

Níveis Séricos do BDNF na Proteção Cardiovascular e em Resposta ao Exercício

Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise

Ivani Credidio Trombetta,¹ José Roberto DeMoura,^{1,2} Cleber Rene Alves,¹ Renato Carbonari-Brito,¹ Felipe Xerez Cepeda,¹ José Ribeiro Lemos Jr.²

Universidade Nove de Julho (UNINOVE),¹ São Paulo, SP - Brasil

Escola de Educação Física da Polícia Militar do Estado de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são atualmente a maior causa de morte no Brasil e no mundo. Em 2016 as DCV foram responsáveis por mais de 17 milhões de mortes, representando 31% de todas as mortes em nível global. Mecanismos moleculares e genéticos podem estar envolvidos na proteção cardiovascular e devem ser considerados nas novas abordagens terapêuticas. Nesse sentido, recentes estudos têm relatado que o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) está reduzido em indivíduos predispostos a desenvolverem DCV, e que o treinamento físico aeróbico aumenta as quantidades de BDNF circulante. O BDNF é uma neurotrofina encontrada em altas concentrações no hipocampo e córtex cerebral, sendo considerada molécula-chave na manutenção da plasticidade sináptica e na sobrevivência das células neuronais. Além da plasticidade neuronal, BDNF também é importante na função vascular, promovendo angiogênese por meio da regulação por espécies reativas de oxigênio (ROS). Entretanto, uma variante do gene do BDNF em humanos, o polimorfismo Val66Met (substituição do aminoácido valina por uma metionina na posição 66 do códon), que ocorre em 20-30% da população caucasiana, pode afetar as concentrações de BDNF no plasma e sua atividade em todos os tecidos periféricos contendo receptores tirosina quinase B (TrkB), como o endotélio. De fato, recentemente observamos que o polimorfismo Val66Met prejudica a reatividade vascular e o BDNF circulante em resposta ao treinamento físico. Dessa forma, apresentaremos a seguir uma discussão sobre os níveis séricos de BDNF na proteção cardiovascular, a variante genética Val66Met na reatividade vascular e o efeito do exercício físico.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; BDNF; Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo; Endotélio Vascular; Fatores de Crescimento Neural; Plasticidade Neuronal; Polimorfismo; Exercício Físico.

Correspondência: Ivani Credidio Trombetta •

Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - Rua Vergueiro, 235/249.

CEP 01504-001, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ivani.trombetta@gmail.com, ivani.trombetta@uni9.pro.br

Artigo recebido em 07/06/2019, revisado em 03/02/2020, aceito em 16/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190368>

Introdução

As principais causas de morte por doenças não transmissíveis são por doenças cardiovasculares (DCV). Mundialmente, as mortes por DCV aumentaram 12,5% entre 2005 e 2015, chegando a 17,9 milhões de mortes.¹ No Brasil, a mortalidade por DCV representou 28% do total de óbitos ocorridos nos últimos cinco anos, atingindo 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos).²

As DCV mais relevantes em termos de saúde pública são as doenças cardíacas (doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca) e cerebrovasculares. Os fatores de risco para DCV são bem conhecidos (entre eles, obesidade, dislipidemia, diabetes e sedentarismo). No entanto, a sua base molecular é complexa e está ligada a uma ampla gama de vias biológicas, incluindo o metabolismo de lipídios e glicose, inflamação, reparo vascular e angiogênese.

A etiologia principal das DCV é a aterosclerose, um complexo processo inflamatório crônico da parede arterial que envolve o recrutamento e ativação de células na lesão intimal. Essa ativação de células endoteliais por citocinas inflamatórias e lipoproteínas oxidadas, seguida pelo aumento da adesão de monócitos circulantes no sangue ao endotélio e a migração de células musculares lisas vasculares para a camada neo-intima em desenvolvimento, leva ao desenvolvimento da placa aterosclerótica, obstruindo progressivamente o lúmen vascular e reduzindo o fluxo sanguíneo.³ Adicionalmente, na aterosclerose ocorre a disfunção endotelial, caracterizada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) na parede dos vasos sanguíneos.⁴

A disfunção endotelial é um marcador de risco cardiovascular e está presente nas DCV, como hipertensão arterial, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca crônica.⁵ Diversos fatores têm sido associados com a modulação do fluxo sanguíneo endotélio dependente, tais como a biodisponibilidade de L-arginina, de tetraidrobiopterina (BH4), índices de LDL-colesterol e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outros.⁴

Embora a proteína fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) esteja diretamente relacionada com a saúde dos neurônios,⁶ estudos experimentais translacionais e clínicos vêm demonstrando sua forte relação com o sistema vascular. De fato, inicialmente as neurotrofinas tiveram suas ações identificadas basicamente no desenvolvimento e amadurecimento do sistema nervoso. No entanto, desde o final dos anos 1990, surgiram fortes evidências

na literatura que as neurotrofinas estão implicadas em importantes funções cardiovasculares.⁷ Mais recentemente, um importante estudo demonstrou a relação do BDNF circulante com o sistema vascular, especificamente com a angiogênese, por meio da regulação por espécies reativas de oxigênio (ROS).⁸ Portanto, além da função no sistema nervoso, evidências acumuladas sugerem que o BDNF também é importante para o sistema cardiovascular.

Devido à relação do BDNF com a angiogênese, com o aumento da vasodilatação e perfusão tecidual, ele é mais um elo importante entre estilo de vida e saúde vascular, com repercussões na estrutura cerebral e função cognitiva em adultos idosos.⁹ Um estilo de vida que inclua engajamento cognitivo, prática regular de exercício físico e dieta saudável é estratégia chave para manter a saúde cerebral durante o envelhecimento.⁹

Nesse contexto, vários estudos demonstraram que o exercício é um dos principais fatores no aumento dos níveis séricos de BDNF¹⁰⁻¹² e que o aumento dos níveis do BDNF é o elemento chave que liga o exercício aos benefícios cognitivos.¹³ Entretanto, as variações na concentração de BDNF circulante, inclusive seu aumento em resposta ao treinamento físico,¹² podem ser explicadas por uma variante genética do BDNF, um polimorfismo funcional de nucleotídeo único (SNP), responsável pela substituição do aminoácido Valina por uma Metionina na posição 66 do códon. O polimorfismo Val66Met, condição que ocorre em 20-30% da população caucasiana,¹⁴⁻¹⁶ prejudica a secreção regulada e o tráfego intracelular de BDNF.^{14,17} Estas novas descobertas têm aberto um novo campo de investigação em medicina cardiovascular e terapêutica.

Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)

O BDNF é a neurotrofina mais expressa no sistema nervoso central, encontrada em altas concentrações no hipocampo e córtex cerebral. É molécula-chave envolvida na manutenção da plasticidade sináptica e na sinaptogênese do hipocampo, local de aquisição e consolidação da memória.^{18,19} A produção e secreção alteradas de BDNF foram demonstradas em várias doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.²⁰⁻²² Em indivíduos cognitivamente normais, a concentração de BDNF no líquido cefalorraquidiano diminui ao longo da vida na ausência de demência, sendo que a menor concentração de BDNF no líquido cefalorraquidiano foi associada fortemente com memória prejudicada e menor função executiva.²³ Conhecimentos atuais apontam para o fato de que a cognição anormal está associada à diminuição de BDNF no hipocampo, sendo esse um fator determinante do prejuízo de fatores como aprendizagem, depressão, humor, transtornos de ansiedade e esquizofrenia.²⁴

Enquanto o BDNF promove sobrevivência neuronal e realça a plasticidade sináptica pela ativação de seu receptor tirosina-quinase B (TrkB), seu predecessor pró-BDNF atua de maneira antagonista, resultando em apoptose celular ao interagir com o receptor p75 das neurotrofinas (p75NTR). Essa importante função demonstra que ambos estão envolvidos em diferentes funções fisiológicas.^{25,26}

O BDNF é produzido pré-sinápticamente nos corpos celulares dos neurônios sensoriais projetados no corno dorsal, enquanto que no hipocampo é produzido predominantemente pelos dendritos pós-sinápticos.^{22,27,28} Perifericamente, o BDNF sérico é encontrado nas plaquetas do plasma sanguíneo e é formado pelas células do endotélio vascular e pelas células sanguíneas mononucleadas periféricas.^{29,30} Seu potencial terapêutico é caracterizado por sua capacidade de atravessar livremente a barreira hemato-encefálica em ambas as direções, via alta capacidade de saturação do sistema transportador.^{22,30,31} No sistema nervoso periférico, o BDNF ainda apresenta um papel adicional, atuando na regeneração axonal. Vale ressaltar que o gene BDNF e seu receptor TrkB são expressos não só no encéfalo, mas também em outros locais do organismo, tais como coração, pulmões e tecido endotelial,^{26,32,33} demonstrando sua funcionalidade em outros órgãos e tecidos do organismo.

O gene BDNF está localizado no braço curto (p) do cromossomo 11 (11p13) e compreende 11 exons e 9 promotores funcionais.³⁴

Um polimorfismo funcional de ocorrência natural no gene do BDNF humano no nucleotídeo 196 (G/A) codifica uma substituição de aminoácido valina pela metionina na posição 66 (Val66Met ou Met66Met). Este polimorfismo resulta em menor produção e menores quantidades circulantes de BDNF¹⁴ e tem sido associado a maior suscetibilidade de distúrbios neurodegenerativos. Funcionalmente, os polimorfismos Met66Met e Val66Met causam prejuízos no tráfego intracelular e na secreção regulada em neurônios.^{14,17}

De fato, a herança desse polimorfismo tem sido associada com pior desempenho cognitivo em idosos saudáveis³⁵ e prejudica a memória de indivíduos.¹⁴ Além disso, o polimorfismo Val66Met leva a um volume hipocampal 4 a 11% menor, observado por ressonância magnética em adultos saudáveis.²³

BDNF e Função Cardiovascular

A ligação entre as doenças cardíacas e deterioração cognitiva tem sido reportada na literatura.^{36,37} Alguns autores acreditam que o mecanismo da “demência cardiogênica” envolva a hipoperfusão cerebral crônica devido à redução no débito cardíaco por várias doenças cardiovasculares.^{38,39} Embora a associação entre distúrbios cognitivos e fatores de risco cardiovascular seja complexa e possivelmente mediada por diferentes mecanismos, a presença de alterações microvasculares cerebrais, clinicamente manifestas ou silenciosas, estão envolvidas. Adicionalmente, recente estudo²⁴ forneceu novos insights sobre o potencial mecanismo molecular pelo qual a doença cardíaca induz a disfunção cerebral. Esses autores, estudando um modelo de camundongo transgênico que tem superexpressão cardíaca específica de microRNA-1-2 (miR-1-2), observaram que a superexpressão cardíaca do miR-1 também induziu a anormalidades comportamentais que estão associadas à regulação negativa da expressão do BDNF no hipocampo. A compreensão mais ampla da forma pelo qual as doenças cardíacas afetam a função cognitiva pode levar a novas estratégias terapêuticas.

A importância dos níveis circulantes do BDNF na proteção cardiovascular ficou evidente no estudo prospectivo de coorte do *Framingham Heart Study* (FHS).⁴⁰ Para avaliar uma relação potencialmente causal entre os níveis de BDNF e DCV, foi realizada uma análise de randomização mendeliana usando as metas do exemplo CARDIoGRAM (Gene de Doença da Artéria Coronária Genômica-Replicação Ampla e Meta-Análise). Nesse estudo, realizado com uma grande amostra de base comunitária, os investigadores observaram que níveis mais elevados de BDNF estão associados a menor risco de eventos cardiovasculares e morte, independente dos fatores de risco padrão, incluindo marcadores de inflamação de baixo grau, índice de massa corporal (IMC), atividade física e depressão.⁴⁰

De fato, um papel importante do BDNF no sistema cardiovascular é a promoção da angiogênese vascular e aumento na densidade capilar.⁴¹ Estudos revelaram que o BDNF atua nas células endoteliais promovendo a neovascularização em resposta a estímulos hipóxicos por meio da via de Akt.⁴²⁻⁴⁴

A primeira evidência do envolvimento do BDNF no processo de angiogênese veio do estudo de Donovan et al.,⁴⁵ sobre o desenvolvimento do miocárdio embrionário, no qual foi evidenciado que a superexpressão do BDNF está associada a um aumento da densidade capilar. Recentemente, um elegante estudo experimental demonstrou, pela primeira vez, que o BDNF promove a formação de tubos angiogênicos por meio da geração de ROS derivados da NADPH oxidase (NOX) pela transdução de sinal do receptor TrkB, provavelmente via ativação de Akt, resultando na migração de células endoteliais.⁸ O estudo sugere que: $\text{TrkB} \Rightarrow \text{NADPH oxidase 2 (Nox2)} \Rightarrow \text{ROS} \Rightarrow \text{Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt}$.⁸

De fato, o BDNF tem sido consistentemente implicado na angiogênese e na manutenção da integridade vascular. Especificamente no endotélio, além da ligação do BDNF com seu receptor de alta afinidade TrkB^{25,46} há, também, a expressão do receptor p75, cuja ligação com o pró-BDNF tem sido relacionada com apoptose de músculos lisos vasculares.^{47,48} Considerando a localização conjugada do BDNF-TrkB e pró-BDNF-p75 no endotélio e devido à atuação fisiológica antagonista existente entre o BDNF e pró-BDNF, é importante se levar em conta o equilíbrio entre plasticidade/sobrevivência e apoptose sobre o fluxo sanguíneo periférico através da razão BDNF/pró-BDNF.

Mais recentemente, a ligação entre esse neurotrófico e a proteção cardiovascular foi evidenciada em estudo de Okada et al.,⁴⁹ realizado com camundongos knockout condicionais de BDNF, nos quais a expressão do BDNF foi sistemicamente reduzida. Nesse estudo os autores demonstraram que um mecanismo mediado pelo Sistema Nervoso Central está envolvido na regulação da função cardíaca após o infarto do miocárdio. Os insultos isquêmicos são transmitidos do coração para o Sistema Nervoso Central através de fibras nervosas aferentes cardíacas após o infarto do miocárdio, aumentando assim a expressão neuronal do BDNF. Um aumento no BDNF circulante promove a sobrevivência dos cardiomiócitos e está associado ao aumento da expressão de fatores pró-angiogênicos. Comparativamente, os animais knockout tiveram maior dano miocárdico após o infarto experimental em comparação com camundongos do tipo selvagem.⁴⁹

Neste contexto, o polimorfismo Val66Met pode afetar as concentrações séricas de BDNF e, consequentemente, influenciar a atividade dos tecidos que contenham os receptores TrkB, sejam eles neurônios ou mesmo tecidos periféricos, como as células endoteliais vasculares.

BDNF e Efeitos Cognitivos do Exercício

Há muitas evidências de que o exercício físico, principalmente o aeróbio, tem efeito benéfico em domínios cognitivos, particularmente nas funções executivas e de memória e reduz a atrofia hipocampal no final da idade adulta, e que o BDNF está fortemente envolvido.^{11,50-57}

Estudos epidemiológicos e de intervenção reforçam a ideia de usar a atividade física como uma estratégia para aumentar a neuroplasticidade em condições patológicas.⁵⁸ Vários estudos têm demonstrado que o exercício físico não apenas causa mudanças estruturais no cérebro, mas também protege contra o declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento.^{57,59}

O exercício físico ativa cascatas moleculares e celulares que promovem a plasticidade neuronal e a neurogênese, induzindo a expressão do gene que codifica o BDNF.^{10,60} As concentrações periféricas de BDNF aumentam tanto no exercício aeróbico agudo como no crônico, sendo que a magnitude desse aumento parece ser dependente da intensidade do exercício.⁶¹

Adicionalmente, maiores benefícios cognitivos são obtidos quanto maior for a duração do programa e da sessão de exercícios e quanto mais idosos forem os indivíduos, sendo que as mulheres apresentam maiores benefícios que os homens.⁵⁶ A diferença entre os gêneros no BDNF do líquido cefalorraquidiano a favor das mulheres pode ser devido a efeitos hormonais,²³ já que os receptores estrogênicos se localizam nas células que expressam o BDNF e seu receptor TrkB, sendo que o estrogênio regula a expressão de BDNF.⁶²

Interessantemente, esse benefício do exercício ocorre mesmo em homens adultos jovens. Isso foi evidenciado num estudo de coorte com homens jovens suecos alistados no serviço militar aos 18 anos ($n=1.221.727$),⁵⁰ no qual foi encontrada significativa associação positiva entre a aptidão cardiovascular e desempenho cognitivo após o ajuste para fatores de confusão relevantes.

Em grande parte, os benefícios do exercício sobre a produção do BDNF e a plasticidade neuronal estão relacionados ao aumento da vascularização cerebral e muscular. De fato, em uma recente revisão⁶³ os autores evidenciaram que os benefícios cognitivos decorrentes da boa aptidão cardiovascular estão relacionados ao aumento da circulação cerebral e à angiogênese. Essa importante adaptação permite o aumento do fluxo e a regulação positiva das neurotrofinas no nicho neurogênico do hipocampo, fenômeno que ocorre mesmo após as sessões agudas de exercícios.⁶³

Especificamente, estudos sobre o efeito do exercício agudo e crônico sobre a concentração sérica de BDNF ainda trazem resultados controversos. Por exemplo, em estudo comparando os efeitos crônicos e agudos do exercício físico sobre a concentração sérica de BDNF, ficou demonstrado que uma única sessão de exercício foi capaz induzir aumento transitório

nos níveis de BDNF, porém os mesmos resultados não foram alcançados em um período maior de treinamento.⁶⁴ Em contrapartida, em outro estudo onde a amostra foi submetida a 6 meses de treinamento, foi encontrada tendência de aumento na concentração sérica de BDNF, além de melhora na função cognitiva.⁶⁵ Resultado semelhante foi encontrado em um estudo longitudinal com idosos, que apresentou como resultado aumento no volume de partes do hipocampo e, de acordo com os autores, esse fato está relacionado com o aumento nos níveis de BDNF.⁵¹

Esses resultados aparentemente controversos podem ser dependentes do curso temporal dos benefícios do exercício especificamente nos níveis plasmáticos de BDNF após exercício, isto é, se logo após uma única sessão de exercício agudo, se após uma sessão após um programa de exercício regular (mostrando alterações na liberação de BDNF depois de repetidas sessões de exercício) ou alterações nos níveis de BDNF no repouso após um programa de exercícios regulares.⁶⁶ De fato, isso foi evidenciado na recente meta-análise sobre os efeitos do exercício no BDNF sérico,⁶⁶ que concluiu que o exercício regular intensificou o efeito de uma sessão de exercício nos níveis de BDNF (g de Hedges=0,59; $P=0,02$). Porém, os resultados indicaram um menor efeito do exercício regular nos níveis de BDNF em repouso (g de Hedges=0,27; $P=0,005$). Existem evidências confiáveis de estudos em humanos indicando que cada episódio de exercício resulta em uma dose-resposta de BDNF e que a magnitude dessa resposta pode ser aumentada ao longo do tempo através de exercícios regulares.⁶⁶

Há grande corpo de evidências que demonstra que o exercício atua em diversas e poderosas vias neuroprotetoras, que podem convergir para promover a saúde cerebral continuada até a velhice. Esses benefícios ocorrem seja em resposta a atividades agudas, seja na prática regular, e ocorre tanto em resposta aos exercícios de alta intensidade como em exercícios aeróbios de intensidade moderada, aumentando os níveis de fatores neurotróficos circulantes e a neurotransmissão, exercendo efeitos benéficos sobre o humor e funções cognitivas em indivíduos de todas as idades.

BDNF e Efeitos Cardiovasculares do Exercício

No sistema cardiovascular o BDNF pode estar envolvido, pelo menos em parte, nos benefícios endoteliais vasculares. Além disso, estudo recente evidenciou que homens idosos ativos apresentam níveis plasmáticos de BDNF significativamente mais altos quando comparados aos seus pares inativos. Nesse estudo o BDNF se correlacionou com o $VO_2\text{máx}$ ($R=0,765$; $p<0,001$). Adicionalmente, houve correlação inversa entre o BDNF e o índice aterogênico (TC/HDL), hsCRP e oxLDL. Esses achados demonstram que um alto nível de aptidão cardiorrespiratória está associado a um nível mais alto de BDNF circulante, que por sua vez está relacionado à menor risco cardiovascular.⁶⁷

É possível que os polimorfismos possam influenciar os efeitos benéficos do exercício. Recentemente, observamos

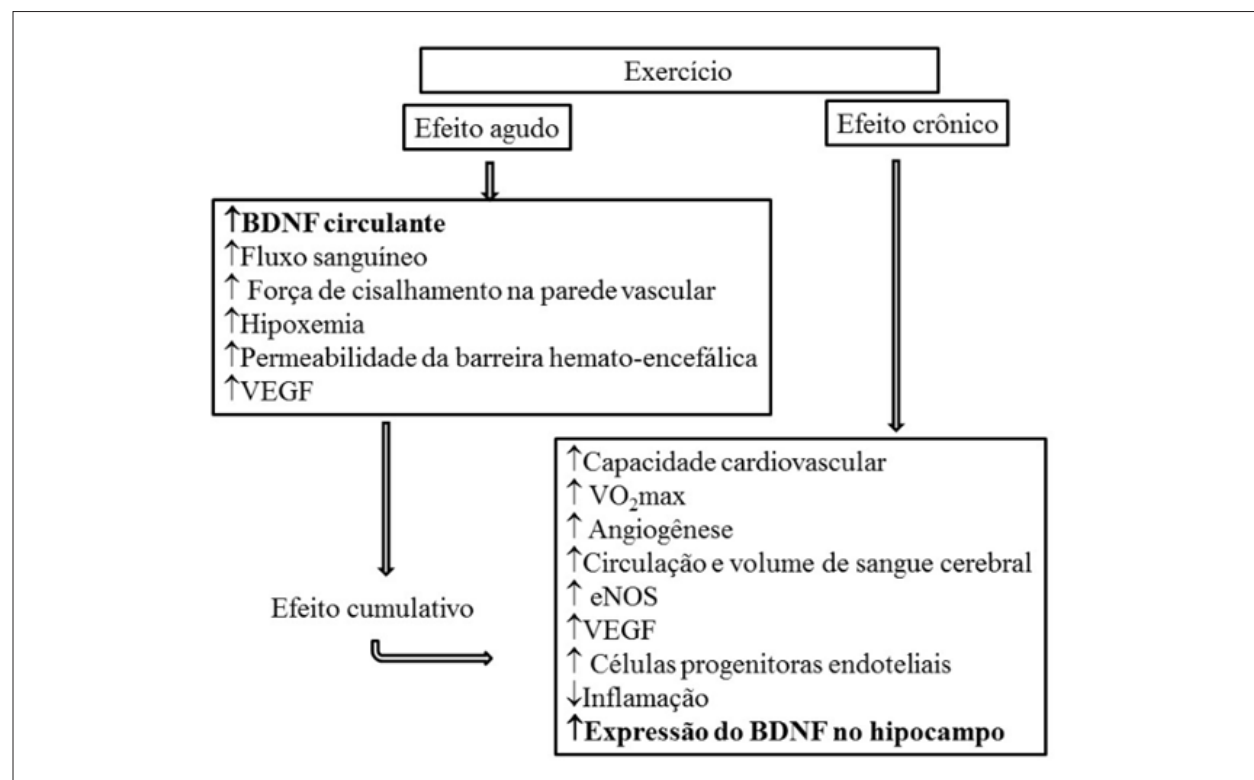


Figura 1 – Efeito agudo e crônico do exercício físico sobre os aspectos cardiovasculares relacionados com o BDNF (Adaptado de Stimpson et al, 2018).

que a reatividade vascular periférica e as respostas séricas de BDNF ao treinamento físico estão prejudicadas pelo polimorfismo Val66Met do BDNF, responsividade esta que está associada às concentrações séricas de BDNF em indivíduos saudáveis.¹²

Considerando todo o exposto, a importância do exercício físico em promover a saúde do cérebro e cardiovascular está ganhando reconhecimento, seja na condição fisiológica do envelhecimento cerebral, seja em indivíduos afetados pelos estágios iniciais da neurodegeneração. De fato, os vários estudos em animais e em humanos sugerem que a atividade física pode reduzir o risco de declínio cognitivo e, portanto, um estilo de vida ativo pode ser considerado uma estratégia preventiva da deterioração da saúde cerebral, assim como ocorre com a disfunção cardiovascular.

Sem dúvida, com o aumento da longevidade, abordagens preventivas de longo-prazo, com ênfase na promoção de hábitos positivos de saúde que atrasem a progressão e o declínio cognitivo, são cada vez mais importantes. Vale lembrar que além de modular o ambiente interno do cérebro, a prática regular de exercício físico atua diretamente sobre o sistema cardiovascular, imunológico e metabólico, tendo um papel essencial em um estilo de vida saudável.

Agradecimentos

ICT tem apoio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq nº 302809/2018-0) e FXC teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2015/03274-0 e 2016/16831-7) e da Coordenação de Aconselhamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES).

Contribuições dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Trombetta IC, Lemos Jr. JR; Redação do manuscrito: Trombetta IC, DeMoura JR, Alves CR, Carbonari-Brito R, Cepeda FX, Lemos Jr. JR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Trombetta IC, Lemos Jr. JR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
2. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.
3. Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev*. 2009;89(1): 279-308.
4. Da Luz PL, Favarato D. A disfunção endotelial como índice prognóstico e alvo terapêutico. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio e doenças cardiovasculares*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2003. p. 203-20.
5. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
6. Hempstead BL. Dissecting the diverse actions of pro- and mature neurotrophins. *Curr Alzheimer Res*. 2006;3(1):19-24.
7. Ieda M, Kanazawa H, Ieda Y, Kimura K, Matsumura K, Tomita Y, et al. Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues neuropathy in diabetic hearts. *Circulation*. 2006;114(22):2351-63.
8. Usui T, Naruo A, Okada M, Hayabe Y, Yamawaki H. Brain-derived neurotrophic factor promotes angiogenic tube formation through generation of oxidative stress in human vascular endothelial cells. *Acta Physiol*. 2014;211(2):385-94.
9. Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. *Neural Plast*. 2017;2017:3589271.
10. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002;25(6):295-301.
11. Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):728-34.
12. Lemos JR Jr, Alves CR, de Souza SB, Marsiglia JD, Silva MS, Pereira AC, et al. Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. *Physiol Genomics*. 2016;48(2):116-2
13. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R372-7.
14. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic differences of the BDNF 196 G/A (Val66Met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*. 2004;126B(1):122-3.
16. Pivac N, Kim B, Nedić G, Joo YH, Kozarić-Kovačić D, Hong JP, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in croatian and korean healthy participants. *Genomics*. 2009;50(1):43-8.
17. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004;24(18):4401-11.

Artigo de Revisão

18. Tang SW, Chu E, Hui T, Helme D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2008;431(1):62-5.
19. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 2012;18(1):82-97.
20. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000;166(1):127-35.
21. Michalski B, Fahnstock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;111(1/2):148-54.
22. Zhao WQ, Cheng H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*. 2005;490(1-3):71-81.
23. Li G, Peskind ER, Millard SP, Chi P, Sokal I, Yu CE, et al. Cerebrospinal fluid concentration of brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in non-demented subjects. *PLoS One*. 2009;4(5):e5424.
24. Ma JC, Duan MJ, Sun LL, Yan ML, Liu T, Wang Q, et al. Cardiac overexpression of microRNA-1 induces impairment of cognition in mice. *Neuroscience*. 2015;299:66-78.
25. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev*. 2004;45(2):104-14.
26. Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):533-41.
27. Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H. Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(14):5454-8.
28. Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(3):116-21.
29. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol*. 1995;147(2):309-24.
30. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115-23.
31. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998;37(12):1553-61.
32. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi JI, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):728-34.
33. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett*. 2000;470(2):113-7.
34. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, Gupta V. BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis*. 2018; 9(3):523-536.
35. Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, et al. Brain derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav*. 2008;7(4):411-7.
36. de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Busatto GF. Vascular diseases and old age mental disorders: an update of neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(6):491-7.
37. Alagiakrishnan K, Mah D, Dyck JR, Senthilselvan A, Ezekowitz J. Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnose mild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria. *Int J Cardiol*. 2017;228:558-62.
38. Jefferson AL. Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):813-21.
39. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516.
40. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001544.
41. Deindl E. Mechanistic insights into the functional role of vascular endothelial growth factor and its signalling partner brain-derived neurotrophic factor in angiogenic tube formation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;211(2):268-70.
42. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dineno FA, Monahan KD, Tanaka H, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102(12):1351-7.
43. Kim H, Li Q, Hempstead BL, Madri JA. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(32):33538-46.
44. Nakamura K, Martin KC, Jackson JK, Beppu K, Woo CW, Thiele CJ. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1alpha in neuroblastoma cells. *Cancer Res*. 2006;66(8):4249-55.
45. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibanez CF, Rafii S, Hempstead BL. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127(21):4531-40.
46. Lin CY, Hung SY, Chen HT, Tsou HK, Fong YC, Wang SW, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochem Pharmacol*. 2014;91(4):522-33.
47. Wang S, Bray P, McCaffrey T, March K, Hempstead BL, Kraemer R. p75NTR mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1247-58.
48. Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*. 2005;25(22):5455-63.
49. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1902-9.
50. Aberg MA, Pedersen NL, Toren K, Svartengren M, Backstrand B, Johnsson T, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(49):20906-11.
51. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
52. Chang YK, Labban JD, Gapin JJ, & Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res*. 2012;1453(250):87-101.
53. Babaei P, Azali AK, Soltani TB, & Damirchi A. Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum brain derived neurotrophic factor and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *J Sports Med. Phys. Fitness*. 2013;53(4):437-43.
54. Best, JR Nagamatsu LS, & Liu-Ambrose T. Improvements to executive function during exercise training predict maintenance of physical activity over the following year. *Front. Hum. Neurosci*. 2014;8:353.
55. Dupuy O, Gauthier CJ, Fraser SA, Desjardins-Crèpeau L, Desjardins M, Mekary S, et al. Higher levels of cardiovascular fitness are associated with

- better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:66.
56. Kramer AF, Colcombe S. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study-revisited. *Perspect Psychol Sci.* 2018;13(2):213-7.
57. Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum. Brain Mapp.* 2013;34(11), 2972–2985. doi: 10.1002/hbm.22119
58. Gregory SM, Parker B, Thompson PD. Physical activity, cognitive function, and brain health: what is the role of exercise training in the prevention of dementia?. *Brain Sci.* 2012;2(4):684–708. Published 2012 Nov 29. doi:10.3390/brainsci2040684
59. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. *Brain.* 2016;139(Pt 3):662–673. doi:10.1093/brain/aww407
60. Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996;726(1-2):49–56.
61. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(1):1-10.
62. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(4):404–14.
63. Stimpson NJ, Davison G, Javadi AH. Joggin' the noggin: towards a physiological understanding of exercise-induced cognitive benefits. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;88:177-86.
64. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 2011;104(5):934-41.
65. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging.* 2011;32(7):1304-19.
66. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res.* 2015;60:56–64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003
67. Zembron-Lacny A, Dziubek W, Rynkiewicz M, Morawin B, Woźniowski M. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is related to cardiovascular risk factors in active and inactive elderly men. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7): e5253.

