

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**EFICÁCIA DE UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIOS AERÓBICOS
AQUÁTICOS NA CONCENTRAÇÃO DE FATOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E O IMPACTO EM MEDIDAS
CLÍNICAS EM INDIVÍDUOS APÓS ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO (AVE) NA FASE SUBAGUDA:
UM PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Belo Horizonte
2019

ELLEN CAROLINE MEDEIROS

**EFICÁCIA DE UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIOS AERÓBICOS
AQUÁTICOS NA CONCENTRAÇÃO DE FATOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E O IMPACTO EM MEDIDAS
CLÍNICAS EM INDIVÍDUOS APÓS ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO (AVE) NA FASE SUBAGUDA:
UM PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dr. Paula Luciana Scalzo

Belo Horizonte
2019

- 043 Medeiros, Ellen Caroline.
Eficácia de um protocolo de exercícios aeróbicos aquáticos na concentração de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e o impacto em medidas clínicas em indivíduos após Acidente Vascular Encefálico (AVE) na fase subaguda: um protocolo de ensaio clínico randomizado [manuscrito] / Ellen Caroline Medeiros. - 2019.

34 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dr. Paula Luciana Scalzo.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Hidroterapia. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

RESUMO

Introdução: O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das maiores causas de morbidade do mundo. Dentre as estratégias de reabilitação, evidências mostram que o exercício aeróbico é capaz de promover benefícios em parâmetros motores e cognitivos em indivíduos pós-AVE. Um dos mecanismos sugeridos que explicam os efeitos do exercício físico é o aumento da concentração de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina envolvida em processos de neuroplasticidade. No entanto, não há informações acerca do efeito de exercícios aeróbicos aquáticos na concentração de BDNF em indivíduos após AVE na fase subaguda e o seu impacto em medidas clínicas.

Objetivos: Apresentar um protocolo de ensaio clínico randomizado. Será realizado treino aeróbico no meio aquático em indivíduos pós-AVE na fase subaguda. O objetivo primário é avaliar a eficácia de um programa de exercícios aeróbicos aquáticos no aumento da concentração sérica de BDNF. O objetivo secundário é investigar se a alteração da concentração de BDNF causa impacto na melhora da mobilidade e capacidade de exercício, nas funções cognitiva e afetiva, desempenho funcional e qualidade de vida.

Design: Ensaio clínico randomizado controlado (ERC).

Local do Estudo: Clínica de Fisioterapia Aquática

Participantes: O recrutamento será realizado no Ambulatório de Neurologia do Centro Metropolitano de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte e no Hospital Risoleta Neves.

Intervenção: Os participantes serão aleatorizados em dois grupos. O grupo experimental participará de um protocolo de exercícios aeróbicos aquáticos, totalizando 18 sessões de 40 minutos cada. O grupo controle participará de um protocolo de exercícios aquáticos, baseado em alongamentos globais e de relaxamento, durante o mesmo período e duração.

Medidas de desfecho: A medida primária será a concentração periférica de BDNF antes e após a intervenção. As medidas secundárias serão a avaliação da mobilidade (*Timed Up and Go*, TUG e teste de 10 metros, T10m), capacidade de exercício (Teste de Caminhada de 6 Minutos, TC6m), desempenho funcional (Medida de Independência Funcional, MIF), função cognitiva (Avaliação Cognitiva Montreal, MOCA), função psicoafetiva (Inventário de Depressão de Beck, BDI) e avaliação da qualidade de vida (Stroke Specific Quality of Life, SSQOL).

Conclusão: Os achados deste ensaio clínico podem fornecer importantes informações acerca dos efeitos de um protocolo de exercícios aeróbicos em meio aquático na concentração de BDNF em indivíduos após AVE na fase subaguda e como essas alterações podem influenciar na melhora da capacidade, desempenho funcional e qualidade de vida.

Palavras chaves: Acidente vascular encefálico – BDNF – hidroterapia – terapia aquática

ABSTRACT

Introduction: The stroke is one of the main causes of morbidity in the world. Among the existing rehabilitation strategies, Evidence shows that aerobic exercise is capable of promoting benefits in motor and cognitive parameters in post-stroke individuals. One of the suggested mechanisms that explain the effects of physical exercise is the increased of the brain-derived neurotrophic factor concentration (BDNF) – a neurotrophic protein involved in the neuroplasticity process. However, there is no information about the effect of aquatic aerobic exercising on the BDNF concentration in individuals after a subacute stage of a stroke, as well as the impact of such a BDNF level on clinical measures.

Objectives: To present a protocol for a randomised clinical trial. An aquatic aerobic training will be done with individuals after the subacute stage of a stroke. The primary objective is assessing the effectiveness of an aquatic aerobic exercising programme on the increase of the serum concentration of the Brain-derived neurotrophic factor. The secondary objective is analysing whether the change of the BDNF concentration impacts on the improvement of mobility and capacity of exercising, cognitive and affective functions, functional performance and quality of life.

Design: Randomised clinical trial.

Study site: Aquatic Physical Therapy Clinic.

Participants: The participants gathering will be done at the Ambulatory of Neurology of the Metropolitan Centre of Medical Specialties of Santa Casa de Belo Horizonte and Risoleta Neves Hospital.

Treatment: Participants will be randomised in two groups. The treatment group will participate in a protocol of aquatic aerobic exercises for 6 weeks, being altogether 18 sessions of 40 minutes length each. The control group will participate in a protocol of aquatic exercises, which is based on global stretching and relaxation, for the same period of time and quantity of sessions.

Endpoint measure: The primary measure will be the peripheral concentration of BDNF before and after the treatment. The secondary measures will be the mobility assessment (*Timed Up and Go*, TUG; 10-meter test, T10m), exercising capacity (6-minute walking test, TC6m), functional performance (Functional Independence measure, FIM), cognitive functions (Montreal Cognitive Assessment, MOCA), psycho-affective function (Beck's Depression inventory, BDI) and assessment of the quality of life (Quality of Life Questionnaire, SF-36).

Conclusion: The findings presented in this essay can provide important information on the effects of an aquatic aerobic exercising protocol on BDNF concentration in individuals after the subacute stage of a stroke, as well as information on how such changes may impact on the improvement of the functional performance and quality of life.

Key-words: Stroke; BDNF; Hydrotherapy, Aquatic therapy.

LISTA SIGLAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral
AVE – Acidente Vascular Encefálico
AVD – Atividade de Vida Diária
BDI – Inventário de Depressão de Beck
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
EEB – Escala de Equilíbrio de Berg
ECA – Ensaio Clínico Aleatorizado
ELISA – Ensaio Imunoenzimático
FC – Frequência Cardíaca
FC_{máx} – Frequência Cardíaca Máxima
OMS – Organização Mundial da Saúde
MEEM – Mini Exame do Estado Mental
MIF – Medida de Independência Funcional
PA – Pressão Arterial
SSQOL – Escala de Qualidade de Vida Especifica para o AVE
SNC – Sistema Nervoso Central
SpO₂ – Saturação de Oxihemoglobina
TC6M – Teste de Caminhada de 6 Minutos
TUG – Timed Up and Go
MMSS – Membros superiores
MMII – Membros Inferiores
PSE – Percepção Subjetiva ao Esforço

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTA SIGLAS.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. Acidente Vascular Encefálico	9
1.2. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro e sua relação com o exercício físico	10
1.3. Exercícios Aquáticos e Acidente Vascular Encefálico	12
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo Geral	18
2.2. Objetivos Específicos.....	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1. Desenho	19
3.2. Cálculo Amostral.....	20
3.3. Participantes	20
3.3.1. <i>Crítérios de Inclusão</i>	20
3.3.2. <i>Crítérios de Exclusão</i>	20
3.4. Medidas de Desfecho	21
3.4.1. <i>Medidas de Desfecho Primária</i>	21
3.4.2. <i>Medidas de Desfecho Secundárias</i>	22
3.5. Aleatorização.....	25
3.6. Protocolo de Intervenções	25
3.7. Análise Estatística	27
4. DISCUSSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, gerando importante impacto social e econômico (SORIANO e BARALDI, 2010; OLIVEIRA e ORSINI 2009). No Brasil, o AVE determina altas taxas de mortalidade e consiste em um dos principais motivos de internação e incapacitação (SORIANO e BARALDI, 2010). Segundo Teixeira-Salmela e colaboradores (2000), após um ano do AVE, 11 a 17% dos casos requerem hospitalização. Dependendo de fatores como a localização da alteração vascular, extensão da lesão e da presença de irrigação colateral, os pacientes sobreviventes após o AVE podem apresentar diversas manifestações clínicas como: as disfunções sensoriais e perceptivas, os prejuízos nas funções cognitivas e afetivas e as alterações na linguagem (SORIANO e BARALDI, 2010; TEIXEIRA-SALMELA *et al.*, 2000; MOURA *et al.*, 2005).

Dentre as estratégias de reabilitação, a hidroterapia ou fisioterapia aquática vem ganhando destaque, pois a água, com seu dinamismo natural, oferece inúmeros benefícios aos pacientes (KAMIOKA *et al.*, 2010; SALINET, 2012; CAROMANO e CANDELORO, 2001; BASTOS *et al.*, 2016). Estudos apontam os efeitos benéficos dos exercícios aquáticos em parâmetros tais como equilíbrio, mobilidade, capacidade funcional e aptidão cardiorrespiratória após AVE. Além desses efeitos, estudos apontam que protocolos de exercícios aquáticos podem modular a concentração de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (PEKNA, PEKNY, NILSSON, 2012; GOMES *et al.*, 2014).

O BDNF é uma neurotrofina envolvida no desenvolvimento, no crescimento, na sobrevivência e na diferenciação de neurônio (BINDER e SCHARFMAN, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2013) e pode ser modulada pela atividade física, especialmente pelo exercício aeróbico. Estudos têm evidenciado o seu papel importante no processo processo de reabilitação após o AVE, em modelos animais (PLOUGHMAN *et al.*, 2008; KIM e KIM, 2013) e em pacientes neurológicos (CALABRESE *et al.*, 2014; EL-TAMAWY *et al.*, 2014; SZUHANY *et al.*, 2015). Contudo, não há estudos investigando se em indivíduos após AVE submetidos a exercícios aquáticos há mudança nas concentrações de BDNF e o impacto dessas mudanças em desfechos clínicos nessa população.

1.1. Acidente Vascular Encefálico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVE faz parte do grupo de doenças crônicas não transmissíveis (FILHA *et al.*, 2015), sendo decorrente de uma alteração vascular que acomete o funcionamento do encéfalo (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014). A interrupção súbita do fluxo sanguíneo pode ocorrer através de dois mecanismos diferentes: o AVE isquêmico ou o AVE hemorrágico (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014). O AVE isquêmico é determinado por oclusão transitória ou permanente do fluxo sanguíneo arterial no encéfalo (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014) e corresponde a 80% dos casos (CANCELA, 2008). Pode ocorrer devido uma trombose, que consiste na formação de placas em uma artéria principal, ou uma embolia, que ocorre quando um trombo ou uma placa de gordura originária de outra parte do corpo que se solta e pela rede sanguínea chega aos vasos do encéfalo (TORRIANI *et al.*, 2007; CANCELA 2008). Já o AVE hemorrágico se dá pela ruptura de uma artéria, causando extravasamento de sangue (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014). Esse subtipo de AVE é mais grave e está relacionado, essencialmente, com hipertensão arterial, angiopatia ou com a ruptura de um aneurisma cerebral (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014).

A literatura divide o AVE em três fases distintas de acordo com o tempo de acometimento: fase aguda, subaguda e fase crônica. De acordo com Souza e colaboradores (2014), na fase aguda os sintomas surgem de forma abrupta e o quadro inicial é mantido. Nesta fase, o paciente se encontra em atendimento hospitalar e requer cuidados básicos, e dependendo da gravidade da lesão, pode durar até 24 horas (PIASSAROLI *et al.*, 2012). Na fase subaguda, o paciente apresenta disfunções que levam à inatividade (SOUZA *et al.*, 2014). Entretanto, de acordo com *American Heart Association Scientific Statement* descrita por Miller e colaboradores (2010), entre três e seis meses após a lesão, os pacientes apresentaram maiores chances de recuperação funcional. Ainda de acordo com esses autores, a fase crônica pode ser considerada em pacientes com mais de seis meses após o AVE.

O sobrevivente ao AVE pode demandar cuidados complexos após o período de hospitalização devido a manifestações clínicas que ocasionam um quadro de dependência funcional (PAIVA *et al.*, 2015). A manifestação clínica mais frequente é a hemiplegia ou hemiparesia, denotada pela perda da força muscular difusa no

dimídio contralateral à lesão encefálica (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014; CANCELA 2008). Outros prejuízos neurológicos podem surgir, tais como alterações sensitivas, prejuízo nas funções cognitivas e afetivas, distúrbios de linguagem; determinando a limitação funcional, restrição da participação social e, conseqüentemente, piora da qualidade de vida (TORRIANI *et al.*, 2007; CANCELA 2008; SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014). O nível de atividade e participação após o AVE é variável. Em geral, é baixo, de acordo com a *American Heart Association Scientific Statement descrita por Billinger e colaboradores* (2014), pois é influenciado por inúmeros fatores limitantes como a motivação, a capacidade de aprendizado, a adaptação à nova condição e a presença das co-morbidades (MOURA *et al.*, 2005).

Um estudo de longo prazo no qual pacientes que sofreram AVE foram acompanhados por dois anos mostrou que sua qualidade de vida é significativamente pior que a do grupo controle e que a saúde física, o estado psicológico, o humor e a comunicação são fatores que influenciam fortemente esse resultado (LAURENT *et al.*, 2011). De acordo com a OMS, a qualidade de vida é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores no qual ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e seus interesses”, aumentando assim, as perspectivas de interpretação deste conceito, que vão além dos aspectos sociais, econômicos e políticos (SCALZO *et al.*, 2010; OLIVEIRA e ORSINI 2009).

Contudo, existem evidências mostrando que o exercício físico está diretamente relacionado à melhora da condição orgânica e funcional de pacientes pós AVE, causando impacto positivo na qualidade de vida (BILLINGER *et al.*, 2014; SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014).

1.2. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro e sua relação com o exercício físico

O BDNF é uma proteína endógena pertencente à família das neurotrofinas, descoberta em 1982 por Yves Barde e Hans Thoenem, através da sua purificação no cérebro de porco (BINDER e SCHARFMAN, 2004). Além do BDNF, fazem parte dessa família, o fator de crescimento do nervo (NGF), a neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4/5 (NT-4/5), que apresentam efeitos tróficos diferenciados no sistema

nervoso. Outras duas neurotrofinas, isoladas de peixes, deram origem às neurotrofinas 6 (NT-6) e 7 (NT-7) (HUANG e REICHARDT, 2001).

As neurotrofinas ativam vias de sinalização que resultam em dimerização e autofosforilação dos receptores tirosina quinase (Trk). Os receptores ativados são capazes de desencadear uma série de cascatas de transdução de sinal, incluindo a via de cascata de proteínas ativadas por mitógenos (MAPK), a via de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e a via da fosfolipase C- γ (PLC- γ) (LU, 2003). Assim como outras neurotrofinas, o BDNF é inicialmente sintetizado na forma de um precursor, chamado pró-neurotrofina, que quando clivado dá origem à forma madura da neurotrofina (BINDER e SCHARFMAN, 2004). O BDNF maduro (mBDNF) liga-se com alta afinidade ao receptor TrkB, enquanto que a forma pró-BDNF se liga a um receptor comum pan-neurotrofina (p75NTR), de forma a exercerem suas ações biológicas (ADACHI *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Durante décadas, as neurotrofinas tiveram destaque por suas funções reguladoras e para a sobrevivência e a diferenciação neuronal, desde o desenvolvimento embrionário à manutenção dos neurônios durante a vida. Além disso, é conhecida também sua importância para o desenvolvimento e a função das sinapses (LU, 2003). O BDNF é uma das neurotrofinas mais estudadas dada a sua importância em funções do sistema nervoso (ADACHI *et al.*, 2014; SEIFERT *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Atua como um fator de crescimento de neuritos e estabilizador sináptico (ADACHI *et al.*, 2014), facilitando a neurogênese, a neuroproteção, a neuroregeneração, além da plasticidade sináptica após a isquemia cerebral (SEIFERT *et al.*, 2009; CALABRESE *et al.*, 2014; RASMUSSEN *et al.*, 2009; PIKULA *et al.*, 2013). O BDNF é um dos principais fatores responsáveis pela aprendizagem motora e pela formação de memória (PLOUGHMAN *et al.*, 2008; PIKULA *et al.*, 2013; KIM e KIM, 2013).

Estudos indicam que o BDNF é amplamente encontrado tanto no sistema nervoso central (SNC), com maior expressão no hipocampo, no hipotálamo, no córtex e no cerebelo humanos, como em níveis periféricos (soro e plasma) (ADACHI *et al.*, 2014; SEIFERT *et al.*, 2009; SZUHANY; BUGATTI; OTTO, 2015). Ploughman e colaboradores (2008) forneceram resultados positivos sobre a regulação de BDNF em modelo de roedores pós-AVE. Os resultados desse estudo mostraram que a reabilitação auxiliou na aprendizagem motora e na reorganização dos mapas corticais, que são pontos fortes na recuperação após a lesão. Foi observado ainda

que a inibição do BDNF por meio de oligonucleótido anti-BDNF diminuiu os efeitos do processo de recuperação.

Em uma meta-análise sobre os efeitos do exercício sobre os níveis de BDNF, Szuhany e colaboradores (2015) avaliaram 14 estudos em que os seus níveis foram medidos antes e imediatamente após 60 minutos de uma única sessão de exercício, evidenciando impactos significativos sobre os níveis dessa neurotrofina. Seguindo a mesma linha, outro estudo constatou aumento dos níveis basais de BDNF como resposta ao treinamento e observou que houve aumento do BDNF em repouso após três meses de exercício físico, comparado aos valores basais iniciais (SEIFERT *et al.*, 2010). Rasmussen e seus pesquisadores (2009) observaram que, durante uma atividade de remo praticada por homens adultos, que durou quatro horas, houve significativo aumento da liberação de BDNF do cérebro. Esse aumento se deu durante o exercício, bem como em repouso, contribuindo com mais de 70% do BDNF circulante. Com o apoio de um grande número de evidências científicas, observa-se que o exercício físico ativa as cascatas moleculares que dão suporte à plasticidade neural, induzindo a expressão do BDNF, reforçando suas funções positivas (COTMAN e BERCHTOLD, 2002).

1.3. Exercícios Aquáticos e Acidente Vascular Encefálico

Exercícios aquáticos, também referidos como hidroterapia, terapia aquática ou fisioterapia aquática (KAMIOKA *et al.*, 2010), é um recurso terapêutico relevante. É capaz de promover, através da utilização de técnicas específicas, a potencialização da plasticidade do SNC por meio de estímulos sensitivos e motores, favorecendo melhor controle motor e reações de equilíbrio, além de promover a melhora da funcionalidade do paciente após o AVE (JAKAITIS *et al.*, 2012; JAKAITIS *et al.*, 2008; MENEGHETTI *et al.*, 2012).

O uso da água como terapia tem origem milenar, datando de 2400 a.C. (BASTOS *et al.*, 2016). A partir de então, muitos povos antigos utilizaram-se desse recurso para o tratamento de doenças e como recurso curativo (JAKAITIS *et al.*, 2008). Contudo, a terapia aquática só foi reconhecida e difundida para as áreas da saúde na década de 1980. Hoje, as evidências científicas atestam a eficácia das alterações fisiológicas proporcionadas pelas propriedades da água na reabilitação

do paciente em diversas condições clínicas, inclusive após AVE (JAKAITIS *et al.*, 2008; CAROMANO e CANDELORO, 2001).

A associação das propriedades físicas da água ao calor proporciona o aumento do fluxo sanguíneo, que por sua vez auxilia nos processos algicos, facilitando a reabilitação (KAMIOKA *et al.*, 2010). Os exercícios aquáticos contribuem na mobilização articular e no suporte parcial do peso corporal, facilitando a caminhada e atuando nos diversos sistemas do corpo humano (JAKAITIS *et al.*, 2012), melhorando a capacidade funcional do paciente (BASTOS *et al.*, 2016).

A **Tabela 1** apresenta as principais diferenças metodológicas e os resultados encontrados em cada estudo no qual a hidroterapia/ fisioterapia aquática foi utilizada como forma de reabilitação para pacientes após AVE. Os dados apresentados mostram que a terapia aquática é uma modalidade de tratamento comumente usada para lidar com a complexidade do quadro clínico de pacientes com disfunções neurológicas, inclusive após AVE (MARINHO-BUZELLI, BONNYMAN, VERRIER, 2015). É uma importante ferramenta terapêutica que promove efeitos benéficos em diferentes parâmetros, tais como, equilíbrio, mobilidade, capacidade funcional e aptidão cardiorrespiratória.

Porém, não existem estudos investigando o efeito desse tipo de intervenção nas concentrações periféricas de BDNF em pacientes após AVE. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é propor um protocolo de ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia de um programa de exercícios aquáticos aeróbicos na concentração periférica de BDNF e o impacto em medidas de desfecho clínico em pacientes pós AVE na fase subaguda.

Estudo	Design do Estudo	Objetivos	Materiais e Métodos	Resultados	Conclusão
Santos <i>et al.</i> , 2011	Estudo experimental	Avaliar a mobilidade funcional de pacientes com AVC ao longo de 12 sessões de hidroterapia.	A mobilidade de 10 pacientes com AVC (idade entre 5 e 85 anos) foi avaliada por meio do <i>Timed Up and Go</i> . O teste foi realizado antes e após cada sessão de hidroterapia (total de 12 sessões). Foi comparado o resultado do teste em curto prazo (efeito da sessão) e em longo (após 12 sessões). Foram realizados exercícios de hidroterapia padronizados, incluindo alongamento, fortalecimento muscular, treino de equilíbrio e marcha.	Os resultados obtidos mostraram que todos os pacientes apresentaram melhoras na mobilidade funcional após as 12 sessões de hidroterapia.	Os resultados mostram que um programa de exercícios em piscina terapêutica pode ser benéfico para melhorar a mobilidade funcional em pacientes com AVC.
Jakaitis <i>et al.</i> , 2012	Estudo experimental	Analisar o efeito da fisioterapia aquática na melhora do condicionamento físico em pacientes com AVC (fase subaguda e crônica) através dos instrumentos Escala de Borg e frequência cardíaca (FC).	13 pacientes foram submetidos a um protocolo de atendimento regular com 2 sessões de fisioterapia aquática semanal no setor de hidroterapia do Hospital Israelita Albert Einstein.	Houve aumento da FC e na escala de Borg no 1º trimestre. No 2º trimestre, a FC e Borg diminuíram após 6 meses de tratamento. No 3º e 4º trimestre não houve mudanças ocorridas nas pontuações quando comparadas aos meses anteriores.	Os resultados mostraram melhora do condicionamento físico.

Meneghetti <i>et al.</i> , 2012	Estudo de caso	Verificar a influência da fisioterapia aquática na independência funcional e equilíbrio no AVC.	Um paciente (36 anos), com diagnóstico disfuncional de hemiparesia à esquerda desproporcional com predomínio crural, participou do estudo. Foram utilizadas a Escala de Equilíbrio de Berg (EEB) e a Medida de Independência Funcional (MIF), para avaliação do equilíbrio e funcionalidade, respectivamente.	Antes da intervenção da fisioterapia aquática, o indivíduo apresentava uma pontuação pela EEB de 15 pontos, mostrando um risco de queda de 100%. Após a intervenção a pontuação na EEB foi de 40 pontos. Em relação à MIF total, constatou-se uma melhora na funcionalidade após o programa de fisioterapia aquática passando de 91 pontos para 108 pontos.	A intervenção da fisioterapia aquática foi capaz de promover melhora no equilíbrio e na realização das atividades funcionais.
Tripp <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos de um método de fisioterapia aquática (<i>Halliwick-Therapy</i>) na mobilidade na fase pós-aguda do AVC.	30 pacientes com AVC foram randomizados em dois grupos: - 14 indivíduos do grupo experimental Halliwick-terapia, receberam tratamento por um período de 2 semanas incluindo hidrocinestoterapia (3 vezes por semana) e um tratamento convencional de fisioterapia (2 vezes por semana).	Em comparação ao grupo controle, os pacientes do grupo <i>Halliwick-Therapia</i> obtiveram melhora significativa na pontuação da EEB ($p < 0,05$) e da capacidade funcional da marcha ($1,25 \pm 0,86$) ($p < 0,01$). As	Este estudo indica que a terapia <i>Halliwick-terapia</i> é segura e bem tolerada em pacientes com AVC na reabilitação pós-aguda e tem efeitos positivos em aspectos da mobilidade.

			<p>- 16 indivíduos do grupo controle receberam tratamento fisioterápico convencional ao longo de um período de duas semanas (5 vezes por semana). As sessões de ambos os grupos foram de 45 minutos. As medidas de base foram realizadas com todos os 30 pacientes.</p>	<p>diferenças médias de melhora no alcance funcional e na mobilidade funcional básica não foram estatisticamente significativas entre os grupos.</p>	
<p>Tonieto <i>et al.</i>, 2015</p>	<p>Estudo longitudinal do tipo quase-experimental</p>	<p>Verificar os efeitos de um programa de fisioterapia aquática em pacientes pós AVC, avaliando a qualidade de vida, capacidade funcional e velocidade de marcha.</p>	<p>6 pacientes com AVC há mais de seis meses, que conseguissem deambular independentemente em suas rotinas diárias foram submetidos a 18 sessões de fisioterapia aquática com duração de 45 minutos, em piscina aquecida de 33 a 36°C.</p> <p>As medidas de desfecho incluíram: Qualidade de vida foi através do questionário <i>Stroke Specific Quality of Life Scale</i> (SS-QOL), velocidade de marcha pelo teste de caminhada de 10 metros (TC10M) e capacidade de exercício pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M).</p>	<p>Houve melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida (SS-QOL) (antes: 163 pontos e após: 185,7 pontos), no TC10M (antes: 25 segundos e após: 13 segundos), no TC6M (antes: 214,7 metros na distância percorrida, porém após a intervenção a distância foi menor: 161 metros).</p>	<p>Os resultados obtidos mostram que o programa de intervenção aquática proposto teve bons resultados quanto à melhora da qualidade de vida, mobilidade e capacidade de exercício.</p>

Zhu <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico randomizado controlado	Investigar os efeitos da hidroterapia na capacidade de caminhar e de equilíbrio em pacientes com AVE crônico.	Os participantes (14 em cada grupo) foram aleatoriamente alocados para o grupo controle (terapia no solo) ou grupo experimental (hidroterapia). Os participantes foram submetidos a sessões individuais durante 4 semanas, 5 dias por semana, 45 minutos por sessão. As principais medidas foram o teste de alcance funcional, Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), teste de caminhada de 2 minutos, e <i>Timed Up and Go</i> (TUG).	Houve melhora em todos os parâmetros nos dois grupos após quatro semanas de tratamento. Mas, a diferença da média foi maior para as pontuações obtidas no teste de alcance funcional e no teste de caminhada de 2 minutos nos pacientes do grupo experimental.	A hidroterapia é uma ferramenta eficaz para melhorar o equilíbrio postural e mobilidade em pacientes com AVC crônico. Este estudo demonstra também que ambas as intervenções aquáticas e terrestres melhoraram significativamente os resultados para o teste de alcance funcional, EEB, teste de caminhada de 2 minutos e TUG.
--------------------------	---------------------------------------	---	---	--	--

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Descrever um protocolo de ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia de um programa de exercícios aquáticos na concentração periférica de BDNF e o impacto em medidas de desfecho clínico em pacientes pós AVE na fase subaguda.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o tipo e o desenho do estudo;
- Apresentar o cálculo amostral;
- Definir os critérios de inclusão e exclusão dos participantes;
- Definir a forma de recrutamento e aleatorização dos participantes;
- Definir as medidas de desfecho primárias e secundárias;
- Determinar os instrumentos e testes utilizados para a avaliação dos participantes;
- Descrever a intervenção e procedimentos a serem empregados;
- Apresentar as ferramentas estatísticas que serão utilizadas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho

Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado (ECA) longitudinal e prospectivo, que será desenvolvido na Clínica Aquática Fisioterapia e no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG (**Figura 1**). O presente projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética da UFMG, e todos os participantes deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

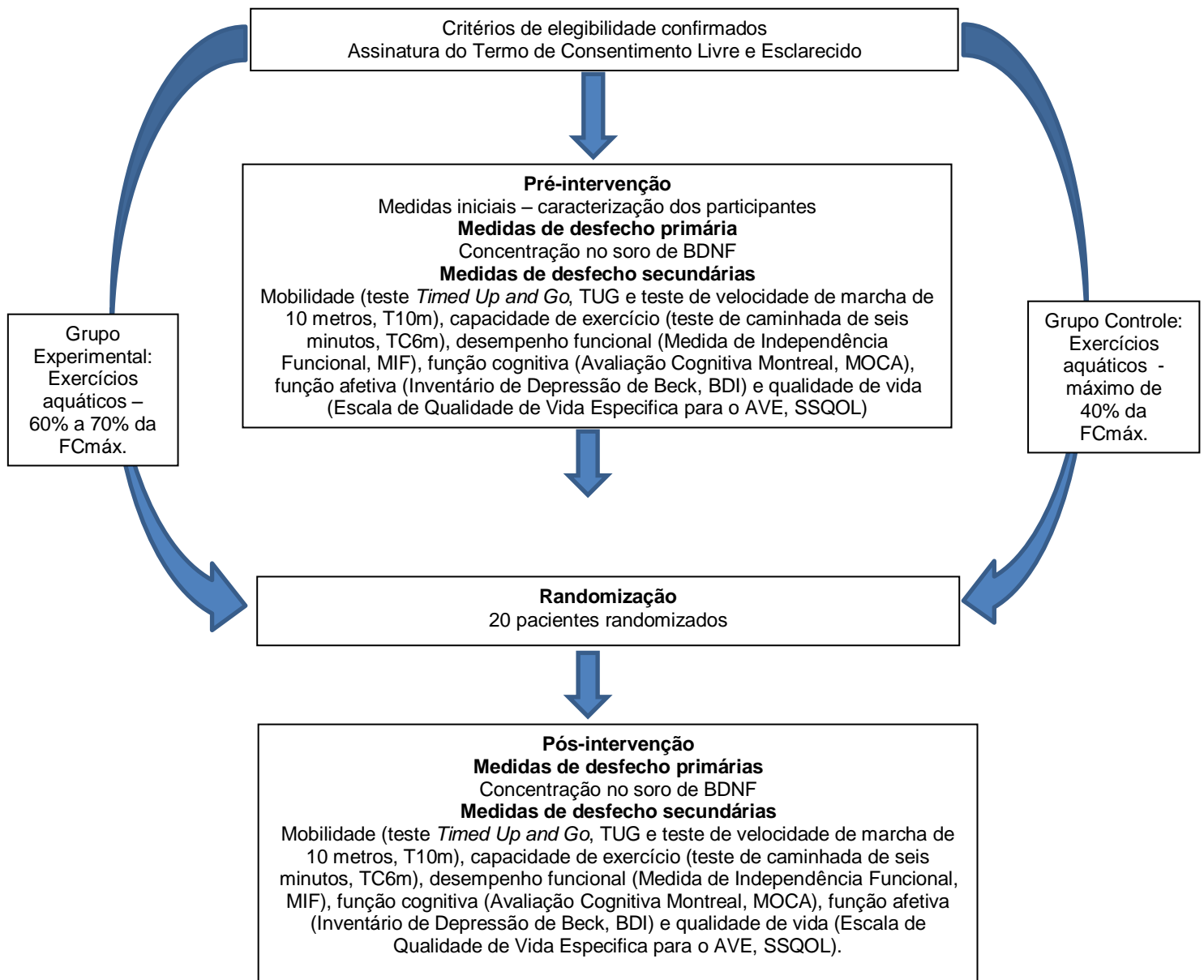


Figura 1: Sequência dos procedimentos do estudo.

3.2. Cálculo Amostral

Para o cálculo amostral, foram consideradas as diferenças nos valores médios de BDNF antes ($8,343 \pm 3,690$) e após ($14,027 \pm 4,361$) a intervenção aquática em idosas com osteoartrite de joelho, segundo o estudo de Gomes e colaboradores (2014). Para um nível de significância de 5% e poder de detecção da amostra de 90%, estima-se uma amostra de 8 pacientes por grupo de estudo. Considerando uma taxa de abandono 20%, um total de 10 participantes serão recrutados por grupo, totalizando 20 pacientes (MAHER *et al.*, 2003). Os dados foram analisados usando o programa OpenEpi (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>).

3.3. Participantes

Os participantes serão recrutados a partir do Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, da Unidade de Terapia Intensiva em AVE do Hospital Risoleta Neves e a partir da comunidade, por meio de contatos com ambulatórios, clínicas, hospitais, centros de saúde e grupos de pesquisa de Belo Horizonte. Inicialmente, os pacientes deverão responder a um questionário para coleta de dados sociodemográficos e clínicos, com vistas à verificação dos critérios de elegibilidade, descritos a seguir.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Os indivíduos serão incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Histórico de AVE subagudo (tempo de acometimento maior que um mês e menor que seis meses) em artéria cerebral média indicado por exames de neuroimagem e/ou prontuário;
- Ser capaz de deambular, com ou sem instrumentos de auxílio à marcha;
- Ter liberação médica por escrito para realizar treino aeróbio;

3.3.2. Critérios de Exclusão

Os indivíduos serão excluídos do estudo caso apresentem algum dos critérios abaixo:

- Apresentar déficit cognitivo, conforme determinado pela pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BERTOLUCCI *et al.*, 1994) e que comprometam a capacidade de responder ao comando verbal solicitado (SANTOS *et al.*, 2011);
- Apresentar dor ou outras disfunções neurológicas, insuficiência cardíaca grave, pressão sanguínea sistólica maior que 180mmHg ou doenças infectocontagiosas (ZHU *et al.*, 2015; TRIPP e KRAKOW, 2014);
- Apresentar contraindicações absolutas para fisioterapia aquática, tais como fístulas cutâneas, feridas abertas, infecção de olhos ou de ouvido, infecções urinárias (TRIPP e KRAKOW, 2014);
- Pacientes que estejam envolvidos com qualquer atividade física em ambientes aquáticos ou que tenha medo de piscina (TRIPP e KRAKOW, 2014).

Nesse momento, será avaliada a função cognitiva utilizando o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). O MEEM é um teste comumente utilizado em pesquisa que visa avaliar a função cognitiva e obter dados sobre os possíveis comprometimentos demenciais (BERTOLUCCI *et al.*, 1994; BRUCKI *et al.*, 2003). Avalia importantes parâmetros no que se refere à orientação temporal e espacial, registro, memória de evocação, cálculo, linguagem e apraxia construtiva (BERTOLUCCI *et al.*, 1994; BRUCKI *et al.*, 2003). Serão considerados como pontos de corte específicos para o nível de escolaridade: analfabetos – 13 pontos; baixa/média escolaridade – 18 pontos; e alta escolaridade – 26 pontos (BRUCKI *et al.*, 2003).

3.4. Medidas de Desfecho

3.4.1. Medidas de Desfecho Primária

A medida da concentração periférica de BDNF antes e após o programa de exercícios aquáticos será considerada a medida de desfecho primária. A concentração será mensurada por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA). Para isso, será realizada a coleta de aproximadamente 10ml de sangue venoso por meio de punção venosa, realizada preferencialmente na veia intermédia do cotovelo do membro superior do lado não afetado dos participantes. Será utilizado um tubo plástico descartável a vácuo (marca Vacuum II), sem aditivo para obtenção de soro. O sangue será coletado com o participante em repouso, entre 8 e 10 horas da

manhã, para minimizar possíveis efeitos de mudanças circadianas. O sangue será coletado no início do protocolo, com intervalo de 48 horas após a realização dos testes físicos, e após o término do protocolo de exercícios aquáticos.

O procedimento será realizado por um profissional da área de saúde com formação técnica em coleta a vácuo, no mesmo local onde serão realizados os testes clínicos, seguindo as normas de biossegurança estabelecidas na Resolução RDC Nº 306, de 7 de dezembro de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde. Esses cuidados visam minimizar o risco de dor, mal-estar ou surgimento de hematoma no local da punção venosa. Será utilizado material descartável para não haver possibilidade de contaminação. A coleta de sangue será realizada por um profissional qualificado e todas as normas de utilização dos materiais pérfuro-cortantes serão seguidas, bem como o adequado descarte.

Após a coleta, o tubo será deixado por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, será centrifugado a 2000 rpm por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C. Após a centrifugação, será separado apenas o sobrenadante, que consistirá em soro. O soro será aliquoteado em tubo cônico tipo eppendorf de 500µL com a identificação das amostras. As amostras serão, então, estocadas a -70C°.

Após estes procedimentos, será realizada a dosagem sérica de BDNF. As concentrações serão mensuradas por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês "*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*"). Serão utilizados *kits* comerciais DuoSet (R&D Systems, USA) ou *kits* ultrasensíveis Quantikine (R&D Systems, USA), de acordo com os procedimentos previamente descritos pelo fabricante. Todas as amostras serão analisadas em duplicata e a leitura da placa de ELISA será realizada em espectrofotômetro com filtro de referência de 492nm (Spectra Max 250, Molecular Devices, USA), sendo determinadas as concentrações dos marcadores a partir da curva-padrão, através do programa Soft Max Pro versão 3.1.1 (Molecular Devices, USA). Os resultados serão expressos em pg/mL.

3.4.2. Medidas de Desfecho Secundárias

Como medidas de desfechos secundárias, os participantes da pesquisa serão avaliados quanto à mobilidade pelos seguintes testes: *Timed Up and Go* (TUG) e teste de velocidade de marcha de 10 metros (T10m), capacidade de exercício pelo

teste de caminhada de seis minutos (TC6m), desempenho funcional pela Medida de Independência Funcional (MIF), função cognitiva pela Avaliação Cognitiva Montreal (MOCA), função afetiva pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) e qualidade de vida pela Escala de Qualidade de Vida Especifica para o AVE (SSQOL). Os dados serão ser coletados antes e após o término do protocolo de treinamento.

No TUG é cronometrado o tempo que o indivíduo gasta para levantar de uma cadeira, andar 3 metros, retornar e sentar novamente até que as costas se apoiem no encosto da cadeira. Esse teste avalia a mobilidade funcional do indivíduo, incluindo itens como equilíbrio, velocidade da marcha e o movimento de levantar-se de um assento para uma posição em pé (SANTOS, 2011; TONIETO *et al.*, 2015).

No T10m, o paciente deve caminhar por 14 metros lineares e planos, na velocidade mais confortável. O teste é realizado três vezes para calcular o tempo médio da marcha. É recomendado que os dois primeiros metros e os dois últimos sejam descartados devido à interferência da aceleração e desaceleração (TONIETO *et al.*, 2015).

No TC6m, o indivíduo deve caminhar em um corredor de 30 metros com a maior velocidade possível, durante seis minutos. O teste avalia a distância percorrida, sendo um teste de exercício submáximo (TONIETO *et al.*, 2015) e que avalia a capacidade funcional (BRITTO e SOUSA, 2006; MOURA *et al.*, 2005; TORRIANI *et al.*, 2007; TONIETO *et al.*, 2015).

A Medida de Independência Funcional (MIF) foi elaborada em 1986 por Granger e colaboradores e validada no Brasil em 2000 por Roberto e colaboradores, segundo Soriano e Baraldi (2010). É amplamente utilizada para avaliar o desempenho funcional por ser uma representante de boa equivalência cultural e boa reprodutibilidade. A MIF avalia o desempenho do paciente na realização de um conjunto de 18 tarefas, no que se refere ao controle esfinteriano, transferências, locomoção, comunicação e cognição social, independentemente das sequelas de ordem física e funcionais apresentadas (SORIANO e BARALDI, 2010; RIBERTO *et al.*, 2001). A classificação dos itens varia em 7 níveis, sendo que o valor 1 corresponde à dependência total e o valor 7 à independência para realizar as tarefas (RIBERTO *et al.*, 2001; TORRIANI *et al.*, 2007). Assim, quanto menor a pontuação, maior é o grau de dependência. Somando-se os pontos das dimensões da MIF, obtém-se um escore total mínimo de 18 e o máximo de 126 pontos, que

caracterizam os níveis de dependência pelos subescores (TORRIANI *et al.*, 2007; MENEGHETTI *et al.*, 2012).

A Avaliação Cognitiva Montreal (MOCA) foi desenvolvida, indicada e avaliada como um bom instrumento breve de rastreio para deficiência cognitiva leve (VALENTE, 2017). É recomendada para indivíduos após AVE, desde a fase aguda, independentemente de outras disfunções neurológicas. São avaliados, de forma prática e eficiente, os domínios da função cognitiva: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso-construtivas, conceituação, cálculo e orientação (VALENTE, 2017; FREITAS *et al.*, 2010). O tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos, no qual a pontuação máxima é de 30 pontos (FREITAS *et al.*, 2010).

A função psicoafetiva será mensurada por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI), que é um instrumento de medida usado para avaliar propriedades psicométricas composta de três fatores, representados nas dimensões cognição-afeto, autodepreciação e somática (GIAVONI *et al.*, 2008). O instrumento é composto por 21 itens que variam numa escala de 0 a 3 pontos em relação à intensidade. A classificação dos escores indicativos para depressão são: normal (0-9), leve (10-15), leve a moderada (16-19), moderada a grave (20-29) e grave (30-63) (GIAVONI *et al.*, 2008).

A Escala de Qualidade de Vida Específica para o AVE (*Stroke Specific Quality of Life - SSQOL*) tem seu uso destacado por abordar áreas que outros questionários não abordam, como linguagem, cognição e função das mãos (MOREIRA *et al.*, 2015; CHOU *et al.*, 2017). De acordo com Chou e colaboradores (2017), o uso da escala original de 12 domínios fornece um perfil mais detalhado do sobrevivente do AVE, e supre as necessidades dos pesquisadores ao gerenciar dados para estudo, sendo assim, uma medida de resultado viável. Para este estudo, será utilizada a escala traduzida e adaptada para a língua portuguesa por Santos, de acordo com Tonieto e colaboradores (2015). O instrumento apresenta 4 itens divididos em 12 domínios (energia, papéis familiares, linguagem, mobilidade, humor, personalidade, autocuidado, papéis sociais, memória/concentração, função da extremidade superior, visão e trabalho/produzividade). A resposta é quantificada por pontos de 1 a 5 (TONIETO *et al.*, 2015), e o escore máximo é de 245 e o mínimo de 49 pontos, sendo a maior pontuação correlacionada ao melhor nível do paciente (TONIETO *et al.*, 2015; MOREIRA *et al.*, 2015).

3.5. Aleatorização

A sequência de aleatorização será gerada por um computador em blocos e mantida em envelopes opacos e selados de forma sequencial. Os envelopes serão preparados antes do início do estudo por um assistente de pesquisa treinado e não envolvido no estudo. Os participantes serão alocados de forma aleatória em dois grupos: 1) grupo experimental (exercícios aquáticos aeróbicos), 2) grupo controle (exercícios aquáticos passivos de alongamento muscular e relaxamento).

As medidas antes e após a intervenção serão coletadas por um examinador treinado, mascarado em relação à sequência da alocação por grupo. A coleta de sangue também será realizada nesses mesmos momentos. A análise e o manuseio das bases de dados serão realizados por um pesquisador independente, também mascarado em relação à alocação por grupo.

3.6. Protocolo de Intervenções

Todos os participantes do grupo experimental e do grupo controle realizarão sessões de exercícios aquáticos três vezes por semana, totalizando 18 sessões de 40 minutos cada. Os exercícios serão realizados em uma piscina com 5m de largura, 8m de comprimento e 1,10m de profundidade, com temperatura variando em 32°C e 34°C, ministrados por dois fisioterapeutas treinados, conforme metodologia descrita por Tonieto e colaboradores (2015). O treinamento será realizado em grupos. Antes do início do protocolo, será realizada uma sessão para a adaptação do participante ao meio líquido, a fim de que possa familiarizar-se com a profundidade, com os materiais, com a temperatura e a flutuação em meio aquático, com mínima ajuda do terapeuta (MENEGETTI *et al.*, 2012).

A pressão arterial (PA) será mensurada em solo, no início e final do protocolo de exercícios. A frequência cardíaca (FC) e a percepção subjetiva em relação ao esforço/cansaço (Escala de Borg) serão mensuradas em 3 tempos: no solo, antes de iniciar o protocolo, no meio da sessão e no final. A Associação de Exercícios Aquáticos recomenda o uso da Escala de Borg na estimativa da intensidade dos exercícios na hidroginástica (GRAEF e KRUEL, 2006).

No grupo experimental, o protocolo será de ambientação, exercícios aeróbicos de membros superiores e inferiores, treino funcional e alongamentos

(**Quadro 1**). Haverá intervalos de descanso, que corresponde ao tempo necessário para o deslocamento entre as estações e o recebimento das instruções para a próxima estação (MARTINS *et al.*, 2017).

Quadro 1. Protocolo de exercícios aquáticos para o grupo experimental

Protocolo de exercícios para o grupo experimental			
Atividade	Método	Materiais	Tempo
Ambientação	Caminhada leve de frente na extensão da piscina	Sem material	5 min.
Aeróbicos de MMSS	Flexão e extensão de cotovelos com ombros flexionados a altura da superfície da água, com paciente sentado em um banco.	Hidroforce	5 min.
	Adução e abdução de ombros até a superfície da água	Halter flutuador	5 min.
	Adução e abdução horizontal até a superfície da água	Halter flutuador	5 min.
Aeróbicos de MMII	Movimento de bicicleta, na posição de decúbito dorsal com apoio	Caneleira flutuadora	5 min.
Treino Funcional	Atividade de levantar e sentar de um banco, 2 séries de 20 repetições	Caneleira flutuadora	5 min.
	Subir e descer degraus, com ou sem apoio, alternando os pés, 2 séries de 20 repetições		5 min.
Alongamento	Alongamentos passivos de MMSS e MMII	Sem material	5 min.

Observação: Haverá intervalo mínimo entre os exercícios, para a mudança de estação. O paciente será solicitado a aumentar a velocidade dos exercícios a fim de atingir a FC máxima de treinamento, garantindo 30 minutos de exercícios aeróbicos.

Será solicitado o aumento da velocidade de cada exercício para que seja alcançada a FC máxima, sem mudar o tempo ou o material. Segundo orientações da *American Heart Association* descrita por Billinger e colaboradores (2014), devido à falta de evidências quanto ao pico de FC em pacientes pós AVE, é prudente usar diretrizes semelhantes às aplicadas em pacientes após infarto do miocárdio e utilizar protocolos submáximos, definido como pico de FC de 120 bpm ou 70% da FC_{máx} para a idade. (BILLINGER *et al.*, 2014).

Graef e Kruehl (2006) propõem como forma de medir a FC máxima (FC_{máx}), em ambiente aquático, a equação: FC_{máx}. na água = FC_{máx}. em terra – ΔFC, em que ΔFC = bradicardia decorrente da imersão (na profundidade, temperatura e posição corporal utilizadas no exercício). Essa proposta é sugerida devido às modificações na FC durante a imersão. Para o grupo experimental, seguindo

orientações da *American Heart Association*, a faixa de treinamento será de 60% a 70% da FCmáx., e para o grupo controle será de no máximo 40% da FCmáx. Quando os participantes alcançarem um estado de fadiga, conforme determinado pela FCmáx. ou pela Escala de Borg com uma pontuação de 6 ou 7, o exercício será interrompido (SOARES *et al.*, 2016).

Os indivíduos vão receber *feedback* do terapeuta sobre seu desempenho e encorajamento a trabalhar com nível de dificuldade o mais alto possível. Informações sobre a intensidade do exercício, bem como qualquer modificação de adaptação ou tarefa, no caso de um participante ser incapaz para executar a tarefa em cada estação, serão registradas e usadas para planejar a progressão da sessão seguinte. Os participantes poderão interromper a qualquer momento a atividade durante os exercícios.

O grupo controle será submetido a um protocolo de ambientação, alongamentos gerais, terapia manual e hidromassagem mecânica (**Quadro 2**).

Quadro 2. Protocolo de exercícios aquáticos para o grupo controle

Protocolo de exercícios para o grupo controle			
Atividade	Método	Materiais	Tempo
Ambientação	Caminhada de frente na extensão da piscina	Sem material	10 min.
Alongamento	Alongamentos passivos de MMSS e MMII	Sem material	15 min.
Terapia manual	O paciente receberá massagem com liberação miofacial	Sem material	10 min.
Hidromassagem	O paciente fará relaxamento na hidromassagem mecânica, presente na piscina	Sem material	5 min.

Observação: Haverá intervalo de um minuto entre os exercícios, para a mudança de estação. O paciente não deverá aumentar a velocidade dos exercícios a fim de manter a FC.

3.7. Análise Estatística

A análise estatística será realizada por um examinador independente, mascarado em relação à sequência da alocação por grupo. O pacote estatístico utilizado será o SPSS para Windows® versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Será utilizada a estatística descritiva para caracterização da amostra. As variáveis

contínuas serão testadas quanto ao parâmetro de normalidade. Teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney serão usados para comparar as variáveis, de acordo com a distribuição, entre os dois grupos na linha de base em relação às características clínico-demográficas. Os efeitos das intervenções serão analisados de duas formas, a partir dos dados coletados e por meio da análise de intenção para tratar. Será utilizada a ANOVA dois fatores para comparar as medidas de desfecho primária e secundárias antes e após a intervenção nos dois grupos. Para todas as análises será considerado um valor de $p < 0,05$ como nível de significância.

4. DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, pode-se afirmar que o AVE é responsável por altos índices de mortalidade e morbidade no Brasil e no mundo. Os sobreviventes geralmente adquirem sequelas que comprometem seu estado de saúde e sua qualidade de vida, uma vez que os prejuízos alcançam funções importantes, como a motora, cognitiva, sensitiva, linguagem entre outras. Tais prejuízos limitam a realização de atividades de vida diárias, causando dependência e inatividade física, e comprometendo a qualidade de vida (SORIANO e BARALDI, 2010; TEIXEIRA-SALMELA *et al.*, 2000; MOURA *et al.*, 2005).

Dentre as estratégias de reabilitação, a hidroterapia ou fisioterapia aquática é considerada uma opção de atividade ao paciente com sequela de AVE, devido ao dinamismo natural que a água oferece e sua atuação nos diversos sistemas do corpo humano, proporcionando benefícios importantes como melhora da qualidade de vida e melhora da capacidade funcional (KAMIOKA *et al.*, 2010; SALINET, 2012; CAROMANO e CANDELORO, 2001)

A relação do AVE com o exercício físico é fortemente defendida mediante seus resultados positivos, pois está aliada à melhora da manutenção da saúde nas condições orgânicas e da qualidade de vida. O exercício ou reabilitação favorecem o movimento funcional e auxiliam o paciente na reorganização das funções motoras, fisiológicas e cognitivas afetadas, levando a um processo direto na melhora da qualidade de vida (SILVA, LIMA, CARDOSO, 2014).

Dentre os benefícios do exercício, o aumento da expressão do BDNF em resposta ao exercício é um fator importante a ser considerado no processo de reabilitação do AVE, uma vez que o BDNF é um dos responsáveis pela plasticidade neural (SEIFERT *et al.*, 2010; COTMAN e BERCHTOLD, 2002, SZUHANY *et al.*, 2015).

Sendo assim, este projeto busca avaliar se o exercício aquático aeróbico é capaz de modificar as concentrações séricas de BDNF no paciente após AVE na fase subaguda e o impacto dessa mudança na mobilidade, capacidade de exercício, desempenho funcional, função cognitiva e afetiva, e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

Adachi, Naoki.; Numakawa, Tadaihiro.; Richards, Misty.; Nakajima, Shingo.; Kunugi, Hiroshi. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brainrelated diseases. *World J Biol Chem* 2014 November 26; 5(4): 409-428.

Bastos, Vasco Pinheiro Diógenes.; Bezerra, Maria Valdivia Andrade.; Vasconcelos, Thiago Brasileiro de.; Câmara, Teresa Maria da Silva et al. Benefícios da hidroterapia nos pacientes portadores de sequela de acidente vascular cerebral: uma revisão da literatura. *Saúde (Santa Maria), Suplemento – Artigos de revisão*, p. 7-14, Julho, 2016.

Bertolucci, Paulo H.F.; Brucki, Sônia M.D.; Campacci, Sandra; Juliano, Yara. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. *Arquivo Neuropsiquiatria* 1994, 52(1): 1-7.

Billinger, Sandra A. *et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. 2014 Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org> DOI: 10.1161/STR.0000000000000022.

Binder, Devin K.; Scharfman, Helen. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2004 September ; 22(3): 123–131.

Britto, Raquel Rodrigues.; Sousa, Lidiane Aparecida Pereira de. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, v.19, n.4, p. 49-54, Out./Dez., 2006.

Brucki, Sonia M.D.; Nitrini, Ricardo; Caramelli, Paulo; Bertolucci; Paulo H.F.; Okamoto, Ivan H. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arquivo Neuropsiquiatria* 2003;61(3-B):777-781.

Calabrese, Francesca.; Rossetti, Andrea C.; Racagni, Giorgio.; Gass, Peter et al. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. December 2014 – Volume 8 Article 430.

Cancela, Diana Manuela. Acidente vascular cerebral – Classificação, Principais consequências e reabilitação. Acessado em: Portal dos Psicólogos – psicologia.com.pt. Documento produzido em mai./2008.

Caromano, Fátima A.; Candeloro, Juliana Monteiro. Fundamentos de hidroterapia para idosos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 5(2): mai./ago., 2001.

Chou, Chia-Yeh; Huang, Chien-Yu; Huang, Yi-Jing; Lin, Gong-Hong; Huan, Sheau-Ling; Lee, Shu-Chun; Hsieh, Ching-Lin. Comparison of construct validity of two short forms of Stroke-Specific Quality of Life scale. *PLOS ONE* - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188478>. Dez. 06, 2017.

Cotman, Carl W.; Berchtold, Nicole C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *TRENDS in Neurosciences* Vol.25 No.6 June 2002.

El-Tamawy, Mohamed S.; Abd-Allah, Foad; Ahmed, Sandra M.; Darwish, Moshera H.; Khalifa, Heba A. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation* 34 (2014) 209–213. DOI:10.3233/NRE-131020.

Filha Theme, Mariza Miranda.; Souza Junior, Paulo Roberto Borges de.; Damacena, Giseli Nogueira.; Szwarcwald, Celia Landmann. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira Epidemiologia*. Dez 2015; 18 SUPPL 2: 83-96.

Freitas, Sandra; Simões, Mário R.; Martins, Cristina; Vilar, Mauela; Santana, Isabel. Estudos de adaptação do *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) para a população portuguesa. *Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal, Avaliação Psicológica*, 2010, 9(3), pp. 345-357.

Giavoni, Adriana; Melo, Gislane Ferreira de; Parente, Isabela; Dantas, Gabriela. Elaboração e validação da Escala de Depressão para idosos. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(5):975-982, mai., 2008.

Gomes, Wellington F.; Lacerda, Ana Cristina R.; Mendonça, Vanessa A. et al. Effect of exercise on the plasma BDNF levels in elderly women with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* (2014) 34:841–846.

Graef, Fabiane Inês.; Kruehl, Luiz Fernando Martins. Frequência cardíaca e percepção subjetiva do esforço no meio aquático: diferenças em relação ao meio terrestre e aplicações na prescrição do exercício – uma revisão. *Rev Bras Med Esporte* _ Vol. 12, Nº 4 – Jul./Ago., 2006.

Huang, Eric J; Reichardt, Louis F. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24: 677–736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677.

Jakaitis, Fabio.; Pegoraro, Andréa Sanchez Navarro.; Gusman, Silvia.; Abrantes, Carolina Vilela et al. Estudo epidemiológico da fisioterapia aquática do Hospital Israelita Albert Einstein. *Rev Neurocienc* 2008;16/3:2004-208.

Jakaitis, Fabio.; Santos, Daniel Gonçalves dos.; Abrantes, Carolina Vilela.; Gusman, Silvia.; Bifulco, Simone Cristina. Atuação da fisioterapia aquática no condicionamento físico do paciente com AVC. *Revista Neurociências* 2012;20(2):204-209.

Kamioka, Hiroharu.; Tsutani, Kiichiro.; Okuizumi, Hiroyasu.; Mutoh, Yoshiteru et al. Effectiveness of aquatic exercise and balneotherapy: A summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of water immersion therapies. *J Epidemiol* 2010;20(1):2-12 doi:10.2188/jea.JE20090030.

Kim, Gyeyeop.; Kim, Eunjung. The effects of antecedent exercise on motor function recovery and brain-derived neurotrophic factor expression after focal cerebral ischemia in rats. *J. Phys. Ther. Sci.* Vol. 25, No. 5, 2013.

Laurent, K.; Se`ze, M.P. de.; Delleci, C.; Koleck, M et al. Assessment of quality of life in stroke patients with hemiplegia. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 54 (2011) 376–390.

Lu, Bai. BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. *LEARNING & MEMORY* 10:86–98; 2003.

Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83:713–721

Marinho-Buzelli, Andresa R.; Bonnyman, Alison M.; Verrier, Mary C. The effects of aquatic therapy on mobility of individuals with neurological diseases: a systematic review. *Clinical Rehabilitation* 2015, Vol. 29(8) 741–751. DOI: 10.1177/0269215514556297.

Martins, Júlia Caetano.; Aguiar, Larissa Tavares.; Nadeau, Sylvie.; Scianni, Aline Alvim et al. Efficacy of task-specific training on physical activity levels of people with stroke: protocol for a randomized controlled trial. *Physical Therapy* Volume 97 Number 6 June 2017.

Meneghetti, Cristiane Helita Zorél.; Carraro, Lucas.; Leonello, Leandro Augusto.; Batistella, Ana Carolina Teixeira.; Ferracini Júnior, Luíz Carlos. A Influência da fisioterapia aquática na função e equilíbrio no Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências* 2012;20(3):410-414.

Miller, Elaine L. *et al.* Comprehensive Overview of Nursing and Interdisciplinary Rehabilitation Care of the Stroke Patient. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2010;41:2402-2448.

Moreira, Nuno Ricardo Tiene Lima; Andrade, Adriana Souza de; Ribeiro, Kátia Suely Queiroz Silva; Nascimento, João Agnaldo do; Brito, Geraldo Eduardo Guedes de. Qualidade de vida em indivíduos acometidos por Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências* 2015;23(4):530-537.

Moura, Regina Márcia Faria de.; Lima, Renata Cristina Magalhães.; Lage, Diana Cunha.; Amaral, Emiliana Alcântara Alves. Efeitos do treinamento aeróbio na qualidade de vida e na capacidade funcional de indivíduos hemiparéticos crônicos. *ACTA FISIATR* 2005; 12(3): 94-99.

Oliveira, Marcos Roberto de.; Orsini, Marco. Escalas de avaliação da qualidade de vida em pacientes brasileiros após acidente vascular encefálico. *Revista Neurociências* 2009; 17(3): 255-62.

Oliveira, Sophia L. B.; Pillat, Micheli M.; Cheffer, Arquimedes.; Lameu, Claudiana et al. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry Part A* _ 83A: 76_89, 2013.

Paiva, Ana Cláudia Jaime de.; Vila, Vanessa da Silva Carvalho.; Almy, Larissa Mamidio Dourado.; Silva, Jaine Karenly da. A experiência vivenciada por pessoas que sobreviveram ao acidente vascular cerebral e seus cuidadores familiares. *Atas CIAIQ 2015: Investigação Qualitativa em Saúde*.

Pekna, Marcela.; Pekny, Milos.; Nilsson, Michael. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Neural Plasticity and Stroke Rehabilitation* October 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654228.

Piassaroli, Cláudia Araújo de Paula; Almeida, Giovana de; Luvizotto, José Carlos; Suzan, Ana Beatriz Biagiolo Manoel. Modelo de Reabilitação fisioterápica em pacientes adultos com sequelas de AVC isquêmico. *Revista Neurociências* 2012; 20(1):128-137.

Pikula, Aleksandra.; Beiser, Alexa S.; Chen, Tai C.; Preis, Sarah R et al. Sarah R. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury. *American Heart Association* October 2013. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447.

Ploughman, Michelle.; Windle, Victoria.; MacLellan, Crystal L.; White, Nicole et al. Brain-Derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *American Heart Association* August 28, 2008. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531806.

Rasmussen, Peter.; Brassard, Patrice.; Adser, Helle.; Pedersen, Martin V et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology* – 2009 - 94.10 pp 1062–1069. DOI: 10.1113/expphysiol.2009.048512.

Riberto, Marcelo.; Miyazaki, Margarida H.; Filho, Donaldo Jorge et al. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica* 8(1): 45-52, 2001.

Salinet, Angela SM. Hidroterapia e reabilitação cardiorespiratória após acidente vascular cerebral. *Revista Neurociências*. 2012;20(2):183-184.

Santos, Daniel Gonçalves dos.; Pegoraro, Andréa Sanches Navarro.; Abrantes, Carolina Vilela.; Jakaitis, Fabio et al. Evaluation of functional mobility of patients with stroke sequela after treatment in hydrotherapy pool using the Timed Up and Go Test. *Einstein*. 2011; 9(2 Pt 1):302-6.

Scalzo, Paula Luciana.; Souza, Edifrance Sá de.; Moreira, Aline Gracielle de Oliveira.; Vieira, Daniela Aparecida Forzan. Qualidade de vida em pacientes com acidente vascular cerebral: clínica de fisioterapia Puc Minas Betim. *Revista Neurociências* 2010;18(2):139-144.

Seifert, Thomas.; Brassard, Patrice.; Wissenberg, Mads.; Rasmussen, Peter. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Physiological Society*: 298: R372–R377, 2010. First published November 18, 2009; doi:10.1152/ajpregu.00525.2009.

Silva, Alanna Severino Duarte.; Lima, Alisson Padilha de.; Cardoso, Fabrício Bruno. A relação benéfica entre o exercício físico e a fisiopatologia do acidente vascular cerebral. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, São Paulo. v.8. n.43. p.88-99. Jan/Fev. 2014. ISSN 1981-9900.

Soares, Antonio Vinicius; Gesser, Emilia; Andrade, Camile; Masadri, Thiago Julian; Santos, Sheilla Blank De Oliveira Dos; Junior, Noé Gomes Borges. Cicloergometria Adaptada Para Pacientes Hemiparéticos Por Acidente Vascular Cerebral. *Arq. Catarin Med.* 2016 jan-mar; 45(1): 108-116.

Soriano, Filipe Ferreira S.; Baraldi, Karen. Escalas de avaliação funcional aplicáveis a pacientes pós acidente vascular encefálico. *ConScientiae Saúde*, 2010;9(3):521-530.

Souza, Larisse de Oliveira; Souza, Mariângela Ribeiro de; Rasia, Denise. Hidroterapia em pacientes com sequelas de Acidente Vascular Encefálico (AVE) com uso do Método dos Anéis de Bad Ragaz: revisão de literatura. *Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde*. n. 4, 2014.

Szuhany, Kristin L.; Bugatti, Matteo.; Otto, Michael. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015 January; 60: 56–64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.

Teixeira-Salmela, Luci Fuscaldi.; Oliveira, Edênia Santos Garcia.; Santana, Eneida Geralda Santos.; Resende, Gessione Patricia. Fortalecimento muscular e condicionamento físico em hemiplégicos. *Acta Fisiátrica* 7(3): 108-118, 2000.

Tonieto, Maira; Rama, Priscila; Schuster, Rodrigo Costa; Renosto, Alexandra. Efeitos de uma intervenção de fisioterapia aquática em pacientes pós-acidente vascular cerebral. *Revista de Atenção à Saúde*, v.13, n.45, jul./set. 2015, p.5-12.

Torriani, Camila.; Mota, Eliane Pires de Oliveira.; Kazurayama, Sônia Hitomi Pedrosa et al. Relação entre independência e o nível de disfunção motora e funcional em pacientes hemiparéticos. *Revista Neurociências* v15 n1 – jan/mar, 2007.

Tripp, Florian.; Krakow, Karsten. Effects of an aquatic therapy approach (Halliwick-Therapy) on functional mobility in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2014, Vol. 28(5) 432–439.

Valente, Leonardo Valesi. Comprometimento Cognitivo Leve no pós-acidente vascular encefálico e conversão para demência em idosos: revisão sistemática. *Ciências & Cognição* Vol. 22 (1), 2017, pp. 114-140 - <http://www.cienciasecognicao.org/revista>

Zhu, Zhizhong.; Cui, Liling.; Yin, Miaomiao.; Yu, Yang et al. Hydrotherapy vs. Conventional land-based exercise for improving walking and balance after stroke: a

randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2016, Vol. 30(6) 587–593. DOI: 10.1177/0269215515593392.