



Bárbara Pereira

# RELEVÂNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA NO CONTEXTO DA DEMÊNCIA CEREBRAL

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sob orientação científica da Professora Doutora Armanda Santos, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora da Monografia

---

(Doutora Armanda Santos)

A aluna

---

(Ana Bárbara Pereira)

# RELEVÂNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA NO CONTEXTO DA DEMÊNCIA CEREBRAL

Trabalho desenvolvido sob orientação científica da Professora Doutora Armanda Santos, no âmbito da unidade curricular de Estágio do Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas.



# RELEVÂNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA NO CONTEXTO DA DEMÊNCIA CEREBRAL

Monografia sob orientação da Professora Doutora Armanda Santos

Bárbara Pereira

Setembro 2015

Eu, Ana Bárbara Santos Pereira, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de estudante de 2010125061, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro 2015

---

(Ana Bárbara Santos Pereira)



## **Agradecimentos**

**É com a satisfação e alegria que profiro os meus mais francos e profundos agradecimentos, prestando a merecida homenagem a quem tornou tudo isto possível:**

*À minha mãe, pai e irmão, pelo constante apoio, confiança e acompanhamento demonstrados, durante toda a minha vida e todo o meu percurso académico.*

*À minha orientadora, Professora Doutora Armanda Santos, por todo o auxílio e disponibilidade, bem como pela notável orientação dirigida.*

*A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo seu esforço e dedicação na transmissão de conhecimentos nas mais diversas áreas.*

*Ao TEUC – Teatro dos Estudantes da Universidade, por ter sido uma segunda família, e por toda a confiança, apoio e motivação.*

*A todos os meus amigos que, desde o início, participaram e complementaram o meu percurso académico e contribuíram para a pessoa que sou hoje.*

# Índice

<b>Lista de Acrónimos</b> .....	7
<b>Resumo</b> .....	8
<b>1   Introdução</b> .....	9
<b>2   Neurogênese</b> .....	9
<b>3   Angiogênese</b> .....	10
<b>4   Sinaptogênese</b> .....	11
<b>5   Envelhecimento</b> .....	11
<b>6   Relação entre a Atividade Física e o Declínio Cognitivo</b> .....	12
<b>6.1   Atividade física e a sinaptogênese</b> .....	17
<b>7   Mecanismos através dos quais a atividade física influencia a função cerebral</b> ....	18
<b>7.1   Fatores de Crescimento</b> .....	19
<b>7.1.1   Neurotrofinas</b> .....	19
<b>7.1.1.1   BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro</b> .....	20
<b>7.1.2   Fator de Crescimento semelhante à insulina I – IGF-I</b> .....	22
<b>7.1.3   Fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF</b> .....	22
<b>7.2   Fluxo sanguíneo cerebral</b> .....	23
<b>7.3   Plasticidade sináptica</b> .....	24
<b>7.4   Neurotransmissores cerebrais</b> .....	25
<b>7.4.1   Atividade física e o sistema adrenérgico</b> .....	25
<b>7.4.2.   Atividade física e o sistema serotoninérgico</b> .....	26
<b>8   Qual a duração e a intensidade necessária de actividade física?</b> .....	27
<b>9   Conclusão</b> .....	28
<b>10   Papel do Farmacêutico</b> .....	28
<b>11   Bibliografia</b> .....	30
<b>Anexo 1</b> .....	35
<b>Anexo 2</b> .....	37

## Lista de Acrónimos

**5-HT** – Serotonina

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**BDNF** – Brain-derived neurotrophic factor (Fator neurotrófico derivado do cérebro)

**bFGF** – Basic Fibroblast Growth Factor (Fator de Crescimento de Fibroblastos)

**DA** – Dopamina

**GH** – Growth hormone (Hormona do Crescimento)

**IGF-I** – Insulin-like Growth Factor I (Fator de Crescimento semelhante à insulina I)

**LTP** – Long-term Potentiation (Potenciação de longa duração)

**MMSE** – Mini-mental State Examination (Mini exame do estado mental)

**MRI** – Magnetic Resonance Imaging (Imagiologia por ressonância magnética)

**NE** – Norepinefrina

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**SPARC** – Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (Proteína secretada ácida e rica em cisteína)

**VEGF** – Vascular Endothelial Growth Factor (Fator de crescimento do endotélio vascular)

**ZSG** – Zona Subgranular

**ZSV** – Zona Subventricular

## Resumo

O ser humano nasce, cresce, envelhece e morre, sendo o envelhecimento intrínseco à vida e com ele ocorrem infinitas alterações no nosso organismo. O declínio cognitivo faz parte desse envelhecimento e pode resultar em inúmeras doenças neurodegenerativas, como a demência. Contudo, existem formas de adiar a perda das funções cognitivas e uma delas é através da prática de atividade física. A atividade física é capaz de estimular processos, como a neurogênese, a angiogênese e a sinaptogênese que irão retardar o declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Isto acontece porque a expressão de fatores de crescimento, que desempenham funções importantes nesses processos, como por exemplo, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), é dependente da atividade física.

A atividade física também é capaz de aumentar os níveis de neurotransmissores, como por exemplo a norepinefrina e a serotonina, que estão envolvidos nos processos de regulação da plasticidade sináptica, são capazes de aumentar a sobrevivência neuronal e de promover a reparação de neurónios danificados.

## Abstract

The human being is born, grows, ages and dies. Aging is intrinsic to life and with it endless changes occur in the body. The cognitive decline is part of this aging and it may result in several neurodegenerative diseases, such as dementia. Nevertheless, there are ways to delay the loss of cognitive functions, and one of them is through physical activity. Physical activity is capable of stimulating processes such as neurogenesis, angiogenesis and synaptogenesis that will slow the age-related cognitive decline. This delay can occur due to the fact that the expression of growth factors that have important roles in these processes, such as the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) and the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), is physical activity-dependent.

Physical activity can also increase the levels of neurotransmitters, such as norepinephrine and serotonin, which are involved in the regulation of synaptic plasticity, neuronal survival and repairing of damaged neurons.

## **I | Introdução**

*The only greatness for man is immortality.*

– James Dean

Desde sempre que o ser humano sonha com a imortalidade. Um instinto de sobrevivência bastante apurado permitiu-nos, ao longo dos anos e com a ajuda da medicina, prolongar cada vez mais a esperança média de vida. Como resultado, a fragilidade cognitiva subjacente ao envelhecimento está a emergir como uma das maiores ameaças à saúde do século XXI [1]. Segundo os últimos dados da *Alzheimer's Organization*, um em cada três idosos morre com algum tipo de demência, visto que o envelhecimento é um dos modificadores mais relevantes da neurogénese no cérebro de um adulto [2]. Por isso é vital, não apenas aumentar a esperança média de vida, mas também preservar e manter as capacidades cognitivas das pessoas idosas.

Os benefícios da atividade física para o estado de saúde são vastos e bem conhecidos, como por exemplo uma significativa melhoria na saúde cardiovascular, uma maior densidade mineral óssea e a diminuição do risco de inúmeros cancros, de AVC, fracturas osteoporóticas e de diabetes [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Contudo, os benefícios a nível neurológico parecem ser menos conhecidos. Neste sentido, ao longo dos últimos anos têm-se realizado inúmeros estudos sobre as vantagens da prática de atividade física, a sua ligação com a função cerebral e o seu contributo na diminuição do declínio cognitivo associado ao envelhecimento e à demência.

Este trabalho pretende dar a conhecer a relação entre a atividade física e a função cerebral e de que maneira esta pode diminuir o risco de doenças neurológicas, como por exemplo a demência, em idosos, assim como elucidar alguns dos mecanismos envolvidos nesse processo.

## **2 | Neurogénese**

Ao contrário do que se acreditava no passado, a neurogénese, isto é, a formação de novos neurónios no cérebro de um mamífero, ocorre continuamente durante a idade adulta, mais precisamente na zona subventricular (ZSV) situada nas paredes dos ventrículos laterais, de onde as células se deslocam posteriormente para o

bulbo olfatório; e na zona subgranular (ZSG), que faz parte do giro dentado do hipocampo [9, 10, 11, 12].

Acredita-se que ao aumentarmos a capacidade de produzir novos neurónios, aumentamos o nosso desempenho cognitivo e conseqüentemente diminuimos o risco de contrair doenças neurológicas associadas ao envelhecimento. Com a descoberta de que a atividade física regula a neurogênese, chegando mesmo a ser um dos seus estímulos mais fortes, intensificaram-se os estudos sobre a sua influência no nosso cérebro [4, 12].

### **3 | Angiogénese**

A angiogénese é o processo através do qual ocorre o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasculatura pré-existente [13, 14]. No cérebro, este processo ocorre maioritariamente no giro dentado do hipocampo.

Para que a angiogénese ocorra normalmente, a formação de novos vasos requer ativação de células endoteliais, degradação da membrana basal, migração e proliferação. Estes passos são regulados através de interações entre células, fatores de crescimento e proteínas de matriz. Os fatores de crescimento, como por exemplo, o Fator de Crescimento de Fibroblastos (b-FGF), o Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o Fator de Crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) suportam a proliferação e a migração das células endoteliais. As proteínas da matriz providenciam o esqueleto no qual a angiogénese ocorre. Enquanto as SPARC (proteínas secretadas ácidas e ricas em cisteína) atuam como moduladoras da resposta angiogénica [14].

A angiogénese diferencia-se da vasculogénese, sendo a vasculogénese o processo de formação de novos vasos, sanguíneos sem existência prévia de outros vasos, e ocorre maioritariamente no estado embrionário aquando do desenvolvimento do sistema circulatório [15]

A angiogénese é importante para a manutenção das funções cognitivas uma vez que permite que exista um fluxo sanguíneo cerebral ótimo para que ocorra o transporte de nutrientes e oxigénio até às células cerebrais assim como o transporte de fatores de crescimento necessários aos processos de neurogénese [16].

## 4 | Sinaptogénese

A sinaptogénese é o processo através do qual ocorre a formação de sinapses entre os neurónios no sistema nervoso. Apesar deste processo acontecer durante toda a vida de uma pessoa saudável, é durante o início do desenvolvimento do cérebro que ocorre uma explosão de formação de sinapses, à qual se denomina sinaptogénese exuberante [17].

A sinaptogénese tem um papel vital na aprendizagem, na memória, na plasticidade neuronal e na adaptação neuronal durante toda a nossa vida [18, 19], uma vez que é através deste processo que são criadas conexões para que a informação passe de neurónio em neurónio e exista assim comunicação entre todo o sistema nervoso [20], sendo, por estas razões, fundamental a sua preservação de forma a reduzir o risco de doenças neurodegenerativas.

## 5 | Envelhecimento

Há uma forte probabilidade de que a proporção de adultos com mais de 65 anos aumente bastante nos próximos 40 anos [7]. Assim sendo, e uma vez que, a senescência está associada a um maior risco de doenças crónicas como, por exemplo, deficiência cognitiva, doenças cardiovasculares e síndrome metabólico, é de esperar que doenças relacionadas com a idade avançada aumentem, também, consideravelmente [8].

Uma das alterações ocorridas devido ao envelhecimento é a diminuição da velocidade a que ocorre a angiogénese, assim como, alterações na microvasculatura cerebral [11]. A microvasculatura e a densidade vascular diminuem com a idade. As arteríolas que sustentam a matéria branca profunda têm o percurso maior dentro do cérebro, que com o envelhecimento se torna, frequentemente, tortuoso. A grossura das paredes das veias e das vénulas na matéria branca periventricular aumenta com o envelhecimento normal. Assim sendo, nas pessoas idosas, é menos provável que os capilares perdidos sejam substituídos [21].

Ao longo da nossa vida, o número total de neurónios recém-formados diminui de forma hiperbólica [4], para além disso, o nosso cérebro, geralmente, atrofia ao longo do envelhecimento [7], fazendo com que exista um declínio de uma infinidade de

tarefas cognitivas [8]. Este tipo de declínio cognitivo está correlacionado com mudanças no hipocampo, como por exemplo, uma diminuição da neurogênese hipocampal, redução da plasticidade sináptica e alteração no balanço inflamatório [11].

Para além disso, o processo de sinaptogênese sofre também alterações com o envelhecimento, existindo evidência que o número de sinapses diminui com a idade [19], o que pode afetar a memória e a aprendizagem.

Estudos funcionais e estruturais de imagem cerebral têm conseguido fornecer alguma informação sobre os potenciais mecanismos cerebrais do envelhecimento cognitivo, tal como, uma mudança no volume cerebral que ocorre mais rapidamente em adultos com mais de 50 anos de idade. O metabolismo cerebral também é afetado pela idade, existindo uma redução na taxa metabólica de glucose, oxigénio e fluxo sanguíneo na região cerebral [8].

Contudo, não é apenas a função cognitiva que diminui com a idade, a participação dos idosos em atividades físicas também se altera, passando estas a ser realizadas com um ritmo e uma intensidade menor à medida que a idade avança [22]. Isto torna-se algo problemático, visto que há evidências que suportam que a atividade física pode retardar ou, de alguma maneira, reverter os problemas oriundos do envelhecimento. Dito isto, não podemos considerar que esta diminuição na capacidade de praticar atividades físicas seja uma contraindicação para a prática das mesmas, pelo contrário, deve ser uma das razões mais importantes para a prescrição de atividade física [8].

## **6 | Relação entre a Atividade Física e o Declínio Cognitivo**

Vários estudos durante as últimas décadas têm recolhido evidências relativamente aos efeitos benéficos da atividade física na redução do declínio cognitivo, na potenciação da recuperação de lesões cerebrais, na depressão, na redução da perda de memória devido ao envelhecimento e no atraso do aparecimento de doenças neurodegenerativas [27, 24]. Chegou-se também à conclusão que a atividade física pode melhorar o humor e tem efeitos neuroprotetores [5, 23].

Desde início, os estudos que visam relacionar a atividade física e a função cognitiva, têm obtido respostas positivas e animadoras, no entanto, estes estudos transversais iniciais não conseguiram provar uma causa-efeito, ou seja, não

conseguiram descobrir se as pessoas que praticavam atividade física tinham melhores resultados em testes cognitivos devido à prática de atividade física ou se praticavam mais exercício físico devido a terem uma maior capacidade cognitiva [3].

No sentido de colmatar essa incapacidade, foi realizado um estudo prospetivo [3] com o objetivo de determinar se a atividade física está associada ao declínio cognitivo. Nesse estudo, onde participaram 5925 mulheres caucasianas inseridas na comunidade e com idade igual ou superior a 65 anos, foram registados os metros que estas mulheres andaram por semana (em número de quarteirões, 1 quarteirão = 160 metros, aproximadamente) e quantos lances de escadas subiram por semana, quer fosse uma atividade física planeada ou simplesmente parte do seu quotidiano. Registaram-se também o número de quilocalorias gastas por semana. Todas as mulheres incapazes de andar ou com uma prótese na anca ou com deficiências cognitivas foram excluídas. As atividades foram classificadas segundo a sua intensidade desde baixa (andar ou jardinagem), média (dançar ou jogar ténis) e alta (jogging ou esquiar). Como não existia uma distribuição normal dos quarteirões percorridos por semana e o número total de quilocalorias, dividiram-se as participantes em quartis de atividade física.

Os resultados deste estudo mostraram que, em média, as mulheres andaram 49 quarteirões por semana, sendo que 10% nunca andou (nem como atividade física planeada nem como parte da rotina do quotidiano) e 10% andaram mais de 200 quarteirões por semana. Em relação à quantidade de quilocalorias gastas por semana, 5% das mulheres relataram serem completamente sedentárias e 5% relataram gastar mais de 5000 kcal/semana. Distribuindo os resultados por quartis obteve-se o seguinte:

	<i>Nº de quarteirões / semana</i>	<i>Quilocalorias / semana</i>
<i>1º quartil</i>	7	336
<i>2º quartil</i>	28	936
<i>3º quartil</i>	77	1773
<i>4º quartil</i>	175	3469

Para mediar a função cognitiva foi administrado um teste denominado mMMSE - Mini exame do estado mental modificado - (não incluindo algumas perguntas direcionadas para a orientação). Este breve teste cognitivo inclui componentes que avaliam a concentração, a linguagem e a memória e foi desenhado para o diagnóstico de deficiências cognitivas. Os resultados podem ir desde 0 a 26, sendo que quanto mais perto de 26 melhor é a performance. O declínio cognitivo foi definido com uma diminuição de 3 ou mais pontos no mMMSE desde a linha de base.

Linha de base dos resultados no teste mMMSE de 5925 mulheres por quartil de quilocalorias totais gastas:

	1° Quartil	2° Quartil	3° Quartil	4° Quartil
Linha de base dos resultados do mMMSE	25.1 ± 1.0	25.2 ± 1.0	25.2 ± 1.0	25.2 ± 0.9

Após os 7 anos e meio de *follow-up* analisou-se a função cognitiva das mulheres envolvidas no estudo, e analisaram-se os resultados dentro de cada quartil. A seguinte tabela ajuda a visualizar melhor esses resultados:

### Frequência de declínio cognitivo de acordo com o quartil de atividade física

		% Declínio Cognitivo
Quarteirões andados por semana	1° quartil	24.0
	2° quartil	21.6
	3° quartil	17.6
	4° quartil	16.6

		% Declínio Cognitivo
Quilocalorias gastas por semana	1° quartil	24.1
	2° quartil	20.5
	3° quartil	18.0
	4° quartil	17.0

Depois da obtenção destes resultados, os autores deste estudo chegaram à conclusão que a atividade física está associada a um menor declínio cognitivo em mulheres idosas, uma vez que, as mulheres mais ativas obtiveram melhores resultados em testes cognitivos em comparação com as mulheres menos ativas ou inativas, tendo por isso uma menor percentagem de declínio cognitivo.

Durante a média de 7 anos e meio de *follow-up*, ocorreu, em média  $\pm$  SD, um declínio de  $1.0 \pm 2.1$  pontos no mMMSE, e 1178 (20%) das participantes apresentaram declínio cognitivo ( $\geq 3$  pontos de declínio em vários mMMSE consecutivos). As mulheres do quartil mais baixo de atividade física apresentaram um maior declínio cognitivo (24%) comparativamente com as mulheres no quartil mais elevado (17%) ( $P < 0.001$ ).

Num outro estudo prospetivo [24], também realizado em mulheres, concluiu-se que níveis mais elevados de atividade física regular de longa duração estão fortemente associados a níveis mais elevados no desempenho cognitivo e menor declínio cognitivo. Esta associação não é exclusiva para mulheres que pratiquem atividades físicas vigorosas: andar o equivalente a uma hora e meia por semana a um passo moderado também foi associado a uma melhor performance cognitiva [24].

Num estudo [1] realizado inicialmente com 1016 homens e mulheres iniciado quando estes tinham 70 anos, e após um *follow-up* quando tinham 75 anos, seleccionaram-se 331 indivíduos para fazer ressonância magnética (Magnetic Resonance Imaging - MRI) e testes cognitivos. As atividades físicas foram divididas em diferentes tipos de intensidade: baixa intensidade (por exemplo andar ou fazer jardinagem) e alta intensidade (por exemplo correr ou nadar), sendo que as atividades deveriam ser realizadas durante pelo menos 30 minutos. Foram, então, criados quatro tipos de intensidade de actividade física: muito baixa, baixa, média e alta. A função cognitiva foi avaliada através do teste MMSE – *Mini-mental State Examination* (anexo 1), e de um outro teste no qual as pessoas incluídas no estudo tinham de enumerar o número máximo de diferentes animais durante 1 minuto – *Verbal Fluency* – e dois subtestes para determinar funções executivas – *Trail-Making A* (anexo 2) e *Trail-Making B* (anexo 2). Os resultados obtidos por este estudo foram os seguintes:

	<i>Muito baixa</i>	<i>Baixa</i>	<i>Média</i>	<i>Alta</i>
<i>Homens</i>	15	98	42	12
<i>Mulheres</i>	14	105	37	8
<i>MMSE</i>	28.8 ± 0.2	28.9 ± 0.1	29.0 ± 0.1	29.5 ± 0.2
<i>Trail making A</i>	158 ± 10	145 ± 4	125 ± 5	119 ± 10
<i>Trail making B</i> (limite: 240 s)	158 ± 10	146 ± 4	125 ± 5	119 ± 10
<i>Verbal Fluency</i> (palavras/min)	17.9 ± 0.9	20.7 ± 0.6	21.0 ± 0.6	23.5 ± 1.0

Desta forma, conseguiram demonstrar que a atividade física está associada a vários testes cognitivos, sendo os resultados da associação negativa verificada entre a atividade física e o tempo necessário para completar o teste *Trail-making B* (onde tempos mais pequeno significam melhores resultados) os mais significantes [1].

Num outro estudo, onde também foi usada ressonância magnética (Magnetic Resonance Imaging - MRI) para analisar o volume do cérebro, 59 pessoas entre os 60 e os 79 anos de idade foram divididos aleatoriamente entre dois grupos, o grupo que praticava exercício físico aeróbico (andar) e o grupo que praticava exercício físico anaeróbico (flexibilidade e tonificação). Através deste estudo foi possível concluir que a atividade física aeróbica fez com que ocorresse uma melhoria na realização de tarefas que envolvem controlo executivo quando comparada com a atividade física anaeróbica. Concluiu-se ainda que os adultos inseridos no grupo que praticava exercício aeróbico demonstraram um aumento no volume do cérebro em regiões do lobo frontal implicadas num melhor processamento de ordens, controlo de atenção e memória [12].

Para além dos benefícios fisiológicos associados à atividade física moderada realizada regularmente, existem diversos benefícios psicológicos. A actividade física não

só melhora a função cognitiva em indivíduos normais, como está também associada a um menor risco de depressão, de desenvolver doença de Alzheimer e outro tipo de doenças neurodegenerativas, bem como a um menor declínio cognitivo associado ao envelhecimento.

Todos estes resultados indicam que a atividade física pode beneficiar e melhorar a função cognitiva, especialmente em idosos, e pode ser usada como método preventivo de doenças neurológicas, como por exemplo a demência.

## **6.1 | Atividade física e a sinaptogênese**

Um estudo [25], com a duração de 30 dias, dividiram-se ratos adultos em 4 grupos diferentes:

- Grupo Acrobático (GA) – os ratos tinham de realizar provas progressivamente mais longas e mais difíceis num caminho longo e com uma altura elevada. Esse caminho consistia em vigas de equilíbrio, gangorras, pontes feitas de corda e outros obstáculos. Após a primeira semana os ratos tinham de realizar 5 provas de 7 obstáculos por dia. Inicialmente, os ratos do grupo GA tiveram dificuldade em atravessar plataformas amplas e estáveis, contudo, no final do treino eram capazes de passar facilmente pelos obstáculos mais difíceis, como pontes da largura de um lápis e cordas e correntes suspensas.

- Grupo de Exercício Forçado (GF) – os ratos foram forçados a andar rapidamente, a uma velocidade de 10m/min numa passadeira de corrida, por períodos progressivamente mais longos em cada dia até andarem 1 hora por dia. Enquanto, por um lado a resistência física limitada destes ratos exigiu um plano de corrida gradual e progressivo, por outro lado todos os ratos deste grupo foram capazes de dominar a passadeira de corrida no primeiro dia, sugerindo que a aprendizagem necessária para a realização desta tarefa foi relativamente pequena.

- Grupo de Exercício Voluntário (GV) – neste grupo os ratos tinham livre acesso a uma roda de corrida que estava inserida nas suas gaiolas, sendo que o número de rotações da roda foi registado diariamente. Após os 3 primeiros dias todos os ratos deste grupo completaram mais de 200 rotações na roda de corrida, provando que já dominavam o equilíbrio simples e a coordenação necessária para correr na roda.

- Grupo Inativo (GI) – os ratos deste grupo foram mantidos em gaiolas normais de laboratório com as oportunidades mínimas de aprendizagem e atividade física.

Foi removido tecido dos lóbulos paramedianos esquerdo e direito do cerebelo (PMLs) e preparados para serem observados através de microscopia eletrônica de transmissão convencional.

Com base na distância percorrida, os animais dos grupos GF e GV realizaram mais de 10 vezes o número de movimentos locomotores repetitivos comparativamente com os grupos GA e GI. Uma vez que a região do PML está envolvida no controlo destes movimentos e é metabolicamente ativada em consequência de tais movimentos, presumivelmente, os ratos dos grupos GF e GV utilizaram muito mais as sinapses e os neurónios existentes nesses tecidos do que os ratos dos grupos GA e GI. Como consequência da grande quantidade de atividade física praticada pelos grupos GF e GV, ocorreu um aumento da densidade dos vasos capilares nos tecidos de PML, aumento esse que não foi evidente nos ratos GA e GI.

Por outro lado, os ratos do grupo GA estiveram envolvidos em processos de aprendizagem de novas capacidades motoras durante o seu desempenho no caminho de obstáculos. Nestes ratos observou-se um aumento de, aproximadamente, 25% do número de sinapses por célula de Purkinje, mas, no entanto, não ocorreu nenhum aumento da densidade vascular.

Estes resultados conduzem à conclusão de que quando realizamos atividades físicas com movimentos repetitivos, ocorrem alterações a nível da vasculatura para que seja possível lidar com o aumento da carga metabólica associada a níveis mais altos de atividade neuronal; quando realizamos movimentos especializados, que não conhecemos (como no caso dos ratos no grupo acrobático), ocorre sinaptogénese [25, 26].

## **7 | Mecanismos através dos quais a atividade física influencia a função cerebral**

Os mecanismos através dos quais a atividade física influencia a função cerebral ainda não são totalmente conhecidos, nem foram, ainda, completamente explicados, apesar de nos últimos anos a quantidade de estudos ter aumentado consideravelmente [23].

Ainda assim existem estudos em animais que sugerem que o exercício pode induzir a angiogénese, a neurogénese no hipocampo de ratos idosos e a sinaptogénese, retardando, assim, o declínio cognitivo e a demência.

A nível molecular, chegou-se à conclusão que a atividade física está associada a um aumento da produção de fatores de crescimento, como por exemplo o BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro (que apresenta um importante papel na neurogénese), o IGF-I – Fator de Crescimento semelhante à insulina I, o VEGF – Fator de crescimento do endotélio vascular, e bFGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos (fatores que participam nos processos de neurogénese e angiogénese), os quais desencadeiam a ativação de cascatas de sinalização nos processos mencionados [23].

Outro possível mecanismo envolve o aumento da taxa de oxigénio consumido após a prática de atividade física. Durante a realização de estudos [27] relacionados com os efeitos da atividade física na melhoria de tarefas executivas, chegou-se à conclusão que a atividade física aeróbica aumenta a taxa de consumo de oxigénio (5.1%) comparativamente com atividade física anaeróbia (tonificação, por exemplo) (-2.8%) após a sua realização. Neste estudo [27], os dois grupos apresentavam valores semelhantes relativamente à taxa de consumo de oxigénio antes de iniciarem a atividade física. Estes resultados traduziram-se numa melhoria na realização de tarefas executivas por parte das pessoas que realizam atividade física aeróbica, demonstrando, então, que o aumento da taxa de consumo de oxigénio melhora a capacidade de realização de tarefas executivas [27].

Por fim, pensa-se que a atividade física é também capaz de aumentar a produção de neurotransmissores cerebrais tais como a serotonina e norepinefrina que demonstram ter efeitos positivos na diminuição do declínio cognitivo.

## **7.1 | Fatores de Crescimento**

### **7.1.1 | Neurotrofinas**

Com já foi referido, no processo de envelhecimento ocorre uma degeneração e disfunção dos neurónios que conduzem a um declínio cognitivo e, conseqüentemente, a um aumento da probabilidade de desenvolver doenças neurológicas. No entanto, existem moléculas endógenas com funções neuroprotetoras que protegem os

neurónios e a saúde do cérebro em geral. Essas moléculas estão categorizadas numa classe de proteínas denominadas fatores de crescimento, de entre os quais se destacam os fatores neurotróficos [4].

As neurotrofinas, que são um exemplo de fatores neurotróficos, são uma família de proteínas que induzem a sobrevivência, diferenciação e função dos neurónios, estando também implicadas na plasticidade sináptica [6, 12].

Estudos têm revelado que cada neurotrofina regula uma população específica de neurónios durante o desenvolvimento, contudo, posteriormente, descobriu-se que as neurotrofinas têm também a capacidade de manter a viabilidade dos neurónios durante a fase adulta e de proteger e restaurar os neurónios que tenham sido alvo de envelhecimento [12], uma vez que, regulam genes alvo que podem codificar proteínas estruturais, enzimas ou neurotransmissores que resultam na modificação morfológica e funcional dos neurónios. As neurotrofinas funcionam também como moduladores, dependentes da atividade, da plasticidade sináptica [12].

#### **7.1.1.1 | BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro**

O Fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF – é uma neurotrofina que faz parte da classe dos fatores neurotróficos, e tem um importante papel na neurobiologia, uma vez que, modula a plasticidade funcional e estrutural do sistema nervoso central [28] e tem também uma ação neuroprotetora, capaz de manter a viabilidade neuronal [4, 28].

A proteína BDNF é codificada pelo gene BDNF que, em humanos, se encontra no cromossoma 11 [29] e é especialmente abundante no hipocampo, no córtex cerebral e na amígdala [30], sendo a sua expressão regulada pela atividade neuronal [4, 9].

Uma das ações mais importantes do BDNF na neurogénese é a de manter a sinalização de sobrevivência celular assim como a diferenciação neuronal, in vivo [31, 32]. Mais concretamente, descobriu-se que é possível duplicar a população de neurónios recém-formados no bulbo olfatório de ratos adultos através da infusão de BDNF nos ventrículos laterais do cérebro. A sobre-expressão de BDNF pode igualmente potenciar a neurogénese no SVZ [33, 34, 35]. Desta forma, chegamos à

conclusão que o BDNF é capaz de promover o desenvolvimento de neurónios imaturos e aumentar a sobrevivência de neurónios adultos [30].

Para além disso, o BDNF é também extremamente importante na plasticidade e eficácia sináptica, estando envolvido na formação de memórias e processos de aprendizagem [5, 9, 12, 28, 30], isto porque este fator é extremamente importante na regulação do processo de sinaptogénese, visto que intensifica a libertação de neurotransmissores, aumenta a concentração de vesículas e aumenta a biossíntese de colesterol. O colesterol é fundamental na sinaptogénese porque forma *rafts* lipídicos que irão providenciar o esqueleto onde muitas interações de sinalização podem ocorrer [36].

Contudo, há estudos que indicam que as funções do BDNF podem diferir de um cérebro adulto para um cérebro em desenvolvimento. Uma vez que a perda seletiva de BDNF num cérebro de um rato adulto resultou em danos na função hipocampal, enquanto a perda de BDNF em estágios iniciais do desenvolvimento do cérebro contribuíram para o desenvolvimento de hiperatividade, assim como, problemas mais severos na aprendizagem dependente do hipocampo [30].

Visto que as concentrações de BDNF no cérebro humano diminuem com a idade e que a expressão de BDNF se encontra reduzida em pessoas idosas, assim como em pessoas com doenças neurodegenerativas [28], é fulcral termos conhecimento de como poderemos induzir a sua produção.

Neste sentido, têm sido realizados inúmeros estudos sobre a capacidade da atividade física potenciar a produção de BDNF no hipocampo, descobrindo-se que a atividade física promove a expressão de BDNF no cérebro, aumentando assim a sua disponibilidade [4, 9, 30].

Segundo estudos em animais, o hipocampo é a região cerebral onde mais ocorre um aumento de expressão de BDNF associada à atividade física. Num estudo em particular verificou-se que, depois de vários dias de atividade física, a expressão do gene e da proteína BDNF pelos neurónios aumentou em todas as sub-regiões do hipocampo, e manteve-se elevada durante várias semanas [5, 9].

No entanto, existem outras moléculas extremamente importantes, uma vez que para que ocorra a indução da expressão de BDNF estimulada pela prática de atividade física precisamos de um fator de crescimento chamado Fator de Crescimento semelhante à Insulina I (IGF-I) [5].

### **7.1.2 | Fator de Crescimento semelhante à insulina I – IGF-I**

O Fator de Crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) é uma proteína, codificada em humanos pelo gene IGF1, com uma estrutura molecular semelhante à da insulina. Este fator de crescimento é produzido primariamente pelo fígado e a sua produção é estimulada pela hormona de crescimento (GH). O IGF-I é produzido durante toda a vida, atingindo o seu pico máximo de produção durante a puberdade, enquanto as crianças e os idosos apresentam níveis mais baixos. [38]

O IGF-I está envolvido nos processos de neurogênese e de angiogênese [8, 39].

A expressão do BDNF hipocampal devido à prática de atividade física é mediada por sistemas de neurotransmissores, por sistemas neuroendócrinos e pelo IGF-I. Tal como o BDNF, a expressão do gene do IGF-I está aumentada nos neurónios do hipocampo em resposta à atividade física. Após a prática de atividade física voluntária ocorre um aumento da captação de IGF-I existente no sangue e, ocorre também a ativação da expressão da proteína c-Fos (proteína que indica a existência de atividade neuronal) no giro dentado. Estas descobertas foram possíveis recorrendo à imunoneutralização do IGF-I que fez com que fosse bloqueado o aumento da neurogênese devido à prática de atividade física, demonstrando, assim, que o IGF-I é um componente necessário à neurogênese induzida pela prática de atividade física [40, 41, 5].

### **7.1.3 | Fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF**

A atividade física que visa o aumento de resistência física induz a angiogênese, no entanto, é dependente do tipo de intensidade da mesma [42].

O Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é uma subfamília dos fatores de crescimento, e são proteínas sinalizadoras muito importantes que estão envolvidas na vasculogênese e na angiogênese [43].

O VEGF é libertado, predominantemente do tecido muscular, durante a prática de atividade física, e tem a capacidade de associar essa mesma atividade física à

neurogênese hipocampal do adulto, uma vez que, ocorre um aumento dos níveis de VEGF em indivíduos que se exercitam [4, 39].

Através de experiências utilizando perfusão local do cérebro conseguiu-se mostrar que ocorre um aumento de neurogênese na zona subventricular (ZSV) e no giro dentado e também de angiogênese aquando do aumento dos níveis de VEGF provocado pela atividade física [4, 42]. Este fator de crescimento é importante na permeabilidade transcilar e na estimulação da diferenciação, proliferação, migração e sobrevivência neuronal [42].

Assim como existe uma relação entre a BDNF e a IGF-1, também a VEGF está relacionada com a IGF-1, e os efeitos interactivos resultam em neurogênese e angiogênese induzidas pela atividade física [10].

Relativamente ao tipo de intensidade da atividade física, os estudos têm indicado que intensidades elevadas causam um aumento dos níveis de VEGF, em contraste com atividades de baixo volume e de baixa intensidade [42].

## **7.2 | Fluxo sanguíneo cerebral**

Vários estudos sugerem que, com o envelhecimento do sistema nervoso existe uma rarefação da microvasculatura, em algumas regiões do cérebro, bem como a redução da sua plasticidade e alterações na estrutura dos restantes vasos [44].

Essas alterações contribuem para uma hipoperfusão cerebral crónica [46, 44, 16] que reduz a manutenção metabólica da sinalização neuronal, e afeta a função cognitiva. Esta perda de plasticidade microvascular afeta não só a necessidade metabólica mas também a neurogênese no cérebro adulto, uma vez que esta é regulada coordenadamente com o crescimento dos vasos [15, 44], sendo que a cocultura de células endoteliais com células progenitoras de neurónios aumentam a proliferação e diferenciação de células progenitoras neuronais [45], conduzindo, então, a um declínio cognitivo [46].

Um estudo realizado em idosos, com a duração de 4 anos, demonstrou que os idosos ativos demonstravam um menor declínio do fluxo sanguíneo cerebral, comparativamente aos idosos menos ativos, o que nos leva a acreditar que a atividade física pode influenciar o fluxo sanguíneo cerebral.

Num outro estudo [10], realizado em humanos com idades compreendidas entre os 21 e 25 anos de idade, mostrou-se que em 12 semanas de treino cardiovascular o fluxo sanguíneo no giro dentado do hipocampo aumenta, e este aumento foi ainda correlacionado com um aumento da taxa de aprendizagem em tarefas dependentes do hipocampo, provando desta forma, que a função cerebral pode ser melhorada com a estimulação devido à prática de atividade física [10].

Podemos assim concluir que, uma vida ativa, com prática regular de atividade física, pode induzir um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, que irá promover a função cognitiva, não só por facilitar o transporte de nutrientes e de oxigénio às células cerebrais mas também por aumentar o transporte dos fatores neurotróficos essenciais aos processos de neurogénese e de plasticidade neuronal, que em última instância irá resultar numa redução do risco de contrair doenças cerebrovasculares relacionadas com a idade [46, 16].

### **7.3 | Plasticidade sináptica**

Os neurónios são descritos como sendo “plásticos”. Como já vimos, as neurotrofinas regulam genes alvo que podem codificar proteínas estruturais, enzimas e neurotransmissores que resultam em modificações morfológicas e funcionais dos neurónios. Esta plasticidade neuronal permite que se formem e conservem memórias. Para além disso, oferece-nos a capacidade de aprender espacialmente, cognitivamente e a nível motor [12], sendo, por isso, de extrema importância preservar essa plasticidade.

A atividade física aumenta a plasticidade sináptica [10, 23]. As mudanças provocadas pela atividade física ocorrem no hipocampo, a mesma região onde ocorre a neurogénese é estimulada em resposta à atividade física, dando a entender que os neurónios recém-formados têm um papel importante neste processo. O aumento da neurogénese estimulada pela atividade física está associado a um aumento da plasticidade sináptica no hipocampo, particularmente, a potenciação de longa duração [23]. A potenciação de longa duração (LTP – Long Term Potentiation) é uma potenciação duradoura na transmissão do sinal entre dois neurónios que resulta da sua estimulação sincronizadamente e é um dos fenómenos que contribuí para a plasticidade sináptica. Acredita-se que a memória é codificada por uma modificação da

força sináptica, daí a LTP ser considerada como um dos principais mecanismos celulares que estão na base da aprendizagem e da memória [47]. A potenciação de longa duração está aumentada no hipocampo, mais precisamente no giro dentado, quando comparados ratos que correm com ratos sedentários, indicando desta forma que a atividade física induz a plasticidade sináptica [9].

## **7.4 | Neurotransmissores cerebrais**

A dopamina (DA), a norepinefrina (NE) e a serotonina (5-HT) são os 3 neurotransmissores mais importantes cujos níveis são influenciados pela atividade física [48] e são capazes de modular um grande leque de funções no sistema nervoso central [49]. A secreção destas monoaminas parece estar associada à adaptação neuronal induzida pela atividade física [48] e tem sido demonstrado que a atividade física aumenta a neurotransmissão [49].

Diferentes estudos comprovam que a norepinefrina e a serotonina podem regular a plasticidade sináptica, aumentar a sobrevivência neuronal e promover a reparação de neurónios danificados. Para além disso, tem-se verificado que prática de atividade física crónica em animais aumenta os níveis de norepinefrina e de serotonina na maioria das áreas cerebrais, quando comparados com controlos sedentários [49, 50].

### **7.4.1 | Atividade física e o sistema adrenérgico**

Nos neurónios noradrenérgicos a NE é sintetizada a partir da dopamina (DA) após hidroxilação pela dopamina  $\beta$ -hidroxilase. No sistema nervoso central (SNC), a NE é libertada pelos neurónios noradrenérgicos que estão maioritariamente presentes no locus coeruleus [50].

Em resposta a estímulos externos e devido à pressão para sobreviver, os animais adaptam-se física e mentalmente. A atividade física é conhecida por aumentar a adaptação neuronal contra estímulos associados ao *stress* [50].

Quando ocorre um choque, uma elevação da proteína c-Fos ocorre nos neurónios do locus coeruleus [50]. O locus coeruleus é quantitativamente o núcleo noradrenérgico mais importante no cérebro [49]. Contudo, também são encontrados

aumentos de NE noutras regiões cerebrais, como no hipotálamo e na amígdala, para além do locus coeruleus, após atividade física na passadeira de corrida [48].

Uma vez que NE participa na consolidação e na recuperação de memórias, a perda de neurónios noradrenérgicos no locus coeruleus tem sido implicada como sintoma de transtornos cognitivos da Doença de Parkinson e da Doença de Alzheimer [50].

Verificou-se [50] que os níveis de NE nas regiões cerebrais relacionadas com a função cognitiva, incluindo o hipocampo e amígdala central e medial, mostram-se elevados em pessoas que se exercitam cronicamente.

#### **7.4.2. | Atividade física e o sistema serotoninérgico**

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que modula muitas funções. A prática de atividade física exaustiva aumenta a síntese, a concentração e o metabolismo de serotonina no cérebro, inclusive no hipotálamo e no tronco cerebral [51].

Assim sendo, chegamos à conclusão de que o sistema serotoninérgico é modulado pelo exercício, contudo tal modulação é dependente da região cerebral e é afetada pela intensidade e pela duração da atividade física.

De facto, num estudo [50], verificou-se que atividade física moderada na passadeira de corrida durante quatro semanas diminuía os níveis de 5-HT sem afectar o metabolismo de 5-HT no hipocampo e sem alterar a concentração de 5-HT na amígdala. Pelo contrário, 7 dias de actividade física de alta intensidade na passadeira de corrida aumentam significativamente os níveis de 5-HT no hipocampo.

A maioria dos estudos já realizados, que examinaram o efeito da actividade física sobre os recetores 5-HT, focaram-se apenas nos sub-recetores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>, deixando a função dos outros subtipos de recetores largamente desconhecida [50].

Além das propriedades antidepressivas e ansiolíticas, o sistema serotoninérgico também tem sido associado à função cognitiva. Perturbações do sistema serotoninérgico estão associadas a doenças neurodegenerativas. Apesar de nem todos os mecanismos serem conhecidos, sabe-se que por exemplo na Doença de Alzheimer, os doentes exibem degeneração dos neurónios serotoninérgicos, que resulta num *deficit* severo de 5-HT funcional no SNC. [52]

Os recetores 5-HT estão abundantemente distribuídos pelas regiões cerebrais associadas à função cognitiva, incluindo a amígdala, hipocampo e córtex.

Os níveis reduzidos dos receptores de 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> no cérebro de pacientes com comprometimento cognitivo leve, indicam assim que a disfunção serotoninérgica pode representar um sinal precoce de doença de Alzheimer.

Por outro lado, verificou-se que a melhoria no desempenho cognitivo e a aprendizagem induzidas pela actividade física estão associadas à regulação negativa dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e /ou regulação positiva de 5-HT<sub>2A</sub> no hipocampo.

Finalmente, o sistema serotoninérgico é conhecido por interagir com a via de BDNF para formar um feedback positivo que desempenha um papel essencial na regulação da plasticidade sináptica, neurogénese e sobrevivência neuronal no cérebro de um adulto [42].

## **8 | Qual a duração e a intensidade necessária de actividade física?**

Se a actividade física tem efeitos benéficos na função cerebral tão concretos, é evidente que o que vamos querer saber a seguir será “qual a duração, a intensidade e o tipo de exercício necessário para obter esses efeitos?”.

Infelizmente, esta pergunta ainda não tem respostas concretas, isto é, ainda não há uma fórmula exata e infalível que potencie todos os efeitos benéficos que a actividade física tem para oferecer ao nosso cérebro.

Apesar de alguns estudos referirem que os efeitos da actividade física em funções executivas não é dependente da dose, ou seja, melhor capacidade física não conduz necessariamente a maiores ganhos cognitivos e que de facto, em alguns casos, menores ganhos de capacidade física estão associados a ganhos cognitivos, ainda não foi possível encontrar uma resposta coerente para todos os casos.

Existem estudos que sugerem que os níveis de actividade física necessários para produzir efeitos benéficos na função cerebral não são necessariamente tão intensos como os níveis necessários para aumentar a capacidade física cardiovascular. Em contrapartida, outros estudos defendem que actividades físicas mais intensas produzem melhorias ao nível da neurotransmissão que conseqüentemente melhora a função cognitiva [12]. Assim como, outros estudos, que indicam que indivíduos que praticam actividades físicas de elevada intensidade demonstraram menos 38% de risco de declínio

cognitivo enquanto as pessoas que praticam atividades físicas de intensidades baixas ou moderadas apenas diminuíram o risco de declínio cognitivo em 35% [8].

Estas conclusões controversas são a razão de ainda não haver um consenso relativamente à duração e à intensidade ideais, o que sugere que é necessária a realização de mais estudos que explorem esta falta de informação.

## **9 | Conclusão**

A diversa bibliografia analisada permite-nos afirmar com certeza que a atividade física tem um efeito inegavelmente benéfico na função cerebral. A sua capacidade de induzir a neurogénese, a angiogénese e sinaptogénese e dessa forma diminuir o declínio cognitivo, mantendo o nosso cérebro saudável e protegendo-o dos efeitos nocivos associados ao envelhecimento, torna a atividade física indispensável ao nosso bem-estar e à nossa saúde.

Muito já foi feito mas, ainda existem mecanismos que não estão totalmente explicados e muitas questões por responder, que indicam que é necessário aprofundar este tema tão promissor e com tanto potencial para melhorar a saúde de toda a espécie humana.

## **10 | Papel do Farmacêutico**

Acredita-se que hoje em dia a maioria das sociedades, principalmente as mais desenvolvidas, são menos ativas fisicamente do que as gerações anteriores [12]. Quando perguntadas as razões da não-prática de atividade física, pessoas jovens respondem maioritariamente: falta de tempo, dor ou desconforto, falta de lugar para a realização da atividade física e, falta de confiança nas suas capacidades físicas; nos adultos as razões não variam muito das dos jovens, indo desde falta de tempo à falta de motivação, passando pela falta de auto-disciplina [12].

Cada vez mais, as razões que levam as pessoas a praticar atividades físicas não estão relacionadas com a saúde, mas sim com a beleza. A sociedade atual tem uma grande preocupação com a beleza exterior, o que faz com que aqueles que não conseguem atingir esses resultados de uma forma quase imediata acabem por ficar

desmotivados e daí a desistência de uma prática regular e consistente de atividade física. Isto conduz a uma vida sedentária o que irá aumentar o risco de doenças neurológicas, assim como a demência.

Infelizmente, os tratamentos ou métodos preventivos usando produtos farmacológicos têm apenas uma eficácia modesta na deficiência cognitiva. No entanto a prática de actividade física, assim como um cuidado com a dieta, podem ser muito mais efetivas no tratamento e na prevenção do declínio cognitivo.

O farmacêutico ao ter um contacto direto com a população tem um papel extremamente importante no aconselhamento da prática de atividade física, tendo ainda a oportunidade de explicar e elucidar os utentes de todos os seus efeitos benéficos.

## 11 | Bibliografia

- [1] BENEDICT, C.; BROOKS, S. J.; KULLBERG, J.; NORDENSKJÖLD, R.; BURGOS, J.; LE GREVÈS, M.; KILANDER, L.; LARSSON, E-M.; JOHANSSON, L.; AHLSTRÖM, H.; LIND, L.; SCHIÖTH, H. B.; **Association between physical activity and brain health in older adults.** *Neurobiology of Aging* VOL. 34: 83–90; 2013
- [2] FABEL, K.; KEMPERMANN, G.; **Physical Activity and the Regulation of Neurogenesis in the Adult and Aging Brain.** *Neuromol Med.* VOL. 10:59–66; 2008
- [3] YAFFE, K.; BARNES, D.; NEVITT, M.; LUI, L-Y.; COVINSKY, K.; **A Prospective Study of Physical Activity and Cognitive Decline in Elderly Women : Women Who Walk.** *Arch Intern MED/VOL.* 161, 23 de Julho 2001.
- [4] COTMAN, C.W., and C. ENGESSER-CESAR. **Exercise enhances and protects brain function.** *Exerc. Sport Sci. Rev.,* Vol.30, No. 2, pp. 75–79, 2002.
- [5] COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C.; CHRISTIE, L.; **Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation.** University of California, Irvine Institute for Brain Aging and Dementia.
- [6] SCHINDER, A. F.; POO, M.; **The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity.** *TINS* Vol. 23, No. 12, 2000
- [7] ERICKSON, K. I.; GILDENGERS, A. I.; BUTTERS, M. A.; **Physical activity and brain plasticity in late adulthood.** *Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 15 .* No. 1; 2013
- [8] BHERER, L.; ERICKSON, K. I.; LIU-AMBROSE, T.; **A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults.** *Journal of Aging Research* Volume Article ID 657508, 8 pages; 2013
- [9] PRAAG, H. V.; **Exercise and the brain: something to chew on.** Neuroplasticity and Behavior Unit, Laboratory of Neurosciences, Intramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD 21224, USA
- [10] VAN PRAAG, H.; CHRISTIE, R., B.; **Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice.**
- [11] BARAK, B.; FELDMAN, N.; OKUN, E.; **Cardiovascular Fitness and Cognitive Spatial Learning in Rodents and in Humans.** *Published by Oxford University Press;* 2014

- [12] PLOUGHMAN, M.; **Exercise is brain food: The effects of physical activity on cognitive function.** Developmental Neurorehabilitation. VOL.11(3): 236–240; Julho 2008
- [13] RISAU, W.; **Mechanisms of angiogenesis.** Nature, VOL. 386. 17 de Abril 1997
- [14] SADOON, E.; **Impaired Angiogenesis in Aging is Associated with Alterations in Vessel Density, Matrix Composition, Inflammatory Response, and Growth Factor Expression.** The Journal of Histochemistry & Cytochemistry. VOL. 51(9): 1119-1130; 2003
- [15] LASCHKE, M. W.; GIEBELS, C.; **Vasculogenesis: A new piece of the endometriosis puzzle**". Human Reproduction Update. VOL. 17 (5): 628-636; 2001
- [16] VAN DER BORGHT, K.; KÓBOR-NYAKAS, D.; **Physical Exercise Leads to Rapid Adaptations in Hippocampal Vasculature: Temporal Dynamics and Relationship to Cell Proliferation and Neurogenesis.** Hippocampus. VOL. 19: 928-936; 2009
- [17] HUTTENLOCHER, P.; DABHOLKAR, A.; **Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex.** The Journal of Comparative Neurology. VOL. 387: 167-178; 1997
- [18] – GATNER, C.; ZHAI, G.; **Molecular Mechanisms of CNS synaptogenesis.** TRENDS in Neurosciences. VOL. 25. N°5; Maio 2002
- [19] – MARKUS, E.; PETIT, T.; **Synaptic structural changes during development and aging.** Developmental Brain Research. VOL. 35: 239-248; 1987
- [20] – PROCKO, C.; SHAHAM, S.; **Synaptogenesis: New Roles for an Old Player.** Current Biology. VOL. 19. N° 24.
- [21] – MOODY, D.; BROWN, W.; **Cerebral Microvascular Alterations in Aging, Leukoaraiosis, and Alzheimer's Disease.** Annals of the New York Academy of Sciences. VOL. 826: 103-116; Setembro 1997
- [22] van GELDER, B. M.; TIJHUIS, M. A. R.; KALMIJN, S.; **Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: The FINE Study.** 25 de Dezembro 2004
- [23] VAN PRAAG, H.; **Neurogenesis and Exercise: Past and Future Directions.** Neuromol Med. VOL.10:128–140; 2008
- [24] WEUVE, J.; KANG, J. H.; MANSON, J. E.; BRETELER, M. M. B.; WARE, J. H.; CRODSTEIN, F.; **Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women.** JAMA. VOL. 292, No. 12; Setembro 2004

- [25] – BLACK, J.; ISAACS, K.; **Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats.** *Neurobiology.* VOL. 87: 5568-5572; Julho de 1990
- [26] – KLEIM, J.; COOPER, N.; **Motor Learning-Dependent Synaptogenesis is Localized to Functionally Reorganized Motor Cortex.** *Neurobiology of Learning and Memory.* VOL. 77: 63-77; 2002
- [27] – KRAMER, A.; HAHN, S.; **Ageing, fitness and neurocognitive function.** *Macmillan Magazines, Nature.* VOL. 400; 29 de Julho de 1999
- [28] COELHO, F. G. M.; GOBBI, S.; ANDREATTO, C. A. A.; CORAZZA, D. I.; PEDROSO, R. V.; SANTOS-GALDURÓZ, R. F.; **Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly.** *Archives of Gerontology and Geriatrics.* VOL. 56: 10–15; 2013
- [29] Maisonpierre P.; **Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations.** *Genomics.* VOL. 10 (3): 558–68; Julho 1991
- [30] ZOLADZ, J. A.; PILC, A.; **The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies.** *Journal of Physiology and Pharmacology.* VOL. 61. N°5: 533-541; 2010
- [31] KEMPERMANN, G.; FABEL, K.; EHNINGER, D.; BABU, H.; LEAL-GALICIA, P.; GARTHE, A.; WOLF, S. A.; **Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity.** Volume 4, Article 189; Dezembro 2010
- [32] CURTIS, M. A.; KAM, M.; FAULL, R. L. M.; **Neurogenesis in humans.** *European Journal of Neuroscience,* Vol. 33, pp. 1170–1174; 2011
- [33] – ZIGOVA, T.; PENCEA, V.; **Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb.** *Mol. Cell. Neurosci.* VOL. 11(4): 234-245; Julho de 1998
- [34] BENRAISS A.; CHMIELNICKI E.; **Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain.** *Journal of Neuroscience.* VOL. 21 (17): 6718–6731; 1 de Setembro 2001
- [35] BATH, KG.; AKINS, MR.; **BDNF controlo f adult SVZ neurogenesis.** *Dev. Psychobiol.* VOL. 54(6): 578-589; 2012
- [36] – SUZUKI, S.; KIYOSUE, K.; **Brain-derived Neurotrophic Factor Regulates Cholesterol Metabolism for Synapse Development.** *The Journal of Neuroscience.* VOL. 27(24): 6417-6427; 13 de Junho de 2007

- [37] – TORRES-ALEMAN, I.; **Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I.** Dev. Neurobiol. VOL. 70(5): 384-396
- [38] CARRO, E.; NUÑEZ, A.; BUSIGUINA, S.; TORRES-ALEMAN, I.; **Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Effects of Exercise on the Brain.** The Journal of Neuroscience, VOL. 20(8):2926–2933; 15 de Abril 2000,
- [39] SUN, L.; **Hippocampal IGF-I expression, neurogenesis and slowed aging: clues to longevity from mutant mice.** AGE. VOL. 28: 181-189; 2006
- [40] TREJO, J.; CARRO, E.; **Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus.** The Journal of Neurosciences. VOL. 21(5): 1629-1634; 1 de Março de 2001
- [41] WAHL, P.; ZINNER, C.; ACHTZEHN, S.; BEHRINGER, M.; BLOCH.; MESTER, J.; **Effects of acid–base balance and high or low intensity exercise on VEGF and Bfgf.** Eur J Appl Physiol. VOL. 111:1405–1413; 2011
- [42] – RIVARD, A.; BERTHOU-SOULIE, L.; **Age-dependent Defect in Vascular Endothelial Growth Factor Expression Is Associated with Reduced Hypoxia-inducible Factor 1 Activity.** The Journal of Biological Chemistry. VOL. 275: 29643-29647; 22 de Setembro 2000
- [43] – GREENBERG, D.; JIN, K.; **From angiogenesis to neuropathology.** Nature. VOL. 438; 15 Dezembro 2005
- [44] – TENG, H.; ZHANG, Z.; **Coupling of angiogenesis and neurogenesis in cultured endothelial cells and neural progenitor cells after stroke.** Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. VOL. 28: 764-771; 2008
- [45] OGOH, S.; TSUKAMOTO, H.; HIRASAWA, A.; HASEGAWA, H.; HIROSE, N.; HASHIMOTO, T.; **The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise.** Vol. 2; Iss. 9; 2014
- [46] OGOH, S.; TSUKAMOTO, H.; **The effect of changes in cerebral blood flow on cognitive function during exercise.** Physiological Reports. VOL. 2 (9); 24 de Agosto 2014
- [47] COOKE SF.; **Plasticity in the human central nervous system.** Brain. VOL. 129: 1659-1673; 2006
- [48] MEEUSEN, R.; MEIRLEIR, K.; **Exercise and Brain Neurotransmission.** Sports Med. VOL. 20 (3); 1995
- [49] LIN, T-W.; KUO, Y-M.; **Exercise Benefits Brain Function: The Monoamine Connection.** 11 de Janeiro 2013

[50] QUIANG, MA.; **Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health.** Neurosci Bull. VOL. 24(4): 265-270; 1 de Agosto 2008

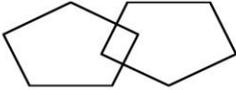
[51] – MATTSON, M.; MAUDSLEY, S.; **BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders.** TRENDS in Neurosciences. VOL. 27 N°10; Outubro 2004

# Anexo I

## Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

**Instructions: Score one point for each correct response within each question or activity.**

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day? Month?"
5		"Where are we now? State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then the instructor asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible.
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.)  
30		TOTAL

**Interpretation of the MMSE:**

Method	Score	Interpretation
Single Cutoff	<24	Abnormal
Range	<21	Increased odds of dementia
	>25	Decreased odds of dementia
Education	21	Abnormal for 8 <sup>th</sup> grade education
	<23	Abnormal for high school education
	<24	Abnormal for college education
Severity	24-30	No cognitive impairment
	18-23	Mild cognitive impairment
	0-17	Severe cognitive impairment

**Interpretation of MMSE Scores:**

Score	Degree of Impairment	Formal Psychometric Assessment	Day-to-Day Functioning
25-30	Questionably significant	If clinical signs of cognitive impairment are present, formal assessment of cognition may be valuable.	May have clinically significant but mild deficits. Likely to affect only most demanding activities of daily living.
20-25	Mild	Formal assessment may be helpful to better determine pattern and extent of deficits.	Significant effect. May require some supervision, support and assistance.
10-20	Moderate	Formal assessment may be helpful if there are specific clinical indications.	Clear impairment. May require 24-hour supervision.
0-10	Severe	Patient not likely to be testable.	Marked impairment. Likely to require 24-hour supervision and assistance with ADL.

**Source:**

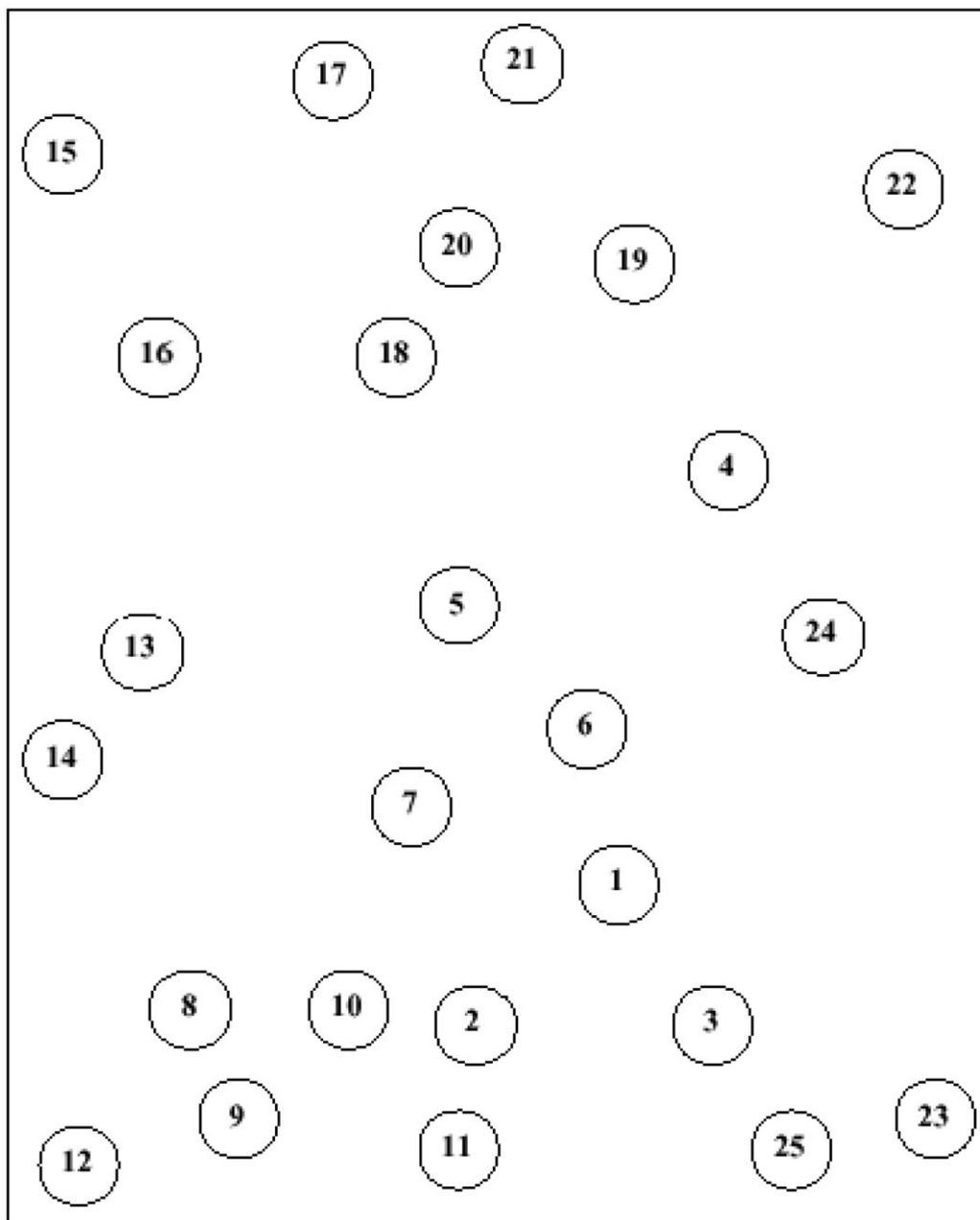
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.

## Anexo 2

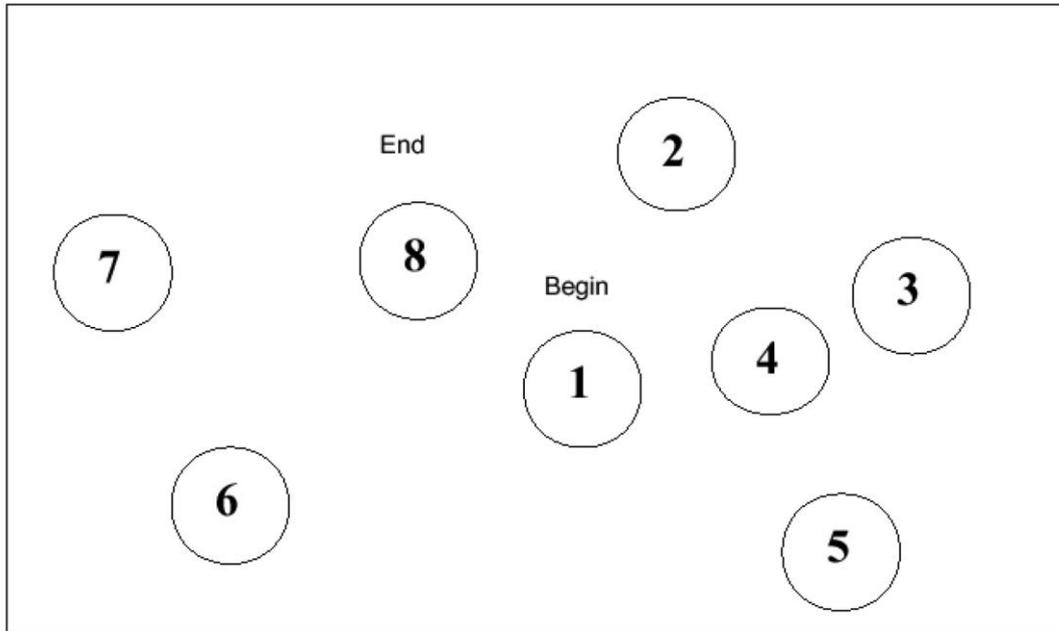
### Trail Making (Part A)

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



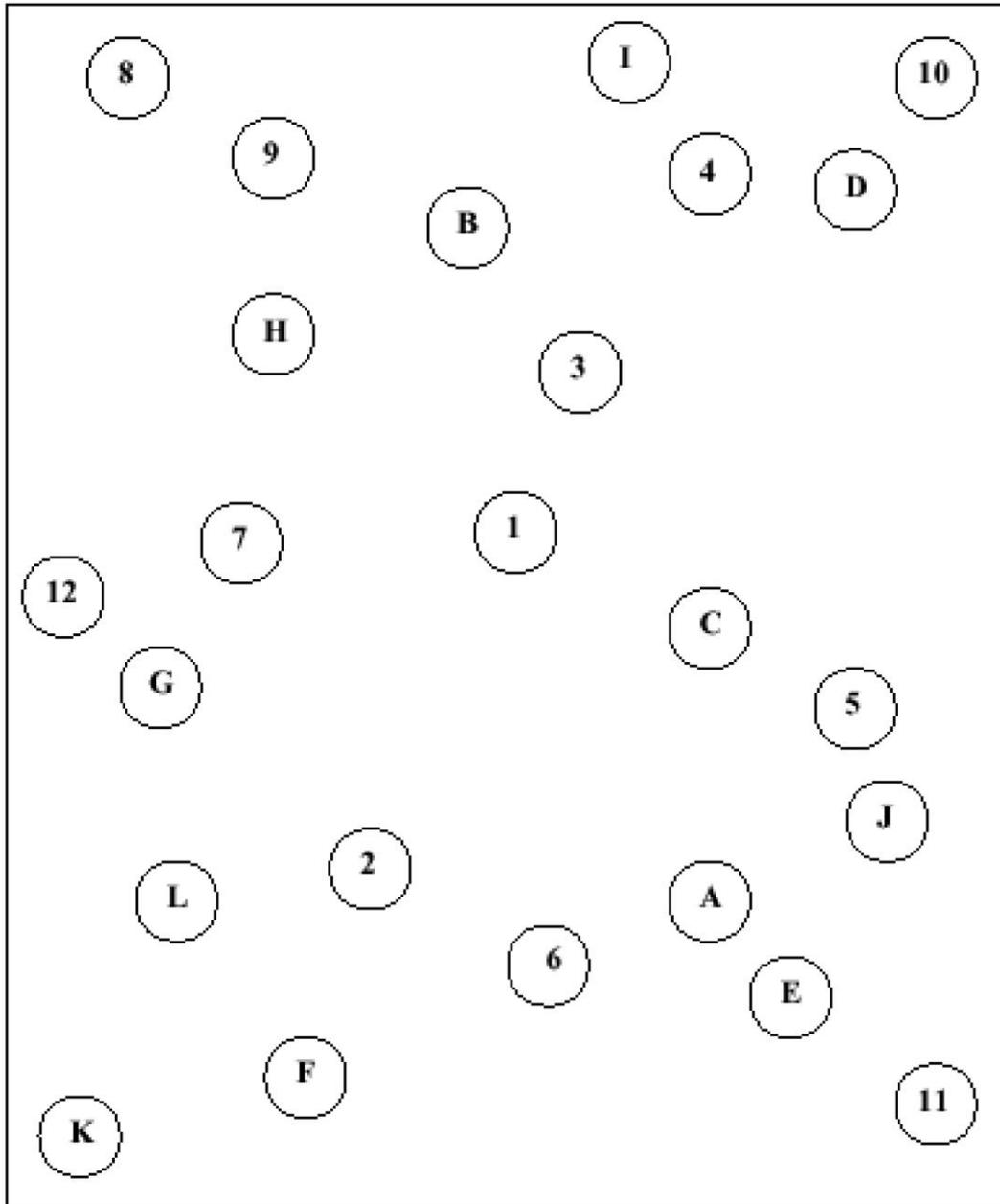
**Trail Making (Part A) – *SAMPLE***



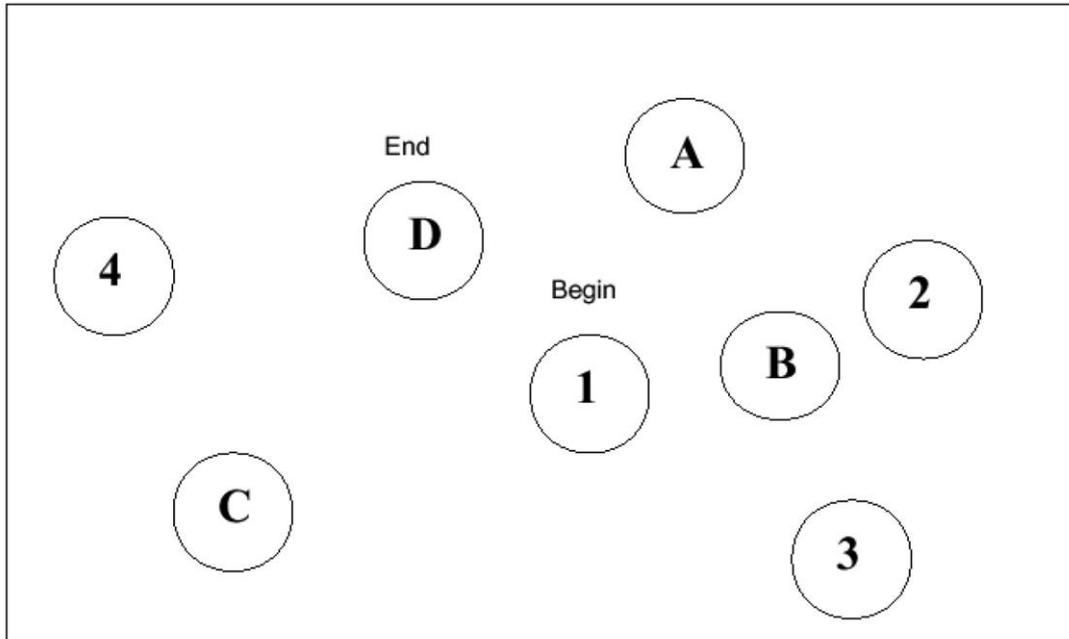
## Trail Making (Part B)

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



**Trail Making (Part B) – *SAMPLE***



**Instructions:**

- Step 1: Give the patient a copy of the Trail Making Test (Part A) worksheet and a pen or pencil.
- Step 2: Demonstrate the test to the patient using the sample sheet (Trail Making (Part A) – *SAMPLE*).
- Step 3: Time the patient, as he or she follows the “trail” made by the numbers on the test.
- Step 4: Record the time.
- Step 5: Repeat for Trail Making Test (Part B).

**Scoring:**

	<b>Average</b>	<b>Deficient</b>	<b>Rule of Thumb</b>
<b>Trail A</b>	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
<b>Trail B</b>	75 seconds	> 273	Most in 3 minutes

**Source:**

- Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
- Lezak MD (1995) *Neuropsychological assessment*, 3rd edn. New York: Oxford University Press.
- Corrigan JD, Hinkeldey MS. Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1987;43:402–9.