

INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA
DOUTORADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

KELEM VEDOVELLI

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA E OS NÍVEIS
PLASMÁTICOS DE BDNF EM MULHERES IDOSAS

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA E OS
NÍVEIS PLASMÁTICOS DE BDNF EM MULHERES IDOSAS**

**Tese doutorado apresentada à
banca examinadora como requisito para a
obtenção do título de Doutor (a) em
Gerontologia Biomédica pelo Programa
de Pós-Graduação em Gerontologia
Biomédica da Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).**

KELEM VEDOVELLI

Orientadora: Elke Bromberg

Porto Alegre, 2017

Ficha Catalográfica

V416 Vedovelli, Kelem

Efeitos do exercício físico sobre a função cognitiva e os níveis plasmáticos de BDNF em mulheres idosas / Kelem Vedovelli . – 2017.

81 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Elke Bromberg.

1. BDNF. 2. atividade física. 3. sintoma de depressão. 4. desempenho cognitivo. I. Bromberg, Elke. II. Título.

KELEM VEDOVELLI

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO
COGNITIVA E OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE BDNF EM MULHERES
IDOSAS**

Tese doutorado apresentada à banca examinadora como requisito para obtenção do título de Doutor (a) em Gerontologia Biomédica pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Aprovada em: ____ de _____ de 2017.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alfredo Cataldo – PUCRS
Instituto de Geriatria e Gerontologia- IGG/PUCRS

Profa.. Dr. Luiz Fernando Alvarenga- UFRGS
ESEFID - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança

Prof. Dr. Denizar Alberto da Silva Melo- PUCRS
Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da PUCRS

*“ Saber envelhecer é a obra-prima da sabedoria e uma das mais difíceis
tarefas na grande arte de viver. ”*

Henri Amiel

Agradecimentos

Aos mestres da vida, meus exemplos, meu orgulho, minha inspiração, minha base: Minha Família, Pai, Mãe e minha irmã Rafaela, obrigada por incentivar sempre a busca pelo conhecimento, sou eternamente grata a vocês pelas raízes e asas;

Meu agradecimento à Deus por me acompanhar em todos os momentos, guiando e iluminando meus caminhos;

A CAPES por proporcionar a bolsa integral para a realização desse grande sonho;

A minha incansável orientadora, desde o mestrado me incentiva e fascina pela busca pelo aprendizado, obrigada por estar sempre presente, obrigada pela confiança;

A todos meus colegas e grandes amigos do laboratório de Desenvolvimento do Sistema Nervoso (LDSN), querida Bê, Livia, Juliano, Bruno, nossos cafés acompanhados de muitas prosas após nossos seminários ficarão para sempre na memória; e minhas grandes amigas e colegas que sempre me incentivaram e acompanharam em todo esse caminho desde o período do Mestrado, Nathalia Nicoletti e Elen Fagherazzi, sou eternamente grata por todas as trocas;

Aos tantos amigos que fiz no quadro de docentes e demais funcionários da PUCRS, universidade à qual guardo com carinho e nostalgia de lindos momentos vividos;

Amigos, funcionários, professores do Instituto de Geriatria e Gerontologia agradeço pelo carinho, apoio, amizade e pelos diversos ensinamentos durante estes anos de pós-graduação;

Ao meu esposo por me incentivar e ajudar a concluir essa grande etapa;

As minhas queridas idosas e ao lar das irmãs pelo imenso carinho durante o tempo de coleta e pela participação unânime na pesquisa, meu muito obrigada e minha gratidão por tudo.

Resumo

Introdução: A atividade física tem sido proposta como uma intervenção promissora para melhorar a cognição e diminuir o risco de demência em adultos mais velhos. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) parece mediar, pelo menos parcialmente, esses efeitos do exercício. Entretanto, os estudos de intervenção dos efeitos de exercícios multimodais sobre o desempenho cognitivo e os níveis de BDNF são escassos e compostos por pequenas amostras. Assim, a generalização das conclusões destes estudos depende da reprodutibilidade dos resultados. **Objetivo:** avaliar os efeitos de uma intervenção de atividade física composta pelo fortalecimento muscular e condicionamento aeróbico nos níveis de BDNF e cognição em mulheres idosas, de modo a contribuir para o avanço científico na área. **Métodos:** Idosas independentes e não demenciadas (≥ 75 anos) foram submetidas a uma intervenção de três meses de atividade física ($n = 22$, sessões de exercícios de 60 min três vezes por semana, sendo 30 min de fortalecimento muscular e 30 min de atividade aeróbia) ou a uma condição de controle ($n = 10$, sem exercício). Foram avaliados os parâmetros clínicos (sintomas de ansiedade e depressão), neuropsicológicos (testes de Span de Dígitos, Stroop, Trail Making e Memória Contextual), físicos (força dos membros superiores e inferiores, condicionamento aeróbico) e fisiológicos (BDNF sérico) no início do protocolo, 1 e 3 meses após o início da intervenção. **Resultados:** O grupo controle apresentou níveis estáveis ao longo do tempo para todas as variáveis medidas, ao passo que o grupo de intervenção melhorou a aptidão física, sintomas depressivos, desempenho cognitivo e níveis de BDNF. Além disso, uma regressão linear identificou uma associação entre o condicionamento aeróbio e os níveis de BDNF. **Conclusão:** A combinação de fortalecimento muscular e condicionamento aeróbio foi capaz de melhorar o desempenho cognitivo e aumentar os níveis de BDNF. O condicionamento aeróbio parece ser um importante mediador desses resultados.

Palavras-chave: BDNF, atividade física, sintoma de depressão, desempenho cognitivo

Abstract

Introduction: Physical activity has been proposed as a promising intervention to improve cognition and decrease the risk of dementia in older adults. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) seems to mediate, at least partially, these effects of exercise. However, intervention studies of the effects of multimodal exercises on cognition and BDNF levels are scarce and composed by small samples. Thus, the generalization of the conclusions of these studies depends on the reproducibility of the results. **Objective:** to contribute to the knowledge on the field, the present study evaluated the effects of a physical activity intervention composed by muscle strengthening and aerobic conditioning on BDNF levels and cognition in older women. **Methods:** Twenty-two independent and non-demented subjects (≥ 75 years) were assigned to a three-month physical activity intervention (60 min exercise sessions three times a week, 30 min of muscle strengthening and 30 min of aerobic activity) or to a control condition (n= 10, no exercise). The clinical parameters (anxiety and depression symptoms), neuropsychological (Digit Span, Stroop, Trail Making and Contextual Memory tests), physical (upper and lower limb strength, aerobic conditioning) and physiological (serum BDNF) parameters were evaluated immediately before, one and three-months after starting intervention. **Results:** the control group had stable levels for all measured variables, whereas the intervention group improved on physical fitness, depressive symptoms, cognitive performance and BDNF levels. Moreover, a linear regression identified an association between aerobic conditioning and BDNF levels. **Conclusion:** The combination of muscle strengthening and aerobic conditioning was able to improve cognitive performance and increase BDNF levels. Aerobic conditioning seems to be an important mediator of these results.

Key words: BDNF, physical activity, depression symptom, cognitive performance

LISTA DE SIGLAS

AVDs - Atividades de Vida Diária

BDNF- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

Ca²⁺- Cálcio

CA1- Região 1 do Corno de Amon

FC- Frequência cardíaca

FR- Frequência respiratória

IGG - Instituto de Geriatria e Gerontologia

LTP- Potenciação de longa duração

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno

MEEM - Mini Exame do Estado Mental

Msls- Membros inferiores

MsSs- Membros superiores

OMS- Organização Mundial da Saúde

PA- Pressão arterial sistólico-diafólica

PIAF- Protocolo de intervenção de atividade física

PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase

PLC- γ - Fosfolipase C- γ

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

SNC- Sistema Nervoso Central

TUG - *Timed Up and Go*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TC'6 - Teste de Caminhada de 6 minutos

Trk- Tropomiosina quinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Aspectos Cognitivos no Envelhecimento	16
2.2 Fatores protetores da função cognitiva no envelhecimento	20
2.2.1 Ambiente Enriquecido	20
2.2.3 BDNF, Atividade Física e Proteção de Aspectos Cognitivos.....	21
3 HIPÓTESES.....	26
4 OBJETIVOS	27
4.1 Geral	27
4.2 Específicos.....	27
5 METODOLOGIA	28
5.1 Delineamento do Estudo.....	28
5.3 Logística do Estudo.....	28
5.4 Critérios de Inclusão.....	30
5.5 Critérios de Exclusão	30
5.7 Protocolo de Fortalecimento Muscular e Atividade Aeróbica	31
5.8 Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC'6).....	32
5.9 Teste de força para Membros Inferiores	34
5.10 Teste de Preensão Palmar	34
5.11 Local de Realização do Estudo.....	35
5.12 Span de Dígitos Direto e Reverso	35
5.13 Teste de Memória Lógica I e II.....	35
5.14 Teste de Trilhas.....	36

5.15 Teste de Atenção de Stroop.....	36
5.16 Análises dos níveis de BDNF no soro	36
6 ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO PUBLICAÇÃO <i>GeroScience</i> ,2016; (Qualis B1).....	38
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
8 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICE I Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	72
ANEXO I Aprovação Comissão Científica	74
ANEXO II Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	75
ANEXO III Cálculo teste de caminhada de 6 minutos	76
ANEXO IV Artigo Publicado; <i>Plos One</i> , 2016; (Qualis A1).....	77
ANEXO V Artigo Publicado; <i>International Journal of Psychophysiology</i> , 2016; (Qualis B1).....	78
ANEXO VI Artigo Publicado, <i>Neuroscience</i> , 2015; (Qualis A2)	79
ANEXO VII Resumo publicado, <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> , 2015; (Qualis A1).....	80
ANEXO VIII Capítulos de livros publicados.....	81
ANEXO IX Capítulos de Livros enviados para publicação.....	82

1 INTRODUÇÃO

A população idosa vem aumentando em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento. O aumento da expectativa de vida e a diminuição da natalidade são fatores contribuintes para a mudança do perfil demográfico e epidemiológico da população, sendo prevista uma população de mais de 25 milhões de brasileiros com mais de 60 anos em 2020 (LEE; CLEMENSON; GAGE, 2012). A perspectiva é que, em 2025, o Brasil venha a ser o sexto país do mundo em número de idosos (LEE et al., 2012; PRESSLEY et al., 2003).

O formato tipicamente triangular da pirâmide populacional, com uma base alargada, está cedendo lugar a uma pirâmide populacional com base mais estreita e vértice mais largo característico de uma sociedade em acelerado processo de envelhecimento (GRADY; CRAIK, 2000).

O envelhecimento pode ser conceituado como um conjunto de modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, que determinam a perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, sendo considerado um processo dinâmico e progressivo (LEE; CLEMENSON; GAGE, 2012). Este aumento do número de anos de vida, no entanto, precisa ser acompanhado pela melhoria ou manutenção da saúde e qualidade de vida (BRAVER et al., 2001). É função das políticas de saúde contribuir para que mais pessoas alcancem idades avançadas com o melhor estado de saúde possível, sendo o envelhecimento ativo e saudável, o principal objetivo. Se considerarmos saúde de forma ampliada, torna-se necessária alguma mudança no contexto atual em direção à produção de um ambiente saudável, social e culturalmente mais favorável para população idosa (GRADY; CRAIK, 2000). Com isso surge a necessidade de pesquisas que sejam capazes de prevenir, ou pelo menos retardar, o declínio funcional e cognitivo do idoso.

Os transtornos mentais sofrem influência desta mudança populacional, tornando-se os quadros de demência, que são frequentes entre os idosos, cada vez mais prevalentes na população (GLISKY; RUBIN; DAVIDSON, 2001). Com

esse crescimento populacional ocorre o aumento das doenças crônico-degenerativas, como Doença de Alzheimer (DA) e Parkinson, sendo estas caracterizadas por um declínio cognitivo progressivo (DRISCOLL et al., 2009).

O processo natural do envelhecimento além do declínio da função motora é marcado pela perda da função cognitiva, a qual está associada ao declínio da neurogênese hipocampal, volume cerebral, densidade sináptica, bem como a alterações em sistemas de neurotransmissores, plasticidade, proliferação e sobrevivência neuronal. Essas alterações se evidenciam em muitas espécies (AMREIN; ISLER; LIPP, 2011; BONDOLFI et al., 2004; GOULD et al., 1999; RAZ et al., 2010). Estudos em modelos experimentais revelam que a formação de novos neurônios diminui drasticamente em animais velhos, o que sugere que há uma perda na proliferação, diferenciação neuronal e sobrevivência neuronal quando comparado com animais jovens (DIAMOND, 2001; IZQUIERDO, 2002; RAZ et al., 2010). Estas alterações decorrentes do envelhecimento estão associadas com a deterioração da performance cognitiva, o que preocupa a saúde pública e justifica a tentativa de identificar mecanismos para proteger o sistema nervoso central do declínio de sua função (DIAMOND, 2001).

O Brasil até 2025 será o sexto país do mundo com maior número de pessoas idosas, segundo dados da OMS. As projeções estatísticas demonstram que a proporção de idosos no país passará de 7,5% em 1991 para 15% em 2025.

Estudos populacionais tem demonstrado que o aumento da sobrevida acarreta um aumento da prevalência de doenças crônicas, perda da independência funcional, da autonomia, dentre elas as doenças neurodegenerativas e demenciais (SAÚDE, 2006).

De acordo com a política nacional de saúde do idoso, os cuidados com esse grupo populacional devem, especialmente, promover o envelhecimento saudável, através da manutenção e melhoria da capacidade funcional, prevenção e recuperação de doenças, garantindo ao máximo a permanência do idoso no meio em que vive. A capacidade funcional é a aptidão que o indivíduo tem de manter as habilidades físicas e mentais, essenciais para ter uma vida independente e autônoma e fatores fundamentais para a manutenção da qualidade de vida do idoso e um envelhecimento bem-sucedido (VEDOVELLI; MORSH, 2015).

Diante desta realidade a demanda por estudos acadêmicos e técnicos sobre o fenômeno da longevidade é necessário para auxiliar as políticas públicas nas áreas econômicas, social, psicológica e, sobretudo no campo da saúde.

Pesquisas recentes tem se voltado para o estudo da plasticidade neural em idosos saudáveis e com demência. Seus últimos achados tem sido animadores, pois há a hipótese de que por meio da ativação de áreas seletivas do cérebro, durante a vida, este pode ter a possibilidade de se proteger contra processos degenerativos (ROSENZWEIG; BENNETT, 1996).

Assim sendo, se a atividade física é capaz de estimular processos plásticos, pode-se pensar que exercícios físicos podem ser utilizados também para a manutenção e/ou reabilitação de funções cognitivas.

Sabe-se que a concentração de BDNF diminui com o envelhecimento, uma fase da vida na qual o indivíduo é mais suscetível à neurodegeneração e ao declínio cognitivo (BRAVER et al., 2001; GRADY; CRAIK, 2000). Portanto, é possível que as alterações de memória, atenção e função executiva observadas no envelhecimento normal ou em patologias neurodegenerativas (como na Doença de Parkinson e Alzheimer), estejam relacionadas à queda dos níveis de BDNF (DRISCOLL et al., 2012). Por esse motivo torna-se essencial estudar mecanismos que possam modular os níveis dessa neurotrofina, de forma que seu potencial neuroprotetor possa ser adequadamente explorado (EGGERMONT et al., 2006; PHAM et al., 2002).

No presente estudo pretendemos avaliar se o enriquecimento das atividades diárias dos idosos com um protocolo de atividade física composto por atividades aeróbias e fortalecimento muscular é capaz de elevar os níveis de BDNF e facilitar o desempenho em tarefas cognitivas. Desta forma, pretendemos Contribuir para o estabelecimento de técnicas de manejo e reabilitação cognitiva, além de auxiliar no estabelecimento de políticas públicas que promovam um envelhecimento bem-sucedido.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos Cognitivos no Envelhecimento

Dentre as funções cognitivas mais afetadas pelo envelhecimento, e que produzem um impacto mais profundo nas atividades diárias e qualidade de vida, estão a função executiva e a memória declarativa.

A função executiva vem sendo definida como um conjunto de habilidades, que de forma integrada possibilitam ao indivíduo direcionar comportamentos a objetivos, realizando ações voluntárias. Tais ações são auto organizadas, mediante a avaliação de sua adequação e eficiência em relação ao objetivo pretendido, de modo a eleger as estratégias mais adequadas, resolvendo assim, problemas imediatos, e/ou de médio e longo prazo (CAPOVILLA; ASSEF; COZZA, 2007; MALLOY-DINIZ et al., 2014; SANTOS;FLÁVIA, 2004). Desta forma a função executiva determina a capacidade adaptativa às diversas demandas e mudanças ambientais (CAPOVILLA; ASSEF; COZZA, 2007; ETNIER; CHANG, 2009).

Dentre os subcomponentes da função executiva, encontra-se a memória de trabalho, a atenção e a capacidade inibitória. A memória de trabalho diferencia-se das demais memórias, pois não deixa traços e não produz arquivos. A memória de trabalho é mais bem definida por meio de exemplos: usamos a memória de trabalho quando perguntamos para alguém o número do telefone, conservamos esse número o tempo suficiente para discá-lo, e uma vez feita à comunicação, o esquecemos. A memória de trabalho é acompanhada de poucas alterações bioquímicas. Seu breve e fugaz processamento parece depender fundamentalmente da atividade eletrofisiológica dos neurônios do córtex pré-frontal (IZQUIERDO et al., 2007).

Outro componente das funções cognitivas é a atenção, a qual é muito importante para a eficiência da função executiva e memória (SOARES; DINIZ; CATTUZZO, 2013). A atenção é a relação entre o processamento limitado de

informações controladas cognitivamente e o montante disponível no ambiente externo (e capturado pelos sistemas sensoriais), memórias já armazenadas e pensamentos. A atenção consiste de mecanismos distintos e complementares, podendo ser dividida em três formas básicas: a atenção sustentada ou vigilância, que se refere à capacidade de manter o foco atencional em uma determinada tarefa por um período de tempo; a atenção dividida, que diz respeito à capacidade de atender concomitantemente a duas ou mais fontes de estimulação; e a atenção seletiva, que envolve a capacidade de direcionar a atenção para um determinado estímulo enquanto os demais estímulos são ignorados (UEHARA; CHARCHAT-FICHMAN; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2013)

A capacidade inibitória, outro aspecto da função executiva, refere-se a capacidade de inibir respostas automáticas ou respostas a estímulos distratores que interrompem o curso de uma ação (CHAN et al., 2008; MIYAKE et al., 2000). A análise dos déficits nas funções executivas é considerada de grande interesse devido às repercussões que eles podem ter nas atividades cotidianas dos idosos, como já vem sendo sugerido pelas observações clínicas (HODGES; PERRY, 1999). Como exemplo, as falhas apresentadas no teste de Stroop sugerem dificuldades de concentração, incluindo a dificuldade de inibir estímulos distratores.

Essas funções executivas que são responsáveis pela seleção e processamento das informações, são mediadas pelo córtex pré-frontal (MCGOUGH et al., 2011).

É justamente por esta razão que a função dos lobos frontais (córtex pré-frontal) é denominada de executiva (GARNER, 2009; REZAI et al., 1993). Existem evidências em modelos animais, que o processo de envelhecimento pode gerar atrofia nos neurônios pré-frontais, acarretando conseqüentemente em alterações na função executiva (TREITZ; HEYDER; DAUM, 2007). Um estudo avaliou pessoas de 20 a 75 anos de idade e encontrou um declínio significativo em uma atividade que demandava a inibição de respostas e atenção dividida (TREITZ; HEYDER; DAUM, 2007). Outros estudos relatam também que idosos apresentam atrofia no córtex pré-frontal, o que parece comprometer uma grande variedade de funções cognitivas superiores, incluindo o processamento conceitual e espacial, o planejamento, a inibição de resposta, a memória operacional verbal e espacial, as habilidades organizacionais, a resolução de

problemas, o raciocínio e a metacognição (MANDER et al., 2013; ROYALL et al., 2002; STUSS; ALEXANDER, 2000) ou seja, processos cognitivos que formam a base do que é chamado de funcionamento executivo.

A compreensão dos mecanismos que provocam essas alterações morfológicas no córtex pré-frontal podem fornecer informações importantes sobre a fisiopatologia da disfunção executiva no processo de envelhecimento e promover assim melhores estratégias para um tratamento, visto que ela é de extrema importância e apresenta-se comprometida em idosos (DESLANDES et al., 2009; WEUVE et al., 2004).

Como anteriormente citado, outra função cognitiva que sofre alteração importante é a memória. Existem vários tipos de memória, as quais podem ser divididas quanto ao conteúdo (declarativas/ procedurais) e quanto ao tempo de duração (curta e longa duração).

Do ponto de vista do conteúdo, as memórias procedurais se referem a memória de habilidade e hábitos, como aprender a dar nó em gravata ou andar de moto, enquanto as memórias declarativas são aquelas que registram fatos, eventos, ou conhecimentos, que podemos relatar como adquiridas. Entre elas, as referentes a eventos, aos quais assistimos ou dos quais participamos são denominadas *episódicas* (as lembranças de nossa formatura, de um rosto ou de um filme). As memórias episódicas são autobiográficas e as de conhecimentos gerais, *semânticas*. Nosso conhecimento de português, de medicina ou de psicologia, ou do perfume das rosas, são exemplos de memórias *semânticas* (IZQUIERDO, 2002).

Quanto ao tempo a memória declarativa é dividida em : memórias de curto prazo (duram segundos a horas) e a memória de longa duração que é responsável pelo armazenamento da informação por um período maior de tempo (horas a semanas, meses ou anos) (IZQUIERDO et al., 2013).

Diversos estudos e pesquisas têm buscado cada vez mais compreender os efeitos do envelhecimento sobre o funcionamento da memória. Atualmente, já se sabe que a velocidade com a qual o idoso processa as informações é menor do que quando jovem. Também já se sabe que o declínio da memória episódica é mais acentuado que a semântica e, ainda, que a memória declarativa é mais sensível aos efeitos do envelhecimento que a memória procedural (YASSUDA; LASCA; NERI, 2005).

O lobo temporal é uma estrutura fundamental para o processamento de memórias declarativas (FLOEL et al., 2010; MANINI et al., 2006). Entretanto, durante o envelhecimento podem ocorrer alterações morfológicas e funcionais dos neurônios hipocampais, interferindo em sua plasticidade e sobrevivência.

O envelhecimento também está relacionado a uma redução da potenciação de longa duração (do inglês *long term potentiation*, LTP), um modelo de plasticidade sináptica que apresenta diversas similaridades com mecanismos subjacentes à memória (SEGOVIA; DEL ARCO; MORA, 2009). A plasticidade sináptica envolve alterações em elementos-chave da circuitaria nervosa em resposta a estímulos ambientais, podendo ser definida como o processo pelo qual as conexões sinápticas entre dois neurônios são reforçadas por adaptações morfológicas e funcionais (KUMAR, 2011). A teoria de que a memória é armazenada em sinapses tornou a plasticidade um mecanismo celular importante no estudo do aprendizado e memória. Dentre os modelos de plasticidade, a LTP da área CA1 do hipocampo é a forma mais estudada (MALENKA; BEAR, 2004).

As alterações acima descritas explicam o declínio da memória com o envelhecimento. Prejuízos em tarefas de memória tornam-se evidentes principalmente em tarefas que exigem evocação livre. Ao contrário de tarefas de reconhecimento, as tarefas de evocação livre não oferecem nenhum suporte para facilitar a evocação das informações (BRAVER et al., 2001; GLISKY; RUBIN; DAVIDSON, 2001).

Do exposto acima fica claro que o envelhecimento é acompanhado de declínio cognitivo, o qual envolve vários componentes (como a função executiva e a memória) e pode ser exacerbado por patologias neurodegenerativas. Apesar do aumento da incidência de doenças crônicas degenerativas com o envelhecimento, sabe-se que com cuidados adequados e manutenção da capacidade funcional, os idosos conseguem viver com maior qualidade de vida, além de ter um envelhecimento considerado bem-sucedido (VEDOVELLI; MORSCH, 2016). Desta forma, faz-se necessário o estudo dos mecanismos envolvidos no processo de perda cognitiva, assim como o estabelecimento de medidas preventivas e terapêuticas, de forma a garantir um envelhecimento bem-sucedido.

2.2 Fatores protetores da função cognitiva no envelhecimento

2.2.1 Ambiente Enriquecido

O termo “ambiente enriquecido” se refere à manipulação de condições que proporcionem estímulos sensoriais, cognitivos e atividade física (SEGOVIA; DEL ARCO; MORA, 2009). Esse ambiente pode induzir a mudanças celulares e funcionais no cérebro adulto, levando a uma melhora no processo de aprendizado e memória, atenuando assim os déficits cognitivos no processo de envelhecimento e de doenças neurodegenerativas (HODGES; PERRY, 1999; SEGOVIA; DEL ARCO; MORA, 2009). Muitos estudos em animais já evidenciaram o benefício de um ambiente enriquecido no processo de aprendizado e vários tipos de memória, entre as quais, a memória de reconhecimento do objeto (VAN GELDER et al., 2004).

Ambiente enriquecido em animais consiste em um modelo experimental onde os animais vivem em caixas maiores que as habituais com outros animais (VEDOVELLI et al., 2011), com oportunidade de promover interação social e com uma diversidade de objetos como túneis, plataformas e brinquedos (LEE; CLEMENSON; GAGE, 2012; MORA; SEGOVIA; DEL ARCO, 2007; RAVAGLIA et al., 2008).

Estudos têm demonstrado que a melhora da capacidade cognitiva de animais que residem neste tipo de moradia está correlacionada com um aumento na neurogênese, na densidade sináptica e nos fatores níveis de fatores neurotróficos (ABBOTT et al., 2004; MORA; SEGOVIA; DEL ARCO, 2007).

Em humanos, sugere-se que o ambiente enriquecido esteja ligado a prática de atividade física, a qual seria capaz de ativar cascatas moleculares e celulares responsáveis pelo processo de angiogênese, neurogênese e sinaptogênese (ABBOTT et al., 2004; COTMAN; BERCHTOLD, 2002; WILSON et al., 2002), além de diminuir os níveis da proteína beta amiloide (TREITZ; HEYDER; DAUM, 2007).

A literatura sugere que o exercício pode promover efeitos benéficos em vários órgãos e sistemas, protegendo várias funções do organismo dos efeitos

negativos do envelhecimento. Sendo assim, a atividade física diminui o risco de desenvolver um amplo espectro de doenças relacionadas ao envelhecimento, entre as quais as cardiovasculares e neurodegenerativas, como por exemplo a doença de Alzheimer e Doença de Parkinson (ADLARD et al., 2005; COLCOMBE et al., 2004; COTMAN; BERCHTOLD, 2002). Alguns autores sugerem inclusive que o exercício é capaz de melhorar diferentes aspectos cognitivos de idosos, além de favorecer o condicionamento do sistema cardiovascular (ETNIER; CHANG, 2009) . Estudos relatam que movimentos simples de rotina diária, como caminhar, subir e descer degraus poderiam contribuir para essa redução no risco de demência e melhora da função cardiovascular (ABBOTT et al., 2004; HOLLOSZY; BOOTH, 1976) , demonstrando assim que a atividade física atua com um fator de neuroproteção (HOLLOSZY, 2008; HOLLOSZY; BOOTH, 1976).

Os mecanismos pelos quais a atividade física exerce seus efeitos protetores sobre a função cognitiva ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, um dos candidatos mais importantes a mediador dos efeitos do exercício sobre a cognição é o BDNF.

2.2.3 BDNF, Atividade Física e Proteção de Aspectos Cognitivos

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma pequena proteína e membro da família de neurotrofinas. Amplamente expressa em cérebros imaturos e maduros, tem um papel essencial na sobrevivência e diferenciação neuronal, sendo fundamental para a plasticidade sináptica ao longo de toda vida (LU, 2003). No hipocampo adulto, o BDNF está envolvido na memória e aprendizado, além de ser essencial na potenciação de longa duração (LTP) (MATTHEWS et al., 2009).

O BDNF tem sua função mediada por duas classes de receptores, os receptores tropomiosina quinase (Trk), os quais tem maior afinidade pelo BDNF, e os receptores p75NTR (LESSMANN; GOTTMANN; MALCANGIO, 2003; SCHINDER; BERNINGER; POO, 2000) que são menos específicos e, portanto, podem se ligar a quaisquer neurotrofinas. O BDNF pode ser secretado tanto por terminais pré-sinápticos como por terminais pós-sinápticos. Os possíveis

mecanismos atuantes na secreção incluem a ativação dos canais de Ca^{2+} do tipo-N, e a mobilização do Ca^{2+} de reservas intracelulares. Uma vez secretado na fenda sináptica, o BDNF se liga aos receptores TrkB localizados em ambos os terminais sinápticos. A ativação destes receptores desencadeia uma série de cascatas bioquímicas induzidas pela ativação de tirosina quinase que levam à indução de rotas de transdução de sinal intracelulares (*Figura 1*).

A grande maioria dos estudos em BDNF envolve o receptor TrkB. A ligação do BDNF ao receptor TrkB ativa uma das três cascatas bioquímicas sinalizadoras conhecidas: a MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno), PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase) e fosfolipase C- γ (PLC- γ)(64). Estas rotas modulam fatores que envolvem a plasticidade, sobrevivência e a potenciação de longa duração (LTP).

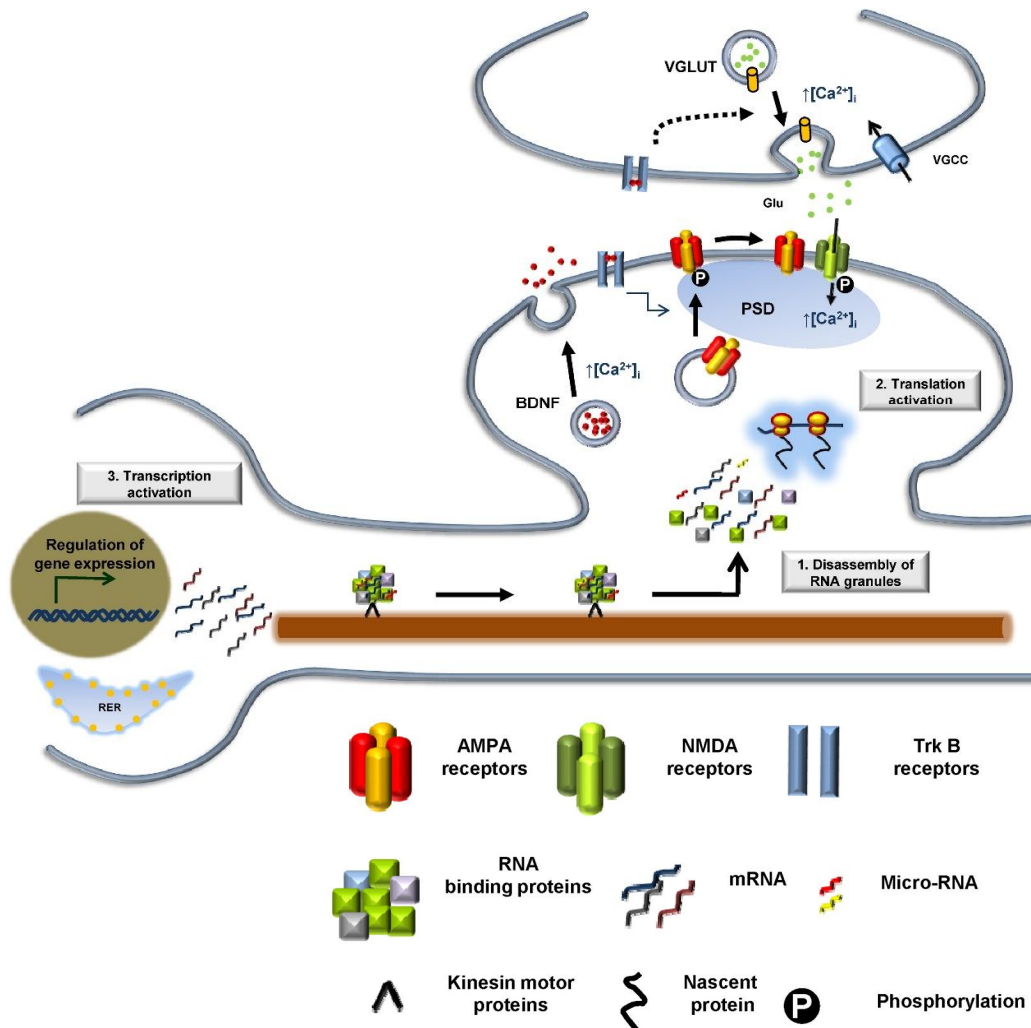


Figura 1- Mecanismo de liberação de BDNF na regulação da transmissão sináptica glutamatérgica e suas funções na membrana pré e pós-sináptica (SANTOS; COMPRIDO; DUARTE, 2010).

A grande maioria dos estudos em BDNF envolve o receptor TrkB. A ligação do BDNF ao receptor TrkB ativa uma das três cascatas bioquímicas sinalizadoras conhecidas: a MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno), PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase) e fosfolipase C- γ (PLC- γ)(64). Estas rotas

modulam fatores que envolvem a plasticidade, sobrevivência e a potenciação de longa duração (LTP).

O BDNF é especialmente abundante no hipocampo e córtex cerebral (SANTOS; COMPRIDO; DUARTE, 2010) estruturas que estão envolvidas com memória e aprendizagem, atenção e função executiva (NOVKOVIC; MITTMANN; MANAHAN-VAUGHAN, 2015), mas pode ser também encontrado em tecidos periféricos e seus níveis costumam ser mensurados no plasma ou soro (é estocado em plaquetas). Alguns autores indicam que há uma correlação significativa entre os níveis de BDNF periféricos e centrais (O'BRYANT et al., 2011; RASMUSSEN et al., 2009). Já se demonstrou em estudos com animais que o BDNF pode atravessar a barreira hematoencefálica (PAN et al., 1998). Desta forma, acredita-se que os níveis periféricos possam refletir os níveis centrais (KAREGE et al., 2002).

Outros estudos, indicam que a redução dos níveis dessa neurotrofina, além de estar associada com processo de neurodegeneração e alteração na plasticidade sináptica, está relacionada com déficits cognitivos, sugerindo que o BDNF possa ser importante na manutenção da performance cognitiva (NOVKOVIC; MITTMANN; MANAHAN-VAUGHAN, 2015).

Além disso, alguns autores sugerem que o nível de BDNF pode ser aceito também como um marcador biológico da saúde mental, pois esta neurotrofina sofre redução em seus níveis em idosos, em psicopatologias como a depressão, e em doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e Huntington (GUNSTAD et al., 2008). O estresse crônico é outro fator que exacerba o declínio dos níveis de BDNF (CORREA; VEDOVELLI et al., 2015). A diminuição dos níveis de BDNF parece estar relacionada com a atrofia do hipocampo e do córtex pré-frontal e com disfunções cognitivas (EGAN et al., 2003; PRAKASH et al., 2015).

Em estudos com humanos tem-se evidenciado que atividade física pode aumentar os níveis de BDNF. Em modelos experimentais observa-se uma elevada correlação entre os níveis dessa neurotrofina no sistema nervoso central e no soro (KAREGE et al., 2002) , de modo que uma associação similar foi sugerida em humanos (RASMUSSEN et al., 2009).

Trabalhos recentes tem demonstrado que protocolo de dez semanas de fortalecimento muscular promoveu a elevação de BDNF plasmático (BAKER et

al., 2010a; PEREIRA et al., 2013). O fortalecimento muscular é uma modalidade de exercício de particular interesse para idosos, uma vez que apresenta efeito positivo na prevenção da sarcopenia e perda de massa muscular, o que é bem característico no envelhecimento (KRYGER; ANDERSEN, 2007). Em outros estudos observou-se que os exercícios aeróbicos também aumentam os níveis plasmáticos de BDNF após 14 dias de treinamento (BAKER et al., 2010a; COELHO et al., 2012).

Muitos autores chegaram à conclusão que diferentes formas de exercício induzem mudanças na neuroplasticidade em diferentes regiões do cérebro e apresentam benefícios em diferentes tipos de aprendizado e memória (ERICKSON et al., 2011; MAASS et al., 2016). Esse efeito deve ser considerado um fator importante para a funcionalidade do cérebro.

Entretanto, ainda não foram estabelecidos os parâmetros ótimos de atividade física (em termos de modalidade, intensidade e frequência), para garantir o efeito neuroprotetor e de manutenção dos aspectos cognitivos de idosos. Alguns estudos relatam que apenas um curto período de tempo (semanas), já é capaz de alterar a expressão de genes modulados pela atividade física (BOOTH; LAYE, 2010). Rasmussen e colaboradores relatam que apenas uma única sessão de atividade física é suficiente para promover um aumento significativo na expressão de BDNF do SNC para a periferia (RASMUSSEN et al., 2009).

Em conclusão, a literatura sugere que a exposição à atividade física influencie na plasticidade neuronal por meio da liberação de fatores neurotróficos, os quais teriam o potencial de atenuar muitos aspectos relacionados ao declínio cognitivo no envelhecimento (EGGERMONT et al., 2006; PHAM et al., 2002). Desta forma essas descobertas sugerem que o exercício físico seja usado como fator de proteção para prevenir doenças neurodegenerativas (COELHO et al., 2012). O presente estudo teve por objetivo expandir os conhecimentos a respeito da relação entre atividade física, níveis de BDNF e desempenho cognitivo em idosos.

3 HIPÓTESES

- O protocolo de atividade física auxiliou na reabilitação cognitiva das idosas, as quais apresentaram uma melhora na performance nos testes neuropsicológicos após o treinamento físico, do que antes do mesmo.
- O efeito do protocolo de atividade física sobre o desempenho cognitivo das idosas foi mediado por alterações nos níveis de BDNF que aumentaram após o início do protocolo do treinamento físico.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Analisar a relação entre a realização de atividade física, desempenho cognitivo e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em mulheres idosas.

4.2 Específicos

- Avaliar a relação entre os efeitos da atividade física com os parâmetros físicos, cognitivos e níveis de BDNF.

- Evidenciar o padrão de desempenho das idosas em testes que medem as funções dos lobos frontal e temporal, pré e pós intervenção do protocolo de atividade física.

- Comparar os níveis séricos de BDNF, pré e pós intervenção do protocolo da atividade física.

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo

Este estudo caracterizou-se como um ensaio clínico longitudinal, analítico, intervencional, controlado.

5.2 População e Amostra

A pesquisa foi constituída por 32 mulheres idosas, residentes da Casa dos Amigos de Santo Antônio, pensionato de senhoras idosas, dirigido pelas Irmãs Franciscanas em Porto Alegre- RS.

A condição necessária para residir neste pensionato, que abrigava entre 40 e 50 idosas, era a independência das residentes. As idosas deveriam ser capazes de realizar suas atividades de vida diária sem a necessidade de auxílio e possuíam autonomia para saírem e voltarem à Casa de acordo com suas necessidades e preferências. Em contatos prévios com os responsáveis pelo pensionato foi informado que as idosas que lá residiam não apresentavam patologias graves ou descompensadas, o que seria motivo para serem transferidas para outro local.

As participantes do estudo foram classificadas conforme os critérios de inclusão e exclusão abaixo e divididas em dois grupos: controle e intervenção.

5.3 Logística do Estudo

O protocolo experimental deste estudo, com todos os procedimentos pré e pós-intervenção da atividade física, está representado na *Figura 2*.

Inicialmente foi realizado o levantamento relativo à saúde, escolaridade, atividades e hábitos de vida diária das voluntárias. Portanto, neste **primeiro dia** de contato com as voluntárias foi entregue o termo de consentimento informado e foi aplicado o questionário com dados de identificação de cada participante (saúde, escolaridade, atividades e hábitos de vida diária). Além de serem utilizadas para caracterizar a amostra, estas informações permitiram avaliar se o protocolo de intervenção de atividade física estava adequado às

necessidades/possibilidades das voluntárias (visita diagnóstica). Foram aplicados também instrumentos de rastreio de demências (Mini exame do Estado Mental, MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), de depressão (Inventário de Depressão de Beck, BDI) (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996) e de ansiedade (Inventário de Ansiedade de Beck, BAI) (CUNHA, 2011).

No **segundo dia** de atividades (que ocorreu no prazo de no máximo uma semana após o primeiro contato) foi realizada uma bateria de testes cognitivos para avaliar diferentes aspectos cognitivos. Para tanto, foram aplicadas as tarefas de:

- Span de números direto e reverso (ELIZABETH, 2004) as quais avaliam atenção e memória de trabalho;
- Memória Lógica I e II (WECHSLER, 1987), que avalia memória e atenção;
- Teste de Trilhas, Parte A e B (WECHSLER, 1987) que avalia a percepção viso-espacial, a velocidade de processamento e a atenção;
- Teste de Stroop (STRAUSS et al., 2006) avalia a função executiva (capacidade de inibição).

No terceiro dia foi realizada a coleta de sangue para análise dos níveis de BDNF basais (pré-intervenção). Também foi realizado teste de força muscular para membros superiores (MsSs) e membros inferiores (Msls), e teste de Caminhada de 6 minutos (TC´6).

No quarto dia, foram coletados os sinais vitais de cada participante, como pressão arterial sistólico-diastólica (PA), frequência cardíaca (Fc) e frequência respiratória (Fr), que serviram de referência para os dados basais das condições físicas de cada paciente. Neste mesmo dia também foi iniciado o protocolo de intervenção de atividade física (PIAF).

Um mês e três meses após o início do PIAF foram repetidos os instrumentos de rastreio de sintomas depressivos e ansiedade, os testes cognitivos e a coleta de sangue para a análise de BDNF.

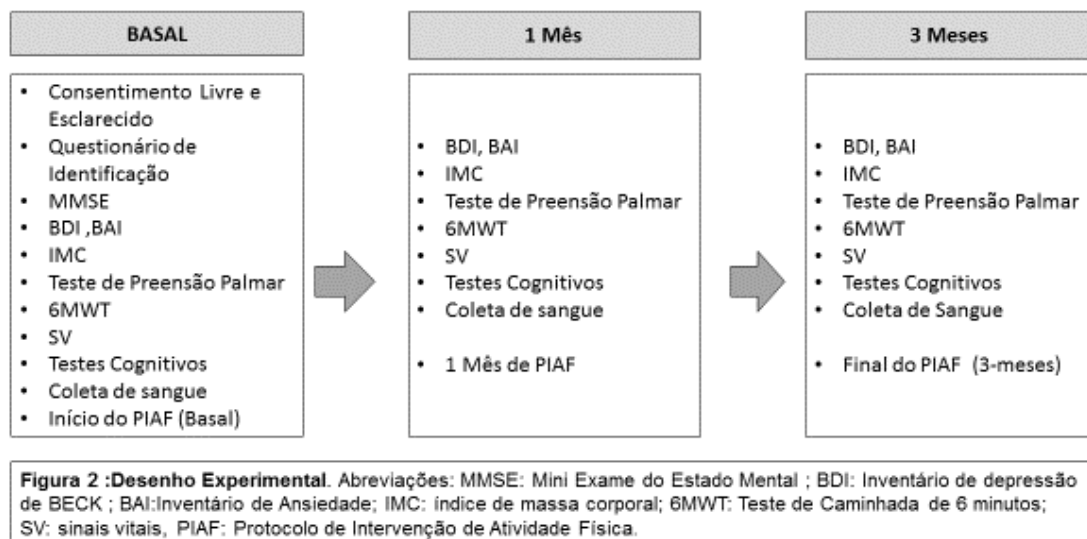


Figura 2: Logística experimental que foi realizada com as participantes do estudo.

5.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo idosas:

- na faixa etária de 60-90 anos;
- com quatro anos, no mínimo, de estudo formal;
- que apresentassem liberação médica atestando que tem condições de saúde que permitam a participação no protocolo de atividades físicas sugerido no projeto.

5.5 Critérios de Exclusão

- História progressiva ou atual de doenças neurológicas;
- História atual de doenças sistêmicas descompensadas (hipertensão, diabetes, câncer, cardiopatias) ou que alterem os níveis de cortisol e BDNF (doenças inflamatórias ou infecciosas);
- Déficits sensoriais (auditivos e visuais) incompatíveis com a realização das tarefas de memória;

- Pontuação no MEEM compatível com quadros demenciais;
- Pontuação no BDI e resultado no BAI compatível com sintomas graves de depressão ou ansiedade, respectivamente;
- Uso de medicamentos que comprometessem o resultado das tarefas cognitivas ou alterassem os níveis de BDNF;
- Utilização prévia de entorpecentes ou substâncias tóxicas;
- Amputação ou fratura no passado (seis meses);
- Doença Arterial Coronariana.
- Voluntárias que já realizavam qualquer tipo de atividade física orientada com a finalidade específica de melhorar o desempenho aeróbio ou a força muscular;

5.6 Procedimentos Éticos

Antes de convidar os voluntários para o estudo, foi entregue para as Irmãs Franciscanas (responsáveis pela casa de amigos Santo Antônio) um termo de permissão para a realização das atividades. Todas as informações coletadas que possam identificar os sujeitos foram mantidas sob sigilo, resguardando os princípios de respeito, beneficência, não maleficência e justiça.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi estruturado em linguagem de fácil compreensão com todas as informações necessárias sobre a pesquisa. Tendo compreendido do estudo, o paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ficará com uma cópia deste (Anexo I).

O presente projeto foi aprovado pela Comissão Científica do IGG (Anexo II) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS (Anexo III).

5.7 Protocolo de Fortalecimento Muscular e Atividade Aeróbica

Os participantes foram orientados a realizar exercícios de fortalecimento muscular para flexores e extensores de joelho, exercícios de mini agachamento, exercícios calistênicos, ou seja, exercícios livres para membros superiores e

inferiores. A resistência utilizada foi adaptada de acordo com a resistência muscular máxima (RM). A carga inicial de 50% da RM e foi aumentada progressivamente até atingir 75% da RM no máximo a partir da terceira semana de treinamento (COELHO et al., 2013, 2012). Foram realizadas 15 repetições de cada exercício, com uma manutenção de 6 segundos a cada repetição, totalizando três séries do mesmo exercício com um intervalo de 30 segundos entre cada série. Todas as séries foram acompanhadas por um integrante da equipe. Os mesmos sinais vitais verificados no início da atividade física foram mensurados no término da mesma.

Após o término da atividade de fortalecimento (que durou 30 min), os participantes foram orientados a caminhar uma determinada distância. Os sinais vitais, como F_c e F_r foram verificados durante a atividade. A frequência cardíaca do paciente deveria permanecer durante a execução do exercício entre 75-85% do valor máximo (BAKER et al., 2010b; ERICKSON et al., 2008).

5.8 Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC'6)

A avaliação da potência aeróbia é um ponto fundamental para a avaliação do perfil de aptidão e programação de exercícios para idosos. Além da determinação da potência aeróbia, os testes de caminhada são vistos como uma alternativa rápida e de baixo custo para avaliar o comprometimento da capacidade funcional (ENRIGHT et al., 2003; SHUBERT et al., 2006; SOLWAY et al., 2001). Dentre as alternativas dos testes de caminhada, pode-se destacar o teste de caminhada de 6 minutos (Six-Minute Walk Test - 6MWT), padronizado pela American Thoracic Society (SOLWAY et al., 2001), como a proposta mais estudada e estabelecida em testes de campo. A diminuição na distância percorrida no teste correlaciona-se com dificuldades de realização das atividades instrumentais da vida diária, como trabalhos domésticos leves ou intensos, fazer compras, cozinhar, lidar com dinheiro e utilizar o telefone (ENRIGHT et al., 2003). O desempenho no 6MWT também se correlaciona significativamente com a força e potência dos músculos das articulações do joelho e tornozelo que podem indicar melhor desempenho em subir degraus (BEAN et al., 2002; KELL; BELL; QUINNEY, 2001). TC6 tem como objetivo

primário determinar a maior distância que o paciente é capaz de percorrer andando em um trajeto plano, na velocidade que ele escolher, num período de 6 minutos. As etapas do teste estão descritas abaixo:

- Primeira etapa:

Com o paciente sentado verificar os seguintes parâmetros: saturação de oxigênio, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória.

- Segunda etapa:

O paciente deve ser posicionado no início do corredor e as orientações descritas a seguir devem ser dadas: caminhar o mais rápido que conseguir, entretanto não superestimar sua capacidade física; o terapeuta permanecerá ao seu lado durante todo o teste, e irá acompanhar a sua velocidade (e não o contrário); permanecer durante todo o teste com o oxímetro de pulso; ao fim do corredor contornar o terapeuta e não o contrário.

- Terceira etapa:

Após o esclarecimento das dúvidas o teste pode ser iniciado. É importante que um segundo terapeuta participe da execução do teste. Este segundo terapeuta ficará responsável pela cronometragem do tempo de execução do teste, pela anotação da distância que está sendo percorrida e dos parâmetros que devem ser coletados no terceiro minuto do teste, ou seja, saturação de oxigênio e frequência cardíaca.

- Quarta etapa:

Ao final dos 6 minutos o terapeuta que está cronometrando o teste deverá dar um sinal para sua interrupção. Imediatamente após a interrupção do teste deverão ser mensurados os seguintes parâmetros: pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, frequência respiratória e escala de Borg (BORG, 2008).

Os parâmetros verificados durante todo o teste devem ser anotados, assim como a distância percorrida em metros. As formulas demonstradas no Anexo IV representam uma estimativa da distância ideal de cada paciente e o limite inferior de normalidade. Esse teste foi realizado no início do protocolo, e no final do primeiro e terceiro mês de atividade.

5.9 Teste de força para Membros Inferiores

O teste de força muscular de membros inferiores (MIs) foi realizado no início do protocolo e 1 e 3 meses após o início do PIAF. Foi utilizado o teste de sentar e levantar da cadeira em 30 segundos (JONES; RIKLI; BEAM, 1999). Foram utilizados os seguintes equipamentos: um cronômetro e uma cadeira sem braços com uma estatura de 43 cm. Por segurança, a cadeira foi apoiada na parede para que não se movesse durante o teste. Este teste foi realizado em três fases: primeiramente foi demonstrado ao paciente como o teste deveria ser realizado; a seguir, o paciente realizava uma a duas repetições para verificar o correto entendimento e após um intervalo de um minuto para evitar influências do esforço pré-teste, foi realizado o teste propriamente dito. O teste teve início com o paciente sentado no meio da cadeira com as costas retas e os pés apoiados no chão, os braços cruzados contra o tórax. Ao sinal, “atenção! já!”, o avaliado se levantava, ficando totalmente em pé, com os joelhos estendidos e, imediatamente retornava à posição inicial. Após 30 segundos, o cronômetro deveria ser parado para verificação do número de vezes da execução correta do movimento. O escore foi o total de repetições executadas corretamente em 30 segundos. Durante o teste, o indivíduo é estimulado a levantar-se o maior número possível de vezes no período estabelecido.

5.10 Teste de Preensão Palmar

Para mensurar a força muscular dos membros superiores, foi utilizado um dinamômetro pertencente ao Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, com capacidade de 100 kgf e divisões de 1 kgf, ajustável e calibrado com escala de 0 a 50 kg (PERRIN, 1993). O avaliado deveria permanecer em posição ortostática e, após ajuste para o tamanho da mão e com os ponteiros na escala zero, o aparelho era segurado confortavelmente na linha do antebraço, paralelo ao eixo longitudinal do corpo. A articulação interfalangeana proximal da mão era ajustada em relação à barra que foi, então, apertada entre os dedos e a região tenar. Durante a preensão palmar, o braço permanecia imóvel, apresentando

somente flexão das articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas. Foram realizadas três tentativas em cada mão, de forma alternada, e considerada a melhor execução em cada uma das mãos como o resultado efetivo do teste. O teste foi realizado no início do PIAF e após 1 e 3 meses.

5.11 Local de Realização do Estudo

Os protocolos de atividade física foram realizados na Casa dos Amigos de Santo Antônio. O mesmo foi realizado três vezes por semana, com duração de 60 minutos cada sessão, em dias alternados, durante três meses.

A coleta de sangue para análise do BDNF foi realizada por um profissional de enfermagem e analisada no Laboratório de Biologia e Desenvolvimento do Sistema Nervoso da Faculdade de Biociências da PUCRS.

5.12 Span de Dígitos Direto e Reverso

Na tarefa do *span* de dígitos direto, leem-se sequências crescentes de números e pede-se que o sujeito do estudo os repita imediatamente e soma-se uma pontuação. No *span* reverso leem-se grupos de números e o voluntário deve repeti-los na ordem inversa àquela apresentada., somando-se o número de acertos, avaliando a (memória de trabalho) (ELIZABETH, 2004).

5.13 Teste de Memória Lógica I e II

O Teste de Memória Lógica I e II faz parte da Escala de Memória de Wechsler. Ele consiste na leitura de duas histórias curtas onde a audição tem papel central e, após a leitura, verifica-se o que exatamente o indivíduo conseguiu reter de informações. Ocorre um intervalo entre ouvir a história e ter que recontá-la, calculando-se quantas trechos foi acertado, avaliando (memória declarativa) (WECHSLER, 1987).

5.14 Teste de Trilhas

O Teste de Trilhas consiste em conectar com lápis, no menor tempo possível e em ordem crescente, 25 números (forma A) e números alternados com letras (forma B). Neste teste de fácil aplicação, no qual são avaliadas atenção seletiva e velocidade de processamento perceptual, o escore é dado pelo tempo de realização da prova (WECHSLER, 1987).

5.15 Teste de Atenção de Stroop

O teste de Stroop avalia a capacidade que o indivíduo possui de manter o foco no objetivo e suprimir uma resposta habitual por uma menos familiar. O teste é dividido em três partes. Na primeira, o sujeito deve ler nomes de cores escritas na cor preta. Na segunda parte, o sujeito deve dizer as cores dos itens desenhados na página. Para a terceira parte, os sujeitos devem dizer a cor das palavras, ignorando a palavra impressa. Para todas as partes, os sujeitos são impelidos a responder o mais rápido possível. Os erros são indicados pelo examinador, que expõe o erro ao examinado para que ele mesmo realize a correção. Cada parte tem 45 segundos e os erros não são computados (STRAUSS et al., 2006).

5.16 Análises dos níveis de BDNF no soro

O soro para análise de BDNF foi obtido por meio de coleta de sangue quatro ml dos voluntários por venopunção. O sangue será centrifugado a 4.000 RPM por 10 minutos e o soro extraído será estocado em tubos livres de anticoagulantes e armazenado em -80c para análise. Os níveis de BDNF no soro foram medidos através de Kits tipo sandwich- Elisa (Enzyme Linked Inmuno

Soberb Assay) de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon, Temecula, CA, USA).

Placas para micro titulação (96 poços fundo plano) foram revestidas com as amostras diluídas na proporção 1:2 no diluente da amostra. As lâminas foram então lavadas 4 X com diluente da amostra e um anticorpo monoclonal de coelho anti-BDNF (diluído na proporção de 1:1000 no diluente da amostra) foi adicionado em cada uma e incubado por 3 horas em temperatura ambiente. Após a lavagem, um anticorpo anti-coelho conjugado com peroxidase (diluída na proporção 1:1000) será adicionado em cada uma e incubado em temperatura ambiente por 1 hora. Após a adição da enzima estreptavidina substrato e solução de parada, a quantidade de BDNF será determinada através da absorbância em 450 nm. A curva padrão irá demonstrar uma relação direta entre a luminosidade óptica e a concentração de BDNF (em cada uma das análises separadamente). A quantidade total de proteína será medida através do método de Lowry, utilizando albumina de soro bovino como padrão (FREY et al., 1988).

A determinação do BDNF será importante para correlacionar os achados cognitivos deste estudo. Todas as amostras serão avaliadas em duplicatas nos tempos 1-Basal e 2-pós-término do protocolo de exercícios. As análises foram realizadas pelo Laboratório de Biologia e Desenvolvimento do Sistema Nervoso da Faculdade de Biociências da PUCRS.

6 ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO PUBLICAÇÃO
GeroScience,2016; (Qualis B1)

De: em.jaaa.0.53c3b0.562ab5f4@editorialmanager.com <em.jaaa.0.53c3b0.562ab5f4@editorialmanager.com> em nome de Journal of the American Aging Association <em@editorialmanager.com>

Enviado: sexta-feira, 9 de junho de 2017 15:34

Para: Elke Bromberg

Assunto: Your Submission JAAA-D-17-00055R1

CC: william-sonntag@ouhsc.ed

Dear Dr. Bromberg,

We are pleased to inform you that your manuscript, "Multimodal physical activity increases Brain-Derived Neurotrophic Factor levels and improves cognition in institutionalized older women", has been accepted for publication in *GeroScience*.

Please remember to quote the manuscript number, JAAA-D-17-00055R1, whenever inquiring about your manuscript.

Please let Springer know as soon as possible, by filling out the order form, if you wish to opt for Springer's Open Choice programme, which would make your article's online version available with open access. Detailed information about the Springer Open Choice option and an order form can be found at: www.springer.com/openchoice.

If you choose to participate in Open Choice your paper will be freely available with open access, ensuring the widest possible access to your research. Open Choice articles are also clearly indicated so users know about their enhanced access.

If you do not wish your article to be published with open access, no further action is necessary.

With best regards,
Journals Editorial Office
Springer

Multimodal physical activity increases Brain-Derived Neurotrophic Factor levels and improves cognition in institutionalized older women

Kelem Vedovelli^{a,c,e}, Bruno Lima Giacobbo^{a,b,e}, Márcio Silveira Corrêa^{a,b,e}, Andréa Wieck^{c,d}, Irani Iracema de Lima Argimon^c, Elke Bromberg^{a,b,c,e*}

^a Laboratory of Biology and Development of the Nervous System, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Ipiranga Av., 6681, Building 12D, room 34, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brazil.

^b Postgraduate Program in Cellular and Molecular Biology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Ipiranga Av., 6681, building 12A, Second Floor, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brazil.

^c Postgraduate Program in Biomedical Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Ipiranga Av., 6690, Third Floor, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.

^d Laboratory of Immunosenescence, Institute of Biomedical Research, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^e National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), RS, Brazil.

* Corresponding author

Professor Elke Bromberg

Laboratory of Biology and Development of the Nervous System, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Ipiranga Av., 6681, Building 12D, Room 34, 90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: +55 51 33203545; fax: +55 51 3320.3568.

ORCID: 0000-0002-2900-3673

E-mail address: bromberg@pucrs.br

Introduction

The global population is aging and the increase in longevity is associated with a huge expansion of older individuals with cognitive impairment (PRINCE et al., 2013). Considering the devastating effects of cognitive decline on life quality and general health, the establishment of appropriate interventions to prevent, rehabilitate and/or manage these age related dysfunctions are important goals for public health.

Previous studies suggest that physical activity interventions can improve cognition (e.g. enhancing memory, attention, executive functions) (DESJARDINS-CREPEAU et al., 2016; TARAZONA-SANTABALBINA et al., 2016) and decrease the risk of dementia (LISTA; SORRENTINO, 2010). These effects of physical activity could be mediated by its capacity to address dementia risk factors (e.g. diabetes mellitus, hypertension, obesity, depression) and modulate the levels of neurotransmitters and neurotrophins (FLOEL et al., 2010; NEEPER et al., 1995), such as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004). BDNF can modulate several mechanisms that improve and/or protect cognitive functioning, such as neurogenesis, neuronal plasticity and survival (NOVKOVIC; MITTMANN; MANAHAN-VAUGHAN, 2015).

It is generally assumed that peripheral (plasma/serum) and central (brain) BDNF levels are correlated (O'BRYANT et al., 2011; RASMUSSEN et al., 2009) and that BDNF decreases with aging (GUNSTAD et al., 2008; LOMMATZSCH et al., 2005) and increases with physical activity (Baker et al., 2010; Lustosa et al., 2011; Nascimento et al., 2014; Pereira et al., 2013). However, there are relatively few studies that evaluate the effects of multimodal exercises (combined muscle strength and aerobic conditioning protocols) on BDNF levels. From a global health perspective, these are the more advantageous exercises for the elderly. Resistance training counteracts the loss of muscle mass, strength and potency, all of which impair functionality of older adults (VOLPI; NAZEMI; FUJITA, 2004; WOLFSON et al., 1995). On the other hand, aerobic conditioning can protect from cardiovascular dysfunctions (FLEG, 2002; JAUREGUIZAR et al., 2016; TADJIBAEV et al., 2014) and metabolic syndrome (CHODZKO-ZAJKO et al., 2009), which are among the most common chronic conditions associated with aging (VAES et al., 2012).

The aim of this study was to expand the knowledge about the effects of physical activity on cognition in older adults. Intervention studies that showed increased BDNF levels and improved cognitive performance after a period of multimodal exercises were composed by small samples of community-dwelling older adults (NASCIMENTO et al., 2014; VAUGHAN et al., 2014), probably because of the

difficulties inherent to this type of research. Thus, the generalization of the conclusions of these studies depends on the reproducibility of the results in different samples and conditions. In this context, we evaluated the effects of a three-month physical activity intervention, composed by a combination of resistance and aerobic conditioning exercises, on BDNF levels and on cognitive functions in a sample of elderly women, all of them residing in the same retirement home.

Methods

Sample

Participants included thirty-one women (80 to 97 years), recruited from a residential home for elderly located in Porto Alegre, Brazil. The participants were assigned to a three-month physical activity intervention (60 min exercise sessions three times a week, $n = 22$) or to a control condition (no exercise, $n = 10$). All volunteers were autonomous, being able to perform their daily activities without assistance and leave the residential home whenever they wanted. Even so, they usually stayed at the retirement home, following its routine, which was mainly determined by mealtimes.

Inclusion criteria for either experimental group were age (≥ 75 years) and not being physically active in the last 6 months. Thus, they should not be practicing physical activity (recreational or oriented) for at least 6 months. Exclusion criteria were lower-limb amputation or bone fractures in the past 6 months, neurological injuries (e.g. traumatic brain injury, stroke), disorders (e.g. neurodegenerative diseases) or report of neurosurgical procedures, major unstable medical illnesses (e.g. metastatic cancer, acute inflammatory conditions), medications that interfere with cognitive functions and BDNF levels, and scores on Mini Mental Status Examination (MMSE) indicative of dementia (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Cut off values for the Brazilian version of MMSE were < 18 for middle educational level (4 to 8 years of formal education) and < 26 for high educational level (more than 8 years of formal education) (BERTOLUCCI et al., 1994).

We also controlled the experimental groups for depressive and anxiety symptoms, since we know that they can be modulated by physical activity and influence the results of cognitive tests. Symptoms of depression and anxiety were assessed with the Brazilian adapted and validated version of Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) (CUNHA, 2011).

Participants selected for the intervention group were also required to obtain consent from their personal physician to participate in the three-month physical activity program, which was composed of muscle strengthening and aerobic conditioning activities. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and approved by the Research and Ethics Committee of Pontifical Catholic University, Porto Alegre, Brazil. All participants gave their written informed consent.

Experimental Procedures

All subjects and experimental variables (depression and anxiety symptoms, muscle strength, aerobic conditioning, BDNF levels and neuropsychological measures) were analyzed at three sampling times: immediately before (baseline), one month, and three-months after starting the physical intervention program.

Measurement of muscle strength and aerobic conditioning

Aerobic conditioning of participants was estimated with the 6- min Walk test (6MWT) (BEAN et al., 2002; SOLWAY et al., 2001), lower limbs strength (LLS) was evaluated with the 30-s Chair-Stand Test (JONES; RIKLI; BEAM, 1999) and handgrip strength was used as a measure of upper limbs strength (ULS) (BALZOPoulos; BRODIE, 1989) and evaluated with an Hydraulic Dynamometer SH5001 (Saehan).

Serum BDNF measurement

For BDNF analysis, five milliliters of blood were collected from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at 4000xg for 10 minutes, and serum was frozen at -80°C until further analysis. BDNF levels were measured by Sandwich ELISA (Merck Millipore, Darmstadt, Germany) following manufacturer's instructions.

Neuropsychological measures

The effects of the physical activity intervention on attention and working memory were evaluated with the *Forward and Backward Digit Span Tests* of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III; 1997). The *Trail Making A and B Tests* (STRAUSS et al., 2006) were administered for processing speed and executive function assessment. The *Logical Memory Tests I and II* of the Wechsler

Memory Scale III (WECHSLER, 1987) were used to analyze immediate and delayed recall. Response inhibition capacity performance was analyzed with the *Stroop Color-Word test* (SELNES O.A, 1991).

All procedures related to the neuropsychological assessments followed the recommended guidelines and were briefly described elsewhere (CORREA; VEDOVELLI; GIACOBBO, 2015).

Physical Activity Intervention

Muscle Strengthening and aerobic conditioning

Physical activity protocols were performed only with the intervention group (n=20) in the courtyard of the residential home, oriented and supervised by a physiotherapist and his assistants. The physical activity intervention was done three times a week and lasted three-months. During this period, all volunteers were instructed to maintain their usual activities and to refrain from initiating other physical exercise programs.

All sessions lasted 60 min and started and ended with warm-up and cool-down stretching exercises accompanied by relaxing music. During each session, participants engaged in toning exercises (using resistance bands) for the following muscles: rectus femoris, hamstrings, triceps surae and psoas. The lower limb strengthening intervention was then performed for hip flexion, abduction, adduction, extension, knee flexion and mini-squat. Upper limb strengthening was also done with the aid of resistance bands for the biceps, triceps and deltoid muscles.

The appropriate training load for each subject was obtained based on its maximal resistance (MR). Initially exercises were done at 50% of the estimated 1MR load and then gradually increased until reaching at least 75% of 1MR from the third week of training (LUSTOSA et al., 2011; WATANABE et al., 2014). Each exercise was done in three sets with an interval of 30 seconds between them. Each set consisted of ten repetitions with a 10-second isometric hold (KERN et al., 2002). After completion of the strengthening exercises, which lasted about 30min, participants were instructed to walk a specified distance in the residential courtyard. The walking distance was increased every week until reaching a 30 min walk. Heart and breath rate, as well as arterial pressure and oxygen saturation (O₂ sat) were monitored during and at the end of the physical activity. All exercises were done in the 75-85% range of the maximum heart rate value (BLAIR et al., 1991; STRATH et al., 2000).

Volunteers of the control group (n=10) were instructed to maintain their usual activities and to refrain from initiating any physical exercise programs during data collection for this study.

Statistical Analysis

All variables were tested for homogeneity of variances and normality of distribution by means of the Levene and Shapiro Wilk tests, respectively, and met parametric assumptions. Continuous demographic and clinical data were compared with independent samples t tests, whereas categorical variables were compared with chi-square statistics. Fitness indicators (muscle strength and aerobic conditioning), psychiatric symptoms, BDNF levels and performance on neuropsychological tests were analyzed with dependent measures ANOVAs to evaluate alterations of these variables along the sampling times in each experimental group. One-way ANOVAs were used to compare intervention and control groups in each sampling time. Bonferroni's post hoc test was used whenever necessary. All statistical procedures employed for the analysis of BDNF levels and performance on neuropsychological tests were repeated to evaluate the effect of age, education and/or scores on BDI as covariates (see rationale for doing so below). Finally, relations between physical conditioning (muscle strength and aerobic conditioning) and BDNF levels in the intervention group were evaluated with linear regression analysis. Statistical power of all analysis was ≥ 0.80 , significance level was set at $\alpha = 0.05$ (two-tailed) and continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences, SPSS Statistics 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and figure preparation was performed with Prism 5.0 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA).

Results

Demographic and clinical characteristics

Two of the volunteers initially admitted in the intervention group were excluded from statistical analysis because they began antidepressant medication use (which could interfere in the evaluation of psychiatric symptoms and BDNF levels) during the physical activity program. In the control group one volunteer was excluded because she began to attend to an oriented physical activity (swimming).

Table 1 shows the demographic and psychiatric characteristics of the intervention (n=20) and control (n=9) groups. As can be seen, no significant group differences were seen for age, BMI and baseline scores on MEEM, BDI and BAI [all $p > 0.05$]. However, education levels were somewhat higher in the control group [$t = 2.176$, $df = 29$, $p = 0.038$].

Table 1. Demographic and clinical data in the control and intervention groups (Mean \pm SD).

	Control n = 9	Intervention n = 20	p
Age (Years)	77.33 \pm 9.89	83.00 \pm 6.53	0.068
Education (Years)	10.11 \pm 3.82	7.40 \pm 3.39	0.038
BMI	24.88 \pm 3.95	24.83 \pm 3.76	0.916
MEEM	24.77 \pm 3.30	24.10 \pm 3.30	0.725
Baseline BDI	9.77 \pm 6.18	10.55 \pm 6.00	0.622
Baseline BAI	4.77 \pm 4.89	5.05 \pm 3.29	0.423

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; MEEM, Mini Mental State; BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory.

Effects of physical activity intervention

Muscle strength, aerobic conditioning and psychiatric symptoms

As shown in table 2, physical fitness parameters and psychiatric symptoms remained constant along sampling times in the control group [all $p > 0.05$]. However, improvements in muscle strength of lower limbs [$F(2,38) = 43.387$, $\eta^2 p = 0.695$, $p < 0.001$], aerobic conditioning [$F(2,38) = 17.975$, $\eta^2 p = 0.486$, $p < 0.001$] and depressive symptoms [$F(2,38) = 9.09$, $\eta^2 p = 0.324$, $p = 0.001$] were seen in the intervention group. Bonferroni's post hoc test indicated that lower limb strength and aerobic conditioning had a stepwise improvement during the physical activity protocol [all $p < 0.05$ between the baseline and first month, and between the first and third month]. In turn, improvement in depressive symptoms were observed only at the third month of exercise [$p = 0.001$ in comparison to baseline]. Even so, all these improvements were modest, since they could not lead to significant group differences, as shown by the one-way ANOVAs for each sampling time [all $p > 0.05$].

Table 2. Psychiatric and physical conditioning parameters of the control and intervention groups along the experimental period [Mean (\pm SD)].

	Control n = 9					Intervention n =20				
	6MWT	LLS	ULS	BDI	BAI	6MWT	LLS	ULS	BDI	BAI
Baseline	227.25 (\pm 123.77)	7.75 (\pm 4.49)	16.86 (\pm 6.08)	9.77 (\pm 6.18)	4.77 (\pm 4.89)	185.05 (\pm 65.85)	6.85 (\pm 3.37)	14.90 (\pm 4.45)	10.30 (\pm 4.11)	6.51 (\pm 5.75)
1Month	232.87 (\pm 125.06)	7.75 (\pm 4.09)	16.21 (\pm 6.32)	8.55 (\pm 5.65)	3.77 (\pm 3.30)	204.45* (\pm 61.69)	9.25* (\pm 2.80)	14.76 (\pm 4.07)	7.40 (\pm 5.20)	4.75 (\pm 5.75)
3Months	245.37 (\pm 125.74)	8.62 (\pm 4.30)	16.20 (\pm 4.92)	7.66 (\pm 8.37)	5.66 (\pm 7.61)	240.20** (\pm 8. 66)	12.45** (\pm 3.99)	16.42 (\pm 4.45)	4.35* (\pm 3.43)	3.150 (\pm 3.42)
P	0.063	0.202	0.836	0.723	0.743	p<0.001	p<0.001	0.126	p<0.001	0.056

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; ULS, upper limb strength; LLS, lower limb strength; 6MWT, 6- min Walk test (6MWT); *p* refers to the repeated measures ANOVA. **p*<0.05 in comparison to baseline; ***p*<0.05 in comparison to the baseline and first month of physical activity intervention.

Serum BDNF levels

The BDNF levels remained without significant alterations in the control group [$F(2,16) = 1.193$, $\eta^2 p = 0.329$, $p = 0.32$] during the three-month period of the study, but increased in the intervention group [$F(2, 38) = 6.301$, $\eta^2 p = 0.249$, $p = 0.004$]. As indicated by Bonferroni's post hoc test, the highest BDNF values were achieved at third month of the physical activity intervention [$p = 0.006$ in comparison to baseline and $p = 0.007$ in comparison to first month values] (Figure 1). Moreover, the comparison of the intervention and control groups at each sampling time indicated that BDNF levels were significantly higher in the intervention group at the first [$F(1,27) = 23.84$, $\eta^2 p = 0.451$, $p < 0.01$] and third [$F(1,27) = 243.166$, $\eta^2 p = 0.893$, $p < 0.01$] months of the physical activity program.

To strengthen the internal validity and generalizability of our results, we also evaluated if age and scores on BDI could be confounding variables in the statistical analysis of BDNF levels. The rationale in doing so is related to the composition of our sample (which showed a relatively broad age distribution, 73 to 97 years) and to the significant effects of the exercise intervention on BDI scores. Literature suggests that age and depressive symptoms can have negative relations with BDNF levels (ARCHER; JOSEFSSON; LINDWALL, 2014; BUS et al., 2012; ERICKSON et al., 2010; MARTINOWICH; MANJI; LU, 2007).

The results of the covariance analysis indicated that age and scores on BDI had no significant effects as covariates (all $p > 0.05$) and, consequently, the results previously described for the BDNF analysis remained unchanged.

Finally, regression analysis indicated a significant association between the improvement of aerobic conditioning and the increase in circulating BDNF levels in the intervention group [$R = 0.52$; $B = 9.07$; $p = 0.02$].

Fig 1 about here

Neuropsychological Data

Repeated measures ANOVAs indicated that the performance of the control group on the neuropsychological tests remained without significant alterations during the three-months of the study [all $p > 0.05$]. On the other hand, performances of the intervention group improved in all neuropsychological tasks, as indicated by the repeated measures ANOVAs for Forward Digit Span [$F(2,38) = 8.665$, $\eta^2_p = 0.95$, $p < 0.001$], Backward Digit Span [$F(2,38) = 3.994$, $\eta^2_p = 0.174$, $p = 0.027$], Logical Memory I [$F(2,38) = 10.797$, $\eta^2_p = 0.238$, $p < 0.001$], Logical Memory II [$F(2,38) = 7.507$, $\eta^2_p = 0.320$, $p = 0.003$], Trail making A [$F(2,38) = 6.627$, $\eta^2_p = 0.241$, $p = 0.003$], Trail making B [$F(2,38) = 6.627$, $\eta^2_p = 0.241$, $p = 0.037$], and Stroop [$F(2,38) = 8.332$, $\eta^2_p = 0.149$, $p = 0.002$] tasks. Bonferroni's post hoc test indicated that the scores of the intervention group on Logical Memory I and II already increased in the first month of the intervention [all $p < 0.05$ in comparison to baseline scores], remaining stable until the last sampling time [all $p > 0.05$ in comparison to the first month]. All other neuropsychological tasks showed significant improvements only at three-months of physical activity intervention [all $p < 0.05$ in comparison to baseline and $p > 0.05$ in comparison to the first month].

Further comparisons between the control group and intervention group at each experimental sampling time indicated no significant differences between groups at baseline and 1 month. However, at three-months the scores of the intervention group were significantly better than the control group on Forward Digit Span [$F(1,27) = 10.775$, $\eta^2_p = 0.093$, $p = 0.003$], Backward Digit Span [$F(1,27) = 16.334$, $\eta^2_p = 0.451$, $p = 0.032$], Logical Memory I [$F(1,27) = 435.271$, $\eta^2_p = 0.185$, $p < 0.001$], and Stroop [$F(1,27) = 5.058$, $\eta^2_p = 0.175$, $p = 0.033$] tasks.

The results of the covariance analysis indicated that age, education and BDI scores had no significant effects as covariates (all $p > 0.05$) and, consequently, the results previously described for the analysis of neuropsychological tests remained unchanged.

To summarize, performance on all neuropsychological tasks improved in the intervention group. However, the improvements were modest and mainly seen in the third month of the physical activity protocol.

Fig 2 about here

Discussion

The main findings of this study indicate that the three-month intervention protocol, composed of muscle strengthening and aerobic conditioning, was capable to increase BDNF levels and induce improvements on attention, working memory, declarative memory and executive function (inhibitory response capacity) in older women residing in an assisted living home. Moreover, the BDNF increase was significantly and positively associated with the improvement in aerobic conditioning.

The exercise program used in this study was able to increase muscle strength and aerobic conditioning in the intervention group along the three-month intervention. However, since the duration of the exercise protocol was relatively short, increases in physical fitness were modest and resulted in the lack of significant differences between the intervention and control groups at the end of the experimental period. Similar results were observed in multimodal exercise interventions that lasted between ten and sixteen weeks (NASCIMENTO et al., 2014; SUZUKI et al., 2013), and suggest that longer exercise protocols can lead to greater physical fitness improvements (PAHOR et al., 2014; VAN DER BIJ; LAURANT; WENSING, 2002). Depressive symptoms also showed a modest improvement with the combined physical activity intervention, clearly indicating that it has potential for mental, as well as physical, health modulation. It is worth noting that our study subjects were mainly at the minimum symptoms range for depression (CUNHA, 2011), in which physical interventions usually are more effective, but not less important, since these psychiatric symptoms are related to impairments in activities of daily living (STRAIT; LAKATTA, 2012).

The BDNF levels of the intervention group increased from baseline to the third month of physical activity, already showing higher BDNF levels than the control group at the first month of the exercise intervention. Moreover, the increase in the mean BDNF level was accompanied by a considerable decrease in the standard deviation (from 3746.61 ± 1891.01 pg./ml at baseline to 5559.69 ± 807.87 pg/ml at three-months), suggesting that our exercise protocol had a greater effect on subjects with the lowest BDNF levels. Former studies using multimodal exercise protocols also observed increases in BDNF levels in healthy

elderly and subjects with mild cognitive impairment (MCI), but only when the intervention lasted more than 10 weeks (NASCIMENTO et al., 2014; SUZUKI et al., 2013; VAUGHAN et al., 2014). The relative contribution of resistance versus aerobic conditioning exercises in promoting the BDNF increases are still a matter of debate (BAKER et al., 2010b; COELHO et al., 2013; ERICKSON et al., 2011; PEREIRA et al., 2013). Interestingly, the elevation of BDNF seen in this study correlated with aerobic conditioning, but not with the resistance gain. However, we find it premature to rule out an effect of resistance training on the increase in BDNF levels, since our study has some limitations that must be emphasized, as discussed below. Thus, the result that must be highlighted here is that a combined muscle strength and aerobic conditioning intervention can increase BDNF levels, and that aerobic conditioning is at least partially responsible for that improvement.

Literature is plenty of suggestions that BDNF could be a key component of the benefic effects of physical activity on cognitive functioning, since this neurotrophin can modulate neurogenesis (WEI et al., 2015), neuroplasticity (LEAL; BRAMHAM; DUARTE, 2017) and neuronal survival (PARK; POO, 2013) all of which could improve cognitive processing (BEKINSCHTEIN et al., 2008; NOVKOVIC; MITTMANN; MANAHAN-VAUGHAN, 2015) and protect against age related cognitive declines (CARLINO; DE VANNA; TONGIORGI, 2013; ERICKSON; MILLER; ROECKLEIN, 2012). In accordance with this notion, our results showed that the BDNF increase seen in the intervention group was accompanied by improved performances on all neuropsychological test evaluated. Therefore, at the end of the three-month exercise protocol, scores on attention, working memory, declarative memory and executive function (inhibitory response capacity) were higher in the intervention group in comparison to the sedentary control group. This results are in accordance with previous studies that reported positive effects of multimodal exercise interventions on cognitive functioning in healthy as well as in MCI older adults (LEE et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2014; SUZUKI et al., 2013; VAUGHAN et al., 2014).

Although tempting, the experimental design of the present study does not allow the establishment of a causal relationship between the increases in BDNF levels and the improvement on cognitive performance. Besides BDNF modulation, physical activity can set in motion other mechanisms that can improve (directly or indirectly) cognitive functioning. In this context we could cite different trophic factors (such as fibroblast, nerve, insulin-like and vascular endothelial growth factors), among other substances, that were also suggested to be associated with exercise induced benefits on brain structures and cognitive performance (COLCOMBE; KRAMER, 2003). Even so, the results of this exploratory study give

support to the hypothesis that BDNF could be a key intermediate of the effects of physical exercise on cognition.

Among the limitations regarding the current study are sample size and composition. Our sample was small, consisted only of women and all of them resided in the same retirement home, thus restricting the generalization of the results to the elderly population. However, the homogeneity of our sample, in terms of general life conditions (housing, diet type, daily routine and activities) and participation in the physical activity protocol (all subjects participated in all exercise sessions), must be emphasized as a strength of this study. Literature suggests that BDNF levels are sensitive to life conditions (BUS et al., 2011; ROSAS-VARGAS; MARTINEZ-EZQUERRO; BIENVENU, 2011) and style (CHAN; TONG; YIP, 2008), and most studies with greater samples than ours suffers with the variability of these parameters among their volunteers, besides the difficulty to engage them continuously in their exercise programs (CARVALHO et al., 2014). Moreover, former studies recruited volunteers from the community (NASCIMENTO et al., 2014; SUZUKI et al., 2013; VAUGHAN et al., 2014). We choose a sample of women residing in the same residential home because they could reflect the real importance of the introduction of a multimodal exercise program for the physical and mental health of older adults residing in care facilities, since they normally have different characteristics and needs in comparison to the more independent community volunteers.

In conclusion, our study shows that a multimodal exercise intervention can increase BDNF levels and enhance cognitive functioning (besides improving physical fitness and symptoms of mood disorders) in non-demented elderly women residing in an assisted living home. Thus, our results give support to former studies that showed the positive effects of multimodal exercises on BDNF levels and cognition. Moreover, our study reinforces the notion that multimodal exercises are promising, low-cost and low-risk interventions able to simultaneously improve physical fitness and mental health. Future studies should analyze greater samples, include men and extend the intervention period, in order to further the generalization of the results and evaluate the full potential of this kind of exercise protocol on the promotion of successful aging.

Acknowledgments

E. Bromberg and I.I. Argimon are National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq) research fellows. K.Vedovelli has a Research Support Foundation of Rio Grande do Sul (FAPERGS)/ Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) fellowship and B.L. Giacobbo, M. Corrêa and V. Andréa has a CAPES fellowship.

References

- ABBOTT, R. D. et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. **Jama**, v. 292, p. 1447–1453, 2004.
- ADLARD, P. A. et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. **J Neurosci**, v. 25, p. 4217–4221, 2005.
- AMREIN, I.; ISLER, K.; LIPP, H. P. Comparing adult hippocampal neurogenesis in mammalian species and orders: influence of chronological age and life history stage. **Eur J Neurosci**, v. 34, p. 978–987, 2011.
- 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.
- BAKER, L. D. et al. Aerobic Exercise Improves Cognition for Older Adults with Glucose Intolerance, A Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimers Disease**, v. 22, p. 569–579, 2010a.
- BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. **Arch Neurol**, v. 67, p. 71–79, 2010b.
- BALTZOPOULOS, V.; BRODIE, D. A. Isokinetic dynamometry. Applications and limitations. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 8, n. 2, p. 101–116, ago. 1989.
- BEAN, J. F. et al. The 6-minute walk test in mobility-limited elders: what is being measured? **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, p. M751-6, 2002.
- BEKINSCHTEIN, P. et al. BDNF and memory formation and storage. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 147–156, abr. 2008.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1–7, mar. 1994.
- BLAIR, S. N. et al. Reliability of long-term recall of participation in physical activity by middle-aged men and women. **American journal of epidemiology**, v. 133, n. 3, p. 266–275, fev. 1991.
- BONDOLFI, L. et al. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. **Neurobiol Aging**, v. 25, p. 333–340, 2004.
- BOOTH, F. W.; LAYE, M. J. The future: genes, physical activity and health. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 199, p. 549–556, 2010.
- BORG, G. A general scale to rate symptoms and feelings related to problems of ergonomic and organizational importance. **G Ital Med Lav Ergon**, v. 30, p. A8-10, 2008.
- BRAVER, T. S. et al. Context processing in older adults: evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. **J Exp Psychol Gen**, v. 130, p. 746–763, 2001.
- BUS, B. A. A. et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 2, p. 228–239, fev. 2011.
- BUS, B. A. A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor: determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle-aged and elderly people. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 39–47, jan. 2012.
- CAPOVILLA, A.; ASSEF, E.; COZZA, H. **Avaliação Neuropsicológica das funções**

executivas e relação com desatenção e hiperatividade. [s.l.: s.n.].

CARLINO, D.; DE VANNA, M.; TONGIORGI, E. Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions? **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 345–353, ago. 2013.

CARVALHO, A. et al. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 661–82, jan. 2014.

CHAN, K. L.; TONG, K. Y.; YIP, S. P. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. **Neuroscience letters**, v. 447, n. 2–3, p. 124–128, dez. 2008.

CHAN, R. C. K. et al. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. **Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 23, n. 2, p. 201–216, mar. 2008.

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

COELHO, F. G. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 56, p. 10–15, 2013.

COELHO, F. M. et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 54, p. 415–420, 2012.

COLCOMBE, S. J. et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, p. 3316–3321, 2004.

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

CORREA, M. S.; VEDOVELLI, K.; GIACOBBO, B. L. Psychophysiological correlates of cognitive deficits in family caregivers of patients with Alzheimer Disease. **Neuroscience**, v. 286, p. 371–382, fev. 2015.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci**, v. 25, p. 295–301, 2002.

CUNHA, J. A. **Escalas Beck - Manual**. 1. ed. [s.l.] Casa do Psicólogo, 2011.

DESJARDINS-CREPEAU, L. et al. Effects of combined physical and cognitive training on fitness and neuropsychological outcomes in healthy older adults. **Clinical interventions in aging**, v. 11, p. 1287–1299, 2016.

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

DIAMOND, M. C. Response of the brain to enrichment. **An Acad Bras Cienc**, v. 73, p. 211–220, 2001.

DRISCOLL, I. et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. **Neurology**, v. 72, p. 1906–1913, 2009.

DRISCOLL, I. et al. Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. **PLoS One**, v. 7, p. e35217, 2012.

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

EGGERMONT, L. et al. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 30, p. 562–575, 2006.

ELIZABETH, N. **WAIS III – Escala de inteligência Wechsler para adultos – Manual/David Wechsler – Adaptação e Padronização de uma Amostra Brasileira**. volume 1 ed. [s.l.: s.n.].

ENRIGHT, P. L. et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, p. 387–398, 2003.

ERICKSON, K. I. et al. Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-

year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 2, 2008.

ERICKSON, K. I. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 30, n. 15, p. 5368–5375, abr. 2010.

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

ERICKSON, K. I.; MILLER, D. L.; ROECKLEIN, K. A. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. **The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 82–97, mar. 2012.

ETNIER, J. L.; CHANG, Y. K. The effect of physical activity on executive function: a brief commentary on definitions, measurement issues, and the current state of the literature. **J Sport Exerc Psychol**, v. 31, p. 469–483, 2009.

FLEG, J. L. Can exercise conditioning be effective in older heart failure patients? **Heart failure reviews**, v. 7, n. 1, p. 99–103, jan. 2002.

FLOEL, A. et al. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? **Neuroimage**, v. 49, p. 2756–2763, 2010.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, p. 189–198, 1975.

FREY, U. et al. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. **Brain Res**, v. 452, p. 57–65, 1988.

GARNER, J. K. Conceptualizing the relations between executive functions and self-regulated learning. **The Journal of psychology**, v. 143, n. 4, p. 405–426, jul. 2009.

GLISKY, E. L.; RUBIN, S. R.; DAVIDSON, P. S. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**, v. 27, p. 1131–1146, 2001.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, p. 453–457, 1996.

GOULD, E. et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, p. 5263–5267, 1999.

GRADY, C. L.; CRAIK, F. I. Changes in memory processing with age. **Curr Opin Neurobiol**, v. 10, p. 224–231, 2000.

GUNSTAD, J. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 21, p. 166–170, 2008.

HODGES, E. V.; PERRY, D. G. Personal and interpersonal antecedents and consequences of victimization by peers. **J Pers Soc Psychol**, v. 76, p. 677–685, 1999.

HOLLOSZY, J. O. Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT4. **J Physiol Pharmacol**, v. 59 Suppl 7, p. 5–18, 2008.

HOLLOSZY, J. O.; BOOTH, F. W. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. **Annu Rev Physiol**, v. 38, p. 273–291, 1976.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 1. ed. Porto Alegre: Porto Alegre, 2002.

IZQUIERDO, I. A. et al. Memória: tipos e mecanismos – achados recentes. **Revista USP**, n. 98, p. 9–16, 2013.

IZQUIERDO, L. A. et al. A link between role of two prefrontal areas in immediate memory and in long-term memory consolidation. **Neurobiol Learn Mem**, v. 88, p. 160–166, 2007.

JAUREGUIZAR, K. V. et al. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 36, n. 2, p. 96–105, 2016.

JONES, C. J.; RIKLI, R. E.; BEAM, W. C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body

strength in community-residing older adults. **Res Q Exerc Sport**, v. 70, p. 113–119, 1999.

KAREGE, F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res**, v. 109, p. 143–148, 2002.

KELL, R. T.; BELL, G.; QUINNEY, A. Musculoskeletal fitness, health outcomes and quality of life. **Sports Med**, v. 31, p. 863–873, 2001.

KERN, H. et al. Denervated muscles in humans: limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols. **Artificial organs**, v. 26, n. 3, p. 216–218, mar. 2002.

KRYGER, A. I.; ANDERSEN, J. L. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. **Scand J Med Sci Sports**, v. 17, p. 422–430, 2007.

KUMAR, A. Long-Term Potentiation at CA3-CA1 Hippocampal Synapses with Special Emphasis on Aging, Disease, and Stress. **Front Aging Neurosci**, v. 3, p. 7, 2011.

LEAL, G.; BRAMHAM, C. R. R.; DUARTE, C. B. B. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. **Vitamins and hormones**, v. 104, p. 153–195, 2017.

LEE, K. Y. et al. Cognition-enhancing and neuroprotective activities of the standardized extract of *Betula platyphylla* bark and its major diarylheptanoids. **Phytomedicine**, v. 19, p. 1315–1320, 2012.

LEE, S. W.; CLEMENSON, G. D.; GAGE, F. H. New neurons in an aged brain. **Behav Brain Res**, v. 227, p. 497–507, 2012.

LEE, Y. et al. Changes in physical activity and cognitive decline in older adults living in the community. **Age (Dordrecht, Netherlands)**, v. 37, n. 2, p. 20, 2015.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Prog Neurobiol**, v. 69, p. 341–374, 2003.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. **Cell Mol Neurobiol**, v. 30, p. 493–503, 2010.

LOMMATZSCH, M. et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 1, p. 115–123, jan. 2005.

LU, B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. **Learn Mem**, v. 10, p. 86–98, 2003.

LUSTOSA, L. P. et al. Impact of resistance exercise program on functional capacity and muscular strength of knee extensor in pre-frail community-dwelling older women: a randomized crossover trial. **Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))**, v. 15, n. 4, p. 318–324, 2011.

MAASS, A. et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. **NeuroImage**, v. 131, p. 142–154, maio 2016.

MALENKA, R. C.; BEAR, M. F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. **Neuron**, v. 44, n. 1, p. 5–21, set. 2004.

MALLOY-DINIZ, L. et al. **Neuropsicologia das Funções Executivas**. 2. ed. Porto Alegre: [s.n.].

MANDER, B. A. et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. **Nature Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 357–364, 2013.

MANINI, T. M. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. **Jama**, v. 296, p. 171–179, 2006.

MARTINOWICH, K.; MANJI, H.; LU, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. **Nat Neurosci**, v. 10, p. 1089–1093, 2007.

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

MCGOUGH, E. L. et al. Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: gait speed and the timed “up & go” test. **Phys Ther**, v. 91, p. 1198–1207, 2011.

MIYAKE, A. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. **Cognitive psychology**, v. 41, n. 1, p. 49–100, ago. 2000.

MORA, F.; SEGOVIA, G.; DEL ARCO, A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. **Brain Res Rev**, v. 55, p. 78–88, 2007.

NASCIMENTO, C. M. C. et al. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. **Current Alzheimer research**, v. 11, n. 8, p. 799–805, 2014.

NEEPER, S. A. et al. **Exercise and brain neurotrophins**. Nature ENGLAND, jan. 1995.

NOVKOVIC, T.; MITTMANN, T.; MANAHAN-VAUGHAN, D. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. **Hippocampus**, v. 25, n. 1, p. 1–15, jan. 2015.

O'BRYANT, S. E. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Specifically Associated with Memory Performance among Alzheimer's Disease Cases. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 31, p. 31–36, 2011.

PAHOR, M. et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. **JAMA**, v. 311, n. 23, p. 2387–2396, jun. 2014.

PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553–1561, dez. 1998.

PARK, H.; POO, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 7–23, jan. 2013.

PEREIRA, D. S. et al. Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women--a randomized clinical trial. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 94, p. 1443–1450, 2013.

PERRIN, D. **Isokinetic exercise and assessment**. 1. ed. Charlottesville: Elsevier, 1993.

PHAM, T. M. et al. Environmental influences on brain neurotrophins in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 73, p. 167–175, 2002.

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

PRESSLEY, J. C. et al. Dementia in community-dwelling elderly patients: A comparison of survey data, medicare claims, cognitive screening, reported symptoms, and activity limitations. **J Clin Epidemiol**, v. 56, p. 896–905, 2003.

PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 1, p. 63–75.e2, jan. 2013.

RASMUSSEN, P. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Exp Physiol**, v. 94, p. 1062–1069, 2009.

RAVAGLIA, G. et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. **Neurology**, v. 70, p. 1786–1794, 2008.

RAZ, N. et al. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. **Neuroimage**, v. 51, p. 501–511, 2010.

REZAI, K. et al. The neuropsychology of the prefrontal cortex. **Archives of neurology**, v. 50, n. 6, p. 636–642, jun. 1993.

ROSAS-VARGAS, H.; MARTINEZ-EZQUERRO, J. D.; BIENVENU, T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. **Archives of medical research**, v. 42, n. 6, p. 482–494, ago. 2011.

ROSENZWEIG, M. R.; BENNETT, E. L. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. **Behav Brain Res**, v. 78, p. 57–65, 1996.

ROYALL, D. R. et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 14, p. 377–405, 2002.

SALMON, P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. **Clinical psychology review**, v. 21, n. 1, p. 33–61, fev. 2001.

SANTOS;FLÁVIA. **Funções Executivas**. 1. ed. São Paulo: [s.n.].

SANTOS, A. R.; COMPRIDO, D.; DUARTE, C. B. Regulation of local translation at the synapse by BDNF. **Prog Neurobiol**, v. 92, p. 505–516, 2010.

SAÚDE, M. DA. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: [s.n.], v. N 19

SCHINDER, A. F.; BERNINGER, B.; POO, M. Postsynaptic target specificity of neurotrophin-induced presynaptic potentiation. **Neuron**, v. 25, p. 151–163, 2000.

SEGOVIA, G.; DEL ARCO, A.; MORA, F. Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. **J Neural Transm**, v. 116, p. 1007–1016, 2009.

SELNES O.A. **A Compendium of Neuropsychological Administration, Norms, and Commentary**. [s.l: s.n.].

SHUBERT, T. E. et al. Are scores on balance screening tests associated with mobility in older adults? **J Geriatr Phys Ther**, v. 29, p. 35–39, 2006.

SNYDER, A. G. et al. Measures of depression in older adults with generalized anxiety disorder: a psychometric evaluation. **Depression and anxiety**, v. 11, n. 3, p. 114–120, 2000.

SOARES, R. M.; DINIZ, A. B.; CATTUZZO, M. T. Associação entre atividade física, aptidão física e desempenho cognitivo em idosos. **Motricidade**, v. 9, n. 2, p. 84–93, 2013.

SOLWAY, S. et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, p. 256–270, 2001.

STRAIT, J. B. J.; LAKATTA, E. E. G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. **Heart failure clinics**, v. 8, n. 1, p. 143–164, jan. 2012.

STRATH, S. J. et al. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 9 Suppl, p. S465-70, set. 2000.

STRAUSS, E. et al. **A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary**, vol 3 ed. New York: [s.n.].

STUSS, D. T.; ALEXANDER, M. P. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. **Psychol Res**, v. 63, p. 289–298, 2000.

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

TADJIBAEV, P. et al. The relationship between physical performance and cardiac function in an elderly Russian cohort. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 59, n. 3, p. 554–561, 2014.

TARAZONA-SANTABALBINA, F. J. et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 5, p. 426–433, maio 2016.

TREITZ, F. H.; HEYDER, K.; DAUM, I. Differential course of executive control changes during normal aging. **Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn**, v. 14, p. 370–393, 2007.

UEHARA, E.; CHARCHAT-FICHMAN, H.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Funções executivas: Um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, v. 5, n. 3, p. 25–37, 2013.

VAES, B. et al. The prevalence of cardiac dysfunction and the correlation with poor functioning among the very elderly. **International journal of cardiology**, v. 155, n. 1, p. 134–143, fev. 2012.

VAN DER BIJ, A. K.; LAURANT, M. G. H.; WENSING, M. Effectiveness of physical activity interventions for older adults: a review. **American journal of preventive medicine**, v. 22, n. 2, p. 120–133, fev. 2002.

VAN GELDER, B. M. et al. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. **Neurology**, v. 63, p. 2316–2321, 2004.

VAUGHAN, S. et al. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. **Age and ageing**, v. 43, n. 5, p. 623–629, set. 2014.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Eur J Neurosci**, v. 20, p. 2580–2590, 2004.

VEDOVELLI, K. et al. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience**, v. 199, p. 284–291, 2011.

VEDOVELLI, K.; MORSCH, P. **Aprendendo a Cuidar do Idoso**. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.].

VEDOVELLI, K.; MORSH, P. **Cuidando do seu Idoso**. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.].

VOLPI, E.; NAZEMI, R.; FUJITA, S. Muscle tissue changes with aging. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 7, n. 4, p. 405–410, jul. 2004.

WATANABE, Y. et al. Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 6, p. 463–470, nov. 2014.

WECHSLER, D. **Manual for the wechsler Memory Scale- Revised**. [s.l: s.n.].

WEI, Z. et al. Evidence for the contribution of BDNF-TrkB signal strength in neurogenesis: An organotypic study. **Neuroscience letters**, v. 606, p. 48–52, out. 2015.

WEUVE, J. et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. **Jama**, v. 292, p. 1454–1461, 2004.

WILSON, R. S. et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. **Jama**, v. 287, p. 742–748, 2002.

WOLFSON, L. et al. Strength is a major factor in balance, gait, and the occurrence of falls. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 50 Spec No, p. 64–67, nov. 1995.

YASSUDA, M. S.; LASCA, V. B.; NERI, A. L. Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 1, p. 78–90, 2005.

Figure 1.

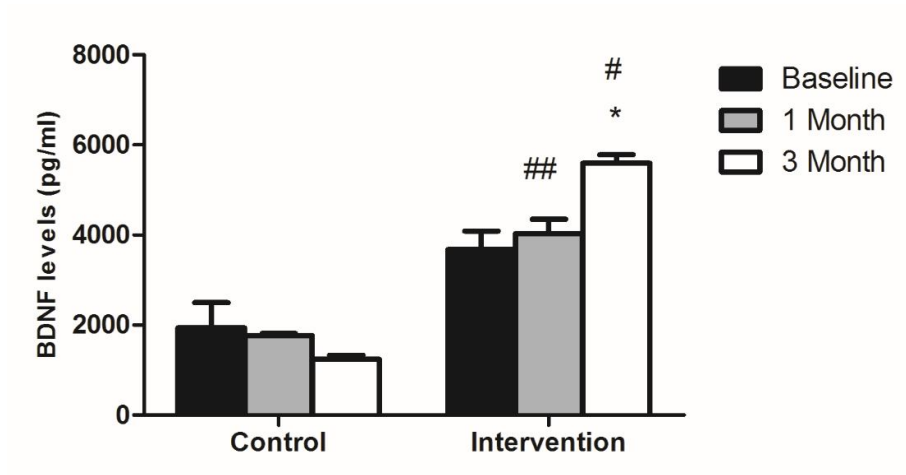


Figure 2.

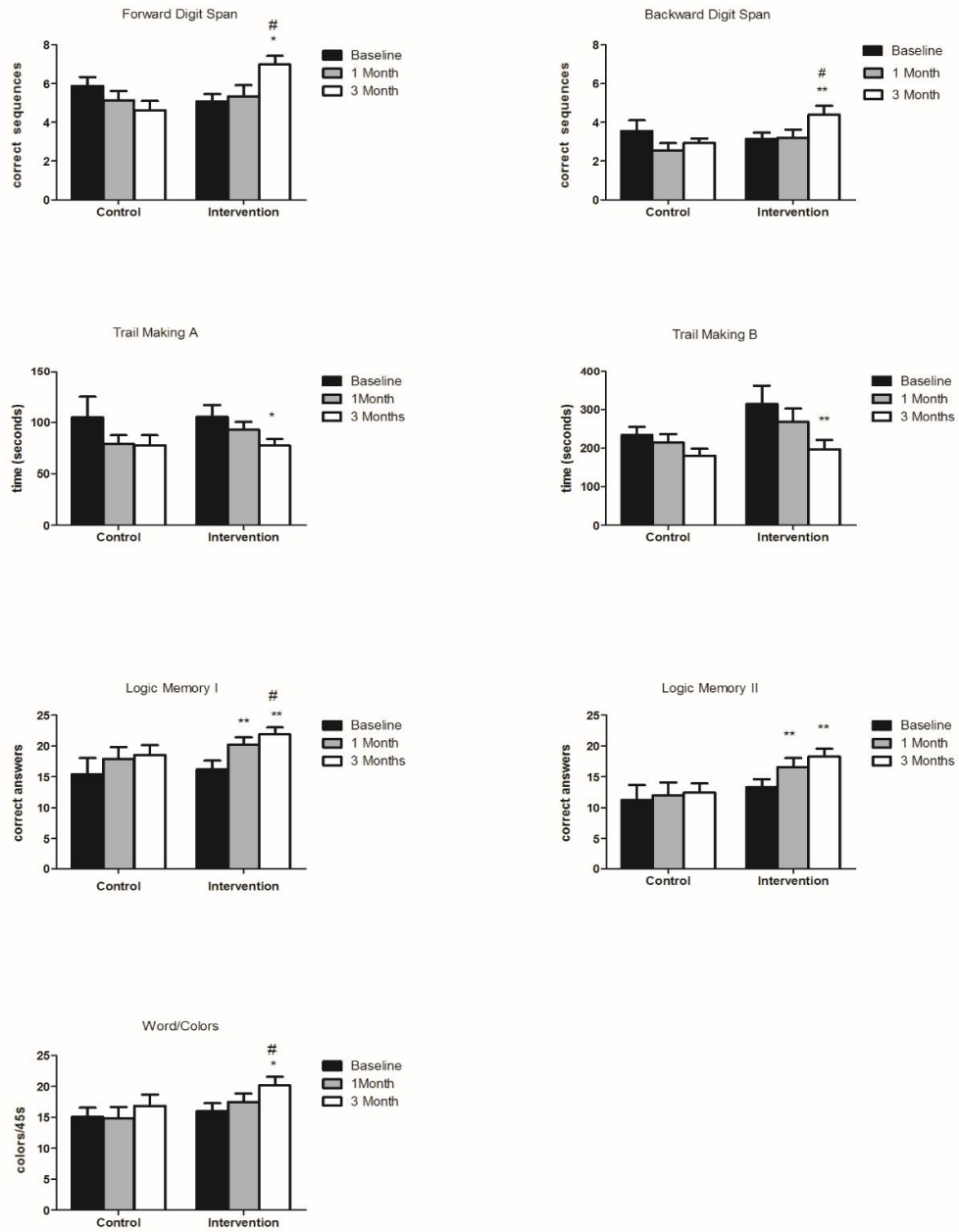


Table 1. Demographic and clinical data in the control and intervention groups (Mean \pm SD).

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; MEEM, Mini Mental State; BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory.

Table 2. Psychiatric and physical conditioning parameters of the control and intervention groups along the experimental period [Mean (\pm SD)].

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; ULS, upper limb strength; LLS, lower limb strength; 6MWT, 6- min Walk test (6MWT); *p* refers to the repeated measures ANOVA. **p*<0.05 in comparison to baseline; ***p*<0.05 in comparison to the baseline and first month of physical activity intervention.

Figure 1. Serum BDNF concentration (pg/ml) before (baseline) and 1 month and 3 months after the beginning of the physical activity intervention. **p* <0.01 in comparison to baseline and first month levels of the intervention group; # *p* <0.05 in comparison to the control group in the same sampling times.

Figure 2. Performance of the control and intervention groups on neuropsychological tests evaluated at baseline, 1 month and 3 months after the beginning of the physical activity intervention. * *p*<0.05 in comparison to the other sampling times of this group; ** *p*<0.05 in comparison to baseline of this group; # *p* <0.05 in comparison to the third month of the control group.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo demonstrou que os programas de exercícios são intervenções promissoras, de baixo custo e de baixo risco, capazes de simultaneamente aumentar a funcionalidade (aumento da resistência e condicionamento aeróbio), os níveis de BDNF e a performance cognitiva de idosas independentes e não demenciadas.

Destacar essas características (independente e não-demente) é muito importante, visto que outros estudos, com amostras maiores e metodologia robusta, não conseguiram encontrar evidências de que intervenções de exercício moderadamente intenso (como a utilizada neste estudo) tiveram um efeito positivo na saúde mental (CARVALHO et al., 2014; CHAN; TONG; YIP, 2008; ROSAS-VARGAS; MARTINEZ-EZQUERRO; BIENVENU, 2011; SALMON, 2001; SNYDER et al., 2000). No entanto, esses estudos se concentraram em idosos de instituições de longa permanência, incluindo sujeitos dependentes e com demência.

O tamanho da amostra foi uma das limitações relativas ao nosso estudo. Embora os resultados sobre o desempenho cognitivo e os níveis de BDNF concordassem com nossa hipótese e estudos anteriores na literatura, uma amostra maior poderia permitir a generalização de nossas conclusões. No entanto, em nossa opinião, esta limitação é contrabalançada pela homogeneidade da nossa amostra em termos de condições gerais de vida (habitação, tipo de dieta, rotina diária e atividades) e participação no protocolo de atividade física (todos os indivíduos participaram de todas as sessões de exercícios). A literatura sugere que os níveis de BDNF são sensíveis às condições (BUS et al., 2011; ROSAS-VARGAS; MARTINEZ-IZQUERRO; BIENVENU, 2011) e estilo (CHAN; TONG; YIP, 2008) de vida. Este é um dos motivos pelos quais a maioria dos estudos com amostras maiores sofrem com a variabilidade desses parâmetros entre os seus voluntários, além da dificuldade de envolvê-los continuamente em seus programas de exercícios (CARVALHO et al., 2014).

Embora nossos resultados sugiram fortemente um envolvimento do BDNF na melhora cognitiva das idosas submetidas ao PIAF, seria muito interessante também avaliar outros parâmetros fisiológicos conhecidos por

serem sensíveis a intervenções de atividade física e capazes de interagir com as funções cognitivas, como outros fatores neurotróficos e marcadores de status inflamatório.

8 CONCLUSÃO

Por fim conclui-se que os idosos devem ser estimulados a realizar atividades físicas.

As doenças neurodegenerativas são e continuarão sendo um importante problema de saúde pública. Uma vez que a atividade física apresenta potencial para modular positivamente a função de vários órgãos e sistemas, entre os quais o sistema nervoso central e as funções cognitivas, os estudos que investigam o tipo e intensidade mais adequados de exercício para promover efeitos benéficos à saúde mental devem ser ampliados e aprofundados.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, R. D. et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. **Jama**, v. 292, p. 1447–1453, 2004.
- ADLARD, P. A. et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. **J Neurosci**, v. 25, p. 4217–4221, 2005.
- AMREIN, I.; ISLER, K.; LIPP, H. P. Comparing adult hippocampal neurogenesis in mammalian species and orders: influence of chronological age and life history stage. **Eur J Neurosci**, v. 34, p. 978–987, 2011.
- 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.
- BAKER, L. D. et al. Aerobic Exercise Improves Cognition for Older Adults with Glucose Intolerance, A Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimers Disease**, v. 22, p. 569–579, 2010a.
- BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. **Arch Neurol**, v. 67, p. 71–79, 2010b.
- BALTZOPOULOS, V.; BRODIE, D. A. Isokinetic dynamometry. Applications and limitations. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 8, n. 2, p. 101–116, ago. 1989.
- BEAN, J. F. et al. The 6-minute walk test in mobility-limited elders: what is being measured? **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, p. M751-6, 2002.
- BEKINSCHTEIN, P. et al. BDNF and memory formation and storage. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 147–156, abr. 2008.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1–7, mar. 1994.
- BLAIR, S. N. et al. Reliability of long-term recall of participation in physical activity by middle-aged men and women. **American journal of epidemiology**, v. 133, n. 3, p. 266–275, fev. 1991.
- BONDOLFI, L. et al. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. **Neurobiol Aging**, v. 25, p. 333–340, 2004.
- BOOTH, F. W.; LAYE, M. J. The future: genes, physical activity and health. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 199, p. 549–556, 2010.
- BORG, G. A general scale to rate symptoms and feelings related to problems of ergonomic and organizational importance. **G Ital Med Lav Ergon**, v. 30, p. A8-10, 2008.
- BRAVER, T. S. et al. Context processing in older adults: evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. **J Exp Psychol Gen**, v. 130, p. 746–763, 2001.
- BUS, B. A. A. et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 2, p. 228–239, fev. 2011.
- BUS, B. A. A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor: determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle-aged and elderly people. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 39–47, jan. 2012.

CAPOVILLA, A.; ASSEF, E.; COZZA, H. **Avaliação Neuropsicológica das funções executivas e relação com desatenção e hiperatividade.** [s.l.: s.n.].

CARLINO, D.; DE VANNA, M.; TONGIORGI, E. Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions? **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 345–353, ago. 2013.

CARVALHO, A. et al. Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 661–82, jan. 2014.

CHAN, K. L.; TONG, K. Y.; YIP, S. P. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. **Neuroscience letters**, v. 447, n. 2–3, p. 124–128, dez. 2008.

CHAN, R. C. K. et al. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. **Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 23, n. 2, p. 201–216, mar. 2008.

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

COELHO, F. G. et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 56, p. 10–15, 2013.

COELHO, F. M. et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 54, p. 415–420, 2012.

COLCOMBE, S. J. et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 101, p. 3316–3321, 2004.

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

CORREA, M. S.; VEDOVELLI, K.; GIACOBBO, B. L. Psychophysiological correlates of cognitive deficits in family caregivers of patients with Alzheimer Disease. **Neuroscience**, v. 286, p. 371–382, fev. 2015.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci**, v. 25, p. 295–301, 2002.

CUNHA, J. A. **Escalas Beck - Manual**. 1. ed. [s.l.] Casa do Psicólogo, 2011.

DESJARDINS-CREPEAU, L. et al. Effects of combined physical and cognitive training on fitness and neuropsychological outcomes in healthy older adults. **Clinical interventions in aging**, v. 11, p. 1287–1299, 2016.

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

DIAMOND, M. C. Response of the brain to enrichment. **An Acad Bras Cienc**, v. 73, p. 211–220, 2001.

DRISCOLL, I. et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. **Neurology**, v. 72, p. 1906–1913, 2009.

DRISCOLL, I. et al. Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. **PLoS One**, v. 7, p. e35217, 2012.

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

EGGERMONT, L. et al. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 30, p. 562–575, 2006.

ELIZABETH, N. **WAIS III – Escala de inteligência Wechsler para adultos – Manual/David Wechsler – Adaptação e Padronização de uma Amostra Brasileira**. volume 1 ed. [s.l.: s.n.].

ENRIGHT, P. L. et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. **Chest**, v. 123, p. 387–398, 2003.

ERICKSON, K. I. et al. Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 2, 2008.

ERICKSON, K. I. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 30, n. 15, p. 5368–5375, abr. 2010.

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

ERICKSON, K. I.; MILLER, D. L.; ROECKLEIN, K. A. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 82–97, mar. 2012.

ETNIER, J. L.; CHANG, Y. K. The effect of physical activity on executive function: a brief commentary on definitions, measurement issues, and the current state of the literature. **J Sport Exerc Psychol**, v. 31, p. 469–483, 2009.

FLEG, J. L. Can exercise conditioning be effective in older heart failure patients? **Heart failure reviews**, v. 7, n. 1, p. 99–103, jan. 2002.

FLOEL, A. et al. Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link? **Neuroimage**, v. 49, p. 2756–2763, 2010.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, p. 189–198, 1975.

FREY, U. et al. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. **Brain Res**, v. 452, p. 57–65, 1988.

GARNER, J. K. Conceptualizing the relations between executive functions and self-regulated learning. **The Journal of psychology**, v. 143, n. 4, p. 405–426, jul. 2009.

GLISKY, E. L.; RUBIN, S. R.; DAVIDSON, P. S. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**, v. 27, p. 1131–1146, 2001.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, p. 453–457, 1996.

GOULD, E. et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, p. 5263–5267, 1999.

GRADY, C. L.; CRAIK, F. I. Changes in memory processing with age. **Curr Opin Neurobiol**,

v. 10, p. 224–231, 2000.

GUNSTAD, J. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 21, p. 166–170, 2008.

HODGES, E. V.; PERRY, D. G. Personal and interpersonal antecedents and consequences of victimization by peers. **J Pers Soc Psychol**, v. 76, p. 677–685, 1999.

HOLLOSZY, J. O. Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT4. **J Physiol Pharmacol**, v. 59 Suppl 7, p. 5–18, 2008.

HOLLOSZY, J. O.; BOOTH, F. W. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. **Annu Rev Physiol**, v. 38, p. 273–291, 1976.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 1. ed. Porto Alegre: Porto Alegre, 2002.

IZQUIERDO, I. A. et al. Memória: tipos e mecanismos – achados recentes. **Revista USP**, n. 98, p. 9–16, 2013.

IZQUIERDO, L. A. et al. A link between role of two prefrontal areas in immediate memory and in long-term memory consolidation. **Neurobiol Learn Mem**, v. 88, p. 160–166, 2007.

JAUREGUIZAR, K. V. et al. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 36, n. 2, p. 96–105, 2016.

JONES, C. J.; RIKLI, R. E.; BEAM, W. C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. **Res Q Exerc Sport**, v. 70, p. 113–119, 1999.

KAREGE, F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res**, v. 109, p. 143–148, 2002.

KELL, R. T.; BELL, G.; QUINNEY, A. Musculoskeletal fitness, health outcomes and quality of life. **Sports Med**, v. 31, p. 863–873, 2001.

KERN, H. et al. Denervated muscles in humans: limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols. **Artificial organs**, v. 26, n. 3, p. 216–218, mar. 2002.

KRYGER, A. I.; ANDERSEN, J. L. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. **Scand J Med Sci Sports**, v. 17, p. 422–430, 2007.

KUMAR, A. Long-Term Potentiation at CA3-CA1 Hippocampal Synapses with Special Emphasis on Aging, Disease, and Stress. **Front Aging Neurosci**, v. 3, p. 7, 2011.

LEAL, G.; BRAMHAM, C. R. R.; DUARTE, C. B. B. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. **Vitamins and hormones**, v. 104, p. 153–195, 2017.

LEE, K. Y. et al. Cognition-enhancing and neuroprotective activities of the standardized extract of *Betula platyphylla* bark and its major diarylheptanoids. **Phytomedicine**, v. 19, p. 1315–1320, 2012.

LEE, S. W.; CLEMENSON, G. D.; GAGE, F. H. New neurons in an aged brain. **Behav Brain Res**, v. 227, p. 497–507, 2012.

LEE, Y. et al. Changes in physical activity and cognitive decline in older adults living in the community. **Age (Dordrecht, Netherlands)**, v. 37, n. 2, p. 20, 2015.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Prog Neurobiol**, v. 69, p. 341–374, 2003.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. **Cell Mol Neurobiol**, v. 30, p. 493–503, 2010.

LOMMATZSCH, M. et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 1, p. 115–123, jan. 2005.

LU, B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. **Learn Mem**, v. 10, p. 86–98, 2003.

LUSTOSA, L. P. et al. Impact of resistance exercise program on functional capacity and muscular strength of knee extensor in pre-frail community-dwelling older women: a randomized crossover trial. **Revista brasileira de fisioterapia (Sao Carlos (Sao Paulo, Brazil))**, v. 15, n. 4, p. 318–324, 2011.

MAASS, A. et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. **NeuroImage**, v. 131, p. 142–154, maio 2016.

MALENKA, R. C.; BEAR, M. F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. **Neuron**, v. 44, n. 1, p. 5–21, set. 2004.

MALLOY-DINIZ, L. et al. **Neuropsicologia das Funções Executivas**. 2. ed. Porto Alegre: [s.n.].

MANDER, B. A. et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. **Nature Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 357–364, 2013.

MANINI, T. M. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. **Jama**, v. 296, p. 171–179, 2006.

MARTINOWICH, K.; MANJI, H.; LU, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. **Nat Neurosci**, v. 10, p. 1089–1093, 2007.

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

MCGOUGH, E. L. et al. Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: gait speed and the timed “up & go” test. **Phys Ther**, v. 91, p. 1198–1207, 2011.

MIYAKE, A. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. **Cognitive psychology**, v. 41, n. 1, p. 49–100, ago. 2000.

MORA, F.; SEGOVIA, G.; DEL ARCO, A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. **Brain Res Rev**, v. 55, p. 78–88, 2007.

NASCIMENTO, C. M. C. et al. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. **Current Alzheimer research**, v. 11, n. 8, p. 799–805, 2014.

NEEPER, S. A. et al. **Exercise and brain neurotrophins**. **Nature ENGLAND**, jan. 1995.

NOVKOVIC, T.; MITTMANN, T.; MANAHAN-VAUGHAN, D. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental

enrichment. **Hippocampus**, v. 25, n. 1, p. 1–15, jan. 2015.

O'BRYANT, S. E. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Specifically Associated with Memory Performance among Alzheimer's Disease Cases. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 31, p. 31–36, 2011.

PAHOR, M. et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. **JAMA**, v. 311, n. 23, p. 2387–2396, jun. 2014.

PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553–1561, dez. 1998.

PARK, H.; POO, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 7–23, jan. 2013.

PEREIRA, D. S. et al. Effects of physical exercise on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and depressive symptoms in elderly women--a randomized clinical trial. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 94, p. 1443–1450, 2013.

PERRIN, D. **Isokinetic exercise and assessment**. 1. ed. Charlottesville: Elsevier, 1993.

PHAM, T. M. et al. Environmental influences on brain neurotrophins in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 73, p. 167–175, 2002.

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

PRESSLEY, J. C. et al. Dementia in community-dwelling elderly patients: A comparison of survey data, medicare claims, cognitive screening, reported symptoms, and activity limitations. **J Clin Epidemiol**, v. 56, p. 896–905, 2003.

PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 1, p. 63–75.e2, jan. 2013.

RASMUSSEN, P. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Exp Physiol**, v. 94, p. 1062–1069, 2009.

RAVAGLIA, G. et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. **Neurology**, v. 70, p. 1786–1794, 2008.

RAZ, N. et al. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. **Neuroimage**, v. 51, p. 501–511, 2010.

REZAI, K. et al. The neuropsychology of the prefrontal cortex. **Archives of neurology**, v. 50, n. 6, p. 636–642, jun. 1993.

ROSAS-VARGAS, H.; MARTINEZ-EZQUERRO, J. D.; BIENVENU, T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. **Archives of medical research**, v. 42, n. 6, p. 482–494, ago. 2011.

ROSENZWEIG, M. R.; BENNETT, E. L. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. **Behav Brain Res**, v. 78, p. 57–65, 1996.

ROYALL, D. R. et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 14, p. 377–405, 2002.

SALMON, P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress:

- a unifying theory. **Clinical psychology review**, v. 21, n. 1, p. 33–61, fev. 2001.
- SANTOS;FLÁVIA. **Funções Executivas**. 1. ed. São Paulo: [s.n.].
- SANTOS, A. R.; COMPRIDO, D.; DUARTE, C. B. Regulation of local translation at the synapse by BDNF. **Prog Neurobiol**, v. 92, p. 505–516, 2010.
- SAÚDE, M. DA. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: [s.n.]. v. N 19
- SCHINDER, A. F.; BERNINGER, B.; POO, M. Postsynaptic target specificity of neurotrophin-induced presynaptic potentiation. **Neuron**, v. 25, p. 151–163, 2000.
- SEGOVIA, G.; DEL ARCO, A.; MORA, F. Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. **J Neural Transm**, v. 116, p. 1007–1016, 2009.
- SELNES O.A. **A Compendium of Neuropsychological Administration, Norms, and Commentary**. [s.l: s.n.].
- SHUBERT, T. E. et al. Are scores on balance screening tests associated with mobility in older adults? **J Geriatr Phys Ther**, v. 29, p. 35–39, 2006.
- SNYDER, A. G. et al. Measures of depression in older adults with generalized anxiety disorder: a psychometric evaluation. **Depression and anxiety**, v. 11, n. 3, p. 114–120, 2000.
- SOARES, R. M.; DINIZ, A. B.; CATTUZZO, M. T. Associação entre atividade física, aptidão física e desempenho cognitivo em idosos. **Motricidade**, v. 9, n. 2, p. 84–93, 2013.
- SOLWAY, S. et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**, v. 119, p. 256–270, 2001.
- STRAIT, J. B. J.; LAKATTA, E. E. G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. **Heart failure clinics**, v. 8, n. 1, p. 143–164, jan. 2012.
- STRATH, S. J. et al. Evaluation of heart rate as a method for assessing moderate intensity physical activity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 9 Suppl, p. S465-70, set. 2000.
- STRAUSS, E. et al. **A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary**,. vol 3 ed. New York: [s.n.].
- STUSS, D. T.; ALEXANDER, M. P. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. **Psychol Res**, v. 63, p. 289–298, 2000.
- SUZUKI, T. et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. **PLoS one**, v. 8, n. 4, p. e61483, 2013.
- TADJIBAEV, P. et al. The relationship between physical performance and cardiac function in an elderly Russian cohort. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 59, n. 3, p. 554–561, 2014.
- TARAZONA-SANTABALBINA, F. J. et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 5, p. 426–433, maio 2016.
- TREITZ, F. H.; HEYDER, K.; DAUM, I. Differential course of executive control changes during normal aging. **Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn**, v. 14, p. 370–393, 2007.
- UEHARA, E.; CHARCHAT-FICHMAN, H.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Funções executivas : Um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. **Revista Neuropsicologia**

Latinoamericana, v. 5, n. 3, p. 25–37, 2013.

VAES, B. et al. The prevalence of cardiac dysfunction and the correlation with poor functioning among the very elderly. **International journal of cardiology**, v. 155, n. 1, p. 134–143, fev. 2012.

VAN DER BIJ, A. K.; LAURANT, M. G. H.; WENSING, M. Effectiveness of physical activity interventions for older adults: a review. **American journal of preventive medicine**, v. 22, n. 2, p. 120–133, fev. 2002.

VAN GELDER, B. M. et al. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. **Neurology**, v. 63, p. 2316–2321, 2004.

VAUGHAN, S. et al. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. **Age and ageing**, v. 43, n. 5, p. 623–629, set. 2014.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Eur J Neurosci**, v. 20, p. 2580–2590, 2004.

VEDOVELLI, K. et al. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience**, v. 199, p. 284–291, 2011.

VEDOVELLI, K.; MORSCH, P. **Aprendendo a Cuidar do Idoso**. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.].

VEDOVELLI, K.; MORSH, P. **Cuidando do seu Idoso**. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.].

VOLPI, E.; NAZEMI, R.; FUJITA, S. Muscle tissue changes with aging. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 7, n. 4, p. 405–410, jul. 2004.

WATANABE, Y. et al. Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 6, p. 463–470, nov. 2014.

WECHSLER, D. **Manual for the wechsler Memory Scale- Revised**. [s.l.: s.n.].

WEI, Z. et al. Evidence for the contribution of BDNF-TrkB signal strength in neurogenesis: An organotypic study. **Neuroscience letters**, v. 606, p. 48–52, out. 2015.

WEUVE, J. et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. **Jama**, v. 292, p. 1454–1461, 2004.

WILSON, R. S. et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. **Jama**, v. 287, p. 742–748, 2002.

WOLFSON, L. et al. Strength is a major factor in balance, gait, and the occurrence of falls. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 50 Spec No, p. 64–67, nov. 1995.

YASSUDA, M. S.; LASCA, V. B.; NERI, A. L. Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 1, p. 78–90, 2005.

APÊNDICE I Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Justificativa e objetivos da pesquisa

A senhora está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “*Efeitos do Exercício Físico sobre a Função Cognitiva e os Níveis Plasmáticos de BDNF e Cortisol em Mulheres Idosas*” que tem como objetivo ampliar os conhecimentos a respeito dos efeitos da atividade física na função cognitiva. **O objetivo principal** é analisar a relação entre a realização de atividade física, desempenho cognitivo e níveis de cortisol e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) em mulheres idosas e investigar os aspectos cognitivos, como atenção, memória, raciocínio, aprendizagem e função executiva nessas idosas. Também pretendemos investigar as relações entre as substâncias que regulam as funções cognitivas, tais como o hormônio cortisol e uma neurotrofina (o BDNF) e o desempenho das idosas nos testes de memória.

Convidamos a senhora para fazer parte deste grupo. Para participar deste estudo a senhora deverá ter mais de 60 anos e submeter-se a uma entrevista na qual um membro da equipe lhe fará perguntas sobre sua saúde. Esta pesquisa é muito importante, pois pretende contribuir para a investigação de métodos capazes de reverter eventuais prejuízos de memória de indivíduos idosos, ou seja, esta pesquisa pretende contribuir para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes, já que a memória é extremamente importante para garantir a individualidade, a personalidade e a interação adequada do indivíduo com o seu meio.

Procedimentos a serem utilizados: Após a avaliação por um membro da equipe, e se a senhora tiver as características necessárias para ingressar neste estudo, serão aplicados instrumentos para analisar sua atenção, seu nível de compreensão e sua capacidade de memorização. Além disso, a senhora receberá instruções e material para a coleta de saliva (para posterior análise dos hormônios), que será realizada por você mesmo, no seu domicílio. E também um profissional da saúde irá coletar 5 ml de seu sangue para análise da neurotrofina. Todo este procedimento, desde a entrevista inicial, até a coleta de sangue e saliva, levará cinco dias.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Voluntário

Após esta fase inicial será iniciado um protocolo de exercícios físicos três vezes na semana, com duração de 1 hora, durante três meses. Um mês e três meses após o início deste protocolo de atividade física serão repetidos os exames neuropsicológicos e cognitivos. Além disso, a coleta de sangue e saliva também será realizada após três meses de início das atividades físicas.

Garantias asseguradas: Não deverá haver nenhum tipo de desconforto ou constrangimento durante o desenvolvimento da pesquisa. Caso venha ocorrer, fica assegurada a sua liberdade para abandonar a pesquisa em qualquer etapa do seu desenvolvimento. Em qualquer etapa do trabalho e a qualquer participante fica garantido o direito de resposta todas as dúvidas que possam surgir. É assegurada a privacidade de todas as informações que serão colhidas das participantes e elas serão mencionados apenas de forma anônima na pesquisa. As participantes do projeto terão a oportunidade de conhecer sua condição com relação ao funcionamento cognitivo.

Declaração:

Eu, _____ fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhado. Recebi informação a respeito dos testes que serei submetida e esclareci as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei pedir novas informações e modificar minhas decisões se assim eu desejar. A pesquisadora (o) _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão sigilosos e de que poderei retirar meu consentimento de participação caso eu desejar. Caso tiver novas perguntas sobre o estudo, posso chamar a pesquisadora responsável, Dra. Elke Bromberg, no telefone (51) 98067436 ou a doutoranda Kelem Vedovelli, no telefone (51)84085537. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, pelo telefone (51) 33203345, o qual localiza-se na Avenida Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314 em Porto Alegre/RS e funciona de segunda a sexta-feira em horário comercial.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Compromisso.

Assinatura do participante	Nome	Data
----------------------------	------	------

Assinatura do pesquisador	Nome	Data
---------------------------	------	------

ANEXO I Aprovação Comissão Científica

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 26 de fevereiro de 2014.

Senhor Pesquisador: ELKE BROMBERG,

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: **"EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA E OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE BDNF EM MULHERES IDOSAS"**.

Solicitamos que providencie os documentos necessários para o encaminhamento do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Salientamos que somente após a aprovação deste Comitê o projeto deverá ser iniciado.

Atenciosamente,

Prof. Alfredo Cataldo Neto
Coordenador Adjunto da CC/IGG

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – CEP: 90.610-000
Fone: (51) 3336-8153 – Fax (51) 3320-3862
E-mail: igg@pucrs.br
www.pucrs.br/igg

ANEXO II Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do Exercício Físico sobre a Função Cognitiva e os Níveis Plasmáticos de BDNF e Cortisol em Mulheres Idosas

Pesquisador: Elke Bromberg

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28663514.8.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 682.773

Data da Relatoria: 29/05/2014

Apresentação do Projeto:

Idem ao primeiro parecer.

Objetivo da Pesquisa:

Idem ao primeiro parecer.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem ao primeiro parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Idem ao primeiro parecer.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O TCLE e o projeto (item métodos) foram revisados conforme as solicitações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucls.br

ANEXO III Cálculo teste de caminhada de 6 minutos

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS:

Nome: _____
 Idade: _____ Data de nascimento: _____
 Avaliador: _____ Data: _____

	0 minuto	3 minutos	6 minutos
PA		XXXXXXXX	
FC			
Sat O ₂			
Fr		XXXXXXXX	
Borg	XXXXXXXX	XXXXXXXX	

Distância percorrida: _____
 Distância predita: _____

Homens

$DC6m = (7,57 \times \text{altura, cm}) - (5,02 \times \text{idade, anos}) - 1,76 \times \text{peso, Kg} - 309m$
 Limite inferior de normalidade = -153m

Mulheres

$DC6m = (2,11 \times \text{altura, cm}) - (2,29 \times \text{peso, Kg}) - (5,78 \times \text{idade, anos}) + 667m$
 Limite inferior de normalidade = -139m

ANEXO IV Artigo Publicado; *Plos One*, 2016; (Qualis A1)

RESEARCH ARTICLE

Age Effects on Cognitive and Physiological Parameters in Familial Caregivers of Alzheimer's Disease Patients

Márcio Silveira Corrêa^{1,2,5}, Bruno Lima Giacobbo^{1,2,5}, **Kelem Vedovelli^{1,2,5}**, Daiane Borba de Lima^{1,2,5}, Pamela Ferrari^{4,5}, Irani Iracema de Lima Argimon³, Julio Cesar Walz^{4,5,6}, Elke Bromberg^{1,2,3,5}*

1 Laboratório de Biologia e Desenvolvimento do Sistema Nervoso, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 2 Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 3 Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil, 4 Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil, 5 Instituto Nacional Ciência e Tecnologia—Medicina Translacional (INCT-TM), RS, Brazil, 6 Faculdade Unilasalle, Canoas, RS, Brazil

* bromberg@puors.br



OPEN ACCESS

Citation: Corrêa MS, Giacobbo BL, Vedovelli K, Lima DBd, Ferrari P, Argimon IIdL, et al. (2016) Age Effects on Cognitive and Physiological Parameters in Familial Caregivers of Alzheimer's Disease Patients. *PLoS ONE* 11(10): e0162619. doi:10.1371/journal.pone.0162619

Editor: Hiroyoshi Arai, Hokkaido Daigaku, JAPAN

Received: April 7, 2016

Accepted: August 25, 2016

Published: October 5, 2016

Copyright: © 2016 Corrêa et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: Financial support for this study was provided by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) to Elke Bromberg (grant number 485015/2012-9, <http://cnpq.br>). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Objectives

Older familial caregivers of Alzheimer's disease patients are subjected to stress-related cognitive and psychophysiological dysfunctions that may affect their quality of life and ability to provide care. Younger caregivers have never been properly evaluated. We hypothesized that they would show qualitatively similar cognitive and psychophysiological alterations to those of older caregivers.

Method

The cognitive measures of 17 young (31–58 years) and 18 old (63–84 years) caregivers and of 17 young (37–57 years) and 18 old (62–84 years) non-caregiver controls were evaluated together with their salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, as measured by radioimmunoassays and ELISA assays of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in serum.

Results

Although younger caregivers had milder impairments in memory and executive functions than older caregivers, their performances fell to the same or lower levels as those of the healthy older controls. Decreases in DHEA and BDNF levels were correlated with the cognitive dysfunctions observed in the older and younger caregivers, respectively. Cortisol at 10PM increased in both caregiver groups.

ANEXO V Artigo Publicado; *International Journal of Psychophysiology*,

2016; (Qualis B1)



Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study



Bruno Lima Giacobbo^{a,d}, Márcio Silveira Corrêa^{a,d}, Kelem Vedovelli^{a,d}, Carlos Eduardo Bruhn de Souza^a, Leticia Martins Spitzka^a, Lucas Gonçalves^a, Nathália Paludo^a, Rachel Dias Molina^b, Eduarda Dias da Rosa^c, Irani Tracema de Lima Argimon^b, Elke Bromberg^{a,d,*}

^a Neurobiology and Developmental Biology Laboratory, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91619-900, Brazil

^b Institute of Genetics and Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91619-900, Brazil

^c Laboratory of Molecular Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91035-003, Brazil

^d National Institute for Translational Medicine (INCT-TRM), Porto Alegre, Rio Grande do Sul 91035-003, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 June 2015

Received in revised form 1 September 2015

Accepted 18 November 2015

Available online 19 November 2015

ABSTRACT

Background: Neuroimaging studies suggest that acute sleep deprivation can lead to adaptations, such as compensatory recruitment of cerebral structures, to maintain cognitive performance despite sleep loss. However, the understanding of the neurochemical alterations related to these adaptations remains incomplete.

Objective: Investigate BDNF levels, cognitive performance and their relations in healthy subjects after acute sleep deprivation.

Methods: Nineteen sleep deprived (22.11 ± 3.21 years) and twenty control (25.10 ± 4.42 years) subjects completed depression, anxiety and sleep quality questionnaires. Sleep deprived group spent a full night awake performing different playful activities to keep themselves from sleeping. Attention, response inhibition capacity and working memory (prefrontal cortex-dependent) were assessed with Stroop and Digit Span tests. Declarative memory (hippocampus-dependent) was assessed with Logical Memory test. Serum BDNF was measured by sandwich ELISA. Data were analyzed with independent samples T-test, ANOVA, ANCOVA and curve estimation regressions, $p < 0.05$ was deemed statistically significant.

Results: The sleep deprived group showed higher BDNF levels and normal performance on attention, response inhibition capacity and working memory. However, declarative memory was impaired. A sigmoidal relation between BDNF and Stroop Test scores was found.

Conclusions: Increased BDNF could be related, at least in part, to the maintenance of normal prefrontal cognitive functions after sleep deprivation. This potential relation should be further investigated.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The socio-economic demands of modern life are one of the major pressures related to sleep loss (Orzál-Gryglewska, 2010) and the consequences of sleep deprivation on cognition have been examined in both chronic and acute sleep deprivation conditions (Banks and Dinges, 2007; Lo et al., 2012; Philip et al., 2012). The main conclusion of these studies is that sleep loss can impair different cognitive domains, such as executive function (attention, response inhibition capacity and working memory) and declarative memories (Chee et al., 2006; Goerke et al., 2013; Linde and Bergstrom, 1992; Smith, 2001; Tucker et al., 2010).

* Corresponding author at: Neurobiology and Developmental Biology Laboratory, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6681, Building 12D, Porto Alegre, RS 91619-900, Brazil.
E-mail address: bromberg@pucrs.br (E. Bromberg).

However, there are also indications that the effects of sleep loss on these functions are related with the sleep deprivation length, the type and complexity of the cognitive task evaluated (Harrison and Horne, 2000; Lim and Dinges, 2010). In this respect, different neuroimaging studies suggest that sleep deprivation can lead to adaptive mechanisms, such as compensatory recruitment of cerebral structures, to maintain cognitive performance despite sleep loss (Drummond and Brown, 2001; Drummond et al., 2005). Even so, the understanding of the neurochemical alterations related to these adaptive mechanisms is sparse and incomplete (Taffi and Franken, 2007).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurogenesis, synaptic plasticity and cell survival promoter and has a pivotal role in neuroprotection and cognition (Lu et al., 2014; Wang et al., 2012). It is normally assumed, based on animal (Klein et al., 2011; Calabrese et al., 2013) and human (Carfino et al., 2011; Rasmussen et al., 2009) studies, that peripheral and central BDNF levels are correlated. Until

ANEXO VI Artigo Publicado, *Neuroscience*, 2015; (Qualis A2)*Neuroscience* 286 (2015) 371–382

PSYCHOPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF COGNITIVE DEFICITS IN FAMILY CAREGIVERS OF PATIENTS WITH ALZHEIMER DISEASE

M. S. CORRÊA,^{a,b,c} K. VEDOVELLI,^{a,b}
 B. L. GIACOBBO,^a C. E. B. DE SOUZA,^{a,b}
 P. FERRARI,^{a,c} I. I. DE LIMA ARGIMON,^c J. C. WALZ,^{d,e,f}
 F. KAPCZINSKI^{d,g} AND E. BROMBERG^{a,b,c,h}

^aLaboratório de Biologia e Desenvolvimento do Sistema Nervoso, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Ipiranga Av. 6681, Building 12A, 90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil

^bPrograma de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Ipiranga Av. 6681, Building 12A, 90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil

^cInstituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Ipiranga Av. 6681, Room 703, 90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil

^dLaboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas do Porto Alegre, Ramiro Barcelos St. 2.350, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil

^eInstituto Nacional Ciência e Tecnologia – Medicina Translacional (INCT-TM), RS, Brazil

^fFaculdade Unilasalle, Canoas, RS, Brazil

Abstract—Background: The progressive loss of memory and autonomy of Alzheimer's Disease (AD) patients, together with their characteristic behavioral and psychological symptoms, subjects their family caregivers to chronic stress. Several studies indicate that these caregivers are predisposed to cognitive impairments, but the physiological correlates of these alterations remain to be elucidated.

Objective: Analyze the effects of chronic stress of family caregivers of AD patients on cognition, cortisol/DHEA ratios and BDNF levels and investigate the relation between these variables.

Experimental procedure: Seventeen family caregivers (64.83 ± 3.64 years) of patients with AD and eighteen non-caregivers (58.29 ± 3.16 years) completed stress, depression and anxiety inventories. Exclusion criteria were current neurological disorders, major unstable medical illnesses, use of medications that could interfere with cognitive or

HPA axis function and dementia. Attention, working memory and executive function were assessed with Digit Span and Trail Making tests, and declarative memory was analyzed with the Logical Memory test. Saliva was collected at 8 AM and 10 PM and its cortisol and DHEA levels determined by radioimmunoassay. Serum BDNF levels were measured by sandwich-ELISA. Results were analyzed with independent samples *t* test, covariance analysis and linear regressions. The statistical significance was set at $p < 0.05$ and all *p* values were adjusted with Holm's Method.

Results: Caregivers showed more stress, depression and anxiety symptoms than non-caregivers, as well as significantly worse performances on attention, working memory and executive function tests. Caregivers also had higher cortisol/DHEA ratios and lower BDNF levels than non-caregivers. Cortisol/DHEA ratios, especially at 10 PM, were negatively related with all cognitive tasks in which caregivers showed impaired performance. On the other hand, the only cognitive task that related with the BDNF level was digit span.

Conclusions: This study showed that caregivers' cognitive impairment is related with alterations on cortisol/DHEA ratios, and that chronic stress experienced by these subjects has the potential to alter their BDNF levels. © 2014 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: caregivers, chronic stress, cognitive deficits, cortisol, DHEA, BDNF.

INTRODUCTION

The world population has been experiencing significant aging—the process that results in rising proportions of older persons in the total population—since the mid-twentieth century (DESA United Nations, 2002) and, consequently, a greater incidence and prevalence of aging-related dementias, like Alzheimer Disease (AD) (review in Thies and Bieler, 2013). AD is characterized by a progressive decline in cognitive and functional abilities, demanding a growing need of care as the patient's clinical condition worsens (Hazzan et al., 2014). This caregiving task is mostly done by the patients' relatives, especially their spouses or children (Ferrara et al., 2008). Several studies argue that these caregivers suffer from chronic stress (Vitaliano, 2010; Vitaliano et al., 2011).

Although acute stress has physiological benefits to the organism, chronic stress may promote severe and broad health dysfunctions (McEwen, 2000, 2004; Lupien et al., 2009). The effect of chronic stress on cognition, as well as its cellular and molecular correlates, has been the

*Correspondence to: E. Bromberg, Laboratório de Biologia e Desenvolvimento do Sistema Nervoso, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Ipiranga Av. 6681, Building 12D, Room 304, 90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: +55-51-33203545; fax: +55-51-33203568.

E-mail address: bromberg@puors.br (E. Bromberg).
 Abbreviations: AD, Alzheimer's Disease; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BMI, body mass index; CAR, cortisol awakening response; CNS, central nervous system; DHEA, dehydroepiandrosterone; GRs, glucocorticoid receptors; HPA, Hypothalamus–Pituitary–Adrenal; ISSL, Lipp Stress Symptoms Inventory for Adults; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; MMSE, Mini Mental Status Examination; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; WAIS III, Wechsler Adult Intelligence Scale.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.052>
 0306-4522/© 2014 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

ANEXO VII Resumo publicado, *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015;

(Qualis A1).



Emotional Burden Effects on Attention and Executive Function in Family Caregivers of Alzheimer Patients.

Elke Bromberg¹, Mácio Corrêa², Kelem Vedovelli³, Bruno Giacobbo², Carlos Souza⁴, Daiane Lima², Leticia Beras³ and Irani Argimon⁵

¹ Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Morphological and Physiological Sciences, Brazil

² Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Graduate Program in Cellular and Molecular Biology, Brazil

³ Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Institute of Geriatrics and Gerontology, Brazil

⁴ Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Nervous System Developmental Biology Laboratory, Brazil

⁵ Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Psychology Faculty, Brazil

INTRODUCTION: Family caregivers of patients with Alzheimer's disease have a significant emotional burden. Chronic stress affects cognitive functions such as attention and executive function. **OBJECTIVE:** Assess the chronic stress effects on attention and executive function in family caregivers of Alzheimer patients. **METHODS:** Participants were caregivers (n=18, age 64.83 ± 3.64 years old, 13 women) and controls (n=17, age 58.29 ± 3.16 years old, 14 women). Participants performed Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and Lipp's Stress Symptoms Inventory (ISSI). All volunteers were subjected to Digit Span (forward and backward), Trail Making (A and B) and Stroop (words, colors and colors/words) tests to measure attention and different components of executive function. T-test and linear regression were used for statistics analysis and P < 0.05 was considered statistically significant. **RESULTS:** The caregivers presented higher scores of depressive (p=0.001) and anxiety symptoms (p<0.001) than controls. In the ISSI, only caregivers presented stress (33% resistance, 27% near exhaustion, 39% exhaustion). In all cognitive tests, the caregivers had poorer performance than the controls. There was significant difference between groups in Digit Span (forward and backward) p<0.001, Trail Making A (p=0.004) and B (p<0.001) and Stroop to words (p=0.004), colors (p=0.003) and colors/words (p=0.038) tests. We found a positive relation between the cognitive task performance and the results of BAI (p=0.008 – R²=0.477), BDI (p=0.001 – R²=0.561) and ISSI (p<0.001 – R²=0.693). **CONCLUSION:** Caregivers had impaired performance in attention and executive tasks. Chronic stress, as well as anxiety and depression symptoms, seem to have an important role on these cognitive impairments. Thus, measures aimed for emotional burden reduction may be important to remediate attention and executive function of caregivers.

Keywords: Anxiety, Attention, Depression, Executive Function, stress

Conference: XII International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON-XII), Brisbane, Queensland, Australia, 27 Jul - 31 Jul, 2014.

Presentation Type: Poster Topic: Attention

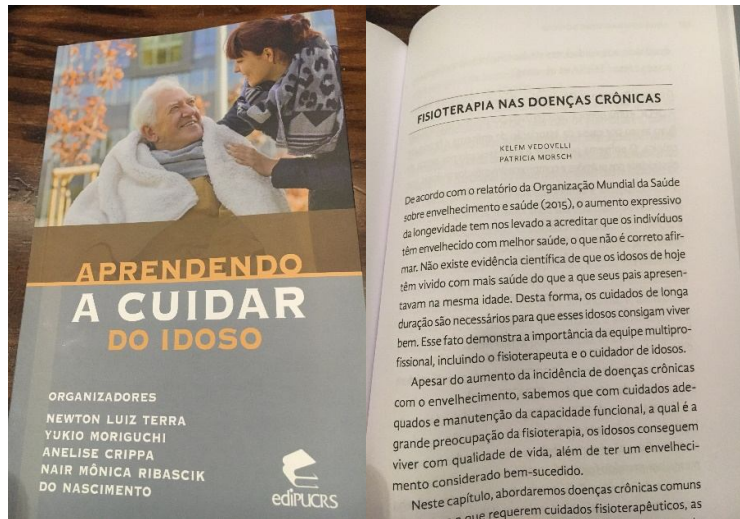
Citation: Bromberg E, Corrêa M, Vedovelli K, Giacobbo B, Souza C, Lima D, Beras L and Argimon I (2015). Emotional Burden Effects on Attention and Executive Function in Family Caregivers of Alzheimer Patients. *Front. Hum. Neurosci. Conference Abstract: XII International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON-XII)*. doi: 10.3389/conf.fnhum.2015.217.00054

Received: 19 Feb 2015; **Published Online:** 24 Apr 2015.

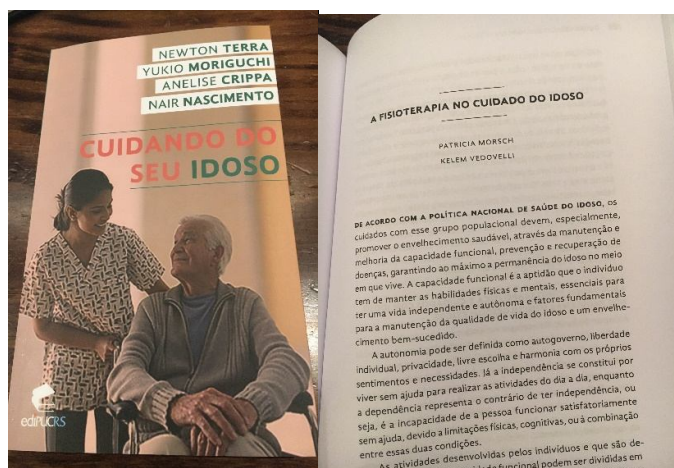
* **Correspondence:** Dr. Elke Bromberg, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Morphological and Physiological Sciences, Porto Alegre, Brazil, bromberg@puccs.br

ANEXO VIII Capítulos de livros publicados

1. **Vedovelli, K.; Morsch, P.** Fisioterapia nas doenças crônicas In: Aprendendo a cuidar do idoso.1 ed. PORTO ALEGRE: EdiPUCRS, 2016, p. 149-167



2. Morsch, P.; **Vedovelli, K.** A Fisioterapia no Cuidado do Idoso In: Cuidando do seu Idoso.1 ed.Porto Alegre: EdiPUCRS, 2015, p. 119-137.



ANEXO IX Capítulos de Livros enviados para publicação

1. Tratado de Fisioterapia Geriátrica a ser publicado, distribuído e comercializado pela Editora Rubio Ltda (enviado para impressão em junho de 2016). Capítulo 14. Tratamento Fisioterapêutico na Pessoa Idosa com Quadro Demencial; *Vedovelli, Kelem; Lousada Ruth.*

2. Livro voltado para Cuidadores de Idosos, Capítulo 4. Fisioterapia Gerontológica nas Doenças Neuropsiquiátricas a ser publicado pela editora EdiPUCRS; enviado para impressão (março de 2017) *Morsch, Patricia; Vedovelli, Kelem.*



Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad