esquelética em resposta ao movimento físico, expressa no hipocampo. A Irisina estimula o aumento do BDNF no hipocampo, que ativa a via da neurogenese e a sinaptogenese (LOURENCO et al., 2019).Em consequência do aumento da irisina foi observado benefícios na plasticidade sináptica dos modelos experimentais com DA(LOURENCO et al., 2019) .Por conseguinte, a Irisina poderá também promover de forma indireta a melhora no quadro dos sintomas comportamentais.

Ainda é interessante discorrer sobre a ação do exercício aeróbio no sistema neuroendócrino, mecanismo pelo qual possivelmente este treinamento favorece a redução dos SNPs na DA.O sistema neuroendócrino é responsável pelo equilíbrio homeostático e é afetado pela perda neuronal, apesar de ser uma evidência pouco discutida. Um dos eixos neuroendócrinos importantes ao se tratar da DA é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HPA) que está relacionado especialmente com a regulação da resposta ao estresse. Pesquisas sugerem um aumento da atividade do eixo HPA nos casos de DA atribuído aos níveis

elevados de cortisol no líquido cefalorraquidiano, na urina e no soro de pacientes com DA. Em consequência disso, surgem as desordens neuropsiquiátricas (ARCHER; JOSEFSSON; LINDWALL, 2014; NEWHOUSE; CHEMALI, 2019). Nesse sentido, o exercício físico auxilia a regulação do eixo HPA, comprovado por estudos que revelaram uma redução significativa do cortisol em resposta ao treinamento aeróbio (BESERRA et al., 2018).

## **IMPLICAÇÕES DA EFICÁCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO EM SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA DA**

A partir da melhora dos SNPs de idosos com DA, estudos apontam haver redução da carga de estresse dos cuidadores dos idosos, fato de grande importância pois sabe-se que uma das maiores causas da sobrecarga dos cuidadores é a presença de SNPs (CHRISTOFOLETTI et al., 2011; STELLA et al., 2011b). É importante observar que os cuidadores, frequentemente, modificam suas vidas, reduzem sua intimidade e seu ciclo social, faltam-lhe tempo, ficam deprimidos, transformando o ato de cuidar em uma experiência estressante e frustrante (ALQAHTANI et al., 2018; MEDRANO et al., 2014). Isso resulta no desgaste físico e emocional do cuidador acarretando em prejuízos tanto para sua saúde, quanto para a qualidade do cuidado prestado ao idoso com DA (ALQAHTANI et al., 2018), o que pode ocasionar um problema social, cuidadores doentes sem condições de prestar auxílio ao idoso com DA, e por outro lado, pacientes sem cuidado adequado ou sem amparo aumentando a necessidade de assistência pública e institucionalização. Sem contar que vagas institucionais públicas de longa permanência nem sempre são encontradas, gerando um contexto de sofrimento de ambos os lados. Além disso, a piora dos SNPs tem sido associada também, ao maior risco de mortalidade (CHRISTOFOLETTI et al., 2011). Por estas razões, é visto que a atenuação dos SNPs proporciona menores índices de institucionalização, gastos com a doença e diminuição dos riscos de mortalidade, fazendo do exercício uma proposta valiosa para que se possa evitar e minimizar estes possíveis problemas (GARRE-OLMO et al., 2010).

Outra importante implicação do exercício físico em SNPs na DA, é a associação positiva entre o desempenho cognitivo e o quadro clínico dos SNPs (LYKETSOS et al., 2011). O agravamento dos SNPs pode acarretar piora do funcionamento cognitivo global mas, felizmente o contrário também é verdadeiro, a melhora nos SNPs favorece o funcionamento da cognição (NASCIMENTO et al., 2012). E ainda, é evidenciado o abrandamento dos SNPs através do exercício físico proporcionando benefícios na capacidade funcional, realização das atividades da vida diária e na qualidade de vida de idosos com DA (NASCIMENTO et al.,

2012; STELLA et al., 2011a). Os SNPs demonstraram relação direta com a realização das atividades funcionais, pois estudos tem demonstrado que a atividade física sistematizada reduz os SNPs e promove um efeito positivo na funcionalidade dos idosos com DA, contribuindo para a uma melhora na qualidade de vida de pacientes.

Por outro lado, é de suma importância ressaltar que além destes benefícios, a prática do exercício físico favorece a diminuição dos SNPs, potencializando a saúde de forma global, desenvolvendo, a resistência muscular, capacidade cardiovascular, mobilidade articular, coordenação motora, equilíbrio da composição corporal, prevenindo doenças metabólicas, entre outros adicionais, observados somente através da prática do exercício físico.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática indica que o exercício físico pode constituir um meio não farmacológico favorável na atenuação dos SNPs de idosos com DA, com especial atenção na modalidade aeróbia e que o exercício físico predispõe de diversos processos neurobiológicos para este fim. E a partir disso, não só os idosos com DA são beneficiados, mais também seus familiares ou cuidadores, aumentando ainda mais abrangência e importância social ao contribuir na melhora dos SNPs advindos da DA. Contudo, são necessários novos estudos que possuam como desfecho principal, os SNPs, bem como pesquisas que investiguem o efeito de diferentes tipos de protocolos nos SNPs na DA, como por exemplo, estudos experimentais que realizem uma comparação entre o efeito do exercício físico de forma isolada e o protocolo de Tarefa Dupla. Somado a isso, seriam relevantes pesquisas verificando quanto tempo de aderência ao exercício físico é necessário para se evidenciar melhoras nos SNPs da DA. E adicionalmente, estudos que verifiquem a via patológica pela qual se instala os SNPs, a relação dos sintomas cognitivos e SNPs, assim como, outras pesquisas que investiguem os processos neurobiológicos do exercício físico que o torna eficaz nos SNPs.

## REFERÊNCIAS

- ALQAHTANI, M. S. et al. Prevalence and Risk Factors for Depression among Caregivers of Alzheimer's Disease Patients in Saudi Arabia. **Neurology Research International**, v. 2018, 16 set. 2018.
- ARCHER, T.; JOSEFSSON, T.; LINDWALL, M. Effects of physical exercise on depressive symptoms and biomarkers in depression. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 13, n. 10, p. 1640–1653, 2014.
- BESERRA, A. H. N. et al. Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 40, n. 4, p. 360–368, dez. 2018.
- CAMPBELL, S. et al. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 4, p. 598–607, 1 abr. 2004.
- CASSILHAS, R. C. et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1401–1407, ago. 2007.
- CASTELLANI, R. J.; PERRY, G. Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress. **Archives of Medical Research**, v. 43, n. 8, p. 694–698, nov. 2012.
- CEREJEIRA, J.; LAGARTO, L.; MUKAETOVA-LADINSKA, E. B. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **Frontiers in Neurology**, v. 3, 7 maio 2012.
- CHAPMAN, S. B. et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 5, p. 75, 2013.
- CHRISTOFOLETTI, G. et al. Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 66, n. 4, p. 613–618, 2011.
- COELHO, F. G. DE M. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 10–15, fev. 2013.
- COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C.; CHRISTIE, L.-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464–472, set. 2007.
- CRAIG, D. et al. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 460–468, jun. 2005.
- CUMMINGS, J. L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. **Archives of Neurology**, v. 50, n. 8, p. 873–880, ago. 1993.

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**, v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 15 fev. 2011.

GARRE-OLMO, J. et al. Grouping and trajectories of the neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease, part I: symptom clusters. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 22, n. 4, p. 1157–1167, 2010.

GAUTHIER, S. et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. **International Psychogeriatrics**, v. 22, n. 3, p. 346–372, maio 2010.

GEDA, Y. E. et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 5, p. 602–608, set. 2013.

HALLIKAINEN, I. et al. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 61, n. 4, p. 1367–1376, 2018.

HERNÁNDEZ, S. 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, out. 2015.

HOFFMANN, K. et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 50, n. 2, p. 443–453, 2016.

KALES, H. C. Common Sense: Addressed to Geriatric Psychiatrists on the Subject of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY**, v. 23, n. 12, p. 1209–1213, dez. 2015.

KNÖCHEL, C. et al. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. **Progress in Neurobiology**, v. 96, n. 1, p. 46–68, jan. 2012.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. Biological Mechanisms of Physical Activity in Preventing Cognitive Decline. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 30, p. 493–503, 30 dez. 2009.

LOURENCO, M. V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature Medicine**, v. 25, n. 1, p. 165–175, jan. 2019.

LYKETSOS, C. G. et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 5, p. 532–539, set. 2011.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators of inflammation**, v. 2008, 2009.

MATURA, S. et al. Physical Exercise for the Treatment of Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Dementia: Possible Mechanisms, Current Evidence and Future Directions. **Current Alzheimer Research**, v. 13, n. 10, p. 1112–1123, 2016.

MCCURRY, S. M. et al. Increasing Walking and Bright Light Exposure to Improve Sleep in Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Controlled Trial: WALKING AND LIGHT TO IMPROVE SLEEP IN AD. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 8, p. 1393–1402, ago. 2011.

MCILROY, S.; CRAIG, D. Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 1, n. 2, p. 135–142, maio 2004.

MCKHANN, G. M. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 263–269, maio 2011.

MEDRANO, M. et al. Burden, anxiety and depression in caregivers of Alzheimer patients in the Dominican Republic. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 8, n. 4, p. 384–388, 2014.

MENEGARDO, C. S. et al. Sundown syndrome in patients with Alzheimer's disease dementia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 13, n. 4, p. 469–474, dez. 2019.

NASCIMENTO, C. M. C. et al. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. **Revista Brasileira De Fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))**, v. 16, n. 3, p. 197–204, jun. 2012.

NEWHOUSE, A.; CHEMALI, Z. Neuroendocrine Disturbances in Neurodegenerative Disorders: A Scoping Review. **Psychosomatics**, 15 nov. 2019.

OHMAN, H. et al. Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease - Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX). **EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE**, v. 8, n. 2, p. 153–157, abr. 2017.

PANZA, G. A. et al. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? **JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY**, v. 66, n. 3, p. 487–495, mar. 2018.

PRICE, A. E. et al. Physical Activity and Cognitive-Health Content in Top-Circulating Magazines, 2006-2008. **JOURNAL OF AGING AND PHYSICAL ACTIVITY**, v. 19, n. 2, p. 147–168, abr. 2011.

SCHNEIDER, L. S. et al. **Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease**. research-article. Disponível em: <[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa061240?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa061240?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)>. Acesso em: 7 jan. 2020.

SCHNEIDER, L. S.; DAGERMAN, K. S.; INSEL, P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **JAMA**, v. 294, n. 15, p. 1934–1943, 19 out. 2005.



SOBOL, N. A. et al. Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 65, n. 1, p. 137–145, 2018.

STEINBERG, M. et al. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: The Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. **INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY**, v. 24, n. 7, p. 680–685, jul. 2009.

STELLA, F. et al. Attenuation of neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Alzheimer's disease by motor intervention: a controlled trial. **CLINICS**, v. 66, n. 8, p. 1353–1360, 2011b.

STRÖHLE, A. et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 23, n. 12, p. 1234–1249, 1 dez. 2015.

TASCONE, L. DOS S. **Morfometria baseada no voxel e sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência**. Doutorado em Psiquiatria—São Paulo: Universidade de São Paulo, 24 jun. 2013.

VENTURELLI, M. et al. Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 53, n. 4, p. 1631–1640, 14 2016.

VERONESE, N. et al. Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: A narrative review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 29 ago. 2018.

YU, F. Improving recruitment, retention, and adherence to 6-month cycling in Alzheimer's disease. **GERIATRIC NURSING**, v. 34, n. 3, p. 181–186, jun. 2013.

## 2.2 ARTIGO 2

### FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO E ASPECTOS METABÓLICOS , PONTO DE PARTIDA PARA DESCOBERTAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

#### RESUMO

Objetivos: Analisar a associação entre os níveis do Fator Neurotrófico derivado do Cérebro (BDNF), variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com doença de Alzheimer (DA) e comparar estas variáveis com um grupo de idosos preservados cognitivamente pareados por idade e escolaridade. Materiais e Métodos: Estudo de caráter exploratório e transversal, envolvendo 75 idosos, sendo 40 idosos preservados cognitivamente e 35 idosos com DA no estágio leve, selecionados por amostra de conveniência. Os idosos foram submetidos ao seguinte protocolo de avaliação: coleta sanguínea para obtenção dos níveis plasmáticos de BDNF e das variáveis metabólicas (colesterol, triglicérides, insulina e glicemia) e avaliação cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Bateria de Avaliação Frontal, Teste do Desenho do Relógio e Teste Procurar Símbolos. Resultados: A ANOVA apontou que idosos com DA apresentaram menores níveis plasmáticos do BDNF ( $p < 0,01$ ;  $F = 17,56$ ; poder observado = 0,98) e o teste de U-Mann Whitney mostrou que os idosos com DA apresentaram menores valores da fração HDL ( $p=0,01$ ). Foram encontradas correlações significativas entre os níveis de BDNF e as concentrações de HDL ( $r=0,23$ ;  $p=0,03$ ) e entre os níveis de BDNF e o MEEM ( $r=0,23$ ;  $p=0,04$ ). Conclusões: Idosos com DA apresentam menores níveis plasmáticos do BDNF e menores concentrações do colesterol HDL quando comparados a idosos preservados cognitivamente. As concentrações plasmáticas de BDNF estão associadas com os níveis de HDL, o que aponta uma possível relação do BDNF com a capacidade metabólica. E os níveis de BDNF estão associados com o desempenho no MEEM, indicando que o BDNF pode modular as funções cognitivas.

**Palavras-chave:** Demência. Cognição. Metabolismo. Fator Neurotrófico derivado do Cérebro.

## ABSTRACT

**Objectives:** To analyze an association between BDNF levels, metabolic variables and cognitive functions of elderly people with Alzheimer's disease (AD) and to compare these variables with a group of cognitively preserved elderly people matched by age and education.

**Materials and Methods:** An exploratory and cross-sectional study, involving 75 elderly, with 40 elderly cognitively preserved and 35 elderly with AD in the mild stage, selected by convenience sample. The elderly were submitted to the following evaluation protocol: blood collection for plasma BDNF levels and metabolic variables (cholesterol, triglycerides, insulin and glycemia) and cognitive evaluation: Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Evaluation Battery, Clock Design Test and Symbol Test.

**Results:** ANOVA pointed to elderly with AD lower plasma BDNF levels ( $p < 0.01$ ;  $F = 17.56$ ; observed power = 0.98) and the U-Mann Whitney test showed elderly with AD lower values of HDL fraction ( $p = 0.01$ ). Correlations were found between BDNF levels and HDL ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.03$ ) and BDNF and MMSE levels ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** Elderly with AD presented smaller plasma levels of BDNF and lower levels of HDL cholesterol when compared to cognitively preserved elderly. Plasma BDNF is related to HDL levels, which indicates a possible relationship between BDNF and metabolic capacity. And BDNF levels are associated with MMSE performance, and what BDNF can modulate the cognitive functions.

**Keywords:** Dementia. Cognition. Metabolism. Brain-Derived Neurotrophic Factor.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, observa-se o aumento crescente de pesquisas relacionadas aos biomarcadores da doença de Alzheimer (DA), a fim de facilitar o diagnóstico precoce, bem como, possíveis estratégias para tratar ou prevenir a doença (JACK,2011). Dentre estes biomarcadores, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido associado à patogênese da DA (SONG; YU; TAN, 2015). O pro-BDNF, precursor do BDNF e o BDNF maduro estão reduzidos no hipocampo e córtex frontal de pacientes com DA (PENG, 2005), estas regiões do cérebro são importantes para habilidades cognitivas relacionadas a memória, atenção e funções executivas (DRISCOLL et al., 2009)

O BDNF possui funções importantes no sistema nervoso central, protegendo o cérebro contra a degradação neuronal e a neuroinflamação (VOINESKOS et al., 2011) através da ativação da via de sinalização que regula a sobrevivência neuronal, promovendo formação de novas sinapses e de novos neurônios por diferenciação celular (SKIBINSKA et al., 2018). Por exercer efeitos na neuroplasticidade, o BDNF contribui para o melhor desempenho das funções cognitivas. Baixos níveis de BDNF têm sido associados a piores funções cognitivas globais (Mini-Exame do Estado Mental) em idosos com DA (LASKE,2006).

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

Outra alteração metabólica associada à DA é o aumento dos níveis séricos de lipídeos, tais como, colesterol total (GAMBA et al., 2019), fração LDL (LESSER,2009) e triglicérides (VANHANEN,2006). Segundo Knebl et al. (1994), a proteína de transferência de éster de colesterol (cholesteryl ester transfer protein - CETP) que faz o transporte de colesterol está alterada na DA. Além disso, existem evidências de que níveis elevados de colesterol no SNC favorecem a quebra da proteína precursora de amiloide e aumento dos peptídeos  $\beta$  amiloide e

ainda, a formação de emaranhados neurofibrilares (GAMBA et al., 2012). E segundo Reid et al. (2007) a depleção do colesterol inibe a formação de beta-amilóide em neurônios do hipocampo, afirmando que os níveis de colesterol podem controlar a agregação dos fragmentos de beta-amilóide (BANERJEE; MUKHERJEE, 2018). Em relação a lipoproteína de alta densidade (HDL) a redução nos níveis desta fração de colesterol está associado ao déficit cognitivo e ao diagnóstico clínico de demência (VAN EXEL et al.; 2002). Os baixos níveis de HDL foram detectados mais frequentemente em idosos com DA do que naqueles sem a demência (BEERI, et al., 2004; VAN EXEL et al.,2002).

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

Sendo assim, ao perceber o potencial do BDNF na saúde neural por meio de mecanismos diretos, como a neuroplasticidade cerebral e mecanismos indiretos como sua eficácia na regulação das variáveis metabólicas e consequente benefícios no funcionamento cognitivo somado ao interesse científico de contribuir com as descobertas sobre a DA, torna-se pertinente analisar a associação entre os níveis de BDNF, variáveis metabólicas e funções cognitivas de idosos com DA no estágio leve e comparar estas variáveis com um grupo de idosos cognitivamente saudáveis. Nesse sentido, espera-se que menores níveis de BDNF podem estar associados à desregulação das variáveis metabólicas e ao declínio das funções cognitivas de idosos com DA.

## **MÉTODOS**

Estudo de caráter exploratório e transversal, cuja amostra foi composta por dois grupos: grupo de idosos com DA no estágio leve e grupo de idosos preservados cognitivamente, selecionados por amostra de conveniência. Os critérios de inclusão do estudo foram:

Para o grupo de idosos com DA- idosos com diagnóstico clínico de DA, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR); idosos no estágio leve, segundo o Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR); disponibilidade para a participação das avaliações e coleta de sangue e idosos ou responsáveis que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para o grupo de idosos preservados cognitivamente- idosos preservados cognitivamente, evidenciado através do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e sem qualquer distúrbio neurológico; disponibilidade para a participação das avaliações e coleta de sangue e idosos que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão do estudo foram:

Para o grupo de idosos com DA- idosos com diagnóstico clínico de DA e outra doença neurológica; não comparecimento nas avaliações e coleta de sangue.

Para o grupo de idosos preservados cognitivamente- não comparecimento nas avaliações e coleta de sangue.

Este estudo incluiu, inicialmente, 153 idosos, sendo 97 idosos com diagnóstico de DA e 56 idosos preservados cognitivamente. Todos os sujeitos realizaram uma anamnese e uma avaliação neuropsicológica. Em relação aos idosos com DA, surgiram várias dificuldades no decorrer do estudo e as perdas amostrais (figura 1). Dessa forma, foram incluídos no estudo 35 idosos com diagnóstico de DA de acordo com critérios internacionais do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association, DSM-IV) no estágio leve. Para o outro grupo que é composto por idosos preservados cognitivamente, 16 foram excluídos, pois, não se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Sendo assim, foram avaliados 40 idosos preservados cognitivamente, sem doença neurológica e pareados por idade e escolaridade. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o parecer número 6950.

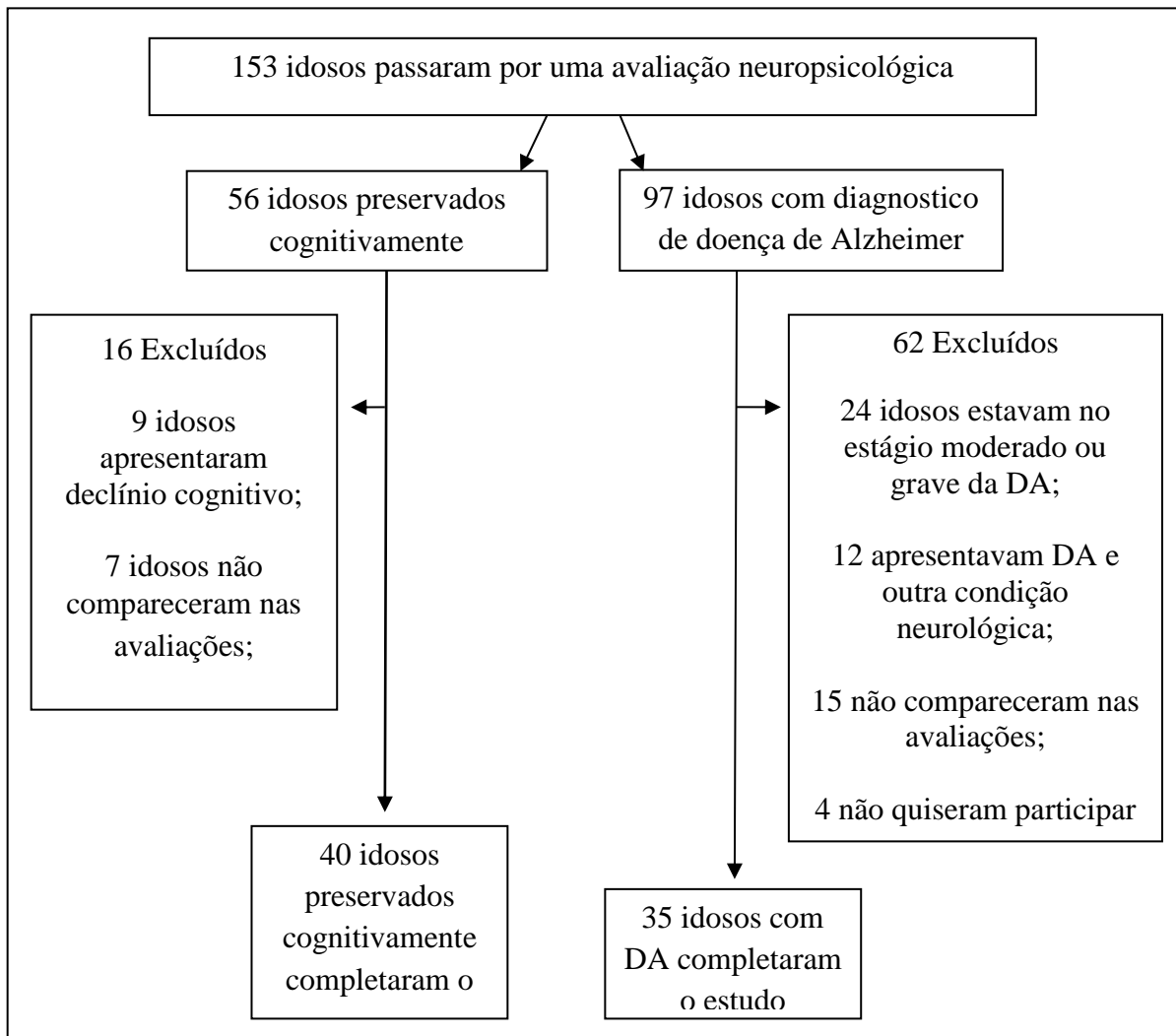


Figura 1. Organograma de seleção da amostra

O escore de avaliação clínica (Clinical Dementia Rating – CDR) foi utilizado para a classificação da gravidade da demência e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) foi utilizado para analisar o perfil cognitivo global. Segue abaixo suas respectivas descrições:

**Escore de Avaliação Clínica de Demência (CDR):** Utilizado para verificar o estágio da doença no idoso. É realizado com os cuidadores. Ele avalia cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade do paciente para realizar adequadamente as AVDs. 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, tem maior importância 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).

**Mini-Exame do Estado Mental** (MEEM; FOLSTEIN et al., 1975; BERTOLLUCI et al., 1994): é um instrumento composto por questões agrupadas em sete categorias, cada qual planejada com o intuito de avaliar funções cognitivas específicas. São elas: orientação temporal, orientação espacial, 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. Como o MEEM sofre influência do grau de escolaridade foram propostos valores diferentes de referência a fim de se identificar os sujeitos com possíveis déficits cognitivos.

Também, foram coletados a estatura corporal e o peso corporal para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferências da cintura e do quadril para obtenção da Relação Cintura/Quadril (RC/Q). O IMC foi obtido dividindo o peso corporal pela estatura em metros elevada ao quadrado (peso/estatura<sup>2</sup>). O IMC e a Relação Cintura/Quadril foram calculados para verificar o perfil da composição corporal do indivíduo.

### **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE BDNF**

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

O BDNF foi avaliado por imunoenensaio enzimático - ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pelo BDNF Emax<sup>®</sup> ImmunoAssay System (Promega, Madison, WI, USA) de acordo com instruções do fabricante. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e as médias das duplicatas foram utilizadas para as análises estatísticas.

### **AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS**

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



HDL; glicose-oxidase para glicemia e eletroquimioluminescência para a mensuração da insulina basal.

## **AVALIAÇÃO COGNITIVA**

A avaliação cognitiva foi composta por instrumentos que analisam as funções executivas e a atenção:

**a) Bateria de Avaliação Frontal (BAF):** É uma bateria específica para avaliar funções executivas e é dividida em 6 subtestes: “Similaridades” (raciocínio abstrato), “Fluência Lexical” (flexibilidade mental), “Série Motora” (programação), “Instruções Conflitantes” (Sensibilidade à Interferência), “Vai – não vai” (controle inibitório) e “Comportamento de Preensão” (reflexo primitivo). Ela varia em uma escala de 0 a 18 pontos e escores elevados significam melhor desempenho em funções frontais (BAF; DUBOIS et al., 2000):.

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

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

## **ANÁLISE DOS DADOS**

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

## RESULTADOS

A tabela 1 apresentou os valores médios e os valores da mediana para idade, escolaridade, perfil cognitivo (pontuação no MEEM), índice de massa corporal e relação cintura/quadril da amostra. Observa-se pela análise estatística que os grupos são similares em relação a idade, escolaridade, índice de massa corporal e relação cintura-quadril. E como esperado, os grupos se diferem em relação ao estado cognitivo (MEEM). A análise estatística aponta diferença entre todas as variáveis cognitivas, com exceção do teste símbolos em seu domínio erros. Os idosos com DA no estágio leve demonstraram menor desempenho das funções executivas e da atenção quando comparados aos idosos preservados cognitivamente.

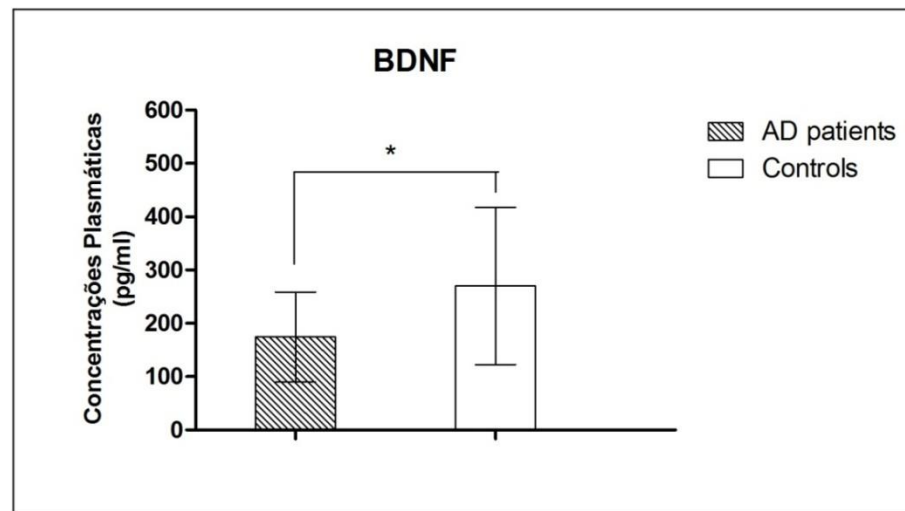
**Tabela 1.** Valores das variáveis de caracterização de amostra: idade, escolaridade, pontuação no MEEM, IMC e relação cintura/quadril dos idosos preservados cognitivamente (grupo 1) e dos idosos com DA (grupo 2), expressos em média, desvio-padrão (DP) e mediana.

Variáveis de caracterização	Grupo 1		Grupo 2		P
	Média±DP	Mediana	Média±DP	Mediana	
<b>Idade (anos)</b>	74,1 ± 4,5	73,5	75,1 ± 6,1	74,5	0,45
<b>Escolaridade (anos)</b>	6,6 ± 4,8	4,0	6,5 ± 5,4	4,0	0,45
<b>MEEM (pontos)</b>	28,0 ± 2,1	28,5	21,1 ± 4,1	21,5	0,000*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 ± 3,7	26,4	26,3 ± 3,2	26,6	0,50
<b>RCQ (cm)</b>	0,91 ± 0,07	0,91	0,90 ± 0,11	0,91	0,84
<b>Variáveis cognitivas</b>					
<b>BAF (pontos)</b>	15,0 ± 1,8	15,0	12,0 ± 2,7	12,0	0,000*
<b>TDR (pontos)</b>	9,1 ± 1,3	9,0	6,7 ± 2,6	6,0	0,000*
<b>Símb-acertos (pontos)</b>	15,0 ± 6,1	15,0	8,9 ± 3,7	7,5	0,000*
<b>Símb-erros (pontos)</b>	1,4 ± 1,2	1,0	1,6 ± 1,8	1,0	0,98

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; IMC: Índice de Massa Corporal; RCQ: Relação Cintura/Quadril. BAF: Bateria de Avaliação Frontal; TDR: Teste do Desenho do Relógio; Símb: Teste de Procurar Símbolos da Bateria WAIS-III.

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

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



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

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

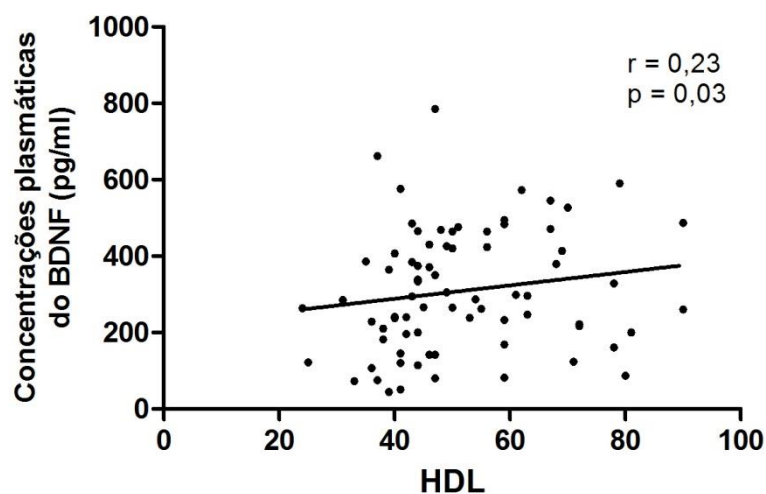
**Tabela 2.** Valores das variáveis metabólicas: colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides, glicemia e insulina dos idosos preservados cognitivamente (grupo 1) e dos idosos com DA (grupo 2) expressos em média, desvio-padrão (DP) e mediana.

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

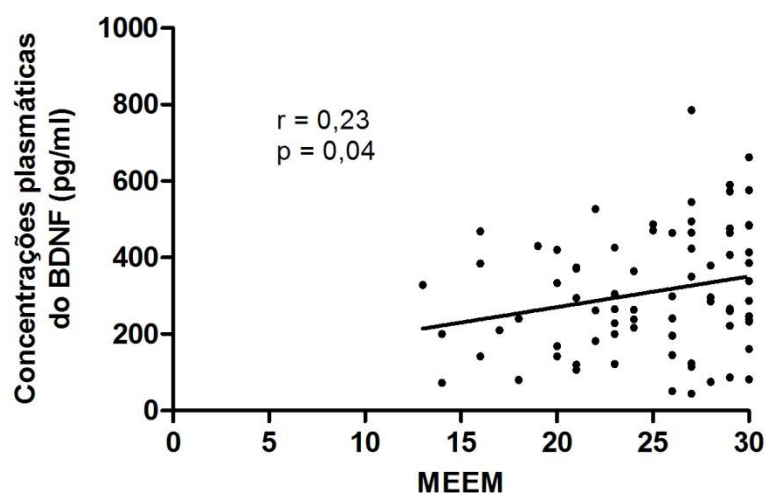
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

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

Com relação as associações entre os níveis de BDNF, as variáveis metabólicas e as funções cognitivas, não foram verificadas correlações significativas entre os níveis de BDNF e o colesterol total ( $r=0,18$ ;  $p=0,10$ ), níveis de BDNF e as concentrações de LDL ( $r=0,13$ ;  $p=0,23$ ), níveis de BDNF e as concentrações de VLDL ( $r=0,00$ ;  $p=0,98$ ), níveis de BDNF e triglicérides ( $r=-0,00$ ;  $p=0,98$ ), níveis de BDNF e glicemia ( $r=0,17$ ;  $p=0,15$ ), níveis de BDNF e insulina ( $r=-0,01$ ;  $p=0,87$ ), níveis de BDNF e BAF ( $r=0,21$ ;  $p=0,06$ ), níveis de BDNF e TDR ( $r=0,21$ ;  $p=0,07$ ). Entretanto, foram encontradas correlações significativas baixas entre os níveis de BDNF e as concentrações de HDL ( $r=0,23$ ;  $p=0,03$ ) e entre os níveis de BDNF e as funções cognitivas globais (MEEM) ( $r=0,23$ ;  $p=0,04$ ) (Figura 3 e 4).



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



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

## DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa revelaram que o grupo de idosos com DA possuem menores níveis plasmáticos de BDNF comparado ao grupo de idosos preservados cognitivamente. Alguns estudos tem demonstrado que os níveis plasmáticos de BDNF estão reduzidos na DA (PENG et

al. 2005; COELHO et al., 2014). O pro-BDNF e o BDNF maduro já se encontram reduzidos no córtex e no hipocampo em estágios pré-clínicos da DA (PENG et al. 2005). Outros trabalhos mostraram que a expressão do BDNF (SIEGEL; CHAUHAN, 2000) e do seu receptor TrkB estão severamente reduzidas no hipocampo e em algumas áreas corticais, como no córtex frontal e temporal (ALLEN et al.; 1991). Somado a isso, análises post-mortem dos cérebros de indivíduos acometidos pela DA revelaram diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo e no córtex parietal quando comparados com idosos saudáveis (PHILLIPS et al., 1991; MICHALSKI; FAHNESTOCK, 2003).

A identificação de biomarcadores, principalmente não-invasivos, como no caso dos fatores de crescimento plasmáticos, podem auxiliar no diagnóstico precoce da DA. Além disso, o nível de BDNF no plasma é considerado um biomarcador sanguíneo mais significativo quando comparado com o nível sérico de BDNF, pois pode refletir com maior exatidão o nível de BDNF do tecido cerebral do hipocampo e do córtex pré-frontal (KLEIN et al., 2019). No presente estudo, o BDNF pode ser considerado um dos biomarcadores da DA, visto que encontra-se reduzido no estágio leve desta doença. Em conformidade com esta evidência, o estudo de Yu et al. (2008) apontou concentrações de BDNF mais baixas em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e indica que níveis reduzidos do BDNF podem exercer uma função importante na patofisiologia do CCL.

Em relação as variáveis metabólicas, não houve diferenças significativas entre os idosos com DA leve e os idosos preservados cognitivamente, com exceção do metabólito HDL. No que se refere ao colesterol total, observou-se pela média que ambos os grupos apresentaram valores dentro da faixa limitrofe e em relação a fração LDL apresentaram valores desejáveis. Em oposição a este estudo, níveis anormais de colesterol total (hipercolesterolemia) e de colesterol LDL foram encontrados em idosos com DA em comparação a idosos sem demência (LESSER et al., 2009). Adicionalmente, o estudo de Popp et al., 2013) também demonstrou maiores níveis plasmáticos de colesterol em idosos com DA quando comparado a idosos sem demência. Os estudos apontam que alguns genes associados a DA afetam o colesterol ou a função da lipoproteína, sendo que estas alterações aumentam a produção dos peptídeos beta-amilóide na DA (CARTER, 2007).

Contudo, outros estudos não encontraram associação entre níveis elevados de colesterol total e DA (VAN EXEL et al., 2002). Uma metanálise com 18 estudos não evidenciou níveis de colesterol distintos entre pacientes com DA e pessoas cognitivamente saudáveis, porém foi observado o aumento dos metabólitos do colesterol no grupo com DA (WANG et al., 2016).

Além disso, até o momento não foi encontrado nenhum estudo que analisasse os níveis de colesterol total em idosos com DA no estágio leve. É importante ressaltar que 45% dos idosos com DA que compuseram a amostra deste estudo apresentaram valores elevados (acima de 200,0 mg/dL) de colesterol total, bem como, 28% dos idosos com DA que possuem colesterol total em níveis considerados alto fazem o uso de medicamentos, como as estatinas, para a redução do colesterol total.

Sobre os níveis de colesterol da fração HDL, observou-se neste estudo, uma redução significativa em idosos com DA quando comparados aos idosos preservados cognitivamente. Pesquisas apontam que pacientes com DA apresentam baixas concentrações do HDL quando comparados aqueles sem a doença (RAZAY; VREUGDENHIL; WILCOCK, 2007). Vanhanen et al., (2006) observou que os níveis mais baixos de HDL e os níveis mais altos de triglicérides foram considerados os componentes da síndrome metabólica mais frequentemente detectados em pacientes com DA quando comparados aqueles sem DA. O HDL tem uma função importante na remoção do excesso de LDL nas artérias e assim, pode auxiliar na preservação dos microvasos cerebrais. O HDL remove o LDL por um processo de transporte ativo mediado por uma proteína da membrana da célula, a ABCA1. Neste sentido, resultados observados em estudos realizados com humanos e animais apontam que o HDL protege contra a disfunção cerebrovascular na DA (BUTTON et al., 2019). Além disso, o colesterol HDL é a lipoproteína predominante no cérebro humano e que pode evitar a polimerização do peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) (OLESEN, O. F.; DAGO, 2000).

Com relação a glicemia e a insulina verificou-se que estas variáveis foram classificadas como valores desejáveis e não foram encontradas diferenças significativas para os idosos com DA leve. O presente estudo corrobora com os achados de outros estudos na literatura que também evidenciaram baixos níveis de glicose em jejum em idosos com DA quando comparados com idosos sem demência (LANDIN, 1993). Entretanto, a maioria dos estudos obtiveram resultados diferentes dos aqui evidenciados, pois, indicam que idosos com DA apresentam maiores níveis de insulina de jejum, hiperglicemia, ficando mais expostos ao diabetes tipo II (JANSON, 2004). Além disso, acredita-se que a hiperglicemia favorece o acúmulo de beta amilóide nas lesões cerebrais, agrava o estresse oxidativo, a neuroinflamação, prejudica a integridade neural e ocasiona a neurodegeneração (GONZÁLEZ-REYES; ALIEV; BARRETO, 2016), bem como, a insulina regula a fosforilação da proteína tau e também atua no metabolismo da beta-amilóide (GASPARINI, 2002). Neste sentido, afirma-se que a resistência à insulina cerebral e amiloidogênese são processos centrais para o comprometimento da função cognitiva

induzido pela hiperglicemia(LEE et al., 2018). O estudo de DE LA MONTE (2010) aponta que oligômeros de beta-amilóide impedem a entrada de insulina no corpo celular, resultando em danos estruturais e funcionais. Em outro estudo, a resistência cerebral à insulina contribui para o acúmulo de beta amilóide e a fosforilação da tau em modelos experimentais com diabetes tipo 1 e tipo 2(CURRAIS et al., 2012). E ainda, o estudo de Gasparini (2002) e Xu (2003) demonstraram que as alterações da insulina e do fator de crescimento derivado da insulina (IGF-1) na DA afetam alguns mecanismos de sinalização no cérebro. Baseado neste contexto, vários estudos clínicos tem estabelecido ligações entre a DA e o diabetes mellitus.

Sobre a correlação encontrada entre os níveis de BDNF e os níveis de HDL, alguns trabalhos demonstraram que as concentrações de BDNF circulantes possuem associação com os componentes da síndrome metabólica. Uma recente metanálise apresentou níveis de BDNF reduzidos em adultos com síndrome metabólica (KAVYA et al., 2015). Já, o estudo de Geroldi et al.(2006) apresentou uma correlação positiva entre os níveis de BDNF e os níveis de HDL em pessoas com a síndrome metabólica e verificou através da análise de regressão múltipla que o colesterol HDL foi o fator determinante dos níveis plasmáticos de BDNF. Este estudo ainda afirma que o BDNF pode desempenhar um papel protetor contra o desenvolvimento da síndrome metabólica, através do aumento dos níveis de colesterol HDL.

A correlação encontrada no presente estudo entre os níveis de BDNF e as funções cognitivas globais (MEEM) é confirmada também por outros estudos. Komulainen et al., (2008) observaram que a diminuição dos níveis de BDNF foram associados com um menor desempenho cognitivo global e com o prejuízo da memória em idosas sem demência. Além disso, um estudo observacional analítico com desenho de corte da população idosa, observou uma pontuação maior no MEEM associado a um nível maior de BDNF em um grupo de idosos que praticavam exercícios físicos em detrimento de um grupo de idosos que não praticavam exercícios físicos, concluindo que o desempenho da função cognitiva pode ter sido regulada pelo aumento de BDNF(KURDI; FLORA, 2019). O BDNF é essencial para o desenvolvimento do cérebro, exerce função importante na plasticidade sináptica, na remodelação dendrítica, no crescimento axonal, e na proliferação e manutenção de neurônios do SNC colaborando para o melhor desempenho das funções cognitivas(TANILA, 2017). Além disso, o BDNF modula a potenciação de longa duração (LTP). O LTP é um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica, no qual acontece um processo de crescimento e alterações metabólicas das células neuronais, resultando no fortalecimento das sinapses. O LTP é um mecanismo essencial na aprendizagem e memória (BRAMHAM ; MESSAOUDI, 2005).



Portanto, a presente pesquisa demonstrou que idosos com DA no estágio leve apresentam menores níveis plasmáticos do BDNF quando comparados aos idosos preservados cognitivamente pareados por idade e escolaridade. Além disso, o poder amostral foi suficiente para demonstrar a diferença entre os níveis de BDNF nesta população. Em relação as variáveis metabólicas foi verificado que idosos com DA no estágio leve apresentam menores valores do colesterol HDL. E as concentrações plasmáticas de BDNF estão associadas com os níveis de HDL em idosos com DA leve e idosos preservados cognitivamente, o que aponta uma possível relação do BDNF com a capacidade metabólica. E por fim, constatou-se que os níveis de BDNF teve associação positiva com o MEEM, o que implica que o BDNF pode modular as funções cognitivas globais em idosos com DA no estágio leve e em idosos preservados cognitivamente, se tornando alvo de importantes descobertas na DA. Sendo assim, contínuas investigações são importantes a respeito das propriedades do BDNF e de variáveis metabólicas na prevenção e tratamento da DA, a fim de desvendar novas descobertas e para que se esclareça controvérsias especialmente sobre as relações das variáveis metabólicas com a DA.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN, S. J. et al. Normal beta-NGF content in Alzheimer's disease cerebral cortex and hippocampus. **Neuroscience Letters**, v. 131, p. 135–139, 1991.
- BAKER, L. D. et al. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. **Archives Neurology**, v. 68, n. 1, p. 51-57, 2010.
- BANERJEE, S.; MUKHERJEE, S. Cholesterol: A Key in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **ChemMedChem**, v. 13, n. 17, p. 1742–1743, 06 2018.
- BARRETT, P. J. et al. The Amyloid Precursor Protein Has a Flexible Transmembrane Domain and Binds Cholesterol. **Science**, v. 336, p. 1168 -1171, 2012.
- BEERI, M.S. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. **Neurology**, v. 63, p. 1902-7, 2004.
- BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 01–07, mar. 1994.
- BRAMHAM C.R.; MESSAOUDI, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Progress in Neurobiology**, v. 76, n. 2, p. 99-125, 2005.
- BUTTON, E. B. et al. HDL from an Alzheimer's disease perspective. **Current Opinion in Lipidology**, v. 30, n. 3, p. 224–234, jun. 2019.
- CARTER, C. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. **Neurochemical International**, v. 50, p.12-38, 2007.
- COELHO, F. G. M. et al. Acute Aerobic Exercise Increases Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 39, n. 2, p. 401-408, 2014.
- CURRAIS, A. et al. Diabetes exacerbates amyloid and neurovascular pathology in aging-accelerated mice. **Aging Cell**, v. 11, n. 6, p. 1017–1026, dez. 2012.
- DE LA MONTE, S.M.; TONG, M.; NGUYEN, V. A.; SETSHEDI, M.; LONGATO, L.; WAND, J. Ceramide-Mediated Insulin Resistance and Impairment of Cognitive-Motor Functions. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 21, n. 3, p. 967-984, 2010.
- DRISCOLL, I. et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. **Neurology**, v. 72, n. 22, p. 1906–1913, 2 jun. 2009.
- DUBOIS, B. et al. The BAF: A Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, v. 55, p. 1621-1626, 2000.

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

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

GAMBA, P. et al. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease: Oxysterols and Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1259, n. 1, p. 54–64, jul. 2012.

GAMBA, P. et al. A Crosstalk Between Brain Cholesterol Oxidation and Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 31 maio 2019.

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

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

GONZÁLEZ-REYES, R. E.; ALIEV, G.; BARRETO, M. A.-R. AND G. E. **Alterations in Glucose Metabolism on Cognition: A Possible Link Between Diabetes and Dementia**. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/137716/article>>. Acesso em: 19 jan. 2020.

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.

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

KAVYA, K. et al. A study of the association between brain derived neurotrophic factor and metabolic syndrome: a preliminary systematic review and meta-analysis of casecontrol studies. **Sri Ramachandra Journal of Medicine**, v.8,n.2, July-Dez. 2015.

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

KLEIN, C. P. et al. Physical Exercise During Pregnancy Prevents Cognitive Impairment Induced by Amyloid- in Adult Offspring Rats. **MOLECULAR NEUROBIOLOGY**, v. 56, n. 3, p. 2022–2038, mar. 2019.

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

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

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

KURDI, F. N.; FLORA, R. The Impact of Physical Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level in Elderly Population. ***Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences***, v. 7, n. 10, p. 1618–1620, 31 maio 2019.

LANDIN K. et al. Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer's disease. Evidence for a hypometabolic disorder? ***Journal of internal medicine***, v. 233, n. 4, p. 357-363, 1993.

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

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

LEE, H. J. et al. Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects. ***Clinical Nutrition Research***, v. 7, n. 4, p. 229–240, out. 2018.

MICHALSKI, B.; FAHNESTOCK, M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. ***Brain research. Molecular brain research***, v. 111, n. 1–2, p. 148–154, 2003.

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

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

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

PHILLIPS, H. S. et al. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. ***Neuron***, v. 7, n. 5, p. 695–702, 1991.

POPP, J. et al. Cerebral and extracerebral cholesterol metabolism and CSF markers of Alzheimer's disease. ***Biochemical Pharmacology***, v. 86, n. 1, p. 37–42, 1 jul. 2013.

RAZAY, G.; VREUGDENHIL, A.; WILCOCK, G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. ***Archives of Neurology***, v.64, p.93–96, 2007.

SIEGEL, G. J.; CHAUHAN, N. B. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. ***Brain research. Brain research reviews***, v. 33, p. 199–227, 2000.

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

SKIBINSKA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum level in women with first-episode depression, correlation with clinical and metabolic parameters. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 191–196, 3 abr. 2018.

SONG, J.-H.; YU, J.-T.; TAN, L. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease: Risk, Mechanisms, and Therapy. **Molecular Neurobiology**, v. 52, n. 3, p. 1477–1493, 1 dez. 2015

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.

TANILA, H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 97, n. Pt B, p. 114–118, 2017.

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

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

VOINESKOS, A. N. et al. The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Prediction of Neural Risk for Alzheimer Disease. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 2, p. 198–206, 7 fev. 2011.

WANG, H.-L. et al. Cholesterol, 24-Hydroxycholesterol, and 27-Hydroxycholesterol as Surrogate Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 51, n. 1, p. 45–55, 2016.

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

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

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em suma, a presente dissertação incitou reflexões e apontou evidências que permeiam a fisiopatologia e o tratamento da DA. O artigo de revisão demonstrou que o exercício físico é uma terapia não farmacológica promissora nos SNPs da DA e possui inúmeros mecanismos e implicações positivas que podem favorecer idosos com esta enfermidade. O estudo transversal revelou que níveis de BDNF e HDL estão diminuídos na DA e se inter-relacionam. E além disso, o nível de BDNF possui relação positiva direta com a melhoria cognitiva de idosos com DA. E assim, concluiu-se que o exercício físico, o BDNF e as variáveis metabólicas podem ser fontes de importante descobertas no campo de investigações ao que diz respeito a DA.

## REFERÊNCIAS

- ABD EL-KADER, S. M.; AL-JIFFRI, O. H. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. **African Health Sciences**, v. 16, n. 4, p. 1045–1055, dez. 2016.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 11, n. 3, p. 332–384, mar. 2015.
- ARCOVERDE, C. et al. Role of physical activity on the maintenance of cognition and activities of daily living in elderly with Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2B, p. 323–327, jun. 2008.
- BOTTINO, C. M. C et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer – Relato do trabalho em equipe multidisciplinar. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v. 60, n. 1, mar. 2002.
- CHEN, J. J. et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 21, n. 16, p. 6348–6361, 15 ago. 2001.
- COELHO, F. G. DE M. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 10–15, fev. 2013.
- COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C.; CHRISTIE, L.-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464–472, set. 2007.
- CRAIG, D. et al. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 460–468, jun. 2005.
- CRICHTON, G. E. et al. Higher HDL cholesterol is associated with better cognitive function: the Maine-Syracuse study. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 20, n. 10, p. 961–970, nov. 2014.
- EPPERLY, T.; DUNAY, M. A.; BOICE, J. L. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. **American Family Physician**, v. 95, n. 12, p. 771–778, 15 jun. 2017.
- FORBES, D. et al. Exercise programs for people with dementia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD006489, 15 abr. 2015.
- GAMBA, P. et al. A Crosstalk Between Brain Cholesterol Oxidation and Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 31 maio 2019.

GIUFFRIDA, M. L.; COPANI, A.; RIZZARELLI, E. A promising connection between BDNF and Alzheimer's disease. **Aging (Albany NY)**, v. 10, n. 8, p. 1791–1792, 6 ago. 2018.

HAMER, M.; CHIDA, Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. **Psychological Medicine**, v. 39, n. 1, p. 3–11, jan. 2009.

HENRIKSEN, K. et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 10, n. 1, p. 115–131, jan. 2014.

HERNANDEZ, S. 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, out. 2015.

HOFFMANN, K. et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 50, n. 2, p. 443–453, 2016a.

HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, p. 677–736, 2001.

**Instituto Alzheimer Brasil**. Disponível em:

<[http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/demencias-detalhes-Instituto\\_Alzheimer\\_Brasil/33/entendendo\\_a\\_doenca\\_de\\_alzheimer\\_da\\_atraves\\_de\\_estudos\\_realizados\\_com\\_populacoes\\_epidemiologia\\_](http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/demencias-detalhes-Instituto_Alzheimer_Brasil/33/entendendo_a_doenca_de_alzheimer_da_atraves_de_estudos_realizados_com_populacoes_epidemiologia_)>. Acesso em: 1 nov. 2018.

JACK, C. R. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 257–262, maio 2011.

KALES, H. C. Common Sense: Addressed to Geriatric Psychiatrists on the Subject of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. **AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY**, v. 23, n. 12, p. 1209–1213, dez. 2015.

KARCH, C. M.; GOATE, A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. **Biological psychiatry**, v. 77, n. 1, p. 43–51, 1 jan. 2015.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. Biological Mechanisms of Physical Activity in Preventing Cognitive Decline. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 30, p. 493–503, 30 dez. 2009.

LU, B. BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. **Learning & Memory**, v. 10, n. 2, p. 86–98, mar. 2003.

LYKETSOS, C. G. et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 5, p. 532–539, set. 2011.

MAYEUX, R. Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 23, p. 2194–2201, 10 jun. 2010.



- NORTON, S. et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **The Lancet. Neurology**, v. 13, n. 8, p. 788–794, ago. 2014.
- ROITTO, H.-M. et al. Relationship of Neuropsychiatric Symptoms with Falls in Alzheimer's Disease - Does Exercise Modify the Risk?: NPS and falls in Alzheimer's disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, 15 out. 2018.
- SMITH, P. J. et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. **Psychosomatic Medicine**, v. 72, n. 3, p. 239–252, abr. 2010.
- SOLOMON, A. et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. **Neurology**, v. 68, n. 10, p. 751–756, 6 mar. 2007.
- TANILA, H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 97, n. Pt B, p. 114–118, 2017.
- VERONESE, N. et al. Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: A narrative review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 29 ago. 2018.
- VITAL, T. M. et al. Doença de Alzheimer. In COELHO, F.G.M et al. **Exercício Físico no envelhecimento saudável e patológico: da teoria à prática**. 1ed. Curitiba: CRV, 2013, p. 165-2013.
- World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers. **NEW FRONTIERS**, p. 48, [s.d.].
- XU, W. et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 86, n. 12, p. 1299–1306, dez. 2015.

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

Caso o(a) Sr(a) aceite participar desta pesquisa, responderá alguns questionários e realizará testes motores nas dependências da UNESP. Além disso, fará uma coleta sanguínea, em jejum de 8 horas, colesterol total e frações, glicemia, e insulina, que será realizada no Laboratório Evangélico, localizado na Av. 20, 794 tel: 35242620 com a colaboração do Dr. Altair Alaor Marino, profissional responsável em minimizar os possíveis efeitos adversos como hematomas, infecções ou reações alérgicas. Em outro dia será feita outra coleta sanguínea para analisar o lactato e verificar o fator neurotrófico derivado do cérebro, que será realizada nas dependências da UNESP por uma enfermeira do Laboratório Evangélico. O laboratório poderá ser alterado, caso o (a) Sr(a) tenha residência fora da cidade de Rio Claro-SP, sendo que a escolha do mesmo será realizada de maneira a seguir as características do Laboratório Evangélico, buscando profissionais qualificados, especializados que proporcionarão semelhante segurança para tal coleta. Os questionários e testes motores também poderão ser realizados em outro ambiente, sendo que a pesquisadora se faz responsável por eleger ambientes semelhantes ao da UNESP para tais avaliações. Para os questionários (avaliação cognitiva) existe o risco do avaliado se sentir constrangido com alguma pergunta, no entanto, o idoso terá o direito de não responder aos testes. Além disso, o ambiente para avaliação cognitiva é tranquilo e individualizado e a avaliação é realizada por um profissional da psicologia. Na prática do exercício físico (que será realizado na esteira) e no teste também realizado na esteira, os riscos são mínimos e similares àqueles encontrados no desempenho de atividades de vida diária. Além disso, as atividades serão de intensidade moderada, adaptadas para a faixa etária dos participantes e condição de saúde, orientada por profissional de educação física; haverá disponibilidade de material de primeiros socorros, ambiente com boa visibilidade e arejado. Para realização de tais procedimentos o idoso deverá apresentar um exame médico constando a autorização do cardiologista e que se encontra apto para realizar exercícios físicos. Todas as avaliações não representarão custo financeiro para o(a) senhor(a), sendo que estas coletas serão realizadas uma única vez para os participantes dos estudos 1 e 2 e duas vezes para os participantes do estudo 3.

Caso o(a) Sr(a) seja participante do estudo 3, poderá estar inserido no Grupo Treinamento (exercício físico aeróbio - esteira) ou Grupo Controle, realizando todas as avaliações ao início da pesquisa e repetindo-as ao final de três meses. O Grupo Treinamento participará de exercício físico com 3 sessões semanais de 40 minutos cada, por três meses, enquanto o Grupo Controle, durante este tempo, deverá manter suas atividades rotineiras, no entanto, não poderá participar de nenhum tipo de atividade física sistematizada. O programa

de atividade física será desenvolvido de acordo com as capacidades funcionais e cognitivas do(a) participante. Os riscos de sua participação são mínimos e semelhantes aos presentes no seu dia a dia, pois os testes e a atividade são adequados para sua idade e condição física, e ainda serão minimizados pela presença de profissional de Educação Física, que será responsável por supervisionar e ministrar as atividades. Serão utilizadas instalações adequadas, levando em consideração a iluminação, piso e ventilação. Além dos riscos serem mínimos, os benefícios advindos da prática são maiores. Após o encerramento da pesquisa (exercício físico na esteira) de 3 meses, o programa de exercício físico continuará e o participante poderá permanecer caso haja interesse.

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

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

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

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

**Pesquisador Responsável:** Flávia Gomes de Melo Coelho

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

**Fone:** 19 8195-2309

**Email:** [flaviaeduca@yahoo.com.br](mailto:flaviaeduca@yahoo.com.br)

**Orientador:** Ruth Ferreira Santos-Galduroz

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

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

**Fone:** (19) 3526-4312

**Email:** ruthfsantos@gmail.com

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

**I – Dados de identificação do participante da pesquisa:**

Nome: \_\_\_\_\_

Documento de Identidade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M

Telefone: \_\_\_\_\_, residente a \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_

**Assinatura do participante:** \_\_\_\_\_

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

Nome do Participante: \_\_\_\_\_

Documento de Identidade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M

Telefone: \_\_\_\_\_, residente a \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_

**III – Dados de identificação do representante legal do paciente:**

Nome do cuidador: \_\_\_\_\_

Documento de Identidade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) F ( ) M

Natureza (grau de parentesco, cuidador, etc.) \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_, residente a \_\_\_\_\_, bairro \_\_\_\_\_

**Assinatura do(a) responsável legal:** \_\_\_\_\_

**Rio Claro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_**

\_\_\_\_\_  
Doutoranda Flávia Gomes de Melo Coelho

Pesquisadora Responsável

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Ruth Ferreira Santos-Galduróz

Orientadora

## ANEXOS

### Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



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

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

#### DECISÃO CEP Nº 106/2011

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

Pesquisa Individual	Pesquisador Responsável: --
	Colaboradores: --

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

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

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

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

<b>"Formulário para Acompanhamento dos Protocolos de Pesquisa Aprovados"</b> Data de Entrega: Dezembro de 2014
---

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

## CDR

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CDR 2	Demência grave CDR 3
<b>MEMÓRIA</b>	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
<b>ORIENTAÇÃO</b>	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
<b>JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</b>	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
<b>ASSUNTOS NA COMUNIDADE</b>	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
<b>LAR E PASSATEMPOS</b>	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
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	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.



## 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 (apartamento ou setor) (1 ponto) .....( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) .....( )
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) .....( )
- Cidade (1 ponto) .....( )
- Estado (1 ponto) .....( )

### MEMÓRIA IMEDIATA

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

### ATENÇÃO E CÁLCULO

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

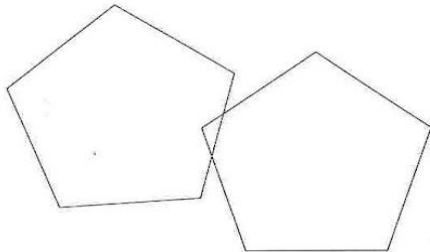
### EVOCAÇÃO

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

### LINGUAGEM

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

SCORE: ( \_\_\_/30)



## 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 Luria “punho-borda-palma”.

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

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

Escore

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

### 4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

*“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.*

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

*“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.*

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

2-2-2.

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

Escore

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

### 5. Vai-não vai (controle inibitório)

*“Bata uma vez quando eu bater uma vez”.*

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

*“Não bata quando eu bater duas vezes”.*

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

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

Escore

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

### 6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

*“Não pegue minhas mãos”.*

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

Escore

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

**PROCURAR SÍMBOLOS - SUBTESTE DA ESCALA WECHSLER DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS**



Disciplina de Medicina e Biologia do Sono – UNIFESP  
Instituto do Sono – AFIP

**PROTOCOLO COGNIÇÃO - SONO**

$>$ $\neq$	$>$ $\mathcal{D}$ $\odot$ $\sqcup$ $\cap$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\Upsilon$ $\lrcorner$	$\mathcal{D}$ $\otimes$ $\varepsilon$ $<$ $\ominus$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\cap$ $\supset$	$\Rightarrow$ $\neg$ $\boxplus$ $\neq$ $\Upsilon$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\perp$ $\pm$	$\parallel$ $\bar{\cap}$ $\llbracket$ $\ominus$ $\perp$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\perp$ $\neq$	$\vdash$ $\oplus$ $\varepsilon$ $\lrcorner$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sim$ $\approx$	$\curvearrowright$ $\leftrightarrow$ $\sim$ $\ominus$ $\succ$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\Leftrightarrow$ $\dagger$	$\pm$ $\approx$ $\varepsilon$ $\otimes$ $\supset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\square$ $\odot$	$\triangleleft$ $\vdash$ $\mathcal{D}$ $\perp$ $\lrcorner$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\varepsilon$ $\dagger$	$\emptyset$ $\subset$ $\leftarrow$ $\dagger$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\rightarrow$ $\neq$	$\Leftrightarrow$ $\succ$ $\pm$ $\otimes$ $\Rightarrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\varepsilon$ $\lrcorner$	$\pm$ $\lrcorner$ $\lrcorner$ $\otimes$ $\emptyset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\dagger$ $\rightarrow$	$\mathfrak{f}$ $\curvearrowright$ $\Leftrightarrow$ $\sim$ $\pm$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\boxplus$ $\otimes$	$\odot$ $\boxplus$ $\ast$ $\otimes$ $\pm$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\Leftrightarrow$ $\dagger$	$\pm$ $\approx$ $\varepsilon$ $\otimes$ $\supset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\llbracket$ $<$	$\pm$ $\oplus$ $<$ $\rightarrow$ $\vdash$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO