

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Marcos Borges Junior

**EFEITO DE UMA SESSÃO DE TREINO DE FORÇA NA MUSCULAÇÃO EM
DIFERENTES INTENSIDADES NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DO FATOR
NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO**

Belo Horizonte

2023

Marcos Borges Junior

**EFEITO DE UMA SESSÃO DE TREINO DE FORÇA NA MUSCULAÇÃO EM
DIFERENTES INTENSIDADES NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DO FATOR
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientadora: Prof^a Dra. Aline Silva de Miranda (UFMG)
Coorientador: Prof. Dr. Albená Nunes da Silva (UFOP)

Belo Horizonte

2023

- 043 Borges Junior, Marcos.
 Efeito de uma sessão de treino de força na musculação em diferentes intensidades nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro [manuscrito] / Marcos Borges Junior. – 2023.
 101 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientadora: Profª Dra. Aline Silva de Miranda. Coorientador: Prof. Dr. Albená Nunes da Silva.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
1. Neurociências. 2. Exercício Físico. 3. Treinamento de Resistência. 4. Memória. 5. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. I. Miranda, Aline Silva de. II. Silva, Albená Nunes da. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

Efeito de uma sessão de treino de força na musculação em diferentes intensidades nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro

MARCOS BORGES JUNIOR

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLINICAS.

Aprovada em 11 de dezembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Albená Nunes da Silva
UFOP

Prof. Kelerson Mauro de Castro Pinto
UFOP

Prof. Thiago Teixeira Mendes
UFBA

Profa. Danusa Dias Soares
UFMG

Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira
UFMG

Profa. Aline Silva de Miranda - Orientadora
UFMG

Belo Horizonte, 11 de dezembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Teixeira Mendes, Usuário Externo**, em 11/12/2023, às 18:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Silva de Miranda, Servidor(a)**, em 12/12/2023, às 18:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Albená Nunes da Silva, Usuário Externo**, em 13/12/2023, às 09:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 20/12/2023, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kelson Mauro de Castro Pinto, Usuário Externo**, em 21/12/2023, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Danusa Dias Soares, Professora do Magistério Superior**, em 22/12/2023, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2879701** e o código CRC **7C6509B8**.

Aos meus amados pais, cuja orientação e apoio foram o alicerce da minha jornada. Este trabalho é dedicado a vocês com profunda gratidão e amor.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de dedicar um profundo agradecimento à minha querida esposa, Vanessa, e aos meus adoráveis filhos, Mateus, Rodrigo e Alice. O constante apoio, o amor inabalável e a compreensão durante os desafios desta jornada acadêmica foram minha fonte de força e inspiração. Cada conquista alcançada é um reflexo da crença de vocês em mim. Este trabalho é um tributo ao amor e à dedicação que vocês continuamente demonstram.

Aos meus amigos excepcionais Robson, Gabi e Larissa. O apoio constante, encorajamento incansável e presença calorosa ao longo desta jornada foram pilares fundamentais que me sustentaram nos momentos desafiadores. Suas palavras motivadoras e a amizade verdadeira iluminaram meu caminho e tornaram esta conquista possível. Nada disso aconteceria sem a riqueza de ter amigos tão maravilhosos ao meu lado.

Expresso minha profunda gratidão aos meus orientadores, Aline e Albená, pela valiosa oportunidade, pelo ensinamento cuidadoso e pela confiança depositada em mim ao longo desta jornada. O compromisso com meu desenvolvimento acadêmico, orientação perspicaz e apoio inabalável foram fundamentais para meu crescimento e aprendizado. Este trabalho é um testemunho da valiosa contribuição de vocês para minha formação e para o avanço do meu conhecimento.

Aos meus alunos, na pessoa da dedicada Valéria, cujas contribuições valiosas e entusiasmo contínuo foram fundamentais para o meu crescimento profissional. Suas perspectivas únicas, questionamentos instigantes e dedicação incansável moldaram minha jornada como educador. Este trabalho é uma homenagem ao impacto duradouro que cada um de vocês teve em minha carreira.

Meu sincero reconhecimento a todos os voluntários do projeto, foram fundamentais para o êxito desta pesquisa. A generosidade e comprometimento incansável demonstram o verdadeiro espírito de colaboração e apoio mútuo na comunidade acadêmica.

A Gabi Nagata, a Lucélia, a Maira e a Heliana por disponibilizarem seu tempo e compartilharem seu conhecimento contribuindo para coleta de dados e análise dos resultados.

Ao LABIEX pela acolhida na construção e na consolidação deste projeto de pesquisa. Ao LIIM, na pessoa da professora Dra. Ana Cristina Simões, por abrir as portas do seu laboratório para nossa pesquisa.

Ao Cássio, proprietário da academia Espaço Fitness, por sua generosidade ao ceder toda sua infraestrutura para realização do protocolo de exercício.

"Não há fatos eternos, como não há verdades absolutas." - Friedrich Nietzsche

RESUMO

O treinamento de força é uma modalidade de exercício físico amplamente recomendada para proporcionar um envelhecimento saudável. Além disto, a musculação se apresenta como uma estratégia acessível para que o treinamento de força seja realizado com segurança e eficiência. Adicionalmente, evidências consistentes indicam que o exercício físico, de alguma maneira, melhora a memória. Esses efeitos benéficos do exercício físico, em especial o aeróbio, têm sido associados, entre outros mecanismos, com o aumento dos níveis centrais e circulantes do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Entretanto, permanece pouco elucidado se a intensidade do treinamento de força na musculação é capaz de modular os níveis plasmáticos de BDNF e como consequência, ajudar a explicar os benefícios induzidos pelo treinamento de força na musculação. Nesse contexto, o objetivo geral deste estudo foi investigar o efeito de uma sessão de treino de força na musculação em diferentes intensidades (60% e 80% de 1 repetição máxima) nas concentrações plasmáticas de BDNF. Participaram deste estudo, 14 homens (41 ± 5.8 anos, 174 ± 5.9 cm, 85 ± 11 kg) fisicamente ativos que contemplaram os critérios de inclusão. O protocolo de musculação foi composto por três exercícios nos seguintes aparelhos: Supino reto, Leg press 45° e Pulley anterior fechado. Foram realizadas 4 (quatro) séries de repetições máximas a sessenta (60%) e a oitenta (80%) por cento de uma repetição máxima (1 RM), com intervalos de cento e vinte ($120''$) segundos entre séries e cadência de um ($1''$) segundo de fase concêntrica e dois ($2''$) segundos de fase excêntrica. O intervalo entre exercícios foi de cento e vinte ($120''$) segundos. Cada voluntário realizou os dois (2) protocolos, sendo que a ordem de realização foi sorteada, portanto, aleatória entre os voluntários. O intervalo entre a realização do protocolo de 60% de 1RM e do protocolo de 80% de 1RM foi de sete dias. A punção venosa foi realizada na fossa cubital, nos momentos antes, imediatamente após e uma hora após a realização do protocolo de exercício. A concentração de BDNF foi mensurada pelo método ELISA. As análises dos resultados mostraram que a sessão de treino de força a 60% de 1RM foi capaz elevar as concentrações de lactato (de 1.2 para 16 mmol/L), da frequência cardíaca (FC) (de 75 para 124 bpm) e da percepção subjetiva de esforço (PSE) (de 0 para 9), entretanto não alterou as concentrações plasmáticas de BDNF. Já a sessão de treino a 80% de 1RM induziu aumento nas concentrações de lactato (de 1.3 para 14 mmol/L), da FC (de 79 para 126 bpm) e da PSE (de 0 para 9,5). Além disto, a sessão de treino a 80% de 1 RM também alterou as concentrações de BDNF (de 461 para 1730 pg/ml), uma hora após o final da sessão. Desta forma, o presente estudo demonstrou que embora as duas intensidades tenham causado alterações fisiológicas típicas do treinamento de força, como o aumento das concentrações de lactato, somente a intensidade a 80% de 1RM aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de BDNF após uma hora do final da sessão de treinamento de força. Esse achado pode trazer novas orientações para a prescrição dos exercícios de força na musculação para promover a memória.

Palavra-chave: Exercício Físico, Memória, BDNF e Treinamento de força

ABSTRACT

Strength training is a widely recommended form of physical exercise for promoting healthy aging. Moreover, the use of dumbbells and machines represents an accessible strategy for safely and efficiently conducting strength training. Additionally, consistent evidence indicates that physical exercise, particularly aerobic exercise, improves memory in some way. These beneficial effects of physical exercise, especially aerobic exercise, have been associated, among other mechanisms, with increased central and circulating levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). However, it remains unclear whether the intensity of strength training in weightlifting can modulate plasma levels of BDNF and, consequently, help explain the benefits induced by strength training in weightlifting. In this context, the overall objective of this study was to investigate the effect of a strength training session in weightlifting at different intensities (60% and 80% of 1 repetition maximum) on plasma concentrations of BDNF. Fourteen physically active men (41 ± 5.8 years, 174 ± 5.9 cm, 85 ± 11 kg) meeting the inclusion criteria participated in this study. The weightlifting protocol consisted of three exercises on the following machines: Bench press, Leg press 45° , and Lat pull-down. Four sets of maximal repetitions were performed at sixty (60%) and eighty (80%) percent of one repetition maximum (1 RM), with intervals of one hundred and twenty (120") seconds between sets and a cadence of one (1") second for the concentric phase and two (2") seconds for the eccentric phase. The interval between exercises was one hundred and twenty (120") seconds. Each volunteer performed both (2) protocols, with the order of execution randomized among the volunteers. The interval between the execution of the 60% 1RM protocol and the 80% 1RM protocol was seven days. Venous puncture was performed in the cubital fossa moments before, immediately after, and one hour after the exercise protocol. The concentration of BDNF was measured using the ELISA method. The results analysis showed that the strength training session at 60% of 1RM was able to increase lactate concentrations (from 1.2 to 16 mmol/L), heart rate (HR) (from 75 to 124 bpm), and rating of perceived exertion (RPE) (from 0 to 9); however, it did not alter plasma concentrations of BDNF. On the other hand, the strength training session at 80% of 1RM induced an increase in lactate concentrations (from 1.3 to 14 mmol/L), HR (from 79 to 126 bpm), and RPE (from 0 to 9.5). Furthermore, the strength training session at 80% of 1RM also altered BDNF concentrations (from 461 to 1730 pg/ml) one hour after the end of the training session. Thus, this study demonstrated that although both intensities caused physiological changes typical of strength training, such as an increase in lactate concentrations, only the 80% 1RM intensity significantly increased plasma concentrations of BDNF one hour after the end of the strength training session. This finding may provide new guidance for prescribing strength exercises in weightlifting to promote memory.

Keywords: Physical Exercise, Memory, BDNF, and Strength Training

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O hipocampo e seu circuito trissináptico	18
Figura 2 - Representação visual das vias de LTP precoce e tardia no neurônio excitatório pré-sináptico.	20
Figura 3 - Representação visual das vias de LTP precoce e tardia no neurônio pós-sináptico.	21
Figura 4 - Comunicação entre moléculas produzidas e liberadas pelo tecido muscular e outros sistemas, órgãos e tecidos.	26
Figura 5 - O efeito sistêmico do exercício físico na liberação de exercinas.	27
Figura 6 -Esquema do desenho experimental.	33
Figura 7 - Comparação dos valores pré e pós da frequência cardíaca para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's).....	39
Figura 8 - Comparação dos valores pré e pós da concentração de lactato para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,0001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's).....	39
Figura 9 - Comparação dos valores pré e pós da Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,0001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's).....	40
Figura 10 - Comparação do número máximo de repetições da primeira série com a quarta série. a) Intensidade 60% 1RM Supino; b) Intensidade 80% 1RM Supino; c) Intensidade 60% 1RM Leg Press; d) Intensidade 80% 1RM Leg Press; e) Intensidade 60% 1RM Pulley; f) Intensidade 80% 1RM Pulley. Valores representados por média \pm DP, **** $p < 0,0001$. (one-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)	41
Figura 11 - comparação do número máximo de repetições entre as intensidades. a) Diferença significativa em todas as séries no Supino; b) Diferença significativa em todas as séries no Leg Press; c) Diferença significativa em todas as séries no Pulley. Valores representados por média \pm DP, **** $p < 0,0001$; ** $p < 0,006$; * $p < 0,03$. (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's).....	42
Figura 12 - Comparação dos níveis plasmáticos pré, pós e 1h de BDNF para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. (* $p < 0,01$, two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's).....	43
Figura 13 - Correlação da massa magra total com os níveis plasmáticos de BDNF.44	

Figura 14 - Correlação da concentração de lactato com os níveis plasmáticos de BDNF.....45

Figura 15 - Correlação do valor total de 1RM com os níveis plasmáticos de BDNF. 46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1RM	Teste de 1 repetição máxima
AMPA	alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
AMPC	monofosfato de adenosina cíclico
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
CA1	cornu de Amon 1
CA2	cornu de Amon 2
Ca ²⁺	íon calcio
CA3	cornu de Amon 3
CamKII	calmodulina
CE	córtex entorrinal
CREB	fator de transcrição
DA	doença de Alzheimer
DXA	absorimetria de raios-x de dupla energia
EF	exercício físico
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
ERK	quinase regulada por sinal extracelular
GD	giro denteado
IP3	inositol 1,2,4 trisfosfato
kDa	kilodalton
LTP	potenciação de longo prazo
mBDNF	BDNF maduro
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
Met	aminoácido metionina
Na ⁺	ion sódio
NGF	fator de crescimento do nervo
NMDA	N-metil-D-aspartato
NT	neurotrofinas
OMINI-RES	escala de percepção subjetiva de esforço
OMS	Organização Mundial da Saúde
p75NTR	receptor p75
PI3K	fosfoinosítideo 3-quinase

PLC	fosfolipase C
proBDNF	proteína precursora
Shc	proteínas Adaptadoras da Sinalização
SRQ-20	Self-Reporting Questionnaire – 20
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TFV	Teste de Fluência Verbal
TrkB	tropomiosina quinase-B
Val	aminoácido valina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)	14
2.2	Plasticidade Neural e a Memória.....	17
2.3	Exercício Físico	21
2.4	Treinamento de Força na Musculação	24
2.5	Exercinas: Biomoléculas do Exercício Físico	26
3	JUSTIFICATIVA	28
4	HIPÓTESE	30
5	OBJETIVOS	30
5.1	Objetivo Geral.....	30
5.2	Objetivo Específico	30
6	MÉTODOS	31
6.1	Cuidados Éticos	31
6.2	Desenho Experimental.....	31
6.3	CrITÉrios de Inclusão	31
6.4	CrITÉrios de Exclusão.....	31
6.5	Procedimentos	32
6.6	Instrumentos	33
6.6.1	Miniexame do estado mental (MEEM).....	33
6.6.2	Fluência verbal semântica (TFVS).....	34
6.6.3	Teste de desenho do relógio (TDR).....	34
6.6.4	Self-Reporting Questionnaire – 20 (SRQ-20).....	35
6.6.5	Teste de 1 repetição máxima (1RM)	35
6.7	Protocolo do treino de força na musculação	35
6.8	Avaliação da Composição Corporal.....	36

6.9 Coleta de Sangue.....	36
6.10 Análise Bioquímica.....	37
6.11 Análise Estatística	37
7 RESULTADOS.....	38
8 DISCUSSÃO.....	47
9 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE.....	62
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
APÊNDICE B - Questionário Sociodemográfico (Google forms).....	67
ANEXO	69
ANEXO I - Aceite da revista International Journal of Sports Medicine	69
ANEXO II - Artigo publicado na revista International Journal of Sports Medicine	71
ANEXO III - Artigo de revisão publicado Revista Neurociências.....	91
ANEXO IV - Miniexame do estado mental (MEEM).....	92
ANEXO V - Self-Reportin Questionnaire – 20 (SRQ-20).....	93

1 INTRODUÇÃO

O exercício físico (EF) é reconhecido pela comunidade científica internacional como um fator crucial que melhora significativamente parâmetros da saúde física e mental (ACSM, 2009; Grasdalsmoen *et al.*, 2020; Rody; De Amorim; De Felice, 2022). Descobertas recentes indicam que o EF estimula a liberação de moléculas, chamadas exercinas, que possibilitam a comunicação entre o músculo esquelético e outros órgãos, incluindo tecido adiposo, ossos, fígado, intestino, pâncreas, leito vascular, pele e o cérebro (Chow *et al.*, 2022; Magliulo *et al.*, 2022; Pedersen; Saltin, 2015).

Uma exercina liberada, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), é capaz de estabelecer comunicação (realizando o "crosstalk") entre o tecido muscular estriado esquelético e o cérebro. (Vints *et al.*, 2022). O BDNF, uma proteína de 14 kDa, pertence à família das neurotrofinas, o que significa que desempenha um papel essencial na estrutura e função cerebral, uma vez que está envolvido na integridade sináptica, plasticidade cerebral, diferenciação e sobrevivência neuronal (Nagahara *et al.*, 2009; Sanchez *et al.*, 2011).

O BDNF atua ligando-se ao receptor tropomiosina quinase-B (TrkB), localizado na densidade pós-sináptica da sinapse excitatória (Vints *et al.*, 2022). Os receptores TrkB medeiam diversas cascatas de sinalização envolvidas na função cerebral, incluindo a consolidação da memória (Magliulo *et al.*, 2022; Vints *et al.*, 2022). Evidências que apoiam esse mecanismo foram encontradas em experimentos com modelos de doença de Alzheimer em camundongos, que demonstraram que o aumento das concentrações de BDNF está associado a um aumento na transdução de sinal celular que restaura aprendizagem e memória, independentemente da presença da proteína beta-amiloide (Nagahara *et al.*, 2009). Em humanos, os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com doença de Alzheimer são significativamente mais baixos quando comparados aos seus pares saudáveis, o que sugere que estratégias para aumentar os níveis plasmáticos de BDNF devem ser incentivadas na população (Ng *et al.*, 2019).

O EF é considerado uma intervenção promissora para aumentar os níveis circulantes de BDNF (Dinoff *et al.*, 2017). O aumento nos níveis circulantes de BDNF durante e imediatamente após o EF pode ser parcialmente explicado pela liberação de reservas de BDNF contidas em plaquetas (Serra-Millàs, 2016; Vints *et al.*, 2022). O número de plaquetas circulantes aumenta em resposta ao EF, devido à ativação do

sistema simpático que causa constrição esplênica (redução no tamanho do baço). Isso pode ser um fator para o aumento nos níveis circulantes de BDNF (Ahmadizad; El-Sayed, 2003). Outro fator importante é o aumento do estresse de cisalhamento devido à aceleração do fluxo sanguíneo durante o EF, o que também contribui para a liberação de BDNF derivado de plaquetas (Fujimura *et al.*, 2002). A intensidade do EF parece ser relevante para a liberação de BDNF e o aumento subsequente dessa molécula na corrente sanguínea, pois intensidades mais altas de EF estão associadas a uma maior atividade esplênica e aumento do estresse de cisalhamento (Brunelli *et al.*, 2012).

O treinamento de força é uma forma amplamente recomendada de EF para promover um envelhecimento saudável (Izquierdo *et al.*, 2021). No entanto, o efeito da intensidade do treinamento de força nos níveis plasmáticos de BDNF ainda é controverso (Wang *et al.*, 2022). Estudos anteriores que investigaram a influência do treinamento de força nos níveis plasmáticos de BDNF imediatamente após protocolos de exercício não mostraram alterações significativas (Correia *et al.*, 2010; Goekint *et al.*, 2010; Lodo *et al.*, 2020; Rojas Vega *et al.*, 2010), embora outros estudos tenham observado aumentos significativos nos níveis de BDNF (Church *et al.*, 2016; Marston *et al.*, 2017; Yarrow *et al.*, 2010). Lodo *et al.* (2020) recomendaram o uso de intensidade com execução até a falha na repetição após investigar um protocolo com repetições submáximas que não causaram alterações agudas significativas nas concentrações plasmáticas de BDNF.

Dada a importância do treinamento de força para a saúde geral do indivíduo e a necessidade de garantir um estímulo adequado capaz de modular positivamente os níveis circulantes de BDNF, o principal objetivo do presente estudo foi investigar o efeito agudo de diferentes intensidades de treinamento de força nas concentrações plasmáticas do BDNF.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF do *inglês*, *brain derived neurotrophic factor*), membro de uma família de proteínas que inclui o fator de crescimento do nervo (NGF do *inglês*, *nerve growth factor*), neurotrofina 3 (NT3 do *inglês*, *neurotrophin 3*) e neurotrofina 4 (NT4 do *inglês*, *neurotrophin 4*), surgiu como um regulador chave do desenvolvimento e função do circuito neural (Nagahara *et al.*, 2009; Park; Poo, 2013; Sanchez *et al.*, 2011).

A consolidação da família de proteínas, conhecida como neurotrofinas (NT), ocorreu com a purificação e caracterização do BDNF do cérebro de porco por Thoenen e colaboradores (Barde; Edgar; Thoenen, 1982). O Dr. Hans Thoenen (1928–2012) foi pioneiro e inspirou grande parte da pesquisa sobre neurotrofinas nas últimas quatro décadas (Park; Poo, 2013).

As NT são inicialmente sintetizadas como precursoras ou pró-neurotrofinas, que são clivadas para produzir as proteínas maduras (Chao, 2003; Vints *et al.*, 2022). O gene BDNF codifica uma proteína precursora (proBDNF) de 35 kDa, que precisa ser transportada através do aparelho de Golgi para a rede trans-Golgi, local de saída da organela, onde são geradas dois tipos de vesículas secretoras: via secretora constitutiva, que transporta as vesículas para a periferia da célula e podem se fundir com a membrana plasmática para liberar seu conteúdo na ausência de quaisquer mecanismos específicos de ativação, e a via secretora regulada cuja secreção é Ca²⁺ dependente (Lessmann; Gottmann; Malcangio, 2003). O proBDNF é clivado proteoliticamente por enzimas intracelulares, como a furina, e é secretado como BDNF maduro (mBDNF) de 14 kDa, ou secretado como proBDNF e depois clivado por proteases extracelulares (Lessmann; Gottmann; Malcangio, 2003; Nagahara *et al.*, 2009).

O proBDNF não é um precursor inativo e demonstrou ter efeitos no sistema nervoso central independentes do mBDNF, pois atua em um receptor específico. Uma vez liberado, o proBDNF se liga preferencialmente ao receptor p75 (p75NTR), e o mBDNF se liga preferencialmente a receptor tirosina-quinase B (TrkB), ativando diferentes cascatas de mensageiros secundários intracelulares e afetando respostas celulares distintas (Chao, 2003).

A ligação do mBDNF com o TrkB resulta na fosforilação intracelular e na ativação de cascatas de sinalização intracelular que desencadeiam as chamadas vias de sobrevivência, inativam a sinalização apoptótica e promovem a neurogênese (Serra-Millàs, 2016; Vints *et al.*, 2022). O mBDNF está associado a várias funções neurobiológicas, como fortalecer as sinapses de forma dependente de estímulo (Kuczewski *et al.*, 2009), estimular a ramificação axonal (Kalil; Dent, 2014) e promover o crescimento dendrítico (Kellner *et al.*, 2014). Contudo, ao se ligar ao p75NTR, o ProBDNF induz à apoptose e inicia a depressão a longo prazo da transmissão sináptica, resultando na redução da complexidade e densidade das espinhas dendríticas nos neurônios do hipocampo (Serra-Millàs, 2016).

Em relação à concentração fisiológica do BDNF no cérebro, foram detectadas altas concentrações dessa proteína em áreas específicas como o hipocampo, amígdala, cerebelo e córtex cerebral de roedores, destacando-se, principalmente, nos neurônios do hipocampo (Miranda *et al.*, 2019). Nos seres humanos, as plaquetas desempenham um papel crucial como principais fontes de BDNF periférico, sendo fundamentais para armazenar o BDNF que é secretado por outros tecidos (Fujimura *et al.*, 2002). Os mRNAs de BDNF são expressos em diversos tecidos não neuronais, abrangendo o timo, coração, fígado, células do músculo liso vascular, pulmão e baço. Além disso, há produção dessa proteína em células como monócitos, linfócitos e eosinófilos (Serra-Millàs, 2016).

No sistema nervoso periférico o BDNF pode ser sintetizado por motoneurônios, células de Schwann e fibras musculares, sendo relevante no processo de expansão da unidade motora através da via de sinalização do receptor de TrkB, regulando nos neurônios a produção de proteínas necessárias para o brotamento axonal (Jones *et al.*, 2022).

A sinalização do BDNF via receptor TrkB em axônios motores foi estabelecida por Wilhelm *et al.* (2012) em um estudo no qual examinaram nervos fibulares de camundongos que foram seccionados e posteriormente reparados usando enxertos do mesmo nervo. Observaram um grupo de camundongos knockout (BDNF $-/-$) em células de Schwann e outro grupo de camundongos selvagens (BDNF $+/+$). Após duas semanas, os reparos com enxertos de camundongos knockout revelaram uma regeneração axonal significativamente inferior em comparação com os reparos realizados com enxertos de camundongos selvagens, destacando a importância do

BDNF das células de Schwann no processo de brotamento axonal (Wilhelm *et al.*, 2012).

A obtenção dos níveis centrais de BDNF *in vivo* apresenta desafios metodológicos e éticos, intensificando o interesse em medidas periféricas do BDNF (Serra-Millàs, 2016). Pan *et al.* (1998) evidenciaram a capacidade do BDNF de transpor a barreira hematoencefálica em camundongos, indicando o potencial das medições periféricas do BDNF como biomarcador. É importante ressaltar que as concentrações de BDNF no sangue de ratos e porcos apresentam uma correlação positiva com os níveis de BDNF no hipocampo. Essas descobertas sustentam a possibilidade de que as avaliações do BDNF periférico possam prever os níveis de BDNF em regiões cerebrais (Klein *et al.*, 2011; Rezaee; Marandi; Alaei, 2022). Contudo, apesar dos resultados promissores em modelos animais, a barreira hematoencefálica humana difere estrutural e funcionalmente, o que impede inferências conclusivas sobre se as mudanças periféricas de BDNF em humanos se refletirão no sistema nervoso central (Dinoff *et al.*, 2016; Serra-Millàs, 2016).

Algumas condições de saúde de origem genética estão associadas a mutações nos genes do BDNF. O polimorfismo Val66Met do BDNF correlaciona-se a alterações na cognição e distúrbios cerebrais, como depressão maior, epilepsia, esquizofrenia e acidente vascular cerebral (Park *et al.*, 2017). O polimorfismo Val66Met do BDNF tem um impacto mais significativo no declínio da memória durante a fase pré-clínica de condições de déficit cognitivo, com uma atenuação desse declínio à medida que a doença progride (Lim *et al.*, 2021). Esse polimorfismo resulta de uma mutação de nucleotídeo no gene BDNF, ocasionando a substituição do aminoácido valina (Val) pelo aminoácido metionina (Met) no códon 66 no prodomínio (Val66Met), o que afeta a liberação dependente de atividade do BDNF (Kuczewski; Porcher; Gaiarsa, 2010).

Egan *et al.* (2003) conduziram experimentos *in vitro* e *in vivo*, evidenciando, no ambiente *in vitro*, marcantes déficits na secreção regulada de BDNF causados pelo polimorfismo Val66Met. *In vivo* esses déficits foram acompanhados de alterações identificadas por ressonância magnética funcional. Os resultados demonstraram que o BDNF desempenha um papel crucial na memória episódica em humanos, fornecendo informações valiosas sobre os mecanismos de tráfego intracelular e secreção de BDNF (Egan *et al.*, 2003). Dessa forma, é possível considerar que o BDNF desempenha uma função crucial na plasticidade neural.

2.2 Plasticidade Neural e a Memória

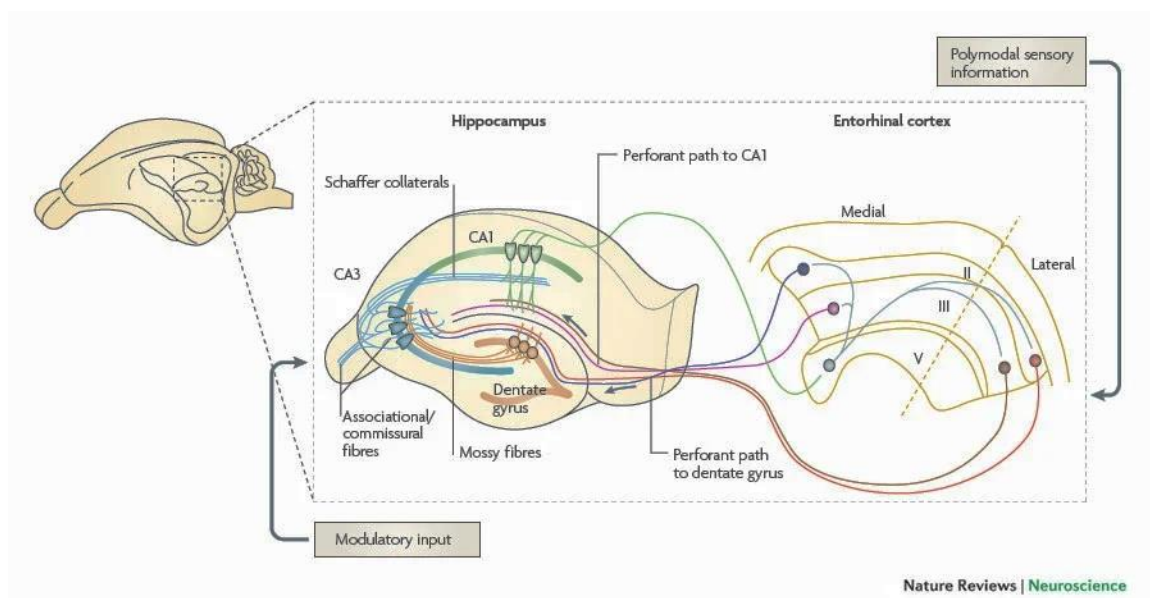
A plasticidade neural, que se refere à capacidade dos neurônios e redes neuronais de se modificar em resposta a eventos externos e estímulos endógenos, pode ser observada como alterações sinápticas ao longo da vida adulta, visando facilitar os processos de aprendizado e de memória (Kandel, 2012).

A memória desempenha uma função essencial no sistema nervoso central, influenciando de maneira significativa todas as atividades intelectuais. (Izquierdo, 1989). Desde a divulgação do estudo de caso do paciente Henry Molaison (HM) em 1957, cuja habilidade de formar novas memórias declarativas foi significativamente prejudicada após a realização de uma intervenção cirúrgica no hipocampo e estruturas contíguas do lobo temporal para tratar a epilepsia refratária, o hipocampo tem recebido considerável destaque nas investigações acerca da neurobiologia e dos fundamentos da memória (Knierim, 2015).

Em humanos, o hipocampo é uma estrutura alongada situada internamente no lobo temporal medial, sua semelhança na anatomia com um cavalo-marinho justificou sua denominação em homenagem a essa criatura marinha (gênero Hippocampus) (Knierim, 2015). A rede hipocampal abarca um circuito trissináptico destinado ao processamento da informação, no qual o influxo inicial ocorre por intermédio do córtex entorrinal (CE) em direção à região do giro denteado (GD) por meio da via perfurante. Posteriormente, o GD projeta suas ramificações à região do corno de Amon 3 (CA3) mediante a via de fibras musgosas, sendo que o CA3, por sua vez, estabelece conexões com a região corno de Amon 1 (CA1) via Schaffer Collateral. Por fim, o CA1 retroalimenta o CE, finalizando o circuito (Figura 1) (Knierim, 2015).

No que concerne à região do corno de Amon 2 (CA2), frequentemente concebida como uma região de transição entre CA3 e CA1, evidências recentes destacam características singulares das conexões em CA2 que não são observadas em CA3 ou CA1. Tais descobertas sublinham a relevância de reavaliar o papel do CA2 hipocampal no contexto do aprendizado e da memória (Caruana; Alexander; Dudek, 2012).

Figura 1 - O hipocampo e seu circuito trissináptico



Fonte: Neves, Cooke e Bliss (2008).

Um experimento conduzido no hipocampo de coelhos, mais precisamente nas fibras da via perfurante em direção à região do GD, resultou na descoberta de um aumento na eficiência da transmissão sináptica, caracterizado como potenciação de longo prazo (LTP - do inglês *Long Term Potentiation*). Esse fenômeno é amplamente considerado como um possível mecanismo subjacente à formação da memória de longo prazo (Bliss; Gardner-Medwin, 1973; Bliss; Lomo, 1973; Neves; Cooke; Bliss, 2008). Na teoria da LTP, as memórias de longo prazo são aquelas que persistem por mais de uma hora (Dudai, 2004).

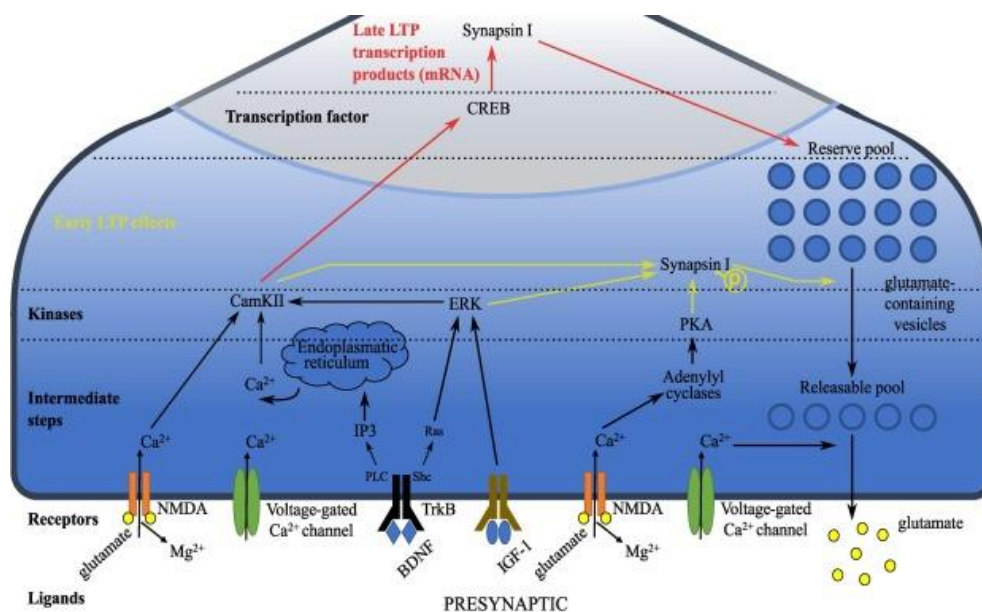
A LTP é predominantemente mediada por vias glutamatérgicas. No neurônio pré-sináptico, a despolarização da membrana por meio de um potencial de ação inicialmente ativa os canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem, promovendo a liberação das vesículas que contêm glutamato. Isso resulta na subsequente ativação do receptor glutamatérgico ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) no neurônio pós-sináptico, levando ao influxo de sódio (Na^+) e, por conseguinte, à despolarização da membrana pós-sináptica (Vints *et al.*, 2022). O Ca^{2+} adentra através do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) via repulsão eletrostática, ocasionando a fosforilação dos receptores AMPA por intermédio de proteínas quinases. Adicionalmente, a ativação do receptor NMDA pode facilitar a inserção de novos receptores AMPA na membrana, contribuindo para a promoção da despolarização (Loprinzi, 2019).

A LTP é um processo neuroplástico, que causa o fortalecimento das conexões sinápticas excitatórias do cérebro (Bliss; Gardner-Medwin, 1973). Dados consistentes demonstraram que o BDNF está envolvido, de forma relevante, nos processos de potenciação sináptica do cérebro adulto (Bramham; Messaoudi, 2005; Lisman, 2001; Vints *et al.*, 2022).

Em um estudo recente, Miao *et al.* (2021) apresentaram evidências de que a aplicação exógena *in vitro* do BDNF resulta em um aumento sináptico no córtex cingulado anterior de camundongos machos. O mecanismo proposto implica um aumento na captação pós-sináptica de glutamato pelos receptores AMPA, possibilitando, assim, o influxo de íons para o interior do neurônio. Pesquisas anteriores realizadas no hipocampo indicaram que o BDNF pode intensificar a liberação de glutamato, induzindo, portanto, um aumento na LTP (Hallock *et al.*, 2019; Ji *et al.*, 2010).

O BDNF exerce sua função por meio da interação com os receptores TrkB localizados na densidade pós-sináptica da sinapse excitatória (Figura 2) (Vints *et al.*, 2022). Esses receptores TrkB são conhecidos por mediar diversas cascatas de sinalização envolvidas tanto LTP precoce quanto na tardia (Loprinzi, 2019). Especificamente, a ligação do BDNF ao receptor TrkB desencadeia o processo de dimerização e autofosforilação do próprio receptor. Esse evento resulta na criação de sítios de ancoragem para proteínas adaptadoras Shc e a fosfolipase C (PLC) (Vints *et al.*, 2022).

Figura 2 - Representação visual das vias de LTP precoce e tardia no neurônio excitatório pré-sináptico.



Fonte: Adaptado de Vints *et al.* (2022).

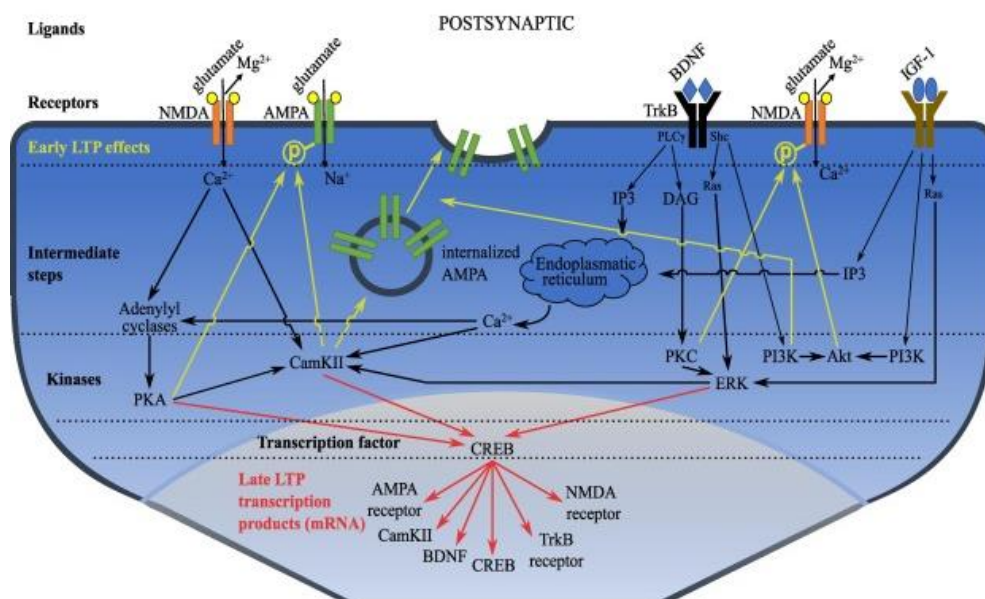
A ativação provocada pelo BDNF da via PLC com o inositol 1,2,4 trisfosfato (IP3) ocasiona um aumento nos níveis intracelulares pré-sinápticos de Ca^{2+} . Esse aumento potencializa a sinalização de quinase de cálcio e calmodulina dependente (CamKII) e resulta na transcrição regulada pelo CREB, elemento de resposta ao AMP cíclico da enzima sinapsina I (Vaynman; Ying; Gomez-Pinilla, 2003).

A proteína adaptadora Shc está associada a vias de sinalização que envolvem a proteína Ras, a qual ativa a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), que por sua vez promove a fosforilação da enzima sinapsina I, que direciona as vesículas sinápticas do reservatório em direção ao pool liberável da membrana do neurônio pré-sináptico (Vints *et al.*, 2022).

A BDNF com o receptor TrkB no neurônio pós-sináptico resulta na ativação das proteínas adaptadoras Shc e da fosfolipase C- γ (PLC γ) (Figura 3). A proteína Shc está vinculada às vias de sinalização Ras e fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). A sinalização mediada pela via Ras ativa a quinase proteica ERK, que induz a fosforilação da CamKII e a ativação do fator de transcrição CREB (Vints *et al.*, 2022). Posteriormente, o CREB regula positivamente a expressão gênica do BDNF, CamKII, dos receptores NMDA e TrkB (Caldeira *et al.*, 2007; Vaynman; Ying; Gomez-Pinilla, 2003).

As vias de sinalização Ras e PI3K resultam na fosforilação dos receptores NMDA, o que potencializa a abertura desses receptores (Xu *et al.*, 2006). O PI3K também esteve relacionado ao aumento da expressão do receptor AMPA na membrana do neurônio pós-sináptico (Man *et al.*, 2003).

Figura 3 - Representação visual das vias de LTP precoce e tardia no neurônio pós-sináptico.



Fonte: Adaptado de Vints *et al.* (2022).

2.3 Exercício Físico

O interesse pelo EF e sua influência na saúde remonta a tempos antigos. Hipócrates, por exemplo, dedicou extensos escritos aos benefícios do EF para uma variedade de doenças. Suas ideias influenciaram Galeno, cujos escritos dominaram a medicina europeia por séculos, defendendo o uso de exercícios no tratamento de praticamente todas as doenças da época (Pate; O'Neill; Lobelo, 2008).

Antes de descrever a relação entre EF e saúde é necessário conceituar os termos atividade física e EF, embora frequentemente sejam usados como sinônimos. Segundo Caspersen, Powell e Christenson (1985) a atividade física e o EF são conceitualmente diferentes. A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia, por exemplo a atividade física na vida diária pode ser categorizada em profissional,

esportiva, doméstica, entre outras. Já o EF é um subconjunto da atividade física que é planejado, estruturado e repetitivo e tem como objetivo o desenvolvimento ou manutenção da aptidão física.

A epidemiologia da atividade física busca comparar indicadores de mortalidade e morbidade entre grupos de indivíduos com diferentes padrões de gasto energético e dessa maneira associar a saúde com a atividade física ou exercício físico (Silva *et al.*, 2006). Apesar da ideia de que a atividade física habitual atua benéficamente na saúde, é importante destacar que esse tipo de atividade deve ser praticada em quantidade, frequência e intensidade adequadas para melhora da aptidão física e promoção da saúde, ou seja, é importante quantificar o exercício físico (Silva *et al.*, 2006).

Pedersen e Saltin (2015) revisaram a literatura científica fornecendo evidências atualizadas para a prescrição de exercícios físicos no tratamento de 26 doenças diferentes: doenças psiquiátricas (depressão, ansiedade, estresse, esquizofrenia); doenças neurológicas (demência, doença de Parkinson, esclerose múltipla); doenças metabólicas (obesidade, hiperlipidemia, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1); doenças cardiovasculares (hipertensão, doença coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e claudicação intermitente); doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, fibrose cística); distúrbios musculoesqueléticos (osteoartrite, osteoporose, dor nas costas, artrite reumatóide); e câncer.

No sentido oposto, o sedentarismo e o comportamento sedentário estão associados ao aumento da incidência e prevalência das condições crônicas (Haskell *et al.*, 2007; Patterson *et al.*, 2018). Novamente a importância de definir os termos torna-se necessária, sedentarismo e comportamento sedentário são termos que possuem significados distintos. O uso do termo sedentarismo tem apresentado alguns problemas pontuais. Hallal *et al.* (2007) revisaram a evolução da epidemiologia da atividade física em 32 estudos e foram identificadas 26 formas diferentes de definir o termo sedentarismo. Os autores identificaram que o critério mais utilizado para a definição de sedentarismo é a prática de atividade física inferior a 150 min por semana. Já o termo comportamento sedentário, utilizado mais recentemente, significa qualquer atividade de vigília durante a qual a pessoa está na postura sentada, inclinada ou deitada, gastando baixos níveis de energia (Patterson *et al.*, 2018).

Katzmarzyk *et al.* (2009) investigaram a relação entre atividade física, causa de morte e comportamento sedentário. Com o objetivo de associar o tempo gasto sentado (dirigindo, assistindo TV, jogando vídeo game e usando computadores) com todas as causas de morte, independentemente do nível de atividade física, os pesquisadores acompanharam um grupo de 7.278 homens e 9.735 mulheres canadenses com idade entre 18 e 90 anos durante 12 anos. Os resultados mostraram 1.832 mortes, sendo 41,4% causadas por doenças cardiovasculares. O estudo confirmou os dados das pesquisas anteriores, os indivíduos que não praticavam atividade física tiveram maior risco de morrer por doenças cardiovasculares.

Porém a nova contribuição foi demonstrar que entre os indivíduos que realizavam 150 minutos de atividade física por semana, considerados fisicamente ativos, e permaneciam sentados a maior parte do dia, têm maior risco de morte comparado com indivíduos fisicamente ativos, que não possuem o hábito de ficar sentado ao longo do dia. Este achado complementa as recomendações sugerindo que além de praticar atividade física e exercício físico regularmente deve – se evitar longos períodos em comportamento sedentário (Katzmarzyk *et al.*, 2009).

A promoção da atividade física, por consequência o EF, em conjunto com o combate ao sedentarismo e ao comportamento sedentário são objetivos importantes na saúde pública (Haskell *et al.*, 2007). Recentemente essas ações foram intensificadas em decorrência da disseminação da doença COVID-19, classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020, que modificou muito o cotidiano das pessoas em todo o mundo (Park *et al.*, 2017).

Park *et al.* (2022) mostraram em sua revisão que a COVID-19 impactou bastante a mobilidade diária e os padrões de atividade física das pessoas em todo o mundo, causando diminuição na atividade física diária, aumento no tempo sedentário (como por exemplo, assistir TV, usar dispositivos eletrônicos), quando comparados com o período pré-COVID.

2.4 Treinamento de Força na Musculação

Considerando o que foi exposto até o momento o treinamento de força na musculação se torna importante, por ser uma forma de EF que tem crescido em popularidade, principalmente por possuir um papel na melhoria do desempenho atlético, aumentando a força e potência muscular, velocidade, hipertrofia, resistência muscular localizada, equilíbrio e coordenação (Kraemer *et al.*, 2002; Kraemer; Ratamess, 2004; ACSM, 2009).

A musculação é um recurso de treinamento que utiliza pesos e máquinas projetadas com o objetivo de oferecer resistência mecânica em oposição aos movimentos corporais, tendo como principal adaptação a força muscular (Chagas; Lima, 2014).

O treinamento de força na musculação realizado de forma contínua leva a adaptações neurais e morfológicas. O aumento da frequência de ativação, a otimização do sincronismo e recrutamento das unidades motoras, são exemplos de adaptações neurais que levam a um aumento de força máxima e força rápida na fase inicial do treinamento. Após esta primeira fase ocorre a hipertrofia, que é induzida principalmente por três mecanismos: tensão mecânica, dano muscular e estresse metabólico (Schoenfeld, 2010). Esses mecanismos podem levar ao aumento da biossíntese de proteínas, aumento da atividade endócrinológica e ativação de células satélites, assim estimulando a hipertrofia das miofibrilas e alterações nas características das fibras musculares (Schoenfeld, 2010).

Além dos benefícios neuromusculares, existem evidências que mostram a influência do treinamento de força na musculação nos principais fatores que contribuem para o envelhecimento funcional, mesmo em idosos frágeis, incluindo redução da disfunção mitocondrial crônica, diminuição da inflamação sistêmica e liberação de miocinas (Izquierdo *et al.*, 2021).

O treinamento de força na musculação, prescrito com estímulo adequado, melhora a qualidade de vida, reduz a incidência de doenças não transmissíveis e mortalidade geral prematura, incluindo causas específicas de mortalidade, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer, sarcopenia, diabetes, hipertensão, osteoporose, osteoartrite, depressão, (Fragala *et al.*, 2019; Izquierdo *et al.*, 2021).

A progressão no treinamento de força na musculação depende do desenvolvimento de metas apropriadas e específicas. Deve ser um processo individualizado usando equipamentos apropriados com técnicas de exercício necessárias para a implementação segura e eficaz da carga de treinamento (ACSM, 2009). A carga de treinamento representa um estímulo capaz de perturbar a homeostase do organismo e promover a melhoria do desempenho, sendo composta por componentes como duração, frequência, intensidade e densidade, entre outros fatores (ACSM, 2009; Chagas; Lima, 2014; Kraemer *et al.*, 2002; Kraemer; Ratamess, 2004).

O peso levantado em cada repetição que compõem uma série, definido por intensidade relativa ou absoluta, é considerado uma variável importante. Evidências indicam que alterações no peso usado no exercício podem influenciar nas respostas metabólicas, hormonais, neurais e cardiovasculares agudas ao treinamento (Schoenfeld *et al.*, 2021). A escolha da variável peso influencia as repetições realizadas em cada série (Chagas; Lima, 2014).

O treino de força na musculação pode ser realizado com repetições máximas (até a fadiga momentânea) ou repetições submáximas. O uso de repetições máximas causa um aumento na resposta metabólica, maior dano muscular e aumento na percepção subjetiva do esforço quando comparado com as repetições submáximas, sugerindo impacto importante em processos adaptativos agudos e crônicos. Entretanto, uso de repetições máximas pode prolongar o tempo necessário para recuperação entre as sessões (Vieira *et al.*, 2022).

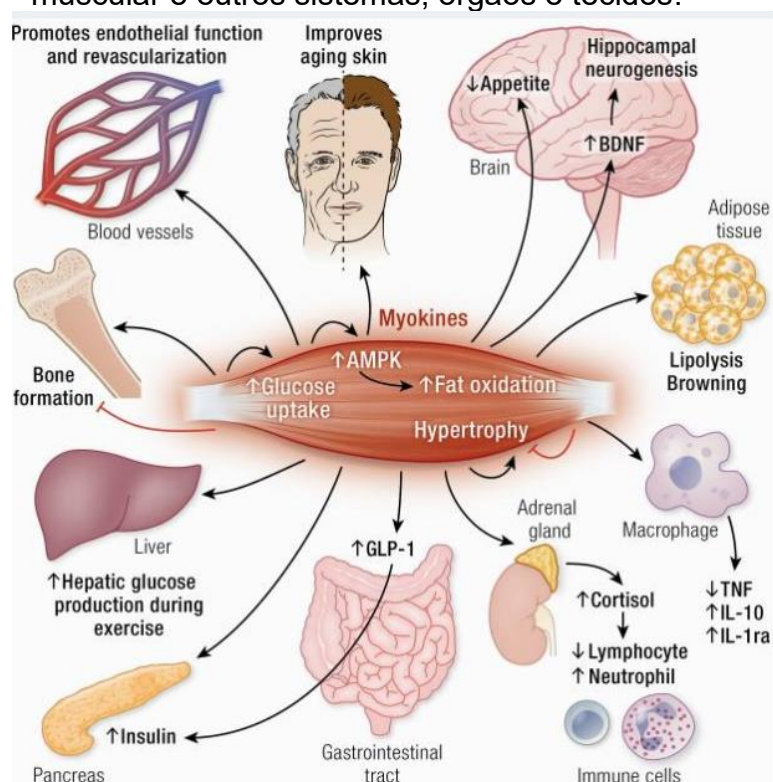
Segundo Zunner *et al.* (2022), a combinação entre quantidade de peso utilizada nos exercícios e o tipo de repetições executadas (máximas ou submáximas) pode influenciar na liberação de miocinas durante a sessão de treino.

2.5 Exercinas: Biomoléculas do Exercício Físico

Como o tecido muscular compreende aproximadamente um terço da massa corporal e possui uma função importante no exercício físico, foi postulado que os efeitos benéficos gerados pelo exercício físico são proporcionados por biomoléculas secretadas pelas fibras musculares (Chow *et al.*, 2022). Em 2003, foi sugerido por Pedersen *et al.* que as biomoléculas, citocinas e outros peptídeos, produzidas, expressadas e liberadas pelas fibras musculares, através de vias autócrinas, parácrinas e endócrinas, seriam denominadas miocinas (Figura 4) (Pedersen *et al.*, 2003; Pedersen; Saltin, 2015; Safdar; Saleem; Tarnopolsky, 2016).

Embora apenas 5% de todas as miocinas conhecidas possuem sua função biológica descrita, a identificação do secretoma muscular, definido como miocinoma, forneceu uma base conceitual para a compreensão de quais vias são utilizadas, pelo tecido muscular, para proporcionar efeitos em outros órgãos (Severinsen; Pedersen, 2020; Whitham; Febbraio, 2016).

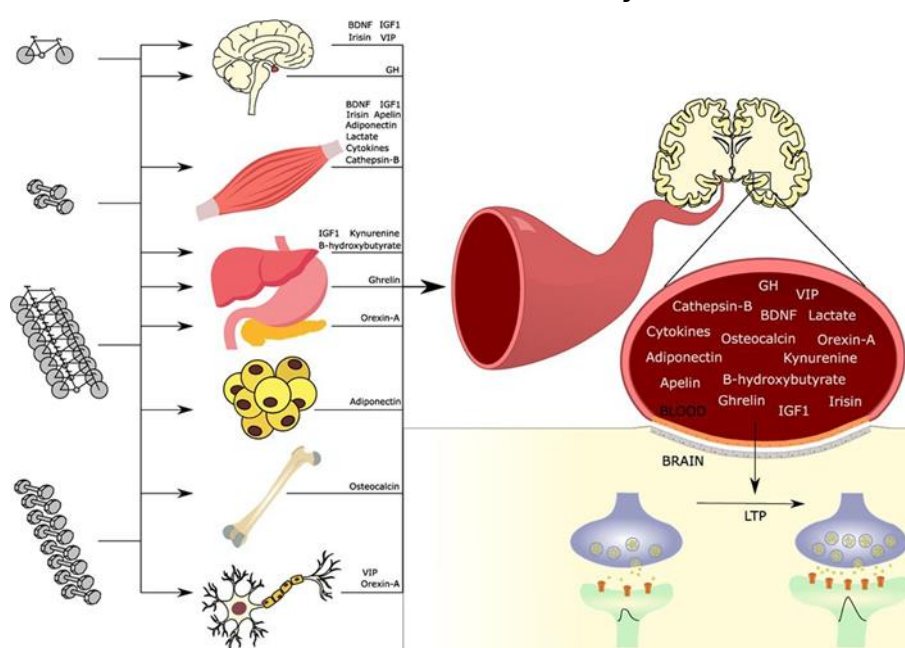
Figura 4 - Comunicação entre moléculas produzidas e liberadas pelo tecido muscular e outros sistemas, órgãos e tecidos.



Fonte: Severinsen; Pedersen (2020).

No entanto, a capacidade de secretar biomoléculas, induzidas pelo exercício físico, não é uma atividade exclusiva do tecido muscular (Figura 5) (Vints *et al.*, 2022). Outros órgãos, células e tecidos possuem essa função, incluindo o coração (cardiocinas), fígado (hepatocinas), tecido adiposo branco (adipocinas), tecido adiposo marrom (baptocinas) e neurônios (neurocininas) (Severinsen; Pedersen, 2020; Vints *et al.*, 2022). Assim, foi proposto que a soma de todas as biomoléculas induzidas pelo exercício físico, secretadas pelo tecido muscular e por outros órgãos, fariam parte do grupo das exercinas (Magliulo *et al.*, 2022; Vints *et al.*, 2022).

Figura 5 - O efeito sistêmico do exercício físico na liberação de exercinas.



Fonte: Vints *et al.* (2022).

Descobertas recentes sugerem que existe uma relação endócrina entre o músculo e o cérebro, que pelo menos em parte pode ser mediada pela sinalização das exercinas (Severinsen; Pedersen, 2020). Dentre as exercinas associadas à melhora induzida pelo exercício nas funções cognitivas destaca-se o BDNF. Como descrito na sessão anterior o BDNF desempenha um papel crucial na plasticidade sináptica e no crescimento neuronal, sendo considerado uma molécula-chave na regulação de processos cognitivos. (Vints *et al.*, 2022).

Desta forma, o objetivo geral deste projeto foi identificar o efeito de uma sessão de treino de força na musculação, com repetições máximas, em diferentes intensidades nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em homens treinados.

3 JUSTIFICATIVA

Avaliar a concentração de BDNF tornou-se relevante para compreender seu papel no processo de formação da memória e do aprendizado. O aprendizado é o processo pelo qual um animal adquire informações e habilidades através de estímulos. Esse processo envolve a formação de redes neurais para as novas informações, inicialmente armazenadas para acesso de curto prazo e posteriormente estabilizadas na memória de longo prazo por meio da consolidação (Carr; Jadhav; Frank, 2011).

Contudo, quando ocorre deficiência na potenciação de longo prazo, um prejuízo acontece nos processos de aquisição, consolidação e evocação da memória (Vints *et al.*, 2022). A perda de memória é uma forma de manifestação da doença de Alzheimer (DA), uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por múltiplos distúrbios cognitivos (Azman; Zakaria, 2022). Segundo a Organização Mundial de Saúde (2020) a DA é uma das dez causas mais frequentes de mortalidade em todo o mundo, ocupando o terceiro lugar nas Américas e na Europa em 2019 (OMS, 2020).

Recentemente, uma revisão sistemática com metanálise avaliou 15 estudos, totalizando 2.067 sujeitos, que compararam os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com DA e sujeitos saudáveis. Os autores concluíram que os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com DA foram significativamente menores, esse achado sugere que estratégias visando o aumento dos níveis plasmáticos de BDNF devem ser encorajadas na população (Ng *et al.*, 2019).

O exercício físico pode ser considerado uma intervenção promissora para aumentar os níveis plasmáticos de BDNF, sendo acessível à maioria das pessoas e com baixo risco de eventos adversos, quando comparado a tratamentos farmacológicos (Erickson *et al.*, 2011).

Erickson *et al.* (2011) conduziram um ensaio clínico randomizado com a participação de 120 idosos, no qual constataram que a prática de exercícios aeróbios resultou no aumento do tamanho do hipocampo, culminando em melhorias na memória espacial. O treinamento físico promoveu um acréscimo de 2% no volume do hipocampo, revertendo eficazmente a perda associada à idade em um período de 1 a 2 anos. Os pesquisadores identificaram que o aumento do volume hipocampal está correlacionado a níveis plasmáticos mais elevados de BDNF.

As pesquisas acerca dos efeitos do exercício físico nos níveis plasmáticos de BDNF podem ser categorizadas em efeito agudo, geralmente referindo-se a uma única sessão de treino concluída durante uma visita, e efeito crônico, caracterizado por múltiplas sessões de treinos realizadas ao longo de semanas a meses. (Chow *et al.*, 2022). A resposta do BDNF pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo o tipo de exercício, a duração do exercício, o sexo, a idade, o nível de condicionamento físico, o estado nutricional e o tempo de coleta após o exercício (Kim *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2022).

Uma revisão com metanálise avaliou 17 estudos mostrando o potencial do exercício aeróbico para elevar os níveis plasmáticos de BDNF em sessões de treino agudo e crônico, porém o mesmo resultado não foi encontrado nos protocolos de exercícios de força (Wang *et al.*, 2022). Esses achados corroboram com a metanálise de Dinoff *et al.* (2016), que avaliaram 29 estudos, mostrando um aumento consistente nas concentrações periféricas de BDNF em repouso, após as intervenções de exercícios aeróbicos, mas não encontrou o mesmo resultado após intervenções com o treinamento de força.

Portanto, a fim de assegurar um estímulo de treinamento adequado capaz de modular positivamente os níveis plasmáticos de BDNF, é essencial investigar o impacto da intensidade das sessões de treinamento de força na musculação.

Considerando a relevância do treinamento de força para a saúde integral do indivíduo e tendo identificado a lacuna na literatura científica referente à influência do exercício de força nos níveis de BDNF, a hipótese formulada para este estudo pressupõe que a intensidade do exercício de força pode desempenhar um papel determinante na indução de mudanças agudas nos níveis plasmáticos de BDNF.

4 HIPÓTESE

Uma sessão de treino de força na musculação, com repetições máximas, em diferentes intensidades aumenta os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Identificar o efeito de uma sessão de treino de força na musculação, com repetições máximas, em diferentes intensidades nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados.

5.2 Objetivo Específico

Analisar os efeitos das sessões de treino de força com diferentes intensidades na concentração plasmática de lactato em homens treinados.

Comparar o número de repetições máximas realizadas com diferentes intensidades.

Correlacionar a concentração plasmática de lactato, com os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados.

Correlacionar os valores de força muscular, avaliados com teste máximo, com os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados.

Correlacionar os valores de massa muscular, avaliados com o exame de absormetria de raios-x de dupla energia (DXA), com os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados.

6 MÉTODOS

6.1 Cuidados Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP com número de protocolo CAAE 50378121.0.0000.5150, conforme o parecer número 5.097.338.

Antes do início do estudo cada voluntário foi convidado a preencher e assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice 01). A recusa em participar do estudo não implicou em prejuízo de relacionamento entre os pesquisadores e os voluntários.

6.2 Desenho Experimental

Um estudo experimental, transversal, cruzado e randomizado. O recrutamento dos voluntários aconteceu através de um anúncio da pesquisa em redes sociais e grupos de mensagens. A partir do primeiro contato com os interessados, iniciamos o processo de seleção, que ocorreu por meio do preenchimento de um formulário para determinar a elegibilidade

6.3 Critérios de Inclusão

Homens com idade entre 30 e 59 anos treinados em força, identificados pelo modelo de classificação e determinação do status do treinamento de força na modalidade musculação (Santos Junior *et al.*, 2021).

6.4 Critérios de Exclusão

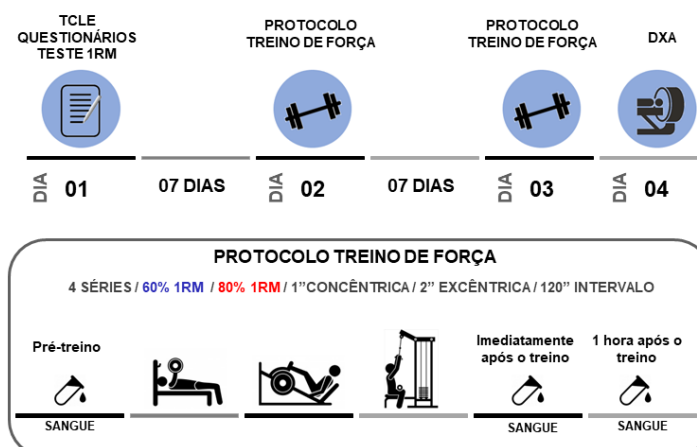
Doença infecciosa em fase aguda, relatar tabagismo, baixa pontuação nos testes Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste de Fluência Verbal (TFV) e no Teste do Desenho do Relógio (TDR). Condições de saúde crônicas que impeçam a realização de exercícios de força nas intensidades propostas ou uso de medicação que possa influenciar níveis plasmáticos de BDNF.

6.5 Procedimentos

Os participantes do estudo foram avaliados em quatro encontros denominados dia 01, 02, 03 e 04 (Figura 3). No encontro 01, todo protocolo de pesquisa foi explicado para o voluntário, o TCLE (APÊNDICE - A) foi assinado e foram aplicados o questionário sociodemográfico, Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste de Fluência Verbal (TFV), o Teste do Desenho do Relógio (TDR) e o teste de uma Repetição Máxima (1RM). No encontro 01 os voluntários foram instruídos a preencher o registro alimentar três dias antes da realização de cada protocolo de exercício. Após sete dias, no encontro 02, foi realizado o sorteio do protocolo de exercício a ser realizado. Amostras de sangue pré, imediatamente após e uma hora após a sessão foram coletadas. No encontro 03 foi realizado o protocolo de exercício remanescente. No encontro 04, após a conclusão dos protocolos de exercício, foi realizado o exame de composição corporal de corpo inteiro através do DXA.

Em todas as etapas da coleta de dados os procedimentos de biossegurança e higiene recomendados pelo Conselho Federal de Educação Física foram seguidos, reduzindo assim o risco de contaminação pelo vírus SARS-COV2 e demais agentes infecciosos. O uso de máscara descartável foi padronizado, todos os voluntários receberam a mesma máscara com três camadas da marca Shengtai Medical Technology e foram orientados a utilizá-la durante a realização do protocolo. O Álcool 70% foi disponibilizado durante todo o período de coleta e todos os equipamentos utilizados foram higienizados antes e após a utilização.

Figura 6 -Esquema do desenho experimental.



Fonte: Elaborado pelo autor

6.6 Instrumentos

Inicialmente, uma sequência de testes para triagem cognitiva e de humor foi aplicada. O objetivo da triagem foi identificar voluntários que poderiam apresentar alterações que causariam um viés metodológico, considerando que tais alterações podem afetar a concentração plasmática do BDNF.

Para triagem cognitiva foram selecionados três testes, o MEEM, o teste de Fluência Verbal Semântica (TFVS) e o teste do Desenho do relógio (TDR). Todos os testes reconhecidos pela neuropsicologia e foram aplicados por um pesquisador experiente (Paula *et al.*, 2010). Além destes, foi aplicado o *Self-Reporting Questionnaire – 20* (SRQ-20) para rastreamento de transtornos psiquiátricos, que não requer a presença de um entrevistador especializado e tem alto poder de discriminação de casos (Gonçalves; Stein; Kapczinski, 2008).

6.6.1 Miniexame do estado mental (MEEM)

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) constitui um instrumento de triagem que avalia de maneira integral os domínios cognitivos, caracterizado por sua aplicação rápida e pela ausência da necessidade de conhecimento especializado. Além disso, este teste é amplamente empregado internacionalmente, sendo parte integrante de avaliações mais abrangentes, e pode ser administrado em indivíduos de diversas faixas etárias e níveis de escolaridade (Bertolucci *et al.*, 1994).

No presente estudo, foi utilizada a versão adaptada para o contexto brasileiro por Bertolucci *et al.* (1994) (ANEXO IV). O MEEM avalia a orientação temporal, espacial, a capacidade de atenção, linguagem e praxia, atribuindo um escore variando de zero a 30 pontos. O ponto de corte é determinado com base nos anos de escolaridade, uma vez que esta se configura como a principal variável que influencia o desfecho do teste (Paula *et al.*, 2010).

6.6.2 Fluência verbal semântica (TFVS)

O Teste de Fluência Verbal (FV) tem por objetivo avaliar, em um intervalo de um minuto, o número máximo de palavras enunciadas pelo participante, conforme uma categoria específica. O teste de FV abarca dois componentes, a saber, o semântico e o fonêmico. Neste estudo em particular, optou-se pela utilização do componente semântico, tendo como categoria de avaliação o conjunto de frutas. O teste de FV contempla a avaliação de diversos domínios cognitivos, tais como memória operacional, linguagem, habilidade de organização e sequenciamento. O ponto de corte desse teste é estabelecido com base no nível de escolaridade do indivíduo: para os analfabetos, corresponde a nove pontos; para aqueles com um a oito anos de estudo, o ponto de corte equivale a 12 pontos; e para os indivíduos com nove ou mais anos de estudo, o ponto de corte é de 13 pontos (Brucki; Rocha, 2004).

6.6.3 Teste de desenho do relógio (TDR)

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é capaz de avaliar uma variedade de domínios cognitivos, incluindo memória, função motora, função executiva e compreensão verbal (Aprahamian *et al.*, 2009). No presente estudo, adotou-se a versão elaborada por Shulman (2000), na qual o participante é instruído a desenhar um relógio com os ponteiros marcando 11h10min. A escala de pontuação para o TDR a qual totaliza cinco pontos, com o ponto de corte estabelecido em três. Além disso, o TDR apresenta uma correlação significativa com o MEEM e pode ser empregado de forma complementar a este último (Shulman, 2000).

6.6.4 Self-Reporting Questionnaire – 20 (SRQ-20)

O Self-Reporting Questionnaire – 20 (SRQ-20) (ANEXO V), validado no Brasil por Mari e Williams (1986), é um instrumento de rastreamento de transtornos mentais não psicóticos, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para ser usado em estudos comunitários e na atenção primária à saúde. No presente estudo foi adotado o ponto de corte igual a sete (07) pontos (Gonçalves; Stein; Kapczinski, 2008).

6.6.5 Teste de 1 repetição máxima (1RM)

O teste de 1RM foi realizado em três aparelhos de musculação, marca Matrix, supino reto, leg press 45° e pulley anterior fechado. O teste de 1RM consiste em realizar incrementos no peso levantado a cada tentativa de execução até que apenas uma repetição seja realizada. Um número máximo de seis tentativas foi realizado com pausa de cinco minutos entre elas, a progressão gradual do peso aconteceu mediante percepção dos voluntários e dos avaliadores, com base na escala de percepção subjetiva de esforço OMNI-RES20 (Robertson *et al.*, 2003).

O peso no aparelho foi progressivamente aumentado até que não fosse possível alcançar a amplitude máxima de movimento. Desta forma, o valor de 1RM correspondeu ao peso levantado na última tentativa.

6.7 Protocolo do treino de força na musculação

O protocolo foi elaborado com a inclusão de três exercícios específicos, a saber, Supino reto, Leg press 45° e Pulley anterior fechado. Este protocolo compreendeu a execução de quatro séries de repetições máximas, com um intervalo de 120 segundos entre as séries e uma cadência estabelecida de um segundo na fase concêntrica e dois segundos na fase excêntrica. O intervalo entre os exercícios foi fixado em 120 segundos. Cada participante completou dois protocolos, um realizado a 60% da carga máxima de uma repetição (1RM) e outro a 80% de 1RM, sendo que a ordem de realização foi determinada por sorteio, garantindo assim a aleatorização entre os participantes. O intervalo entre a execução do protocolo a 60% de 1RM e o protocolo a 80% de 1RM correspondeu a sete dias.

Os voluntários submeteram-se aos protocolos no período matutino. O uso de máscaras descartáveis foi padronizado, com todos os participantes recebendo máscaras de três camadas da marca Shengtai Medical Technology® e sendo orientados a utilizá-las durante a execução dos protocolos. Os níveis de saturação de oxigênio e a frequência cardíaca foram monitorados continuamente ao longo dos protocolos, por meio de um oxímetro de pulso da marca Elera®. Todos os voluntários receberam água mineral à vontade.

6.8 Avaliação da Composição Corporal

Para a análise da composição corporal, utilizou-se a técnica de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) por meio do Densitômetro Lunar DXA - Prodigy Advance, um equipamento da empresa General Electric Company. A coleta de dados foi conduzida na Clínica Big Doctor, situada em Contagem, Minas Gerais.

6.9 Coleta de Sangue

A colheita de amostras de sangue foi realizada na região da fossa cubital em três momentos distintos: antes do início do protocolo de exercícios, imediatamente após sua conclusão e também uma hora após sua realização. Para este fim, foram empregados os seguintes materiais: garrote emborrachado (CRALPLAST), curativo adesivo (LABOR CARE), lenço umedecido a 70% para antisepsia (LABOR ÁLCOOL), agulha de coleta a vácuo descartável com dispositivo de proteção (LIMPORT), adaptador para agulha de coleta a vácuo com mecanismo de segurança (CRALPLAST), tubos de coleta a vácuo contendo EDTA (Vacutube - Biocon) de 4 mL, bem como tubos de coleta a vácuo contendo fluoreto e EDTA (Vacutube - Biocon), além de algodão hidrófilo (MELHORMED), álcool etílico a 70% (EMFAL), luvas nitrílicas descartáveis sem pó (DESCARPACK), caneta esferográfica para identificação das amostras, estantes apropriadas para acomodação dos tubos, caixa coletora de papelão destinada a material perfurocortante (DESCARPACK) e uma caixa térmica de 5 litros (SOPRANO) para o armazenamento temporário e transporte das amostras.

Durante os momentos pré e pós-exercício, foram coletadas duas amostras de sangue, uma para a análise do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) plasmático e outra para a análise dos níveis de lactato. No período transcorrido uma

hora após a finalização do exercício, apenas uma amostra sanguínea foi coletada para a avaliação do BDNF plasmático.

6.10 Análise Bioquímica

As amostras de sangue obtidas foram submetidas a um processo de centrifugação a 3000 rotações por minuto (rpm), durante um período de 10 minutos, sob uma temperatura de 4°C, com uma aceleração de 5 rpm e desaceleração de 5 rpm. Após esta etapa, o plasma resultante foi transferido para tubos de 1,5 mL, devidamente identificados, e armazenado em um freezer a -80°C para preservação.

A análise do BDNF foi realizada utilizando o método de Ensaio Imunoenzimático (ELISA), também conhecido como ELISA Sanduíche, empregando kits comerciais da marca R&D Systems (Minneapolis - EUA). Por outro lado, a análise dos níveis de lactato foi conduzida por meio de um teste enzimático Dimension®, um produto da marca Siemens.

6.11 Análise Estatística

A análise estatística foi conduzida utilizando o software GraphPad Prism 9.0. A verificação da normalidade dos dados foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Aqueles que apresentaram distribuição normal e envolviam mais de um momento foram submetidos à análise de variância (ANOVA de um fator), enquanto os conjuntos de dados com mais de dois momentos foram avaliados por meio da análise de variância bidirecional (ANOVA de dois fatores). Para determinar as diferenças entre grupos e dentro de cada grupo ao longo do tempo, o teste post-hoc de Bonferroni foi empregado. As estimativas do tamanho do efeito foram as seguintes: ES (*effect-size*); *d* de Cohen; pequeno = 0,2, moderado = 0,5, grande = 0,8 (Cohen, 1992). O nível de significância adotado foi de 5%. O teste de correlação de Pearson foi usado para avaliar a relação entre níveis plasmáticos de BDNF, imediatamente e uma hora após o treino em ambas as intensidades, com a massa muscular total, com os níveis de lactato pós-treino e com o valor total de 1RM. Os resultados descritivos foram apresentados através das medidas de tendência central e dispersão apropriadas para cada conjunto de dados.

7 RESULTADOS

Após o recrutamento dos voluntários e verificação dos critérios de elegibilidade, a amostra foi composta por 14 homens com nível avançado em treinamento de força na musculação (Santos Junior *et al.*, 2021). Todos os voluntários tiveram resultados satisfatórios na triagem cognitiva e de humor

A tabela 1 apresenta a análise descritiva obtida através dos testes de triagem, avaliação da composição corporal e teste de 1RM, realizados para a caracterização da amostra.

Tabela 1 - Caracterização da amostra (n = 14)

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Coefficiente de variação
Idade (anos)	40,81	± 5,77	14,14%
Escolaridade (anos)	19,93	± 4,665	23,41%
Altura (cm)	174,5	± 5,898	3,381%
Peso (kg)	85,37	± 10,61	12,42%
Gordura corporal (kg)	18,85	± 6,845	36,31%
Massa magra (kg)	63,29	± 7,467	11,8%
Massa livre de gordura (kg)	66,52	± 7,792	9,674%
Densidade mineral óssea (g/cm ³)	1,408	± 0,1362	11,71%
IMC (kg/m ²)	27,89	± 2,91	10,43%
Status do treinamento de força (score)	3,636	± 0,4106	11,29%
MEEM (score)	28,86	± 1,512	5,24%
SRQ20 (score)	1,286	± 1,773	137,9%
1 RM Supino (kg)	92,86	± 20,29	21,85%
1 RM Leg Press (kg)	271,4	± 53,18	19,59%
1 RM Pulley (kg)	87,79	± 10,57	12,04%

Legenda: MEEM (Mini Exame do Estado Mental); SRQ 20 (Self Report Questionnaire); 1RM (Teste de 1 repetição máxima)

Após cada sessão de treino de força, a frequência cardíaca aumentou no protocolo com 60% de 1RM ($p < 0,001$) e no protocolo com 80% de 1RM ($p < 0,001$) (Figura 7). Os níveis de concentração de lactato elevaram-se no protocolo com 60% de 1RM ($p < 0,001$) e no protocolo 80% de 1RM ($p < 0,001$) (Figura 8). A percepção subjetiva do esforço (OMNI-RES) aumentou no protocolo com intensidade 60% de 1RM ($p < 0,001$) e com 80% de 1RM ($p < 0,001$) (Figura 9). Não foram identificadas

diferenças estatisticamente significativas entre os protocolos em nenhuma das variáveis analisadas.

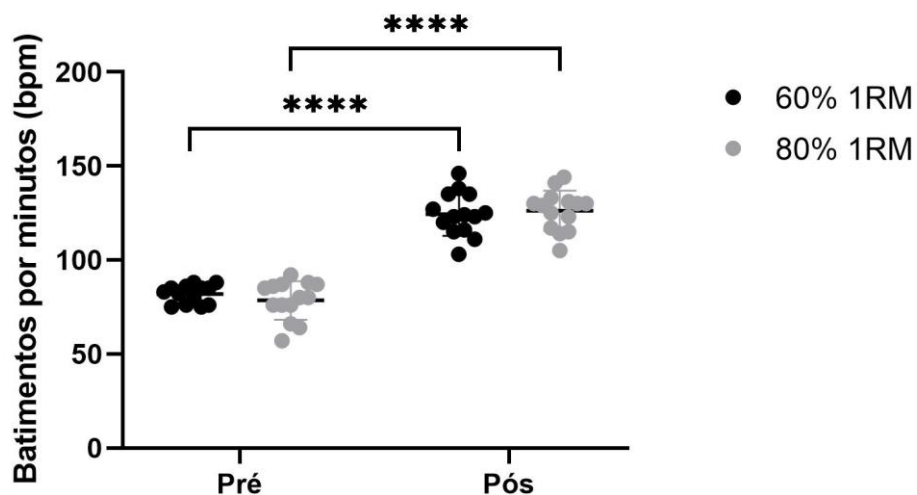


Figura 7 - Comparação dos valores pré e pós da frequência cardíaca para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

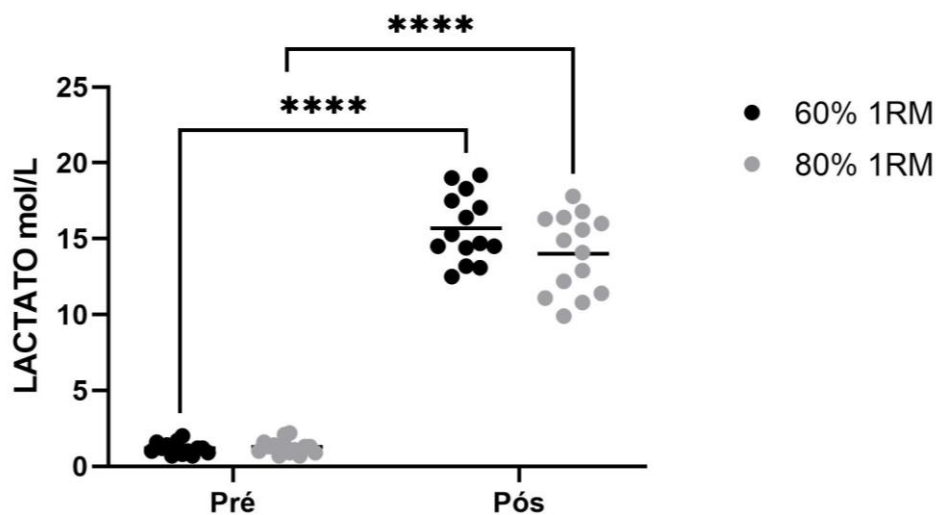


Figura 8 - Comparação dos valores pré e pós da concentração de lactato para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,0001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

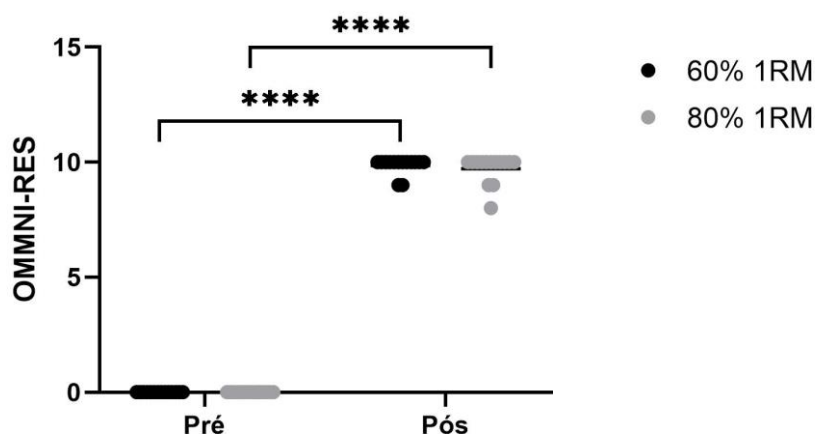


Figura 9 - Comparação dos valores pré e pós da Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. **** $p < 0,0001$ (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

O protocolo de treino de força causou redução significativa no número de repetições da primeira série para a quarta série na intensidade 60% 1RM no supino ($p < 0,0001$) (Figura 10a), 80% 1RM no supino ($p < 0,0001$) (Figura 10b), 60% 1RM no Leg Press ($p < 0,0001$) (Figura 10c), 80% 1RM no Leg Press ($p < 0,0001$) (Figura 10d), 60% 1RM no Pulley ($p < 0,0001$) (Figura 10e) e na intensidade 80% 1RM no Pulley ($p < 0,0001$) (Figura 10f).

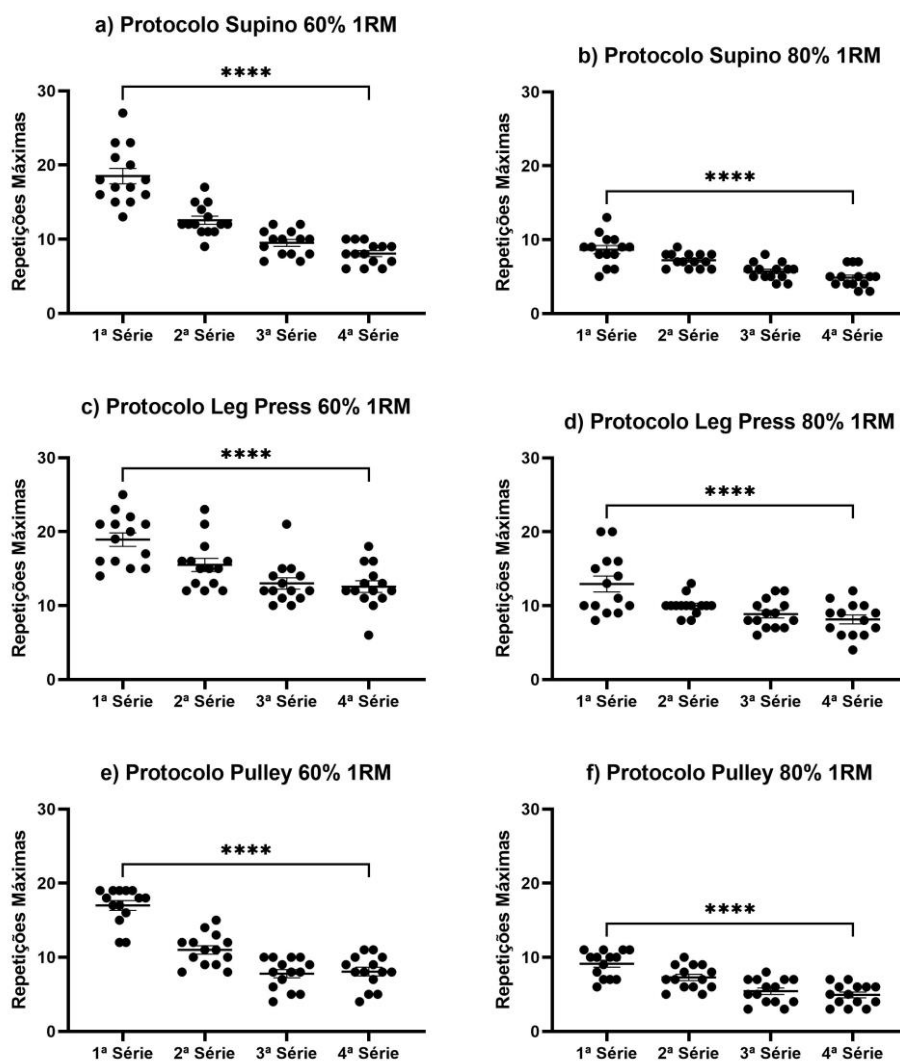


Figura 10 - Comparação do número máximo de repetições da primeira série com a quarta série. a) Intensidade 60% 1RM Supino; b) Intensidade 80% 1RM Supino; c) Intensidade 60% 1RM Leg Press; d) Intensidade 80% 1RM Leg Press; e) Intensidade 60% 1RM Pulley; f) Intensidade 80% 1RM Pulley. Valores representados por média \pm DP, **** $p < 0,0001$. (one-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

O número de repetições foi significativamente menor em todos os exercícios e em todas as séries na intensidade de 80% de 1RM, quando comparada com a intensidade 60% de 1RM (Figura 11). A diferença na média de repetições entre os protocolos de 80% de 1RM ($7,8 \pm 3$ repetições) e 60% de 1RM ($13 \pm 4,6$ repetições) foram significativas ($p < 0,0001$; ES = 0,55). A carga média utilizada nos exercícios foi significativamente maior ($p < 0,0001$; ES = 0,23) no protocolo de 80% de 1RM (121 ± 74 kg) do que no protocolo de 60% de 1RM (90 ± 55 kg).

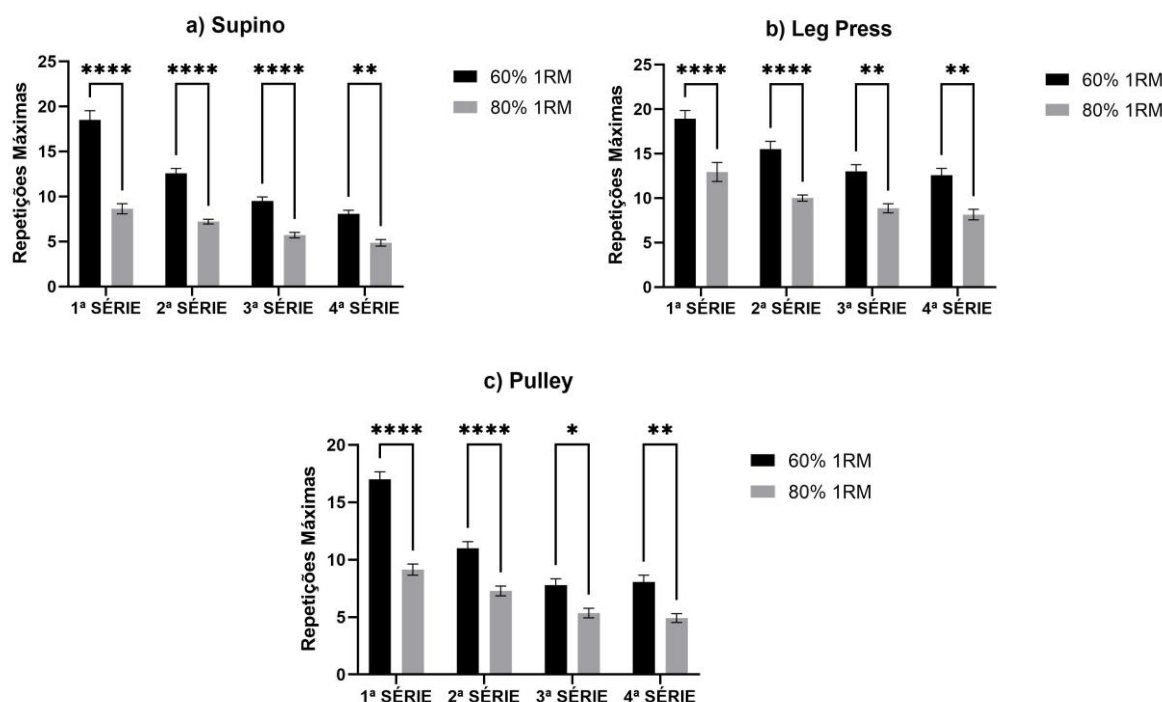


Figura 11 - comparação do número máximo de repetições entre as intensidades. a) Diferença significativa em todas as séries no Supino; b) Diferença significativa em todas as séries no Leg Press; c) Diferença significativa em todas as séries no Pulley. Valores representados por média \pm DP, **** $p < 0,0001$; ** $p < 0,006$; * $p < 0,03$. (two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

Os níveis plasmáticos de BDNF, medidos antes do treino, imediatamente após e 1 hora após, são apresentados na figura 9. Não se evidenciou um efeito significativo isolado do tempo da medida [$F(2,26) = 2,19$; $p = 0,13$] ou da intensidade do treino [$F(1,13) = 3,29$; $p = 0,09$] nas concentrações plasmáticas de BDNF. Entretanto, foi identificada uma interação significativa entre tempo e intensidade [$F(2,26) = 5,429$; $p = 0,01$]. A relevância dessa interação sugere que o impacto temporal nas concentrações plasmáticas de BDNF pode depender do tipo de intensidade realizada durante a sessão.

Foi identificada diferença ($p = 0,005$) entre os protocolos nas medidas realizadas uma hora após o treino, com a intensidade 80% de 1RM resultando em maiores níveis plasmáticos de BDNF quando comparado ao treino com a intensidade 60% de 1RM. Dentro dos protocolos, a maior concentração de BDNF plasmático foi observada na medida uma hora após o treino em comparação com o momento pré-treino ($p = 0,01$; $ES = 0,43$) apenas na intensidade 80% de 1RM. Dentro do protocolo com intensidade de 60% de 1RM, não foram observadas diferenças para as concentrações de BDNF plasmáticos em quaisquer pontos de medidas.

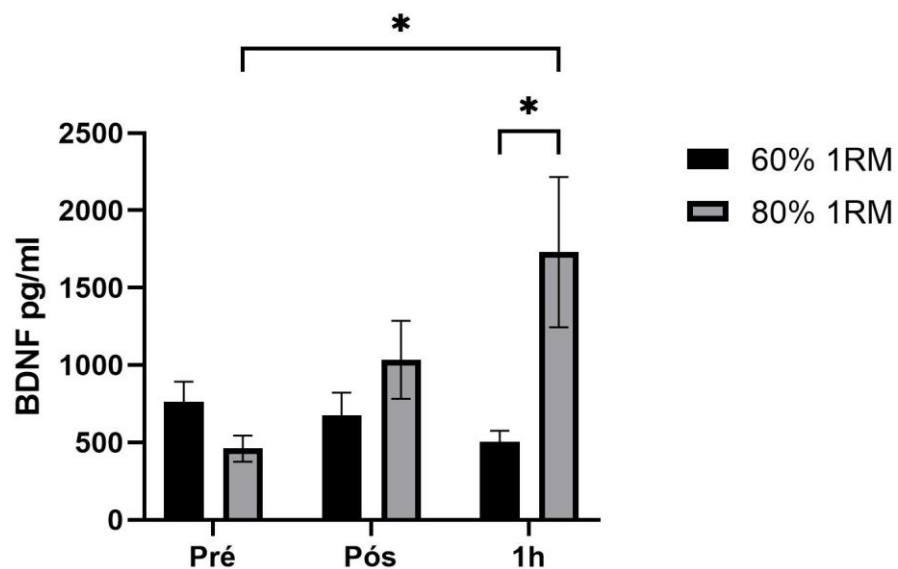


Figura 12 - Comparação dos níveis plasmáticos pré, pós e 1h de BDNF para os protocolos com intensidades de 60% e 80% de 1RM. (* $p < 0,01$, two-way ANOVA e post-hoc de Bonferroni's)

Os níveis plasmáticos de BDNF imediatamente e uma hora após o treino em ambas as intensidades, não correlacionaram com a massa muscular total (Figura 13), com os níveis de lactato pós-treino (Figura 14) e com o valor total de 1RM em quilos (Figura 15).

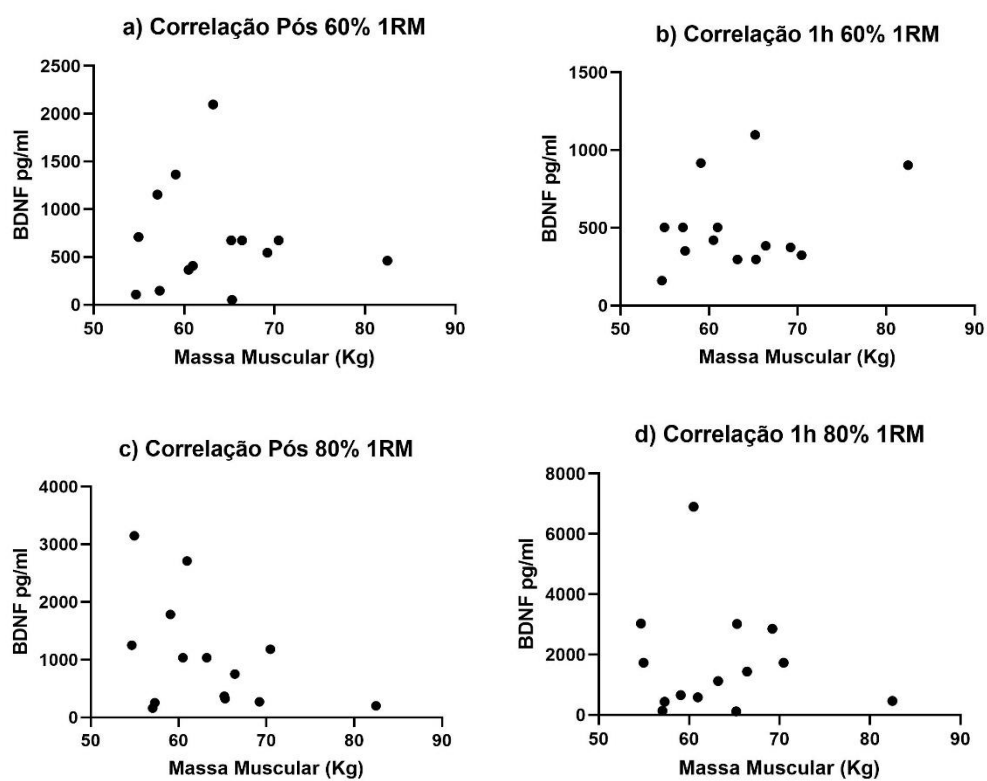


Figura 13 - Correlação da massa magra total com os níveis plasmáticos de BDNF:

a) Correlação Pós 60% 1RM ($r = -0,05$; $p = 0,85$); b) Correlação 1h 60% 1RM ($r = 0,31$; $p = 0,27$); c) Correlação Pós 80% 1RM ($r = -0,43$; $p = 0,12$); d) Correlação 1h 80% 1RM ($r = -0,11$; $p = 0,70$).

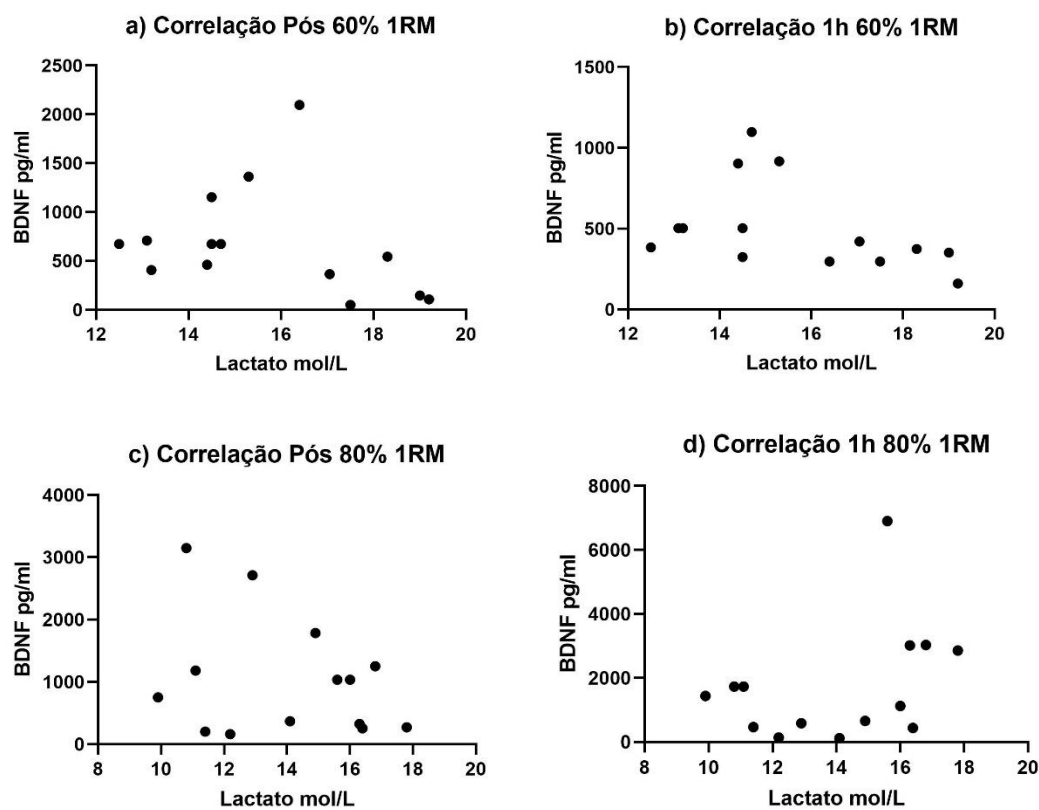


Figura 14 - Correlação da concentração de lactato com os níveis plasmáticos de BDN: a) Correlação Pós 60% 1RM ($r = -0,28$; $p = 0,31$); b) Correlação 1h 60% 1RM ($r = -0,42$; $p = 0,13$); c) Correlação Pós 80% 1RM ($r = -0,29$; $p = 0,30$); d) Correlação 1h 80% 1RM ($r = 0,36$; $p = 0,19$).

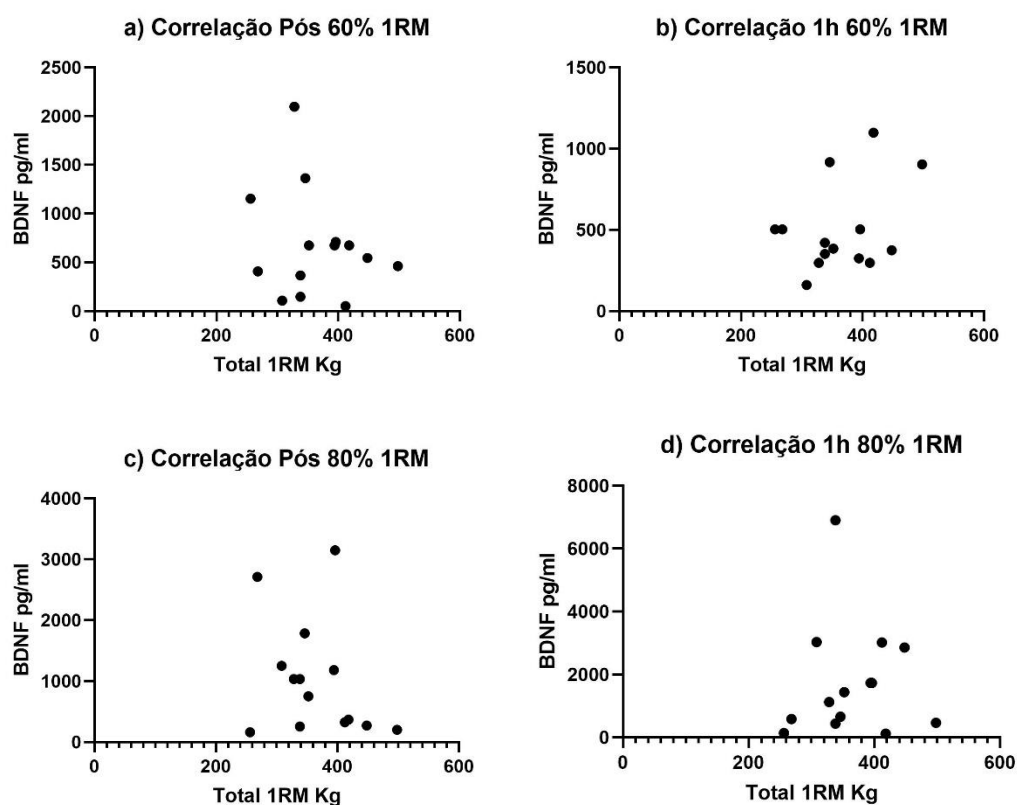


Figura 15 - Correlação do valor total de 1RM (kg) com os níveis plasmáticos de BDNF. comparação do número máximo de repetições entre as intensidades: a) Correlação Pós 60% 1RM ($r = -0,21$; $p = 0,45$); b) Correlação 1h 60% 1RM ($r = 0,35$; $p = 0,20$); c) Correlação Pós 80% 1RM ($r = -0,29$; $p = 0,31$); d) Correlação 1h 80% 1RM ($r = 0,03$; $p = 0,91$).

8 DISCUSSÃO

O objetivo primordial deste estudo foi identificar o efeito de uma sessão de treino de força na musculação, com repetições máximas, em diferentes intensidades nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro em homens treinados. Os principais resultados podem ser sintetizados da seguinte forma: 1) o treino de força na musculação na intensidade 80% de 1RM, foi capaz de aumentar as concentrações plasmáticas de BDNF uma hora após o final da sessão de treino, 2) o treino com intensidade de 60% de 1RM não foi capaz de alterar significativamente as concentrações plasmáticas de BDNF em nenhum momento de medida após a sessão.

O presente estudo é o primeiro a investigar o efeito da intensidade do treino de força na musculação nos níveis plasmáticos de BDNF, utilizando séries com repetições até a fadiga muscular momentânea (ou seja, o número máximo de repetições possíveis em uma determinada série). O pressuposto para adotar esse método foi o comportamento das unidades motoras de acordo com o princípio do tamanho.

O princípio do tamanho postula que, unidades motoras são recrutadas de forma ordenada, à medida que a produção de força aumenta as unidades motoras são recrutadas de acordo com o seu limiar de ativação, com as unidades motoras de menor limiar sendo recrutadas primeiro; à medida que as unidades motoras de menor limiar se tornam fatigadas, ocorre o recrutamento das unidades motoras de maior limiar, associadas às fibras musculares do tipo II, para manter a produção de força (Sale, 1987).

Portanto, a execução de séries de exercícios de força até a fadiga muscular momentânea é considerada necessária para recrutar o máximo de unidades motoras possíveis e proporcionar intensa demanda neuromuscular e neuroendócrina (Fisher *et al.*, 2011; Pareja-Blanco *et al.*, 2017). Como mencionado anteriormente, o BDNF pode ser sintetizado por motoneurônios, células de Schwann e fibras musculares (Jones *et al.*, 2022). Assim, o uso de um protocolo com repetições máximas poderia testar a hipótese identificada por Lodo *et al.* (2020), que recomendaram utilizar treino de força com repetições até a fadiga muscular momentânea. Os autores investigaram previamente um protocolo com repetições submáximas que não causou alterações agudas significativas nas concentrações plasmáticas de BDNF.

Nossos resultados não corroboram com Goekint *et al.* (2010), que testaram a intensidade de 80% de 1 RM, com três séries de 10 repetições submáximas, e não encontraram diferença significativa nos níveis plasmáticos de BDNF após uma sessão de treino de força. Uma hipótese para a diferença nos resultados está no número de repetições. Em nosso estudo, as repetições máximas resultaram em uma média de 11 repetições na primeira série e seis na quarta.

Essa hipótese é apoiada pelo trabalho de Quiles *et al.* (2020), que avaliaram o efeito agudo de uma sessão de treino de força nos níveis plasmáticos de BDNF com protocolos submáximos de quatro séries de 12 repetições com 60% de 1RM, quatro séries de 10 repetições com 65% de 1RM, cinco séries de oito repetições com 70% de 1RM, oito séries de 6 repetições com 75% de 1RM, nove séries de quatro repetições com 80% de 1RM e 10 séries de duas repetições com 85% de 1RM. O estudo não apresentou diferença significativa nos níveis plasmáticos de BDNF em nenhum protocolo, assim os autores concluíram que utilizar séries com repetições máximas seria necessário para aumentar os níveis periféricos de BDNF (Quiles *et al.*, 2020).

Os resultados do nosso estudo revelam variações distintas entre os protocolos que utilizaram repetições máximas. Com a intensidade de 60% de 1RM não ocorreu alterações significativas nos níveis plasmáticos de BDNF medidos imediatamente após e 1 hora após. Entretanto, o uso de repetições máximas com a intensidade de 80% de 1RM causou um aumento significativo na medida uma hora após o treino em comparação com o momento pré-treino ($p = 0,01$). Assim não podemos atribuir a mudança sérica de BDNF ao fato de realizar repetições até a fadiga momentânea. Considerando que, nas duas situações experimentais ocorreu redução significativa ($p < 0,0001$) no número de repetições da primeira série para a quarta série, demonstrando a presença de fadiga. Uma possível explicação para esses achados é reconhecer que outras variáveis, como o número de séries, o intervalo, o número de exercícios e o peso, podem influenciar os níveis plasmáticos de BDNF periférico (Marston *et al.*, 2017).

Existem evidências na literatura científica, que o exercício aeróbio pode alterar os níveis plasmáticos de BDNF após uma sessão (Dinoff *et al.*, 2017; Szuhany; Bugatti; Otto, 2015; Wang *et al.*, 2022). A intensidade do exercício aeróbio é considerada uma variável importante, que influencia o aumento dos níveis plasmáticos de BDNF após a sessão, apresentando uma correlação positiva (Dinoff *et al.*, 2017;

Szuhany; Bugatti; Otto, 2015). A intensidade no exercício de força pode ser definida como o peso ou outra forma de resistência à contração muscular, representada de forma absoluta (ex: quilos) ou relativa sendo a porcentagem de uma repetição máxima (ACSM, 2009; Kraemer; Ratamess, 2004). A relação entre a intensidade e o peso utilizado nos exercícios é frequentemente utilizada nos estudos experimentais com treino de força, ou seja, o dimensionamento da intensidade é registrado através do peso utilizado pelos praticantes (Chagas; Lima, 2014).

Entretanto, a afirmação que a intensidade é um fator determinante foi questionada recentemente, em uma metanálise desenvolvida por Wang *et al.* (2022), que avaliaram 21 estudos envolvendo 809 participantes, concluíram que a intensidade do exercício precisa ser mais investigada para esclarecer o efeito do exercício aeróbio nas concentrações plasmáticas de BDNF. Além da inconsistência dos dados em relação à intensidade do exercício, a modalidade de exercício também foi alvo de investigação na mesma metanálise, mostrando que a capacidade do treino de força em alterar os níveis plasmáticos de BDNF necessita de mais estudos.

Como o objetivo similar ao presente estudo Marston *et al.* (2017), comparam duas sessões de treino, denominadas pelos autores de hipertrofia (três séries de 10 repetições com 60 segundos de intervalo de recuperação) e força (cinco séries de cinco repetições, 180 segundos de intervalo de recuperação). Utilizaram sete exercícios e realizaram duas medidas, imediatamente após e 30 minutos após o final da sessão. Na comparação dos protocolos, aumento nos níveis plasmáticos de BDNF foram observados nas medidas imediatamente e 30 min após a sessão, em comparação com o repouso, apenas na condição de hipertrofia; dentro do protocolo de força, não foi observada diferença para o BDNF em nenhuma medida (Marston *et al.*, 2017).

Marston *et al.* (2017) utilizaram intensidades distintas, contudo consideramos que atribuir a diferença nos resultados somente a variável intensidade fica impossibilitado, devido ao fato da metodologia usada nos protocolos também utilizar intervalos e número de séries distintos. Em nosso estudo padronizamos o número de séries e a duração do intervalo para recuperação, assim garantimos a comparação entre as intensidades.

Um resultado semelhante ao nosso foi exposto por Church *et al.* (2016), que realizaram sessões de treino de força com 20 voluntários experientes, utilizando três séries de cinco repetições com 90% de 1RM e 10 séries de 12 repetições com 70%

1RM. Ambos os protocolos resultaram em elevações significativas nos níveis de BDNF imediatamente após, 30 minutos e uma hora após o treino.

Outro resultado encontrado em nosso estudo, demonstra que a intensidade de 60% de 1RM não alterou significativamente os níveis plasmáticos de BDNF medidos imediatamente após e 1 hora após o final da sessão. Esse achado suscita a hipótese de que possivelmente existe um limiar de intensidade e esforço necessário para desencadear o aumento do BDNF periférico.

Em uma tentativa de comparar o efeito das intensidades, do treino de força, na hipertrofia da fibra muscular o esquema de equalizar o volume vem sendo recomendado (Nunes *et al.*, 2021). De acordo com Nunes *et al.* (2021) equalizar o volume consiste em multiplicar o número de séries, o número de repetições e o peso levantado na sessão de treino.

No entanto, essa metodologia não parece ser necessária para os desfechos nos níveis plasmáticos de BDNF. Lodo *et al.* (2020) investigaram o efeito das intensidades 70% de 1RM e 35% de 1RM com o volume de séries e repetições equalizadas, e não encontrou diferença significativa nos níveis plasmáticos de BDNF após uma sessão de treino com cada intensidade. Em contraste, nosso estudo comparou a influência da intensidade do treino de força nos níveis plasmáticos de BDNF, sem realizar o procedimento de equalizar o volume, obtendo aumento nos níveis de BDNF após uma sessão de treino, resultados similares foram encontrados por Yarrow *et al.* (2010), Church *et al.* (2016) e Marston *et al.* (2017).

Uma vez que o grau de esforço físico durante o treino de força mostrou-se importante para alterar os níveis plasmáticos de BDNF, monitoramos a frequência cardíaca (FC) durante a sessão e os resultados mostraram aumentos significativos logo após o treino para as duas intensidades.

Esses achados estão de acordo com o estudo de Correia *et al.* (2010), que registraram a frequência cardíaca em um protocolo de treino de força, flexão de cotovelo e extensão de joelho em um aparelho isocinético, avaliando alterações plasmáticas de BDNF. Os níveis plasmáticos de BDNF não sofreram alterações significativas, embora aumentos na FC tenham sido registrados, portanto os autores atribuíram ao número reduzido de exercícios na sessão de treino os resultados obtidos (Correia *et al.*, 2010).

Em nossos dois protocolos garantimos, através do aumento da FC e do lactato, uma carga de treinamento suficiente para alterar a homeostase dos voluntários.

Entretanto, somente a intensidade com 80% de 1RM foi capaz de mostrar aumentos significativos na concentração plasmática de BDNF, quando comparado com o protocolo 60% de 1RM na medida uma hora após o final de sessão. Esse achado permite uma nova hipótese, uma vez que as plaquetas são a principal fonte de BDNF periférico, são importantes para armazenar o BDNF secretado por outros tecidos e a regulação positiva do BDNF periférico depende da resultante do aumento do fluxo sanguíneo e da tensão de cisalhamento intravascular (Fujimura *et al.*, 2002; Serra-Millàs, 2016). Mediante o exposto, a redução do tempo de intervalo entre as séries, para 60 segundos, poderia compensar o uso de intensidades menores, proporcionando um aumento no débito cardíaco, assim expondo as plaquetas, durante um tempo maior, à força de cisalhamento intravascular. Acreditamos que são necessárias evidências mais diretas para respaldar essa hipótese.

Por fim, analisamos a correlação entre os níveis de BDNF e a concentração de lactato após o término da sessão, assim como com a massa muscular e os valores dos testes de 1RM. Nossos resultados não revelaram correlações significativas entre essas variáveis. Esta discrepância contrasta com os achados de Marston *et al.* (2017), que observaram uma correlação entre as alterações nos níveis de BDNF e lactato após o treino no protocolo de hipertrofia, enquanto no protocolo de força não foi identificada correlação. Com base nessas informações, consideramos inconsistente a relação entre o lactato sanguíneo e o BDNF no treino de força. Dado que o lactato é um metabólito da fadiga, seu papel na expressão periférica de BDNF ainda não está completamente definido. Até onde alcança nosso conhecimento, somos os primeiros a correlacionar a massa muscular e os valores de 1RM com os níveis plasmáticos de BDNF.

Limitações no presente estudo devem ser reconhecidas. O tamanho pequeno da amostra é uma limitação que deve ser considerada. Aumentando o número de voluntários, resultados da metanálise de Wang *et al.* (2022) mostraram um efeito significativamente positivo nos níveis de BDNF observado apenas em estudos com amostras maiores ($n > 20$). O presente estudo fornece informações importantes sobre a influência aguda do treino de força na musculação nos níveis plasmáticos de BDNF, no entanto, estudos futuros devem ter como objetivo estabelecer medidas de tempo de medição além de uma hora, avaliar outras intensidades com intervalos menores.

9 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que uma sessão de treino de força na musculação realizada com repetições máximas e com a intensidade de 80% de 1RM foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos de BDNF uma hora após o final da sessão em indivíduos treinados. Entretanto, a intensidade de 60% de 1RM não acarretou resultado semelhante. Como principal contribuição, o presente estudo sugere que a intensidade é uma variável determinante para as alterações nos níveis plasmáticos de BDNF induzidas pelo exercício, e pesquisas futuras são necessárias para elucidar qual a contribuição do tipo de repetições, máximas ou submáximas, na secreção plasmáticas de BDNF.

REFERÊNCIAS

- ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 687–708, 2009.
- AHMADIZAD, Sajad; EL-SAYED, Mahmoud S. The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1026–1032, 2003.
- APRAHAMIAN, Ivan *et al.* O Teste do Desenho do Relógio: revisão da acurácia no rastreamento de demência. **Dement. neuropsychol**, [s. l.], p. 74–80, 2009.
- AZMAN, Khairunnuur Fairuz; ZAKARIA, Rahimah. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 6827, 2022.
- BARDE, Y.A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 549–553, 1982.
- BERTOLUCCI, Paulo H. F. *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 52, p. 01–07, 1994.
- BLISS, T. V.; GARDNER-MEDWIN, A. R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 232, n. 2, p. 357–374, 1973.
- BLISS, T. V.; LOMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 232, n. 2, p. 331–356, 1973.
- BRAMHAM, Clive R.; MESSAOUDI, Elhoucine. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. **Progress in Neurobiology**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 99–125, 2005.
- BRUCKI, S. M. D.; ROCHA, M. S. G. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 37, p. 1771–1777, 2004.
- BRUNELLI, Andrea *et al.* Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 1871–1880, 2012.

- CALDEIRA, Margarida V. *et al.* BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons. **Molecular and Cellular Neurosciences**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 208–219, 2007.
- CARR, Margaret F.; JADHAV, Shantanu P.; FRANK, Loren M. Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. **Nature Neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 147–153, 2011.
- CARUANA, Douglas A.; ALEXANDER, Georgia M.; DUDEK, Serena M. New insights into the regulation of synaptic plasticity from an unexpected place: hippocampal area CA2. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 391–400, 2012.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 126–131, 1985.
- CHAGAS, Mauro Heleno; LIMA, Fernando Vitor. **Musculação variáveis estruturais programas de treinamento força muscular**. [S. l.]: Fernando Vitor Lima, 2014.
- CHAO, Moses V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 299–309, 2003.
- CHOW, Lisa S. *et al.* Exerkines in health, resilience and disease. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 273–289, 2022.
- CHURCH, David D. *et al.* Comparison of high-intensity vs. high-volume resistance training on the BDNF response to exercise. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, [s. l.], v. 121, n. 1, p. 123–128, 2016.
- COHEN, J. A power primer. **Psychological Bulletin**, [s. l.], v. 112, n. 1, p. 155–159, 1992.
- CORREIA, Paulo Roberto *et al.* Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, [s. l.], v. 65, n. 11, p. 1123–1126, 2010.
- DINOFF, Adam *et al.* The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. **The European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1635–1646, 2017.

- DINOFF, Adam *et al.* The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. **PloS One**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. e0163037, 2016.
- DUDAI, Yadin. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?. **Annual Review of Psychology**, [s. l.], v. 55, p. 51–86, 2004.
- EGAN, Michael F. *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, [s. l.], v. 112, n. 2, p. 257–269, 2003.
- ERICKSON, Kirk I. *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 2011.
- FISHER, James *et al.* Evidence-Based Resistance Training Recommendations. **Medicina Sportiva**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 147–162, 2011.
- FRAGALA, Maren S. *et al.* Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 2019–2052, 2019.
- FUJIMURA, Hironobu *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. **Thrombosis and Haemostasis**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 728–734, 2002.
- GOEKINT, Maaïke *et al.* Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. **European Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 110, n. 2, p. 285–293, 2010.
- GONÇALVES, Daniel Maffasioli; STEIN, Airton Tetelbon; KAPCZINSKI, Flavio. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 24, p. 380–390, 2008.
- GRASDALSMOEN, Michael *et al.* Physical exercise, mental health problems, and suicide attempts in university students. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 175, 2020.
- HALLAL, Pedro Curi *et al.* Evolução da pesquisa epidemiológica em atividade física no Brasil: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 41, p. 453–460, 2007.
- HALLOCK, Henry L. *et al.* Manipulation of a genetically and spatially defined sub-population of BDNF-expressing neurons potentiates learned fear and decreases

hippocampal-prefrontal synchrony in mice. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 44, n. 13, p. 2239–2246, 2019.

HASKELL, William L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 39, n. 8, p. 1423–1434, 2007.

IZQUIERDO, M. *et al.* International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 824–853, 2021.

IZQUIERDO, Ivan. Memórias. **Estudos Avançados**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 89–112, 1989.
JI, Yuanyuan *et al.* Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. **Nature Neuroscience**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 302–309, 2010.

JONES, Eleanor J. *et al.* Ageing and exercise-induced motor unit remodelling. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 600, n. 8, p. 1839–1849, 2022.

KALIL, Katherine; DENT, Erik W. Branch management: mechanisms of axon branching in the developing vertebrate CNS. **Nature Reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 7–18, 2014.

KANDEL, Eric R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. **Molecular Brain**, [s. l.], v. 5, p. 14, 2012.

KATZMARZYK, Peter T. *et al.* Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 998–1005, 2009.

KELLNER, Yves *et al.* The BDNF effects on dendritic spines of mature hippocampal neurons depend on neuronal activity. **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, [s. l.], v. 6, p. 5, 2014.

KIM, Sujin *et al.* Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, [s. l.], v. 471, n. 3, p. 491–505, 2019.

KLEIN, Anders B. *et al.* Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 347–353, 2011.

KNIERIM, James J. The hippocampus. **Current Biology**, [s. l.], v. 25, n. 23, p. R1116–R1121, 2015.

KRAEMER, William J. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 364–380, 2002.

KRAEMER, William J.; RATAMESS, Nicholas A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 674–688, 2004.

KUCZEWSKI, Nicola *et al.* Activity-dependent dendritic release of BDNF and biological consequences. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 37–49, 2009.

KUCZEWSKI, Nicola; PORCHER, Christophe; GAIARSA, Jean-Luc. Activity-dependent dendritic secretion of brain-derived neurotrophic factor modulates synaptic plasticity. **The European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 1239–1244, 2010.

LESSMANN, Volkmar; GOTTMANN, Kurt; MALCANGIO, Marzia. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in Neurobiology**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 341–374, 2003.

LIM, Yen Ying *et al.* *BDNF* VAL66MET polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease. **Genes, Brain and Behavior**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. e12724, 2021.

LISMAN, J. E. Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 532, n. Pt 2, p. 285, 2001.

LODO, Leandro *et al.* Resistance Exercise Intensity Does Not Influence Neurotrophic Factors Response in Equated Volume Schemes. **Journal of Human Kinetics**, [s. l.], v. 74, p. 227–236, 2020.

LOPRINZI, Paul D. The Effects of Exercise on Long-Term Potentiation: A Candidate Mechanism of the Exercise-Memory Relationship. **OBM Neurobiology**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 1–1, 2019.

MAGLIULO, Laura *et al.* The wonder exerkinases—novel insights: a critical state-of-the-art review. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 477, n. 1, p. 105–113, 2022.

MAN, Heng-Ye *et al.* Activation of PI3-kinase is required for AMPA receptor insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons. **Neuron**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 611–624, 2003.

MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, [s. l.], v. 148, p. 23–26, 1986.

MARSTON, Kieran J. *et al.* Intense resistance exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Science and Medicine in Sport**, [s. l.], v. 20, n. 10, p. 899–903, 2017.

MIAO, Hui-Hui *et al.* Brain-derived neurotrophic factor produced long-term synaptic enhancement in the anterior cingulate cortex of adult mice. **Molecular Brain**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 140, 2021.

MIRANDA, Magdalena *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 363, 2019.

NAGAHARA, Alan H. *et al.* Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 331–337, 2009.

NEVES, Guilherme; COOKE, Sam F.; BLISS, Tim V. P. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. **Nature Reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 65–75, 2008.

NG, Ted Kheng Siang *et al.* Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 257, 2019.

NUNES, João Pedro *et al.* Equating Resistance-Training Volume Between Programs Focused on Muscle Hypertrophy. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 1171–1178, 2021.

OMS. **OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 3 nov. 2023.

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

PAREJA-BLANCO, Fernando *et al.* Acute and delayed response to resistance exercise leading or not leading to muscle failure. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 630–639, 2017.

PARK, Chang-Hyun *et al.* The BDNF Val66Met Polymorphism Affects the Vulnerability of the Brain Structural Network. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 11, p. 400, 2017.

PARK, Hyungju; POO, Mu-ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nature Reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 7–23, 2013.

PATE, Russell R.; O'NEILL, Jennifer R.; LOBELO, Felipe. The evolving definition of “sedentary”. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 173–178, 2008.

PATTERSON, Richard *et al.* Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 33, n. 9, p. 811–829, 2018.

PAULA, Jonas Jardim de *et al.* Psychometric properties of a brief neuropsychological protocol for use in geriatric populations. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s. l.], v. 37, p. 251–255, 2010.

PEDERSEN, B. K. *et al.* Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, [s. l.], v. 24, n. 2–3, p. 113–119, 2003.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, [s. l.], v. 25 Suppl 3, p. 1–72, 2015.

QUILES, Justin M. *et al.* Impact of resistance training program configuration on the circulating brain-derived neurotrophic factor response. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 667–674, 2020.

REZAEI, Zeinab; MARANDI, Sayed Mohammad; ALAEI, Hojjatallah. Molecular Mechanisms of Exercise in Brain Disorders: a Focus on the Function of Brain-Derived Neurotrophic Factor-a Narrative Review. **Neurotoxicity Research**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 1115–1124, 2022.

ROBERTSON, Robert J. *et al.* Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 333–341, 2003.

RODY, Tayna; DE AMORIM, Julia A.; DE FELICE, Fernanda G. The emerging neuroprotective roles of exerkinins in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 14, p. 965190, 2022.

ROJAS VEGA, S. *et al.* Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. **Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme**, [s. l.], v. 42, n. 13, p. 982–986, 2010.

SAFDAR, Adeel; SALEEM, Ayesha; TARNOPOLSKY, Mark A. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 504–517, 2016.

SALE, D. G. Influence of exercise and training on motor unit activation. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, [s. l.], v. 15, p. 95–151, 1987.

SANCHEZ, M. Millan *et al.* BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 1, n. 10, p. e51, 2011.

SANTOS JUNIOR, Evaldo Rui T. *et al.* Classification and Determination Model of Resistance Training Status. **Strength & Conditioning Journal**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 77–86, 2021.

SCHOENFELD, Brad J. *et al.* Loading Recommendations for Muscle Strength, Hypertrophy, and Local Endurance: A Re-Examination of the Repetition Continuum. **Sports (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 32, 2021.

SCHOENFELD, Brad J. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 2857–2872, 2010.

SERRA-MILLÀS, Montserrat. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation?. **World Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 84–101, 2016.

SEVERINSEN, Mai Charlotte Krogh; PEDERSEN, Bente Klarlund. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 594–609, 2020.

SHULMAN, K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 548–561, 2000.

- SILVA, Raimunda Beserra da *et al.* Atividade física habitual e risco cardiovascular na pós-menopausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 52, p. 242–246, 2006.
- SZUHANY, Kristin L.; BUGATTI, Matteo; OTTO, Michael W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 60, p. 56–64, 2015.
- VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. **Neuroscience**, [s. l.], v. 122, n. 3, p. 647–657, 2003.
- VIEIRA, João Guilherme *et al.* Effects of Resistance Training to Muscle Failure on Acute Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 1103–1125, 2022.
- VINTS, Wouter A. J. *et al.* Exerkines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 66, p. 100993, 2022.
- WANG, Ya-Hai *et al.* The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Brain and Behavior**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. e2544, 2022.
- WHITHAM, Martin; FEBBRAIO, Mark A. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. **Nature Reviews. Drug Discovery**, [s. l.], v. 15, n. 10, p. 719–729, 2016.
- WILHELM, Jennifer C. *et al.* Cooperative roles of BDNF expression in neurons and Schwann cells are modulated by exercise to facilitate nerve regeneration. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 32, n. 14, p. 5002–5009, 2012.
- XU, Fei *et al.* Brain-derived neurotrophic factor rapidly increases NMDA receptor channel activity through Fyn-mediated phosphorylation. **Brain Research**, [s. l.], v. 1121, n. 1, p. 22–34, 2006.
- YARROW, Joshua F. *et al.* Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 479, n. 2, p. 161–165, 2010.
- ZUNNER, Beate E. M. *et al.* Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 3501, 2022.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: “Estudo do treinamento de força na musculação sobre marcadores inflamatórios, imunológicos, fisiológicos e de comportamento em homens de meia-idade e idosos.”

1) Introdução

Você está sendo convidado a participar da pesquisa que pretende avaliar a relação do exercício de musculação com a melhora da cognição. Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. A sua participação não é obrigatória e você pode não querer participar do estudo. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. É necessário que você entenda a natureza e os riscos da sua participação e que dê o seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você tem total liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

2) Justificativa e Objetivos

O treinamento de força é popular entre os homens e os idosos devido aos benefícios percebidos, logo, achados científicos que ajudem a associar exercícios de força, como a musculação, e a liberação pelo corpo de substâncias relacionadas à saúde, podem contribuir para preencher lacunas existentes no entendimento dos benefícios do exercício de força para essa população e permitirá uma prescrição mais eficiente pelo profissional de educação física, contribuindo para um envelhecimento saudável. Dessa forma, o objetivo do estudo é identificar o efeito em curto e em longo prazo do exercício de força na musculação sobre a liberação no sangue de substâncias relacionadas com a saúde cerebral e musculoesquelética de homens e idosos, bem como o efeito do exercício sobre sintomas depressivos e sobre a qualidade de vida.

3) Procedimentos do Estudo

Ao preencher os critérios para participar do estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será apresentado e explicado para você juntamente com todos os procedimentos da pesquisa. Após assinatura do TCLE será agendado o dia para aplicação dos testes físicos e cognitivos.

Durante a primeira etapa serão aplicados testes para o rastreamento de transtornos depressivos, para avaliar as funções cognitivas e, para avaliar a sua percepção da sua qualidade de vida. A medida da sua massa corporal e estatura serão realizadas por meio de balança antropométrica; a circunferência da panturrilha será medida por meio de fita métrica; sua força manual será medida por um equipamento de preensão palmar; para avaliar a velocidade da marcha você percorrerá 4 metros em linha reta e nós registraremos o tempo gasto no percurso; o teste de 1 repetição máxima (1RM) (teste de esforço físico máximo) irá avaliar o peso máximo que você irá levantar ao realizar apenas um movimento em cada um dos equipamentos da musculação selecionados. Após os testes iniciais, tendo o desempenho do teste de 1RM como parâmetro de intensidade, os voluntários serão divididos em dois grupos que realizarão a sessão de treinamento, respeitando a mesma ordem da execução do teste de 1 RM. O grupo de alta intensidade será formado por três exercícios para os principais grupos musculares, com três séries de repetições máximas, com intervalos entre as séries e a duração das repetições será controlada. O grupo de baixa intensidade seguirá o mesmo protocolo, entretanto realizar os exercícios em baixa intensidade de esforço. A etapa de avaliação terá duração de 60 minutos, os protocolos de exercício e coleta de sangue terão duração de 30 minutos cada.

Posterior a conclusão da primeira etapa, será agendado o dia para aplicação do protocolo A, que será sorteado no dia de sua realização, podendo corresponder a uma sessão de exercício na musculação com alta intensidade ou baixa intensidade. Antes, imediatamente depois e uma hora depois da realização do protocolo de exercício será coletada, por um profissional experiente, uma amostra de sangue da veia do seu braço. Você será solicitado a fornecer uma amostra de urina antes, depois e uma hora depois do protocolo de exercício. Decorrido sete dias você realizará o protocolo de exercício B, que será diferente do que foi sorteado no primeiro dia.

4) Riscos e Desconfortos

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos de algum tipo e nível de gravidade. Dessa forma, para a coleta do sangue, serão respeitados todos os procedimentos

técnicos-científicos para o puncionamento e armazenamento do sangue, por um profissional qualificado para minimizar possíveis riscos e danos de qualquer espécie decorrente dos procedimentos. Durante o treinamento físico, caso aconteça algum desconforto ou você sinta algum mal-estar, o professor responsável pela pesquisa intervirá e se for necessário, o serviço de atendimento de urgência será acionado. Em todas as sessões de treinamento os procedimentos de biossegurança e higiene recomendados pelo Conselho Federal de Educação Física serão seguidos, reduzindo assim o risco de contaminação pelo vírus SARS-COV-2 e demais doenças transmissíveis.

5) Benefícios

Você receberá todos os resultados de todos os testes e procedimentos realizados por você nesta pesquisa, bem como uma orientação individualizada acerca das implicações dos mesmos. Caso seja necessário, você terá acesso às condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme sua demanda. O conhecimento que você adquirir a partir da sua participação na pesquisa poderá beneficiá-lo com informações e orientações futuras em relação à prática de atividade física, reduzindo seu sedentarismo. Além disso, as informações obtidas por meio desse estudo poderão ser importantes para auxiliar a prescrição dos exercícios de musculação para promoção da saúde.

6) Custos/Reembolso

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo, da mesma forma que também não receberá pagamento pela sua participação. Caso você venha a ter alguma despesa para participar da nossa pesquisa, você receberá ressarcimento do valor integral gasto por meio de transferência bancária do pesquisador responsável, Prof. Dr. Albená Nunes Silva, para sua conta bancária de preferência.

7) Caráter Confidencial dos Registros e Uso das informações obtidas

Todo o material biológico coletado e gerado durante este projeto será armazenado no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica - LIIM, UFMG, no freezer -80°C e será incinerado após cinco anos de armazenamento. As informações obtidas durante os procedimentos de pesquisa serão tratadas de forma restrita e confidencial. Os dados da pesquisa serão armazenados pelo coordenador da pesquisa (Professor Dr.

Albená Nunes da Silva) em sua sala (Sala 20 A) do Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto (CEDUFOP) por um período de cinco anos. Algumas informações obtidas a partir de sua participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos pesquisadores que vão fazer as perguntas dos questionários e aplicar os testes, os professores orientadores deste estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) podem precisar consultar seus registros. Você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções em seus registros.

Os resultados da pesquisa serão encaminhados, por e-mail e com linguagem clara e acessível a todos os voluntários da pesquisa, respeitando o sigilo de sua identidade e de seus dados. As informações obtidas serão publicadas por meio de defesa pública de doutorado e posteriormente publicadas em revistas científicas da área da saúde. Pode estar certo de que sua privacidade e anonimato serão garantidos.

8) Participação

É importante que você esteja consciente de que a participação neste estudo de pesquisa é completamente voluntária e de que você pode recusar-se a participar do estudo, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito de outra forma. Além disso, você tem total liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Em caso de ocorrer algum dano decorrente da pesquisa, você tem o direito de solicitar indenização através de vias judiciais e/ou extrajudiciais.

9) Para obter informações adicionais

Para maiores esclarecimentos sobre o projeto entre em contato com o pesquisador responsável pelo e-mail: albenanunes@hotmail.com ou pelo e-mail: marcosborgesjunior@yahoo.com.br ou pelos telefones: (31) 99992-3426 – (31) 997748530. Segue também o contato do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário – Morro do Cruzeiro, na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-

Graduação, ICEB - Ouro Preto (MG), pelo telefone (31) 3559-1368, ou pelo e-mail cep.propp@ufop.edu.br sempre que desejar sanar dúvidas éticas.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, existente nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, foi criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP com número de protocolo CAAE 50378121.0.0000.5150, conforme o parecer número 5.097.338.

10) Declaração de Consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os objetivos do estudo. Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para não participar do estudo, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade e sem reservas para participar como paciente deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu a explicação.

Assinatura do pesquisador

Data

APÊNDICE B - Questionário Sociodemográfico (Google forms)

<p>Seleção de voluntários par a pesquisa intitulada: Estudo do treinamento de força na musculação sobre marcadores inflamatórios, imunológicos, fisiológicos e de comportamento em homens treinados.</p>
<p>Olá, prezado Voluntário!</p> <p>O objetivo desse formulário é selecionar voluntários para participarem dos protocolos de exercícios. Por isso, pedimos que responda às questões com absoluta sinceridade. Asseguramos o sigilo dos dados informados, sua identidade não será revelada e somente os pesquisadores terão acesso às informações coletadas.</p> <p>Desde já agradecemos sua participação e ressaltamos a importância da veracidade das informações fornecidas para o bom desenvolvimento da ciência. Além disso, asseguramos o sigilo dos dados informados, sua identidade não será revelada e somente os pesquisadores terão acesso às informações coletadas.</p> <p>Em caso de dúvida ao responder o formulário entre em contato pelo Whatsapp 31 991418045 (Larissa).</p> <p>Obrigada pela contribuição.</p>
Endereço de e-mail?
Nome completo
Data de Nascimento
As categorias abaixo são utilizadas pelo IBGE nas pesquisas sobre cor ou raça/etnia da população brasileira. Assinale abaixo a cor ou raça/etnia com a qual você se identifica. 1. Cor BRANCA; 2. Cor PRETA; 3. Cor PARDA; 4. Cor AMARELA; 5. Raça/Etnia INDÍGENA.
Descreva abaixo quantos anos de escolaridade você possui.
Telefone para contato de urgência. Por favor, identifique o contato e o parentesco.
Qual sua massa corporal estimada em kg? Ex: 70 kg
Quanto você mede de altura? Ex: 1,80
Testou positivo para COVID-19?
Informe o período (mês e ano) em que teve a COVID-19. Caso tenha ficado internado, descreva o tempo de internação.
Tomou vacina contra a COVID-19?
Qual vacina você tomou?
Você já tomou a dose reforço contra o vírus SARS-COV2?
Qual a data da última dose que você tomou?
Você teve câncer nos últimos cinco anos? Em caso positivo, qual(is):
Você tem algum (a) transtorno/síndrome/doença neuropsiquiátrica ou reurológica (Depressão, Transtorno de ansiedade generalizado, TDAH, TOC, Transtorno bipolar,

Você apresenta lesões musculoesqueléticas (em ossos, músculos, ligamentos ou tendões)? Em caso positivo, descreva qual a lesão e há quanto tempo possui.
Você faz uso contínuo de algum medicamento? Em caso positivo descreva qual (is).
Você usa suplemento alimentar? Qual (is)?
Você usa anabolizante? Qual (is)
Está fazendo algum tipo de dieta? Se sim, qual?
Você fuma? Se sim, quantos cigarros por dia?
Você usa algum tipo de droga? Se sim, qual?
Você consome bebida alcoólica?
Quantas vezes por semana você pratica exercício físico?
Quais tipos de exercício físico você pratica? (Ex: corrida, musculação, natação, crossfit, dança, futebol, etc.)
Tempo atual de treinamento de musculação ININTERRUPTO: 1. Até 2 meses de prática; 2. Entre 2 e 12 meses de prática; 3. Entre 1 e 3 anos de prática; 4. No mínimo 3 anos de prática.
Tempo de DESTREINAMENTO na musculação: 1. No mínimo 8 meses; 2. Entre 4 e 8 meses; 3. Entre 1 e 4 meses; 4. Atualmente treinando.
Experiência anterior em treinamento de MUSCULAÇÃO: 1. No mínimo 2 meses; 2. Entre 2 e 12 meses; 3. Entre 1 e 3 anos; 4. No mínimo 3 anos.
Quantos kg, aproximadamente, você levanta no exercício supino reto com barra?
Quantos kg, aproximadamente, você levanta no exercício pulley anterior fechado?
Quantos kg, aproximadamente, você levanta no exercício leg press 45°?

ANEXO

ANEXO I - Aceite da revista *International Journal of Sports Medicine*

Dear Prof. Nunes-Silva:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Impact of strength training intensity on brain-derived neurotrophic factor" in its current form for publication in the *International Journal of Sports Medicine*.

Next steps:

As your manuscript has been accepted, the subsequent steps towards publication depend on your article's publication model:

- Traditional (Non Open Access): Your article is forwarded to Thieme's copy-editing and production workflow. If you opted for publication of the preliminary (author accepted) version of your manuscript, this will be published online shortly at the URL below. Please note that, unless you have a subscription to the the *International Journal of Sports Medicine* or are able to see it via your institution, you will not have access to the article at this stage. After your article has been type-set, you will receive the final version for your own private use.
- Open Access: If you opted for Open Access publication you will receive an order confirmation and payment request from our fulfilment partner, Copyright Clearance Center, USA. Once the payment has been settled, your paper will enter the copy-editing and production workflow. If you opted for publication of the preliminary (author accepted) version of your manuscript, this will be published online shortly at the URL below. After your article has been type-set, you will receive the final version for your own private use.

Link to the journal's preliminary (author accepted) articles:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/issue/aam/10.1055/s-00000028>

You will be sent the typeset proof for correction and approval in due course. After receipt of your printing approval, your article will be published online ahead of print (eFirst) at www.thieme-connect.com.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the International Journal of Sports Medicine, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Prof. Jose Duarte

Editor, International Journal of Sports Medicine

jose.duarte@iucs.cespu.pt

ANEXO II - Artigo publicado na revista *International Journal of Sports Medicine*

International Journal of Sports Medicine

Impact of strength training intensity on brain-derived neurotrophic factor

Abstract

The present study employed a randomized crossover design to investigate the effect of strength-training exercise at varying intensities on acute changes in plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Fourteen trained male subjects (41.0 ± 5.8 years old) were enrolled in the current study. The strength-training protocol included bench press, leg press, and lat pull-down exercises. Participants performed four sets with repetition failure at 60% or 80% of their one-repetition maximum (1RM), with a two-minute rest period. The order of intensity was randomized among volunteers. Blood samples were collected before, immediately after, and one hour after each exercise protocol. A time-point comparison revealed that a single session of strength training at 60% of 1RM increased lactate plasma concentrations from 1.2 to 16 mmol/L ($p < 0.0001$). However, no significant changes were observed in the plasma BDNF concentration. Conversely, the training session at 80% of 1RM increased lactate concentrations from 1.3 to 14 mmol/L ($p < 0.0001$) and BDNF concentrations from 461 to 1730 pg/ml ($p = 0.035$) one hour after the session's conclusion. These findings support the hypothesis that a single strength-training session at 80% 1RM can significantly enhance circulating levels of BDNF.

Keywords: Physical Exercise, BDNF, Strength Training, Intensity.

INTRODUCTION

Physical exercise (PE) is recognized by the international scientific community as a crucial factor that significantly improves physical and mental health [1-5]. Recent findings indicate that PE stimulates the release of molecules, called exerkinines, that enables crosstalk between skeletal muscle and other organs, including adipose tissue, bones, liver, intestine, pancreas, vascular bed, skin and the brain [6, 7, 8]. One such exerkinine that performs the "crosstalk" between skeletal muscle tissue and the brain, is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [9]. BDNF, a 14 kDa protein, belongs to the neurotrophins family, meaning it plays an essential role in brain structure and function as it is involved in synaptic integrity, brain plasticity, differentiation, and neuronal survival [8, 9, 10].

BDNF works by binding to the tropomyosin kinase-B receptor (TrkB), located at the postsynaptic density of the excitatory synapse [8]. TrkB receptors mediate various signaling cascades involved in brain function, including memory consolidation [8, 9]. Robust scientific evidence supporting this mechanism has been found in experiments with models of Alzheimer's disease in mice, which demonstrated that increased concentrations of BDNF are associated with an increase in cellular signal transduction that restores learning and memory, independent of the presence of the beta-amyloid protein [11]. In humans, plasma BDNF levels in patients with Alzheimer's disease are significantly lower when compared to their healthy peers, this finding suggests that strategies to increase plasma BDNF levels should be encouraged in the population [12].

PE is considered a promising intervention to increase circulating BDNF levels [13]. The increase in circulating BDNF levels during and immediately after PE can be partially explained by the release of BDNF reserves contained in platelets [9, 14]. The number of circulating platelets increases in response to PE, due to the activation of the sympathetic system that causes splenic constriction (reduction in the size of the spleen). This may be a factor for the increase in circulating levels of BDNF [15]. Another important factor is the increase in shear stress due to the acceleration of blood flow during PE, which also contributes to the release of platelet-derived BDNF [16]. The intensity of PE appears to be relevant for the release of BDNF and subsequent-increase of this molecule in the bloodstream, as higher intensities of PE are associated with greater splenic activity and increased shear stress [17].

Strength training is a widely recommended form of PE for promoting healthy aging [18]. However, the effect of strength training intensity on plasma BDNF levels remains controversial [19]. Previous studies investigating the influence of strength training on plasma BDNF levels immediately after exercise protocols have shown no significant changes [20-23], although other studies have observed significant increases in BDNF levels [24, 25, 26]. Lobo *et al.* [23] recommended the use of intensity with execution to failure in repetition after investigating a protocol with submaximal repetitions that did not cause significant acute changes in plasma concentrations of BDNF.

Given the importance of strength training for the general health of the individual and the need to ensure an adequate stimulus capable of positively modulating the circulating levels of BDNF, the main objective of the present study was to investigate the acute effect of different strength training intensities on plasma concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Participants

A randomized crossover design was employed to investigate the acute response of BDNF to a single session of strength training at 60% or 80% of the one-repetition maximum (1RM) load. Fourteen healthy adult male participants, with an average age of 41.0 ± 5.8 years, were enrolled in the study. All participants were classified as having advanced or intermediate-level strength training, based on the model used to determine training status [27]. The participants were assessed to have low cardiovascular risk using the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) screening tool [28]. The study consisted of three exercise sessions: one familiarization session and two experimental sessions, with a seven-day interval between each session. (Figure 1) The experimental design is illustrated in Figure 1. All procedures were approved by the local ethical committee. This study meets the ethical standards of the International Journal of Sports Medicine [29]

Figure 1 around here

Strength testing

On day 1, an initial laboratory session was conducted to familiarize the participants with the equipment and procedures involved in the study. The participants received guidance on the proper technique for executing each strength exercise. Subsequently the 1RM test was performed in the following sequence: (1) bench press, (2) leg press, and (3) lat pull-down. Participants performed two warm-up sets. After completing the warm-up series, up to four consecutive attempts were made to determine the 1RM, with a recovery interval of 3–5 minutes between attempts. During the 1RM test, participants were asked to lift a weight preselected by the researcher, resulting in only one repetition [30]. A two-minute rest interval was maintained between sets.

Strength Exercise Protocol

A randomized crossover design was used. Two subsequent exercise sessions were assigned (on days two and three), and the participants performed either 80% or 60% 1RM strength-exercise protocols in random order. During each session, the participants completed four sets with execution to failure (i.e., the maximum number of possible repetitions in a given set), and the recovery time was two minutes between sets and exercises. The duration of the muscle tension was one second for the concentric action and two seconds for the eccentric action in each repetition. Heart rate was monitored at the end of each set using the ELERA pulse sensor.

Blood sampling

The participants reported to the session two–three hours postprandial at a standardized time of day. Blood samples were collected by venipuncture into four mL sample tubes with EDTA and tubes containing fluorine and EDTA. Two blood samples were collected before starting and immediately after the exercise protocol: one for plasma BDNF analysis and the other for the lactate analysis. One hour after the end of the exercise protocol, one blood sample was collected for the plasma BDNF analysis.

Blood analyses

Blood samples were centrifuged at 3000 rpm (revolutions per min) for 10 minutes at a temperature of 4 °C, an acceleration of five rpm, and a deceleration of five rpm. Subsequently, plasma samples were pipetted into a 1.5 mL Eppendorf and stored in a -80 °C freezer for the analysis [31-32]. BDNF was analyzed using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Sandwich brand R&D Systems, Minneapolis MN, USA), following the manufacturer's instructions. The results are presented as pg/mL. Readings were performed using a single microplate reader adjusted to 490 nm, with a wavelength correction of 650 nm. The detection limit was 23.4 pg/mL.

Lactate was analyzed using a bioluminescent assay for rapid, selective, and sensitive detection in biological samples via a Siemens Dimension® enzymatic test. Plasma samples were diluted to 10–200µM lactate. Due to the sensitivity of the assay, only a small amount of plasma was used: 10µl diluted 10-fold or more. The samples were diluted 10- to 100-fold in PBS. Subsequently, 50µl was transferred into the wells of a white 96-well assay plate and 50 µl of Lactate Detection Reagent was added. The plate was stirred for 30–60 seconds prior to mixing. The mixture was then incubated at room temperature for 60 minutes. Subsequently, its luminescence was measured.

Anthropometric Assessments

Anthropometric measurements were taken for up to seven days after each strength session. Height (± 0.1 cm) and body mass (± 0.1 kg) were determined using a Welmy scale (model w200), with participants in normal physical condition standing barefoot with their feet together. Body-fat percentage was determined using whole-body dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scans (Prodigy TM; Lunar, Madison WI, USA). All measurements were performed by the same certified radiologic technician using standardized subject-positioning procedures.

Statistical Analysis

GraphPad Prism (version 9.0) was used for the statistical analysis. To test normality, the Shapiro–Wilk test was applied; data with normal distribution and more than one

moment were analyzed by variance (one-way ANOVA), while those with more than two moments were analyzed by two-way variance (two-way ANOVA). Bonferroni's post-hoc test was used to detect differences, with repeated measures to analyze intra-and intergroup conditions. Significant values with $p < 0.05$ were considered. The effect-size estimates were as follows: ES; Cohen's d ; small = 0.2, moderate = 0.5, large = 0.8) [33]. The descriptive data are expressed as measures of central tendency and dispersion.

RESULTS

General characteristics and measurements

A total of fourteen healthy adult males with a mean age of 41.5 ± 5.8 years, weight 85.6 ± 11.5 kg, body-fat percentage $23.1 \pm 6.4\%$, and total muscle mass 63.2 ± 7.4 kg were included in the present study. Table 1 presents the participants' demographic, anthropometric, and body-composition characteristics.

Insert Table 1 around here

Plasma BDNF levels

The plasma BDNF levels (measured at baseline, immediately after exercise, and one hour after exercise) are shown in Figure 2. A significant difference ($p = 0.005$) was observed between the conditions one-hour post-exercise in the 80% 1RM protocol, resulting in higher levels of BDNF than in the 60% 1RM protocol. Between sessions, higher serum BDNF levels were observed one-hour post-exercise compared to the baseline ($p = 0.01$; ES = 0.43) in only the 80% 1RM condition. Within the 60% 1RM protocol, no differences were observed in the serum BDNF levels at any time point.

Insert Figure 2 around here

Performance Response

Between the first and fourth sets at both intensities, the number of repetitions was significantly reduced by the strength-training protocol (Figure 3). The differences in the average number of repetitions between the 80% 1RM (7.8 ± 3 rep) and 60% 1RM (13 ± 4.6 rep) protocols were significant ($p < 0.0001$; ES = 0.55). The average load used in the exercises was significantly higher ($p < 0.0001$; ES = 0.23) in the 80% 1RM protocol (121 ± 74 kg) than in the 60% 1RM protocol (90 ± 55 kg).

Insert Figure 3 around here

During the sessions, no differences ($p = 0.84$; ES = 0.04) were observed in the average heart rate between the 80% 1RM (116 ± 21 bpm) and 60% 1RM (115 ± 19 bpm) protocols. Blood-lactate levels were significantly higher under both conditions (Figure 4) immediately after exercise than at baseline ($p < 0.0001$). No difference was observed between the intensities ($p = 0.09$).

Insert Figure 4 around here

DISCUSSION

The present study examines differences in the response of plasma BDNF levels to two strength-exercise protocols (80% 1RM and 60% 1RM) in a single session. The assertion that intensity is a determining factor was recently questioned in a meta-analysis; according to Wang *et al.* [19] exercise intensity needs further investigation to clarify its effects on plasma BDNF concentrations. The present study adds further evidence to the hypothesis that exercise intensity is a crucial factor in the promotion of changes in circulating BDNF levels. This study demonstrates that an intensity of 80% of 1RM (but not 60%) can provoke a significant increase in plasma BDNF levels measured one hour after the end of the session.

In 2010, Yarrow *et al* [24], conducted a pioneering study that demonstrated an acute increase in plasma BDNF levels with strength training at 75% 1RM. The sample consisted of twenty healthy, previously untrained males (age: 21.9 ± 0.8 years old) who engaged in traditional strength training. Blood was collected at rest and at one minute,

30 minutes, and one hour after training. Immediately after the session, serum BDNF levels increased by 32%. At 60 minutes post-training, the BDNF values decreased to 41% below resting levels. The authors conclude that strength training caused a transient increase in circulating BDNF levels. These findings corroborate prior findings on the impact of increased serum BDNF levels at different time points. The fact that the present study used untrained young volunteers may help to explain differences in the BDNF-release time points, as age and training level are the factors that determine BDNF concentration [13].

Church *et al.* [25] compared strength-training at intensities of 70% and 90% 1RM, in twenty men with strength-training experience (age: 23.5 ± 2.6 years old). That study evaluated BDNF serum levels immediately, 30 minutes, and one hour after the sessions. The results indicated that BDNF concentrations increased significantly at all time points and at both intensities. The present study has adopted a similar methodology, using different intensities with compatible repetitions. However, this study uses three exercises, while Church *et al.* [25] used six. It is plausible to argue that this difference in volume and age could explain the increase in BDNF at all time points.

The results of Church *et al.* [25] are similar to those presented by Marston *et al.* [26] who used seven exercises with intensities of 10 repetitions and five repetitions. Peak blood flow depends on active muscle mass; it is therefore likely that the number and intensity of exercises can influence the release of BDNF due to greater blood flow, caused by an increase in the velocity of blood flowing through the artery, which increases in an intensity-dependent manner [24]. According to Serra-Millàs [14] platelets are the main sources of peripheral BDNF, which are stored in the spleen for later release. An increase in blood-flow velocity increases shear stress and can induce the rapid release of BDNF from platelets [16, 34].

Significantly, the present study is the first to investigate the effect of strength-training intensity on plasma BDNF levels, using sets with execution to failure in one repetition (i.e., the maximum number of repetitions possible in each series). A previous study recommended the use of strength training with execution to failure in repetition after investigating a protocol with submaximal repetitions that did not cause significant acute changes in plasma concentrations of BDNF [23].

Goekint *et al.* [21] applied an intensity of 80% of 1RM, with three sets of 10 submaximal repetitions, and found no significant difference in plasma BDNF levels after a strength-

training session. One hypothesis about this difference in results is the number of repetitions; in the present study, training was carried out until the failure of repetition provided an average of 7.8 repetitions with the same relative intensity.

Our study results align with the recommendations of the American College of Sports Medicine [35]. They recommend an amplitude of 8 repetitions with intensity of 80% of 1RM and 12 repetitions with intensity of 60% of 1RM. In protocols with series performed until failure, it is expected that in the first series the subject performs a greater number of repetitions and in the last series the number of repetitions decreases. Our findings support those of Nóbrega *et al.* [36] who found in their study that protocols performed until failure resulted in a decrease in the number of significant repetitions from the first series when compared to the last series. This suggests that the performing series until failure resulted in significantly higher fatigue levels, allowing for greater variation in the number of repetitions within the exercise protocol.

However, the change in plasma BDNF levels cannot be attributed solely to the fact that the exercise protocol was performed to the point of repetition failure. In the present study, the protocol with an intensity of 60% of 1RM caused no significant alteration in plasma BDNF levels measured immediately and one hour later, even with execution to the point of repetition failure. One possible explanation for these findings is that other variables (i.e., number of sets, intervals, exercises, and weight) may also have influenced changes in peripheral plasma BDNF levels [13].

Our methodology ensured, through the increase in HR and lactate, that the two protocols offered sufficient training sessions to alter the homeostasis of volunteers. However, only the intensity of 80% 1RM significantly increased the plasma concentration of BDNF. This finding supports a new hypothesis: since platelets are the primary source of peripheral BDNF, reducing the interval time between sets to 60 seconds may compensate for the use of lower intensities, increasing cardiac output. The platelets are therefore exposed for a longer time to intravascular shear force [14, 16, 34]. We believe that more direct evidence is needed to support this hypothesis.

The study limitations include a relatively small sample size and the fact that BDNF levels were not evaluated at other time points. Plasma BDNF levels were only measured immediately and one hour after the exercise sessions. Additional time point evaluations are needed to better understand the kinetics of BDNF during and after strength training. However, the present study also has significant strengths. These

include the homogeneity of the sample, based on the level of strength-training experience; the investigation of the effect of exercise on BDNF in blood samples; and rigorous strength-training protocols with execution to failure in the repetition.

CONCLUSION

In conclusion, the present study shows that a strength-training session performed until repetition failure with an intensity of 80% of 1RM can increase plasma BDNF levels in trained adult men one hour after the session. As a main contribution, it provides original evidence which shows that intensity is one of the variables that determines strength exercise-related changes in peripheral levels of BDNF. Future research is needed to elucidate the contribution made by repeat types, whether maximal or submaximal, to the plasma secretion of BDNF. The question of whether this strength-exercise protocol increases BDNF levels in other target groups—including elderly and sedentary individuals and people with metabolic and neurodegenerative diseases—remains to be further explored.

REFERENCES:

- [1] Rody T, De Amorim JA, De Felice FG. The emerging neuroprotective roles of exer kines in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 965-190. DOI:10.3389/fnagi.2022.965190
- [2] Grasdalsmoen M, Eriksen HR, Lønning KJ, Sivertsen B. Physical exercise, mental health problems, and suicide attempts in university students. *BMC Psychiatry.* 2020; 20: 175. DOI:10.1186/s12888-020-02583-3
- [3] Ruegsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8: 029694. DOI:10.1101/cshperspect.a029694
- [4] Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. *Genes (Basel).* 2019; 10: 720. DOI:10.3390/genes10090720
- [5] Bettio L, Thacker JS, Hutton C, Christie BR. Modulation of synaptic plasticity by exercise. *Int Rev Neurobiol.* 2019; 147: 295-322. DOI:10.1016/bs.irm.2019.07.002
- [6] Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25: 1-72. DOI:10.1111/sms.12581
- [7] Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM *et al.* Exer kines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18: 273-289. DOI:10.1038/s41574-022-00641-2
- [8] Magliulo L, Bondi D, Pini N *et al.* The wonder exer kines-novel insights: a critical state-of-the-art review. *Mol Cell Biochem.* 2022; 477: 105-113. DOI:10.1007/s11010-021-04264-5
- [9] Vints WAJ, Levin O, Fujiyama H, Verbunt J, Masiulis N. Exer kines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol.* 2022; 66: 100993. DOI:10.1016/j.yfrne.2022.100993

- [10] Sanchez MM, Das D, Taylor JL *et al.* BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. *Transl Psychiatry*. 2011; 1: 51. DOI:10.1038/tp.2011
- [11] Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G *et al.* Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2009; 15: 331-337. DOI:10.1038/nm.1912
- [12] Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS *et al.* Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 257. DOI:10.3390/ijms20020257
- [13] Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctôt KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci*. 2017; 46: 635-1646. DOI:10.1111/ejn.13603
- [14] Serra-Millàs M. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation?. *World J Psychiatry*. 2016; 6: 84-101. DOI:10.5498/wjp.v6.i1.84
- [15] Ahmadizad S, El-Sayed MS. The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35: 1026-1032. DOI:10.1249/01.MSS.0000069406.54766.C6
- [16] Fujimura H, Altar CA, Chen R, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 728-734.
- [17] Brunelli A, Dimauro I, Sgrò P *et al.* Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44: 1871-1880. DOI:10.1249/MSS.0b013e31825ab69b

- [18] Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, *et al.* International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging.* 2021; 25: 824-853. DOI:10.1007/s12603-021-1665-8
- [19] Wang YH, Zhou HH, Luo Q, Cui S. The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2022; 12: 2544. DOI:10.1002/brb3.2544
- [20] Correia PR, Pansani A, Machado F, *et al.* Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics.* 2010; 65: 1123-1126. DOI:10.1590/s1807-59322010001100012
- [21] Goekint M, De Pauw K, Roelands B *et al.* Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 110: 285-293. DOI:10.1007/s00421-010-1461-3
- [22] Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Horm Metab Res.* 2010; 42: 982-986. DOI:10.1055/s-0030-1267950
- [23] Lodo L, Moreira A, Bacurau RFP *et al.* Resistance Exercise Intensity Does Not Influence Neurotrophic Factors Response in Equated Volume Schemes. *J Hum Kinet.* 2020; 74: 227-236. DOI:10.2478/hukin-2020-0030
- [24] Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, Borst SE. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neurosci Lett.* 2010; 479: 161-165. DOI:10.1016/j.neulet.2010.05.058
- [25] Church DD, Hoffman JR, Mangine GT *et al.* Comparison of high-intensity vs. high-volume resistance training on the BDNF response to exercise. *J Appl Physiol.* 2016; 121: 123-128. DOI:10.1152/jappphysiol.00233.2016

[26] Marston KJ, Newton MJ, Brown BM *et al.* Intense resistance exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factor. *J Sci Med Sport.* 2017; 20: 899-903. DOI:10.1016/j.jsams.2017.03.015

[27] Santos Junior ER, Salles BF, Dias I *et al.* Classification and Determination Model of Resistance Training Status. *Strength Cond J* 2021; 43: 77–86. DOI:10.1519/SSC.0000000000000627

[28] Thomas S, Reading J, Shephard RJ. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). *Can Jour of Sp Sci* 1992; 17(4), 338–345

[29] Harriss DJ, Jones C, MacSween A. Ethical standards in sport and exercise science research: 2022 update. *Int J Sports Med* 2022; 43: 1065–1070

[30] Grgic J, Lazinica B, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Test-Retest Reliability of the One-Repetition Maximum (1RM) Strength Assessment: a Systematic Review. *Sports Med Open.* 2020; 6: 31. DOI:10.1186/s40798-020-00260-z

[31] Lobo LF, de Moraes MG, Marcucci-Barbosa LS, *et al.* A Single Bout of Fatiguing Aerobic Exercise Induces Similar Pronounced Immunological Responses in Both Sexes. *Front Physiol.* 2022; 13:833580. DOI:10.3389/fphys.2022.833580

[32] Barroso LSS, Faria MHS, Souza-Gomes AF, *et al.* Acute and Chronic Effects of Strength Training on Plasma Levels of Adipokines in Man. *Int J Sports Med.* 2023; 44: 751-758. DOI:10.1055/a-2079-1607

[33] Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992; 112:155–159

[34] Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev.* 2015; 95: 549-601. DOI:10.1152/physrev.00035.2013

[35] Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 364-380. DOI:10.1097/00005768-200202000-00027

[36] Nóbrega SR, Ugrinowitsch C, Pintanel L *et al.* Effect of Resistance Training to Muscle Failure vs. Volitional Interruption at High- and Low-Intensities on Muscle Mass and Strength. *J Strength Cond Res.* 2018; 32: 162-169. DOI:10.1519/JSC.0000000000001787

List of graphics legends

Figure 1—Experimental Design: This figure presents a schematic view of the study protocol. 1RM: one maximal repetition; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; CON: concentric; ECC: eccentric.

Table 1—Participant Characteristics

Figure 2 – Comparison of pre, post and one hour plasma BDNF levels for protocols with intensities of 60% and 80% of 1RM. (* $p < 0.05$, two-way ANOVA and Bonferroni post-hoc)

Figure 3—Comparison between the maximum number of repetitions in the first and fourth series. a) Intensity 60% 1RM Bench Press; b) Intensity 80% 1RM Bench Press; c) Intensity 60% 1RM Leg Press; d) Intensity 80% 1RM Leg Press; e) Intensity 60% 1RM Lat Pull-Down; f) Intensity 80% 1RM Lat Pull-Down. Mean \pm SD, **** $p < 0,0001$ (One-way ANOVA and Bonferroni post-hoc).

Figure 4—Comparison of pre-and post-values of lactate concentration for protocols with intensities of 60% and 80% 1RM. **** $p < 0.0001$ (two-way ANOVA and Bonferroni's post-hoc).

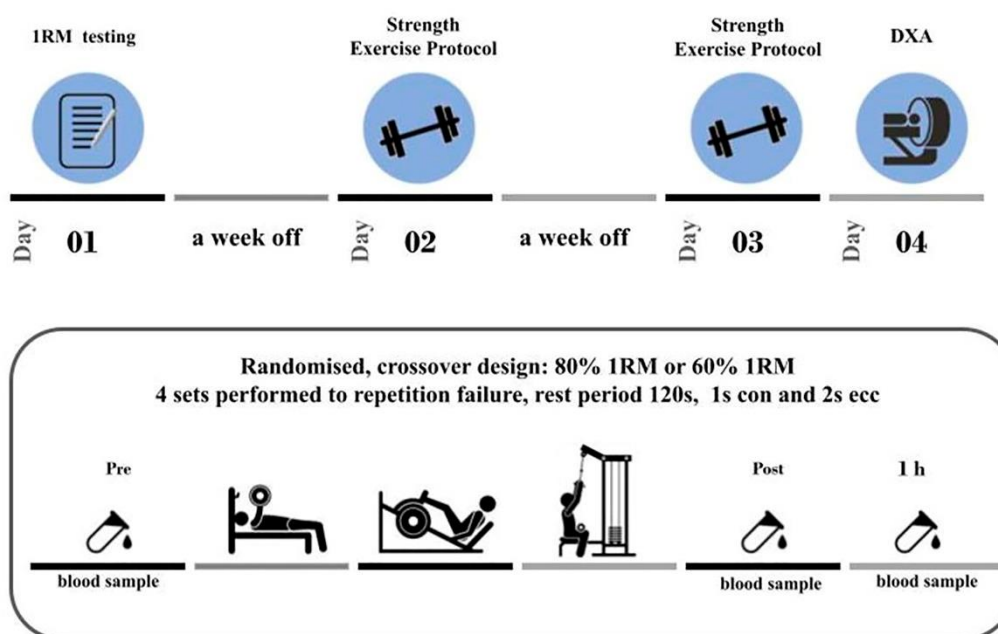


Figure 1—Experimental Design: This figure presents a schematic view of the study protocol. 1RM: one maximal repetition; DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry; CON: concentric; ECC: eccentric.

Table 1—Participant Characteristics (n=14)

Variable	Mean \pm SD
Age (years)	41 \pm 5.8
Height (cm)	175 \pm 5.9
Body Mass (kg)	85 \pm 11
BMI (kg/m ²)	28 \pm 2.9
Total Body Fat (kg)	19 \pm 6.8
Body Fat (%)	23 \pm 6.4
Total Lean Body Upper Limbs (kg)	9.1 \pm 1.5
Lean Body Mass Lower Limbs (kg)	22 \pm 3.1
Lean Body Mass Torso (kg)	29 \pm 3.4
1RM Bench Press (kg)	93 \pm 20
1RM Leg Press (kg)	271 \pm 53
1RM Lat Pull-Down (kg)	88 \pm 11

RM, repetition maximum; BMI, body mass index; kg, kilogram; SD, standard deviation.

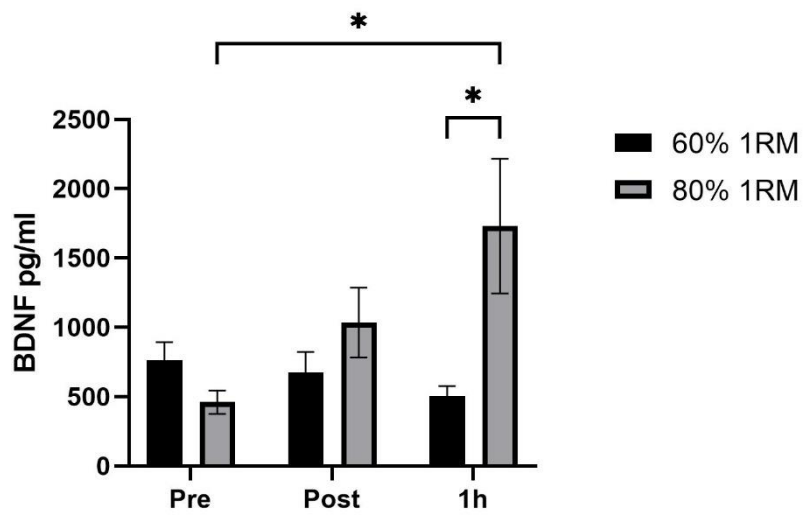


Figure 2 – Comparison of pre, post and one hour plasma BDNF levels for protocols with intensities of 60% and 80% of 1RM. (* $p < 0.05$, two-way ANOVA and Bonferroni post-hoc)

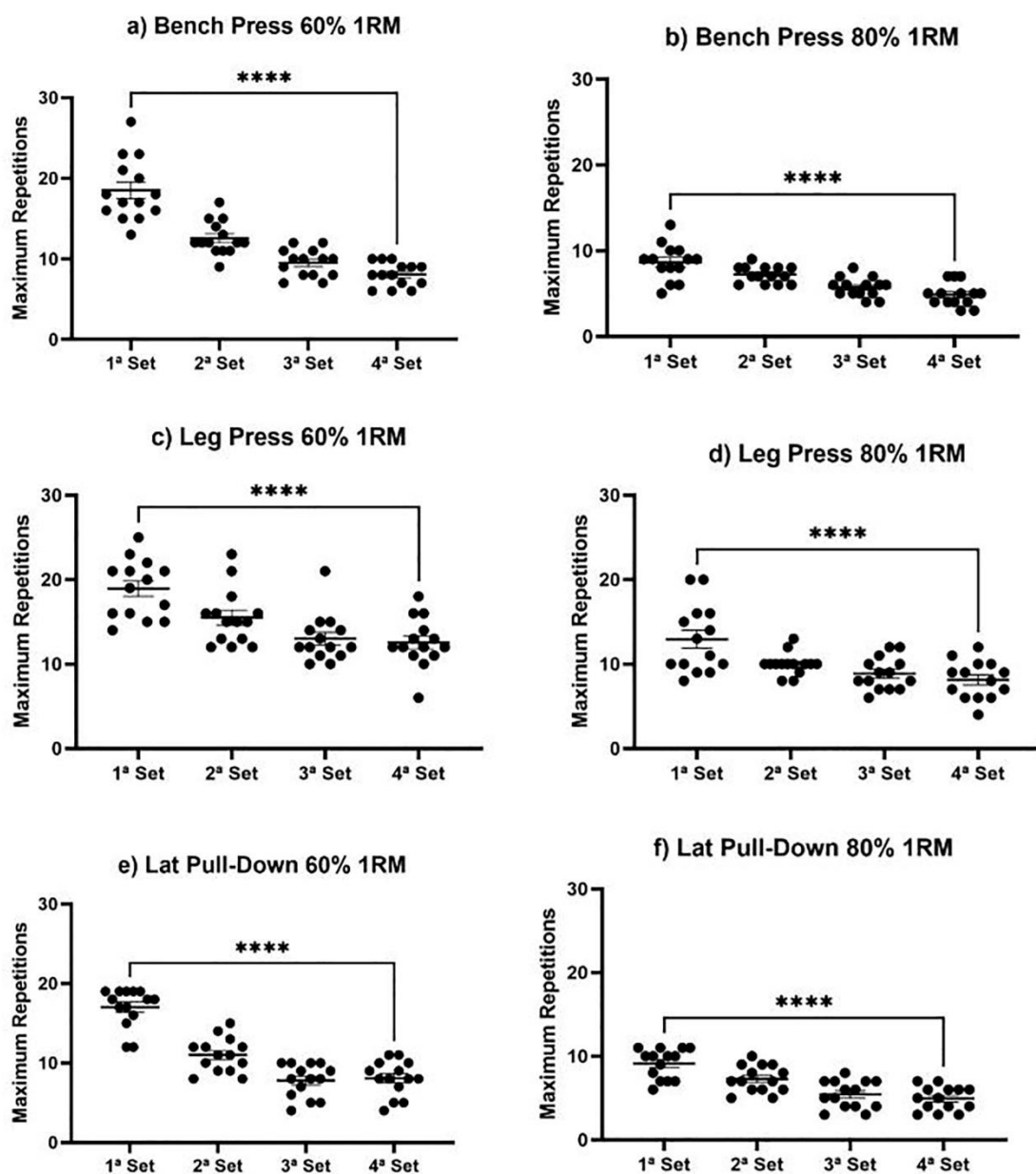


Figure 3—Comparison between the maximum number of repetitions in the first and fourth series. a) Intensity 60% 1RM Bench Press; b) Intensity 80% 1RM Bench Press; c) Intensity 60% 1RM Leg Press; d) Intensity 80% 1RM Leg Press; e) Intensity 60% 1RM Lat Pull-Down; f) Intensity 80% 1RM Lat Pull-Down. Mean \pm SD, **** $p < 0,0001$ (One-way ANOVA and Bonferroni post-hoc).

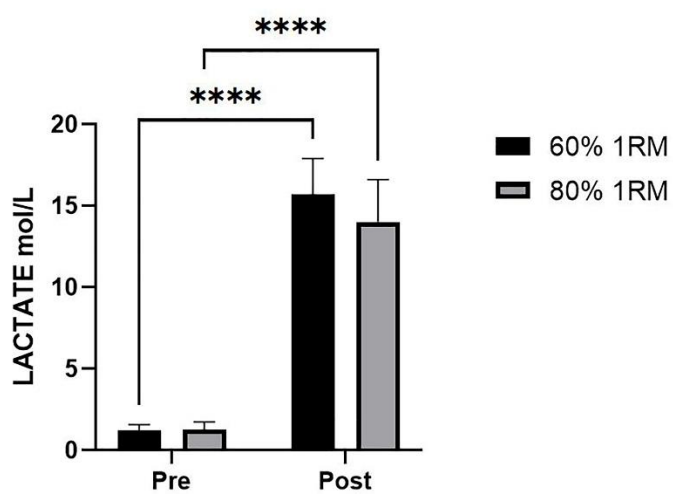


Figure 4—Comparison of pre-and post-values of lactate concentration for protocols with intensities of 60% and 80% 1RM. **** $p < 0.0001$ (two-way ANOVA and Bonferroni's post-hoc).

ANEXO III - Artigo de revisão publicado Revista Neurociências



Efeito do exercício físico sobre o *BDNF* circulante: uma breve revisão de literatura

Effect of physical exercise on circulating BDNF: a brief review of the literature

Efecto del ejercicio físico sobre el BDNF circulante: una breve revisión de la literatura

Larissa Ferreira Jacomini Tavares¹, Marcos Borges Júnior², Aline Silva de Miranda³, Paula Luciana Scalzo⁴, Albená Nunes-Silva⁵

1. Profissional de Educação Física, Graduação em Educação Física, programa de pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0643-194X>

2. Profissional de Educação Física, Mestre em Ciências da Saúde, programa de pós-graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7966-2709>

3. Fisioterapeuta, Doutorado em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2811-7924>

4. Fisioterapeuta, Doutorado em Biologia Celular, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1383-8550>

5. Profissional de Educação Física, Doutorado em Biologia Celular, Escola de Educação Física, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9636-9878>

Resumo

Introdução. O exercício físico (EF) previne doenças crônicas e a inatividade física é prejudicial à saúde. A ação do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) está entre os mecanismos sugeridos para mediação dos benefícios do exercício à saúde metabólica e cognitiva. **Objetivo.** Discutir a resposta do *BDNF* ao exercício físico e os desfechos clínicos associados. **Método.** Foi realizada uma revisão de literatura por meio de pesquisa na base de dados PUBMED, com os descritores '*BDNF*' e '*physical activity*'. Os artigos foram selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão. **Resultados.** As análises dos trabalhos publicados mostram que o aumento das concentrações de *BDNF* periférico foi encontrado após o exercício/treinamento físico aeróbico de moderada intensidade, sendo a frequência cardíaca o parâmetro mais usado para prescrição e controle da intensidade e a caminhada o exercício mais utilizado. Por outro lado, estudos com exercício/treinamento de força são ainda escassos. **Conclusão.** O EF afeta as concentrações de *BDNF* periférico, entretanto ainda não há consenso na literatura sobre a prescrição da carga de treinamento. Não é possível inferir que os potenciais benefícios associados à expressão do *BDNF*, induzida pelo exercício, estão exclusivamente relacionados às alterações em suas concentrações periféricas. Mais estudos são necessários para elucidar a resposta do *BDNF* ao EF e sua associação com a saúde metabólica e cerebral.

Unitermos. *BDNF*; atividade física; treinamento físico; exercício físico, cognição, humanos

ANEXO V - Self-Reportin Questionnaire – 20 (SRQ-20)

TESTE: SRQ 20 – SELF REPORT QUESTIONNAIRE. APLICAR O TESTE SRQ 20 EM TODOS

Teste: SRQ 20 – Self Report Questionnaire.

Teste que avalia o sofrimento mental. Por favor, leia as instruções antes de preencher as questões abaixo. É muito importante que todos que estão preenchendo o questionário sigam as mesmas instruções.

Instruções

Estas questões são relacionadas a certas dores e problemas que podem ter lhe incomodado nos últimos 30 dias. Se você acha que a questão se aplica a você e você teve o problema descrito nos últimos 30 dias responda SIM. Por outro lado, se a questão não se aplica a você e você não teve o problema nos últimos 30 dias, responda NÃO.

OBS: Lembre-se que o diagnóstico definitivo só pode ser fornecido por um profissional.

PERGUNTAS	RESPOSTAS	
9.1- Você tem dores de cabeça freqüente?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.2- Tem falta de apetite?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.3- Dorme mal?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.4 Assusta-se com facilidade?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.5- Tem tremores nas mãos?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.6- Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.7- Tem má digestão?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.8- Tem dificuldades de pensar com clareza?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.9- Tem se sentido triste ultimamente?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.10- Tem chorado mais do que de costume?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.11- Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.12- Tem dificuldades para tomar decisões?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.13- Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, causa-lhe sofrimento?)	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.14- É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.15- Tem perdido o interesse pelas coisas?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.16- Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.17- Tem tido idéia de acabar com a vida?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.18- Sente-se cansado(a) o tempo todo?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.19- Você se cansa com facilidade?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.20- Tem sensações desagradáveis no estômago?	SIM <input type="radio"/>	NÃO <input type="radio"/>
9.21-Total de respostas SIM		
9.22. Este sujeito, de acordo com a pontuação acima, tem sofrimento mental leve:	1[] Sim 2[] Não	

RESULTADO: Se o resultado for ≥ 7 (maior ou igual a sete respostas SIM) está comprovado sofrimento mental.

Use o espaço abaixo para qualquer observação pertinente a esta coleta de dados