

**Lílian Viana dos Santos**

**Efeito do exercício aeróbico agudo nos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu precursor (proBDNF), interleucina 6 (IL-6) e receptores solúveis de fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2) em indivíduos com doença de Parkinson**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

**Orientadora:** Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo

**Área de Concentração:** Neurociências Clínicas

**Belo Horizonte**

**2016**

Santos, Lílian Viana dos.

Efeito do exercício aeróbico agudo nos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu precursor (proBDNF), interleucina 6 (IL-6) e receptores solúveis de fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2) em indivíduos com doença de Parkinson [manuscrito] / Lílian Viana dos Santos. - 2016.

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

Orientadora: Paula Luciana Scalzo.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

Esta dissertação foi desenvolvida com o apoio financeiro da  
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas.  
(CAPES/Demanda social e FAPEMIG).

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por iluminar e guiar os meus caminhos nessa jornada e me confortar em momentos de dificuldades.

À Profa. Paula Scalzo, minha orientadora, por ter confiado em mim e ter me dado essa grande oportunidade de obter mais conhecimento. Pela amizade e sinceridade.

Ao meu papi e minha mami que sempre me apoiaram e me deram todo o amor e carinho do mundo.

Ao Marcelo, pela paciência e atenção em todos os momentos, além de ter sido um grande parceiro durante esses anos.

A toda minha família, em especial minha Vó Adair e meu Vô Walvel, o Bê, minha Dindinha e Ti Marcelo, pelo amor e união de sempre.

À Jéssica Ramos que contribuiu imensamente em todas as avaliações dos pacientes e pela amizade.

À Renata Maria Silva, pela colaboração e disponibilidade para que este estudo fosse realizado.

À Profa. Natália Pessoa Rocha, por ter realizado os experimentos de Elisa.

À Profa. Gisele Gomes, por ter me apresentado à minha orientadora e pelos ensinamentos.

Ao Dr. Paulo Christo e Dra. Mariana Souza, além dos residentes e funcionários do Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte, por toda ajuda e boa vontade.

Ao Prof. Antônio Lúcio Teixeira, por toda contribuição para que esse trabalho fosse realizado.

A todos meus amigos, em especial a Gabriela Campolina, pelo incentivo e carinho.

Aos colegas do laboratório pela troca de conhecimentos e diversão.

Aos pacientes, que atenderam ao meu chamado e contribuíram muito para a realização desse trabalho.

Muito Obrigada!

"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável (...) para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer."

**Albert Einstein**

## RESUMO

Mudanças nos níveis de fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios têm sido associadas aos efeitos benéficos promovidos pelo exercício físico, agudo ou crônico. Considerando que a doença de Parkinson (DP) é uma afecção neurológica, crônica e progressiva, o exercício físico deveria ser visto como uma importante ferramenta aliada ao processo de reabilitação. O objetivo desse estudo foi avaliar se o nível de atividade física e a realização de uma sessão aguda de exercício aeróbico (30 minutos na esteira em intensidade moderada) influenciam os níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu precursor (proBDNF), interleucina 6 (IL-6) e dos receptores solúveis de fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), em indivíduos com DP e controles. O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte. Os participantes foram submetidos à avaliação da função cognitiva, afetiva e nível de atividade física. Para o grupo DP, ainda foram obtidas informações quanto à gravidade e estágio da doença. O sangue periférico foi coletado antes e após a realização do exercício. Trinta indivíduos com DP ( $63,8 \pm 9,9$  anos) e 17 indivíduos controles ( $63,9 \pm 8,6$  anos) participaram do estudo. Houve diferença estatisticamente significativa para os níveis basais de sTNFR1 ( $p=0,027$ ) e sTNFR2 ( $p<0,001$ ) entre os grupos. O exercício físico promoveu mudanças nos níveis séricos de proBDNF ( $p<0,001$ ), BDNF ( $p=0,046$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ), sTNFR1 ( $p<0,001$ ) e sTNFR2 ( $p=0,009$ ) nos indivíduos com DP. Para o grupo controle, houve mudança nos níveis de proBDNF ( $p=0,002$ ), BDNF ( $p<0,001$ ) e sTNFR1 ( $p=0,009$ ). O aumento de BDNF após o exercício é bem descrito na literatura, sendo considerado positivo devido ao seu efeito neuroprotetor. O aumento dos níveis de IL-6 pode estar associado às contrações musculares repetitivas necessárias durante a realização da esteira. O aumento nos níveis de sTNFR1 e sTNFR2 pode estar implicado na modulação de resposta inflamatória em decorrência da sobrecarga exigida durante o exercício aeróbico. Nossos achados apontam que pacientes com DP são capazes de responder ao exercício físico, mostrando o seu efeito benéfico nestes indivíduos e poderia ser proposto como uma ferramenta para aperfeiçoar a intervenção clínica nessa população.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson, nível de atividade física, exercício físico agudo, fator neurotrófico derivado do cérebro, interleucina-6, receptor solúvel do fator de necrose tumoral.

## ABSTRACT

Changes in the levels of neurotrophic factors and inflammatory mediators have been associated to beneficial effects caused by physical exercise, acute or chronic. Whereas Parkinson's disease (PD) is a neurological, chronic and progressive disease, the exercise should be seen as an important tool in the rehabilitation process. The aim of this study was to evaluate if the level of physical activity and the an acute session of aerobic exercise (30 minutes on the treadmill at moderate intensity) influence serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF), interleukin 6 (IL-6) and soluble receptors for tumor necrosis factor alpha (sTNFR1 and sTNFR2), in individuals with PD and controls. The study was conducted at the "Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte". Participants were evaluated in their cognitive and affective function and physical activity level. For the PD group, information about the severity and stage of disease were also obtained. Peripheral blood was collected before and after the exercise. Thirty individuals with PD ( $63,8\pm 9,9$  years) and 17 control individuals ( $63,9\pm 8,6$  years) participated in the study. There was a statistically significant difference in the basal levels of sTNFR1 ( $p=0.027$ ) and sTNFR2 ( $p<0.001$ ) between the groups. The physical exercise induced changes in the serum levels of proBDNF ( $p<0.001$ ), BDNF ( $p=0.046$ ), IL-6 ( $p<0.001$ ), sTNFR1 ( $p<0.001$ ) e sTNFR2 ( $p=.009$ ) in PD group. For the control group, there was a change in the levels of proBDNF ( $p=0.002$ ), BDNF ( $p<0.001$ ) and sTNFR1 ( $p=0.009$ ). The increase in BDNF after exercise is well described in the literature, what is considered positive because of its neuroprotective effect. The increase in IL-6 levels may be associated with repetitive muscle contractions necessary during the treadmill exercise. The increase in levels of sTNFR1 and sTNFR2 may be implicated in the modulation of inflammatory response due to the overhead required for aerobic exercise. Our findings indicate that PD patients are able to respond to exercise, showing its beneficial effect on these individuals and it could be proposed as a tool to improve clinical intervention in this population.

**Keywords:** Parkinson's disease, physical activity level, acute physical exercise, brain-derived neurotrophic factor, interleukin-6, soluble receptor of tumor necrosis factor.

## LISTA DE ABREVIações

6-OHDA - 6-hidroxidopamina  
BDI - Inventário de Depressão de Beck  
BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro  
BHE - Barreira hematoencefálica  
BSA - Albumina de soro bovino  
DA - Dopamina  
DP - Doença de Parkinson  
ELISA - Ensaio imunoenzimático  
ENC - Encefalina  
Fcmáx - Frequência cardíaca máxima  
FCR - Frequência cardíaca de repouso  
FCT - Frequência cardíaca de treinamento  
GABA - Ácido gama-aminobutírico  
GLU - Glutamato  
GPe - Globo pálido externo  
GPi - Globo pálido interno  
HY - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IL-6 - interleucina-6  
IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física  
MEEM - Mini Exame do Estado Mental  
MET - Estimativa do equivalente metabólico  
mg - Miligrama  
MPTP - 1-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina  
NB - Núcleos da base  
NGF - Fator de crescimento do nervo  
NT - Neurotrofina  
NT3 - Neurotrofina 3  
NT4/5 - Neurotrofina 4/5  
PBS - Tampão fosfato-salina

p75NTR - Receptor comum de tirosina-quinase  
proBDNF - Precursor de fator neurotrófico derivado do cérebro  
SE - Escala de Atividades de Vida Diária de Schwab e England  
SNC - Sistema nervoso central  
SNc - Substância negra compacta  
SNP - Sistema nervoso periférico  
SNr - Substância negra reticulada  
sTNFR - Receptor solúvel do fator de necrose tumoral  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TNF - Fator de necrose tumoral  
TrK - receptor de tirosina quinase  
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais  
UPDRS - Escala de Avaliação Unificada da Doença de Parkinson  
VGC - Canal de cálcio dependente de voltagem

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 1 – Representação das vias direta e indireta do circuito motor.....                                     | 15 |
| GRÁFICO 1 - Estimativa do Equivalente Metabólico (MET) para os indivíduos do Grupo DP e Grupo Controle.....    | 50 |
| GRÁFICO 2 - Níveis séricos de proBDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP.....    | 54 |
| GRÁFICO 3 - Níveis séricos de BDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP.....       | 54 |
| GRÁFICO 4 - Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP.....       | 55 |
| GRÁFICO 5 - Níveis séricos de sTNFR1 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP.....     | 55 |
| GRÁFICO 6 - Níveis séricos de sTNFR2 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP.....     | 56 |
| GRÁFICO 7 - Níveis séricos de proBDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles..... | 58 |
| GRÁFICO 8 - Níveis séricos de BDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles.....    | 58 |
| GRÁFICO 9 - Níveis séricos de sTNFR1 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles.....  | 59 |
| GRÁFICO 10 - Níveis séricos de sTNFR2 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles..... | 59 |
| QUADRO 1 - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr.....   | 38 |
| QUADRO 2 - Escala Schawb e England.....  | 39 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1 - Porcentagem de indivíduos excluídos após o recrutamento.....   | 46 |
| TABELA 2 - Razões para recusa (porcentagem) em participar do estudo.....  | 47 |
| TABELA 3 - Características social e cultural dos participantes.....   | 48 |
| TABELA 4 - Características clínicas dos participantes do estudo.....  | 49 |
| TABELA 5 - Características clínicas dos indivíduos com DP.....  | 51 |
| TABELA 6 - Concentrações séricas basais de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e STNFR2 (pg/ml) dos participantes.....                                    | 52 |
| TABELA 7 - Concentrações séricas de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e STNFR2 (pg/ml) antes e depois da sessão aguda de exercício para o grupo DP..... | 57 |
| TABELA 8 - Concentrações séricas de proBDNF, BDNF, sTNFR1 e STNFR2 (pg/ml) antes e depois da sessão aguda de exercício para o grupo controle..... | 60 |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>   | <b>14</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS</b>  | <b>32</b> |
|          | 2.1 Objetivo Geral  | 32        |
|          | 2.2 Objetivos Específicos   | 32        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>  | <b>33</b> |
|          | 3.1. Delineamento do Estudo e Sujeitos                                    | 33        |
|          | 3.2 Instrumentos  | 34        |
|          | 3.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)                                  | 34        |
|          | 3.2.2 Inventário de Depressão de Beck (BDI)                               | 35        |
|          | 3.2.3 Questionário Internacional de Atividade Física – forma longa (IPAQ) | 36        |
|          | 3.2.4 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)        | 37        |
|          | 3.2.5 Escala Hoehn e Yahr (HY)  | 38        |
|          | 3.2.6 Escala Schwab e England (SE)  | 39        |
|          | 3.3 Sessão Aguda  | 41        |
|          | 3.4 Coleta de Material Biológico  | 42        |
|          | 3.5 Mensuração dos níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2         | 43        |
|          | 3.6 Análise Estatística   | 45        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS</b>   | <b>47</b> |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO</b>  | <b>61</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO</b>  | <b>70</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>  | <b>70</b> |
|          | <b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO</b>                                | <b>88</b> |
|          | <b>APÊNDICE B - ROTEIRO DE AVALIAÇÃO</b>                                  | <b>90</b> |
|          | <b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA</b>                                | <b>91</b> |
|          | <b>ANEXO 2 - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL</b>                              | <b>92</b> |
|          | <b>ANEXO 3 - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK</b>                          | <b>93</b> |
|          | <b>ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA</b>           | <b>93</b> |
|          | <b>ANEXO 5 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DP</b>                      | <b>98</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa crônica mais comum e o tipo mais frequente de parkinsonismo, sendo também denominada parkinsonismo primário (Calne *et al.*, 2005; Mayeux *et al.*, 2003). O risco de desenvolvimento da DP aumenta em cinco vezes por volta dos 70 anos de idade, em relação a indivíduos jovens. (Hald e Lotharius, 2005). Apresenta uma distribuição homogênea entre grupos étnicos (Dorsey *et al.*, 2007) e tem maior propensão ao acometimento em indivíduos do sexo masculino (Baumann, 2012; Leibson *et al.*, 2006).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), existem aproximadamente 222 mil parkinsonianos no Brasil, sendo que 2% dos brasileiros acima dos 60 anos são acometidos por este distúrbio (IBGE, 2000). Outro estudo epidemiológico realizado no Brasil estimou que 3,3% da população é acometida pela DP e que 72% dos casos diagnosticados não são identificados previamente pelo sistema de saúde local (Barbosa *et al.*, 2006).

Fisiopatologicamente, na DP há a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra compacta (SNc) do mesencéfalo, resultando em perda de fibras aferentes que se projetam para o estriado (Calne *et al.*, 2005; Meissner *et al.*, 2011). Com a redução dos níveis de dopamina (DA) no estriado, os níveis de seus metabólitos, ácido homovanílico e 3,4-dihidroxifenilacético, também estão diminuídos (Lang e Lozano, 1998). Além disso, observa-se redução da atividade de enzimas envolvidas na síntese de DA, como a tirosina hidroxilase (Gerlach e Riederer, 1996).

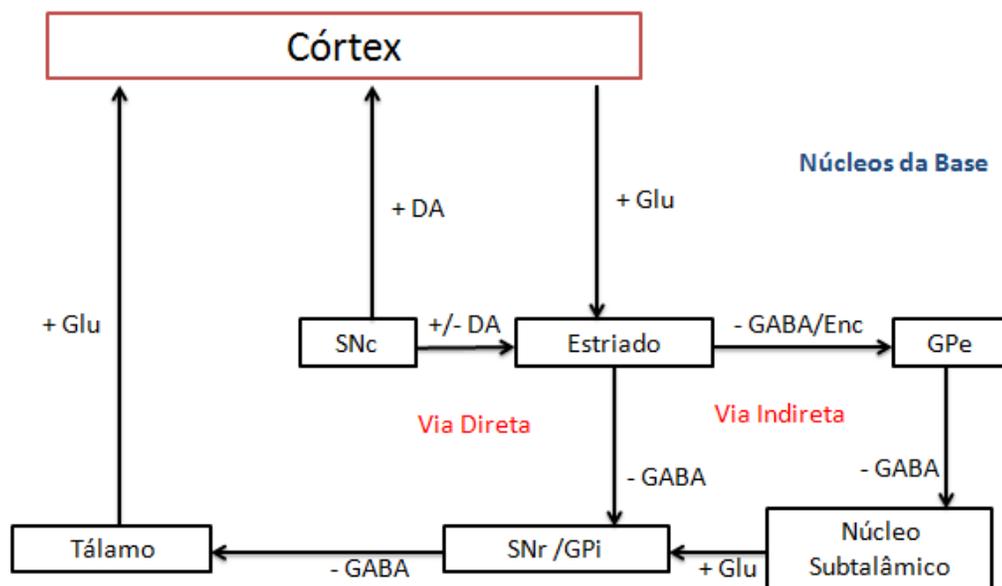
Ainda são encontradas inclusões eosinófilicas e acúmulo de agregados protéicos citoplasmáticos denominados corpos de Lewy, no sistema nervoso, compostos principalmente pelo acúmulo de proteínas  $\alpha$ -sinucleína e ubiquitina (Kuzuhara *et al.*, 1988; Nishimura *et al.*, 1994; Blandini *et al.*, 2000; Calne *et al.*, 2005). Porém, a neuropatologia da DP não está restrita a via nigroestriatal, sendo encontradas anormalidades histológicas em outros grupos celulares, tanto dopaminérgicos quanto não dopaminérgicos, como nos sistemas colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos (Dauer e Przedborski, 2003).

Funcionalmente, os núcleos da base (NB) compõem um grupo de núcleos que têm como principal função o controle dos movimentos voluntários, sendo eles: caudado e putâmen que juntos formam o estriado; globo pálido - interno (GPi) e externo (GPe), núcleo subtalâmico e substância negra - compacta e reticulada (SNr) (Burch e Sheerin, 2005; Gerlach e Riederer, 1996).

As informações que chegam até os NB podem passar por cinco diferentes circuitos, denominados fronto-estriatais: circuitos não motores (circuito dorsolateral, circuito orbitofrontal e circuito medial ou límbico) e circuitos motores (circuito oculomotor e circuito motor) (Alexander, 1990). No circuito motor, o estriado, principalmente o putâmen, representa a porta de entrada de informações, recebendo aferências glutamatérgicas do córtex sensório-motor. Já a saída das informações dos NB ocorre a partir do GPi e da SNr, que influenciam principalmente os neurônios dos núcleos ventrais do tálamo, e posteriormente, as áreas corticais motoras (área motora primária, área motora suplementar e área pré-motora). Nesse circuito há tanto eferências para o córtex motor como para os centros motores do tronco

encefálico, permitindo o planejamento e sequenciamento de uma ação motora (Mello *et al.*, 1997).

O controle dos movimentos nos NB é realizado por meio de duas vias: a indireta e a direta. A via direta, na qual o estriado inibe os neurônios do GPi e SNr, determina a diminuição da inibição tônica do tálamo, e conseqüentemente, aumenta a ativação cortical, facilitando o movimento. Na via indireta, o estriado inibe os neurônios do GPe, que por sua vez diminuem a inibição dos neurônios do núcleo subtalâmico e, dessa forma, a porta de saída (GPi e SNr) aumenta a inibição tônica dos neurônios talâmicos, o que causa diminuição da ativação cortical (**Figura 1**) (Nakano, 2000).



**FIGURA 1 – Representação das vias direta e indireta do circuito motor.**

O estriado (caudado e putâmen) recebe aferências do córtex e influencia a atividade do globo pálido interno e porção reticulada da substância negra. Estes constituem as eferências dos núcleos da base, influenciando a atividade dos neurônios dos núcleos do tálamo e, assim, a atividade do córtex motor. A via direta resulta em aumento da atividade do córtex e a via indireta resulta em diminuição da atividade do córtex. A dopamina tem papel excitatório na via direta e inibitório na via indireta. Abreviações: SNc, substância negra compacta; SNr, substância negra reticulada; GPi, globo pálido interno; GPe, globo pálido externo; Glu, glutamato; DA, dopamina; GABA, ácido gama-aminobutírico; Enc, encefalina. Os sinais + indicam vias excitatórias e os sinais – indicam vias inibitórias.

A etiologia do processo neurodegenerativo da DP não está completamente esclarecida. Mas estudos revelam que alguns fatores ambientais podem estar associados ao aumento do risco de desenvolvimento da DP, como a exposição a alguns tipos de herbicidas e pesticidas (Gorell *et al.*, 1998; Vanacore *et al.*, 2002). Além disso, acredita-se que ela pode estar associada ao estresse oxidativo desencadeado por um ou mais eventos, como o envelhecimento cerebral, a predisposição genética, anomalias mitocondriais, a produção de radicais livres e também com toxinas ambientais (Langston, 1996; Olanow *et al.*, 1998). Porém, a capacidade do cérebro é limitada em suportar o estresse oxidativo, mostrando a possível necessidade de haver intervenções para tentar prevenir ou diminuir o dano oxidativo gerado pela DP (Jenner, 2003).

Dentre esses vários fatores, o estudo das alterações inflamatórias na DP tem ganhado grande importância (Samii *et al.*, 2004). O envolvimento do processo inflamatório na fisiopatologia da DP foi inicialmente demonstrado em estudos *postmortem*, no qual James Parkinson, em 1817, relatou neuroinflamação nas amostras de cérebro quando ele descreveu pela primeira vez a doença (Parkinson, 2002). Contudo, foi apenas a partir do ano de 1988 que o assunto tornou-se de maior interesse para a comunidade científica, quando o pesquisador McGeer e seus colaboradores demonstraram a presença de micróglia ativada em cérebros de indivíduos com DP (McGeer *et al.*, 1988).

A ativação da micróglia parece ser o principal mecanismo responsável pelo processo de neuroinflamação no sistema nervoso central (SNC) e conseqüentemente na patogênese da DP (Gao *et al.*, 2003). Em condições fisiológicas, a micróglia apresenta morfologia altamente ramificada, com baixa

expressão de receptores de superfície, difusamente distribuída e provavelmente está envolvida com o monitoramento do parênquima do sistema nervoso (Kim e Joh, 2006; Tansey *et al.*, 2007; Whitton, 2007).

Em condições patológicas, a micróglia é progressivamente ativada, migrando para o local da agressão tecidual e mediando respostas imunes contra possíveis patógenos invasores. A ativação gradual da micróglia muda a sua morfologia, transformando-a em célula fagocítica capaz de expressar moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, atuando na apresentação de antígenos e na ativação linfocitária. Essas células também produzem citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), que amplificam a resposta inflamatória pela ativação e recrutamento de outras células para o local da lesão (Kim e Joh, 2006; Tansey *et al.*, 2007; Whitton, 2007).

A ativação microglial consiste na primeira linha de defesa do cérebro contra danos celulares e apresenta um papel importante na manutenção da homeostase do tecido nervoso. Por outro lado, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de fatores neurotóxicos, contribuem para o dano neuronal. Ocorre então, um ciclo autosustentado de neuroinflamação que, por sua vez, resulta em disfunção neuronal e morte eventual de subpopulações neuronais vulneráveis (Stone *et al.*, 2009).

Sabe-se que os neurônios dopaminérgicos da SNc são mais susceptíveis a estes fatores neurotóxicos. Esta população tem menor capacidade antioxidativa, maior concentração de melanina, dopamina e lipídios, que consistem em substâncias passíveis de oxidação, além de defeitos potenciais na função mitocondrial. Além disso, a SNc tem grande população de micróglia, o que contribui para a sua vulnerabilidade ao processo inflamatório (Liu *et al.*, 2003).

A ativação da micróglia ocorre em várias doenças do SNC, como por exemplo: nas doenças de Alzheimer, esclerose múltipla, traumas e acidentes vasculares, além da DP (Gao *et al.*, 2003). Enquanto a inflamação aguda do SNC é freqüentemente acompanhada pela liberação de fatores neuroprotetores derivados da micróglia, objetivando limitar o dano tecidual e promover o reparo, a neuroinflamação crônica parece aumentar a susceptibilidade de neurônios vulneráveis a lesão tóxica principalmente por estresse oxidativo (Kim e Joh, 2006; Tansey *et al.*, 2007; Whitton, 2007).

Inicialmente os neurônios dopaminérgicos sobreviventes são capazes de compensar essa perda progressiva, mas após cerca de 60% da morte desses neurônios, os sinais da DP se manifestam (German *et al.*, 1989 e Przedborski e Vila, 2001). Tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural são os sinais clínicos característicos da doença, denominados sinais cardinais (Calne *et al.*, 2005; Jankovic, 2008).

Além dos sinais motores, o quadro clínico da DP também é caracterizado pela presença de sintomas não motores, podendo ser citadas as alterações cognitivas, desordens de humor, fadiga, distúrbios autonômicos e de sono (Shi *et al.*, 2010; Maguire-Zeiss *et al.*, 2005; Kakinuma *et al.*, 1998, Samii *et al.*, 2004; Gao *et al.*, 2011). Embora a DP seja caracterizada como um distúrbio do movimento, sendo o seu diagnóstico baseado na presença de dois ou mais sinais motores cardinais, nos últimos anos os estudos vêm demonstrando que muitas das alterações emocionais, cognitivas e psicossociais, frequentemente antecedem o aparecimento das disfunções motoras (Gupta e Bathia, 2000).

Alterações que levam a sinais motores e sintomas não motores parecem seguir uma ordem topográfica pré-determinada, permitindo o estadiamento da DP em seis estágios: Nos estágios 1 e 2, ocorre o acometimento de estruturas baixas do mesencéfalo, surgindo as alterações olfatórias e disfunções regulatórias autonômicas. Nos estágios 3 e 4, a degeneração dos NB resulta em alterações motoras e nos estágios 5 e 6, já ocorrem redução da capacidade intelectual, em detrimento do comprometimento de estruturas límbicas, regiões associativas e lobo pré-frontal (Braak *et al.*, 2003). Como os sintomas não motores parecem preceder os sinais motores, esses podem ser o estágio pré-clínico da doença, assim, são clinicamente importantes, podendo auxiliar na identificação da evolução da doença (Hardy, 2010).

O critério para diagnóstico da DP é essencialmente clínico e baseia-se na presença da bradicinesia e de no mínimo mais um dos sinais clínicos - rigidez, tremor em repouso ou instabilidade postural (Jankovic, 2008). A bradicinesia é a diminuição da velocidade do movimento voluntário, que leva a dificuldade em realizar tarefas sequenciais, simultâneas e repetitivas (Morris e Iansek, 1997). O tremor em repouso é o primeiro sinal aparente e o que diferencia a fase inicial da DP de outras doenças extrapiramidais. Esse tremor tende a desaparecer durante o sono e durante a realização de movimento intencional (Jankovic, 2008; Benninger *et al.*, 2009). A rigidez é definida como um aumento da resistência muscular à amplitude de movimento passivo de uma articulação (Bartolic *et al.*, 2005). Já a instabilidade postural ocorre em decorrência da perda dos reflexos posturais e perda da habilidade de manter o centro da massa corporal dentro da base de suporte durante as atividades (Jankovic, 2008; Adkin *et al.*, 2003). A instabilidade postural é uma

causa comum de quedas, associada a outros sintomas da DP como a hipotensão ortostática e a alteração proprioceptiva (Marchese *et al.*, 2003).

Combinações entre as alterações no controle motor, no controle postural e deficiências da marcha, contribuem para limitações nas habilidades de mobilidade e aumento do risco de queda, que pode ocorrer durante a deambulação ou quando os indivíduos estão realizando alguma tarefa funcional (Bloem *et al.*, 2001; Morris, 2000; Morris *et al.*, 2001; Ashburn *et al.*, 2008). Estudos mostram alterações da marcha em DP, que incluem a redução da velocidade, diminuição do comprimento do passo, alteração da coordenação do passo e marcha arrastada (Morris *et al.*, 2010, Hausdorff *et al.*, 1998, Plotnik *et al.*, 2008). A instabilidade também se mostra evidente durante a caminhada em condições de dupla tarefa, ou seja, quando o indivíduo associa uma caminhada a uma outra tarefa como segurar um objeto ou conversar, e na mudança de exigências ambientais (Ashburn *et al.*, 2008; Smulders *et al.*, 2012). Estes déficits na marcha e de equilíbrio resultam em um declínio gradual na mobilidade e nas atividades funcionais, tanto em casa quanto na comunidade.

Estudos mostram efeitos positivos da reabilitação usando exercícios aeróbicos em parâmetros como força, equilíbrio, velocidade da marcha, iniciação de movimento, desempenho motor e funcionalidade, funções cognitivas, funções executivas e melhora da qualidade de vida (Goodwin *et al.*, 2008; Cruise *et al.*, 2011). Entretanto, questões como o tipo de exercício, intensidade e duração ideal ainda não são bem elucidadas (Deane *et al.*, 2001; Kwakkel *et al.*, 2007).

Há décadas são estudados os mecanismos neurobiológicos atribuídos aos benefícios promovidos pelo exercício físico, agudo e crônico. Esses benefícios são

explicados a partir da influência do exercício físico em mecanismos moleculares e celulares, que promovem a neurogênese, angiogênese, sinaptogênese (Deslandes, 2009; Lista, 2009), assim como o aumento nos níveis de vários fatores neurotróficos (Neeper *et al.*, 1995) e mudanças de mediadores inflamatórios, como a IL-6 e o TNF (Minetto *et al.*, 2005; Moldoveanu *et al.*, 2000).

A atividade física e, em particular, o exercício físico agudo e o treinamento físico parecem ser as principais intervenções para desencadear os processos pelos quais as neurotrofinas (NT) medeiam o metabolismo energético e a plasticidade neural (Hennigan *et al.*, 2007; Van, 2009).

A atividade física é entendida como todo movimento produzido pelos músculos esqueléticos com gasto energético acima dos níveis de repouso. Já os exercícios físicos são considerados como uma sequência sistematizada de movimentos de diferentes segmentos corporais, executados de forma planejada e com um determinado objetivo a ser atingido e o treinamento físico exige objetivos certos para serem alcançados, demanda maior vigor e estado de alerta (Caspersen *et al.*, 1985).

O exercício físico agudo refere-se à prática de uma única sessão que pode durar alguns segundos ou até mesmo horas, bem como em intensidades variadas (Dietrich e Audiffren, 2011). Estudos mostram que a realização de sessões agudas de exercício físico é capaz de promover o aumento nos níveis de fatores neurotróficos, a partir da produção e liberação dos mesmos, como por exemplo, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Berchtold *et al.*, 2005).

Os fatores neurotróficos que são um grupo heterogêneo de polipeptídeos subdivididos em diferentes classes, dentre elas, a classe de neurotrofinas (NT)

(Chao, 2003). A família das NT é composta pelo fator de crescimento neural (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4/5 (NT-4/5) (Park e Poo, 2013; Aloe, 2004).

Existem dois tipos de receptores para cada NT: um receptor comum, denominado p75NTR, e um específico, que é um receptor tirosina-quinase (Trk). O receptor específico para o NGF é o TrkA, para BDNF e NT4/5 é o TrkB e para o NT3 é o TrkC (Lu, 2003; Lu *et al.*, 2005). Existe maior afinidade entre a NT e o seu receptor Trk, cuja ligação desencadeia cascatas proliferativas; já a ligação com o receptor p75NTR pode induzir a apoptose celular (Pruginin-Bluger *et al.*, 1997; Hosomi *et al.*, 2003).

Nas últimas décadas, o BDNF vem sendo muito estudado (Duman *et al.*, 2008). Ele faz parte da família de NT e foi purificado em 1982, a partir de cérebro de porco, como um fator de sobrevivência de células neuronais (Barde *et al.*, 1982). Está envolvido na sobrevivência, manutenção e diferenciação neuronal (Park e Poo, 2013), além de ser responsável em fornecer suporte para o desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos (Baquet *et al.*, 2005; Mufson *et al.*, 1999) e de atuar na plasticidade sináptica (Lu, 2003).

O BDNF pode ser liberado de forma espontânea, mas, na maioria das vezes, dependente de estimulação, a partir de uma despolarização duradoura que desencadeia a ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGC) e uma posterior liberação de cálcio a partir dos receptores de rianodina do retículo endoplasmático (Kolarow *et al.*, 2007).

Fisiologicamente, a produção e liberação de BDNF ocorrem no SNC e também no sistema nervoso periférico (SNP), além de células do sistema

imunológico, células endoteliais e endócrinas (Thoenen, 1991). Além disso, o BDNF tem sido identificado como uma proteína derivada também de células musculares, induzida por contração. Durante uma contração muscular em humanos, o BDNF é liberado do tecido muscular para a circulação sanguínea, por isso, autores sugerem que o aumento do nível de BDNF circulante também pode ser em consequência do aumento do nível de BDNF induzido pela contração muscular (Matthews *et al.*, 2009).

Essa proteína pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) em ambos os sentidos (Rasmussen *et al.*, 2009). Sua entrada é facilitada devido à sua associação com componentes sanguíneos, como as plaquetas, que podem estabilizar as moléculas e favorecer sua passagem (Pan *et al.*, 1998). Sua entrada no SNC ocorre por meio de um sistema de transporte rápido, uma vez que o BDNF possui uma maior área de superfície de permeabilidade na BHE quando comparado a outras NT (Poduslo *et al.*, 1996).

Segundo estudos com modelos animais, o BDNF pode atravessar a BHE e isso sugere que mudanças nos níveis periféricos podem refletir mudanças nos níveis centrais desse fator neurotrófico (Pan *et al.*, 1998). Estudos em roedores mostram uma forte correlação entre os valores de BDNF no sangue e no cérebro (Karege, 2002). Estudos em humanos também têm mostrado que os níveis de BDNF no SNC estão positivamente associados aos níveis de BDNF periféricos, principalmente no soro e no plasma, e, por esse motivo, níveis periféricos circulantes têm sido sugeridos como um bom biomarcador de concentração cerebral desta NT (Pan *et al.*, 1998).

Vários fatores podem influenciar os níveis periféricos de BDNF, tais como idade, gênero, sedentarismo, tecido adiposo e células musculares. Estudo mostra que o aumento da idade e indivíduos do sexo feminino tem níveis séricos de BDNF menores, se comparados a jovens e a pessoas do sexo masculino (Lommatzsch *et al.*, 2005). A redução dos níveis plasmáticos de BDNF também foi considerada como um preditor de desempenho cognitivo em mulheres idosas (Komulainen *et al.*, 2008) e um preditor de risco de mortalidade em idosos frágeis (Krabbe *et al.*, 2009). Baixos níveis de BDNF também têm sido relacionados a diversas doenças neurológicas e psiquiátricas como DP (Scalzo *et al.*, 2009), doença de Alzheimer (Diniz *et al.*, 2011; Yasutake *et al.*, 2006; Forlenza *et al.*, 2010) e depressão (Diniz *et al.*, 2010; Laske *et al.*, 2010). As alterações no suporte e funções de NT, em especial o BDNF, podem contribuir para a neurodegeneração (Balaratnasingam e Janca, 2012; Zuccato e Cattaneo, 2009).

Análise do tecido cerebral de pacientes que foram diagnosticado com DP apresentaram concentrações de BDNF significativamente mais reduzidas na região nigroestriatal do que no cérebro, se comparado com indivíduos controle (Mogi *et al.*, 1999). Scalzo e colaboradores (2009) mostraram diminuição dos níveis de BDNF em pacientes quando comparados a indivíduos saudáveis e tais níveis correlacionaram com o tempo de duração da doença, gravidade dos sintomas e capacidade funcional.

Dessa forma, sugere-se que o exercício físico representa um papel importante no processo de neuroplasticidade, caracterizado pela adaptação do sistema nervoso mediante as novas demandas, o que pode ser em consequência da maior liberação de BDNF (Knaepen *et al.*, 2010).

Em animais, diferentes modelos são propostos para mimetizar e estudar a DP, sendo o modelo de infusão de 1-metil-4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e 6-hidroxidopamina (6-OHDA) largamente utilizados (Purisai *et al.*, 2007; Jellinger *et al.*, 1995). Em animais submetidos à infusão de MPTP observa-se que a prática de exercício durante um período de três meses após a aplicação do MPTP é capaz de proporcionar maior resistência aos neurônios dopaminérgicos à degeneração e melhora do desempenho motor, sugerindo que o exercício pode ter um efeito neuroprotetor nessas células (Zigmond *et al.*, 2009). Esse mesmo autor demonstrou que a prática de atividade física aumenta os níveis de concentração de dopamina – principal déficit neuroquímico da DP e responsável por grande parte das disfunções motoras (Zigmond *et al.*, 2012).

De acordo com Ploughman e colaboradores (2009), após um programa de reabilitação em ratos submetidos à isquemia focal e a infusão de bloqueador da expressão de BDNF, essa NT demonstrou um papel crucial na aprendizagem motora. Além disso, as estratégias que estimulam o aumento dos níveis de BDNF no sistema nervoso, como o exercício, podem melhorar os processos de neuroplasticidade em vários sistemas neuronais envolvidos no reaprendizado motor durante a reabilitação, favorecendo a recuperação funcional (Ploughman *et al.* 2009).

Além do exercício, o tratamento com BDNF também determina efeitos benéficos e surge como possível ferramenta terapêutica (Singh *et al.*, 2006). Esses autores identificaram que ratos que sofreram degeneração quase completa da substância negra por meio da administração intranigral de 6-OHDA, porém tratados com BDNF, mostraram recuperação das células dopaminérgicas (Singh *et al.*, 2006).

O tratamento prévio à lesão por 6-OHDA com BDNF também determina redução da perda dopaminérgica (Shults *et al.*, 1995).

Em humanos, estudos constataram um aumento significativo de BDNF no soro e no plasma em indivíduos saudáveis imediatamente após exercício (Goekint *et al.*, 2008; Ferris *et al.*, 2007; Cho *et al.*, 2012; Vega *et al.*, 2011; Gustafsson *et al.*, 2009;). Pesquisa realizada por Griffin e colaboradores (2011), ao analisar níveis de BDNF após a prática de um protocolo de exercício físico agudo de alta intensidade em indivíduos hígidos, mostra aumento dos níveis de BDNF e sugere que o BDNF é um mediador de melhora da função cognitiva, possivelmente por meio de seu papel em curto prazo sobre os mecanismos subjacentes do processo de plasticidade sináptica no hipocampo. Interessantemente, aqueles indivíduos treinados ou que apresentam maiores níveis de atividade física apresentaram níveis séricos de BDNF mais elevados quando comparados a indivíduos sedentários (Knaepen *et al.*, 2010).

Em situações clínicas, o exercício aeróbico agudo acima de quinze minutos, com intensidade de baixa a moderada, parece ser capaz de elevar níveis plasmáticos de BDNF em indivíduos com doenças crônicas, como depressão, esclerose múltipla e síndrome do pânico (Ströhle *et al.*, 2010; Laske *et al.*, 2010; Gold *et al.*, 2003).

O exercício físico pode promover um aumento na produção de BDNF (Coelho *et al.*, 2011) com importante ação em alterações psiquiátricas e desempenho cognitivo (Zoladz *et al.*, 2014). Na DP existem apenas dois estudos mostrando o efeito do exercício físico crônico nos níveis de BDNF (Frazzitta *et al.*, 2014; Zoladz *et al.*, 2014), mas não há a avaliação do efeito do exercício agudo, sendo a maioria dos estudos realizados em adultos jovens saudáveis (Goekint *et al.*, 2010; Yarrow *et al.*,

2010; Ferris *et al.*, 2007, Levinger *et al.*, 2008). Também não há estudos em DP, correlacionando os níveis de atividade física com os níveis desses fatores neurotróficos.

Do ponto de vista inflamatório, sabe-se que o exercício físico promove mudanças em níveis de mediadores inflamatórios. Exercícios extenuantes podem aumentar os níveis séricos de inúmeras citocinas e causar inibição da secreção de outras (Gokhale *et al.*, 2007; Sloan *et al.*, 2007).

A IL-6 é uma citocina envolvida na regulação da resposta de fase aguda a lesões e infecções, controlando o crescimento e a diferenciação de células do sistema imune e hematopoiético (Kishimoto, 2005; Heinrich *et al.*, 2003). É sintetizada por diferentes tipos celulares, como monócitos, células endoteliais, fibroblastos e células musculoesqueléticas e também por estimulação por outras citocinas, como o TNF (Maggio *et al.*, 2006; Febbraio e Pedersen, 2002). É uma proteína de baixo peso molecular, que age de forma local e sistêmica gerando uma variedade de respostas fisiológicas (Papanicolaou e Vgontzas, 2000). A IL-6 tem sido considerada uma citocina com papel inflamatório e anti-inflamatório (Febbraio e Pedersen, 2002; Krabbe *et al.*, 2004; Pedersen *et al.*, 2001; Steinacker *et al.*, 2004)

Apesar de ser similar em alguns aspectos, a produção de citocinas em resposta ao exercício se difere daquela produzida por processos como infecção ou trauma. Consequentemente à contração muscular, a primeira citocina a ser produzida é a IL-6, sua concentração plasmática aumenta cerca de cem vezes e declina após o exercício. A IL-6 liberada durante o exercício é sintetizada pelas células musculares, como uma consequência direta da contração muscular, e não por células do sistema imunológico ou devido à lesão tecidual (Petersen e Pedersen,

2005; Pedersen *et al.*, 2003). Esses fatores atribuem um efeito anti-inflamatório ao exercício, mediado por esta miocina, sendo assim denominada, pois o tecido muscular esquelético que produz e libera essa citocina (Pedersen e Pedersen, 2005; Febbraio e Pedersen, 2005).

A alteração da função e concentração dessa citocina tem sido implicada com o início e a manutenção de diversas doenças, incluindo doenças inflamatórias crônicas e neurodegenerativas, como, por exemplo, a doença de Alzheimer e DP (Magaki *et al.*, 2007; Brodacki *et al.*, 2008).

O TNF foi descrito como um fator sorológico induzido por endotoxina que era capaz de causar a necrose de certos tumores murinos (Carswell *et al.*, 1975). É considerada uma citocina do processo inflamatório, que inicia e coordena a resposta da fase aguda e induz a produção de uma segunda onda de citocinas da resposta inflamatória, sendo responsável por muitos de seus efeitos sistêmicos (Makhatadze, 1998; McCoy e Tansey, 2008).

Sua produção é realizada principalmente por células do sistema imunológico: incluindo micróglia, astrócitos, macrófagos e linfócitos, em resposta a agentes patogênicos ou durante condições de estresse no organismo (Balakumar e Singh, 2006). Seus níveis séricos normalmente correlacionam-se com a gravidade das infecções (Bradley, 2008).

O TNF estimula a produção de receptores solúveis (sTNFR), que agem como seus inibidores naturais, regulando sua função biológica. As porções extracelulares destes receptores podem constituir formas solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) que podem ser mensurados na circulação. Por serem moléculas mais estáveis na circulação, os

receptores solúveis constituem marcadores mais confiáveis da atividade do TNF e, assim, da resposta inflamatória (Coelho *et al.*, 2008; Aderka *et al.*, 1992).

O receptor mais abundante é o sTNFR1 e a sua ocupação ativa cascatas que, em células diferentes, podem levar a sobrevivência, proliferação, diferenciação ou apoptose. As ações intracelulares do TNF são mediadas principalmente pelo sTNFR1, enquanto que a função de sTNFR2 é principalmente moduladora, do TNF com TNFR1. A liberação de sTNFRs em resposta a TNF tem uma fase inicial rápida, com um pico máximo em 30 minutos e durando cerca de 60 minutos (Aderka, 1996).

Durante processos patológicos no cérebro foram descritos tanto efeitos neuroprotetores quanto neurotóxicos exercidos pelo TNF. Estudo demonstrou que a ausência dos receptores para o TNF aumenta a susceptibilidade dos camundongos aos efeitos neurotóxicos produzidos pelo MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) na região do hipocampo (Sriram *et al.*, 2006). Por outro lado, alguns estudos têm implicado o TNF na neurotoxicidade induzida pelo glutamato, através da ativação da micróglia (Takeuchi *et al.*, 2006).

Estudo realizado por Christiansen e colaboradores (2013), com indivíduos obesos, investigou se havia diferença nos níveis de marcadores inflamatórios circulantes antes e após uma sessão de exercício agudo em bicicleta ergométrica. Os resultados mostraram aumento tanto de IL-6 quanto TNF nesses indivíduos. Outro estudo realizado com indivíduos com diagnóstico de depressão comparados com indivíduos controle, que também realizou uma sessão de exercício agudo com alta carga de trabalho, mostrou alterações significativas nos níveis plasmáticos de substâncias inflamatórias (IL-6 e TNF) após o exercício, tanto nos pacientes quanto nos controles (Hallberg *et al.*, 2010). Gomes e colaboradores (2012) não

encontraram alterações em nos níveis de IL-6 e TNF (e seus receptores) em um grupo de idosos com osteoartrite de joelho após exercício agudo de caminhada, mas encontraram diferença estatisticamente significativa após treinamento por 12 semanas com atividade aeróbica nos níveis séricos de sTNFR1. Não há estudos mostrando os efeitos do exercício físico agudo dos níveis séricos de IL-6 e receptores solúveis de TNF em indivíduos com diagnóstico de DP, apesar de os possíveis benefícios do exercício físico sobre o processo inflamatório crônico.

Nesse contexto, justifica-se a realização de um estudo para saber se o nível de atividade física e se a realização de uma sessão de exercício aeróbico, em intensidade moderada, são capazes de modificar os níveis séricos de BDNF, pro-BDNF, IL-6 e receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) em indivíduos com DP, comparando-os a indivíduos saudáveis.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Avaliar o efeito de uma sessão aguda de exercício aeróbico, em intensidade moderada, nos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu precursor (proBDNF), níveis de interleucina 6 (IL-6) e dos receptores solúveis de fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), em indivíduos com doença de Parkinson (DP), comparando-os a indivíduos saudáveis.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Comparar os níveis séricos basais de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 entre indivíduos com DP e indivíduos saudáveis;
- Avaliar se há relação entre a gravidade da DP e os níveis séricos basais de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2;
- Avaliar se há relação entre o nível de atividade física e os níveis séricos basais de proBDNF e BDNF em indivíduos com DP e em indivíduos saudáveis;
- Avaliar se a realização de uma sessão aguda de exercício aeróbico na esteira, em intensidade moderada, é capaz de alterar os níveis séricos de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2, em indivíduos com DP e em indivíduos saudáveis.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Delineamento do Estudo e Sujeitos

Trata-se de um estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (31097014.9.0000.5149) (**Anexo 1**), realizado no Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (CEM-BH).

Foram recrutados indivíduos com diagnóstico de DP e indivíduos saudáveis. Os critérios de inclusão para o grupo DP foram: apresentar DP idiopática de acordo com os critérios de diagnóstico clínico do *United Kingdom Parkinsons Disease Society Brain Bank*; ser capaz de entender os comandos durante a realização da avaliação clínica e ser capaz de deambular independentemente mesmo com o uso de dispositivos auxiliares.

Os critérios de exclusão para esse grupo foram: ter diagnóstico de outras doenças neurológicas associadas como *delirium*, demência e acidente vascular encefálico; apresentar alterações motoras graves e/ou incapacidades ortopédicas; apresentar déficits visuais e/ou auditivos graves; apresentar doenças sistêmicas e/ou estar em uso de medicamentos que poderiam afetar os níveis dos fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios.

Os mesmos critérios de inclusão e exclusão se aplicaram para o grupo controle, com exceção do diagnóstico de DP. Esses indivíduos foram recrutados na comunidade.

Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimentos Livre e Esclarecido (**Apêndice A**). A aplicação de todos os instrumentos, o exercício aeróbico na esteira, bem como a coleta de sangue foram realizadas no CEM-BH.

### **3.2 Instrumentos**

Inicialmente, foi aplicado um roteiro de avaliação tanto para indivíduos com DP quanto para os indivíduos do grupo controle, no qual foram coletados dados pessoais e sócio-demográficos, hábitos de vida, informações sobre comorbidades e uso de medicamentos (**Apêndice B**). Em seguida, foram aplicadas as seguintes escalas para avaliação de parâmetros cognitivos, afetivos e nível de atividade física em ambos os grupos: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Questionário Internacional de Atividade Física – forma longa (IPAQ). Os indivíduos com DP também foram avaliados por meio da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), Escala de Hoehn e Yahr (HY) e Escala de Schwab e England (SE).

#### *3.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)*

Este instrumento avalia a função cognitiva e faz rastreamento de quadros de demências. Possui questões agrupadas em sete categorias, com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5

pontos), recordação e evocação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto) (Folstein *et al.*, 1975; Brucki *et al.*, 2003). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de zero, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva. O instrumento foi adaptado em nosso meio por Bertolucci e colaboradores (1994) e alterações para o uso no Brasil foram sugeridas por Brucki e colaboradores (2003), tornando-se um instrumento homogêneo e uniformizando os resultados. Para que o déficit cognitivo seja considerado, valores de referência são adquiridos de acordo com o nível de escolaridade do indivíduo, sendo eles: valores abaixo ou igual a 13 pontos para analfabetos; 18 para baixa e média escolaridade e 26 para alta escolaridade, com sensibilidade de 82,4%, 75,6% e 80%, e especificidade de 97,5%, 96,6% e 95,6%, respectivamente (Bertolucci *et al.*, 1994) (**Anexo 2**).

### *3.2.2 Inventário de Depressão de Beck (BDI)*

O BDI é um instrumento de autoavaliação de sintomas depressivos composto por 21 grupos de afirmações, que incluem sintomas e atitudes com intensidade variável de zero a três pontos, sentidos na última semana e inclusive no dia do teste. Estas afirmações referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusação, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio de sono,

fadiga, perda de apetite, preocupação somática e perda da libido (Beck *et al.*, 1961). De acordo com o critério de pontos de corte do *Center for Cognitive Therapy (Estados Unidos)*, os escores são classificados como: menor que 10 (sem depressão ou depressão mínima), de 10 a 18 (depressão de leve a moderada), de 19 a 29 (depressão moderada a grave) e de 30 a 63 (depressão grave) (Gorenstein *et al.*, 1998). Estudos brasileiros que utilizaram este instrumento na DP sugeriram um ponto de corte de 17/18 para detecção da presença de sinais e sintomas da depressão na DP (Tumas *et al.*, 2008; Silberman *et al.*, 2006) (**Anexo 3**).

### 3.2.3 Questionário Internacional de Atividade Física – forma longa (IPAQ)

O IPAQ é um instrumento que permite estimar o dispêndio energético a partir de atividades físicas, com intensidade leve, moderada ou vigorosa, realizadas em uma semana normal, por no mínimo dez minutos contínuos (Marshall e Bauman, 2001). A versão longa do IPAQ apresenta 27 questões, distribuídas em quatro dimensões de atividade física (trabalho, transporte, atividades domésticas e lazer) e do tempo despendido por semana na posição sentada (Matsudo *et al.*, 2001).

A atividade física reportada pelos indivíduos da amostra foi convertida na unidade de estimativa do equivalente metabólico (MET), de acordo com as tabelas de conversão utilizadas pelo IPAQ (*Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire*). Deste modo, a atividade física total da semana foi feita pela multiplicação do valor em MET por minuto da atividade realizada, pela frequência semanal e pela duração das mesmas (tempo médio em

minutos). Assim, os valores da fórmula proposta pelo IPAQ para calcular MET/minutos por semana foram: Caminhada = 3,3; atividades moderadas = 4,0; atividades vigorosas = 8,0, multiplicando-se este valor da atividade realizada pela frequência semanal e pela duração das mesmas obtêm-se o total de atividade física realizado em uma semana (**Anexo 4**).

#### *3.2.4 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)*

A UPDRS tem sido a principal escala utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas da DP por meio do autorelato dos pacientes e observação clínica. Compreende 42 itens divididos em quatro subseções: I - Atividade mental, comportamento e humor; II - Atividade de vida diária; III - Exame das funções motoras e IV - Complicações do tratamento (Fahn e Elton, 1987).

A subseção I avalia as alterações no comportamento intelectual, transtornos de pensamento (devido à demência ou à toxicidade medicamentosa), presença de depressão e diminuição de motivação/iniciativa. A subseção II avalia, por meio do autorelato do paciente, as alterações na fala, salivação, deglutição e escrita; dificuldade na utilização de talheres e alimentação, vestuário, higiene pessoal e mobilidade no leito; presença de quedas não relacionadas ao *freezing*, *freezing* durante a marcha, alterações na marcha; presença de tremor e queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo. A subseção III avalia, a partir da observação do examinador, as alterações na fala e expressão facial; presença de tremor de repouso, tremor postural ou de ação nas mãos; rigidez cervical e nos membros;

bradicinesia nos movimentos de dedos e mãos, movimentos de prono-supinação e movimentos nos membros inferiores; transferência de sentado para de pé; alterações de postura, equilíbrio e marcha; nível de bradicinesia e hipocinesia corporal. A subseção IV avalia: duração, incapacidade e dor decorrentes de discinesias, distonia matutina; flutuações clínicas (*off* previsível, imprevisível ou súbito, porcentual do dia em *off*) e outras complicações como anorexia, ânsia, distúrbio do sono, hipotensão ortostática sintomática). A pontuação em cada item é de zero a quatro, sendo que quanto maior o escore obtido maior o comprometimento pela doença. A pontuação máxima varia de zero a 176 pontos. No presente estudo foram utilizadas apenas as primeiras três subseções (Fahn e Elton, 1987) (**Anexo 5**).

### 3.2.5 Escala Hoehn e Yahr (HY)

A escala de HY foi desenvolvida em 1967, sendo rápida e prática para indicar o estado geral do paciente e determinando o estágio da DP no qual o mesmo se encontra (Hoehn e Yahr, 1967). A escala considera a forma de distribuição dos sinais e sintomas da DP (tremor, rigidez e bradicinesia), assim como a presença ou não de instabilidade postural, indicando o nível de incapacidade do paciente. Em sua versão original, a escala compreendia cinco estágios (1 a 5), mas em sua versão modificada apresenta dois estágios intermediários (1,5 e 2,5) (**Quadro 1**) (Hoehn e Yahr, 1967; Jankovic, 2008).

**QUADRO 1 - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr**

|             |  |
|-------------|--|
| Estágio 0   | Nenhum sinal da doença   |
| Estágio 1   | Doença unilateral  |
| Estágio 1,5 | Envolvimento unilateral e axial  |
| Estágio 2   | Doença bilateral sem déficit de equilíbrio   |
| Estágio 2,5 | Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão  |
| Estágio 3   | Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independentemente |
| Estágio 4   | Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda                                |
| Estágio 5   | Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda  |

Para a avaliação da instabilidade postural, é realizado o teste do empurrão, no qual o paciente é empurrado a partir dos ombros. Se a resposta for de até dois passos para recuperação do equilíbrio, considera-se que não há instabilidade postural e o indivíduo se enquadra até o estágio 2. Mais de dois passos, com recuperação do equilíbrio sem ajuda, o indivíduo se enquadra no estágio 2,5. Quando há a necessidade de auxílio do examinador para evitar que o indivíduo sofra queda, o mesmo se enquadra a partir do estágio 3 (Hoehn e Yahr, 1967).

### *3.2.6 Escala Schwab e England (SE)*

A escala SE é um instrumento utilizado para quantificar o nível de dependência na realização de atividade de vida diária. Tem representação em percentuais que variam de 100%, sendo indivíduos completamente independentes e que não percebem dificuldades nas atividades rotineiras que ocorrem em

decorrência da doença, até 0% quando o indivíduo é completamente dependente e restrito ao leito (**Quadro 2**) (Hoehn e Yahr, 1967).

**QUADRO 2** - Escala Schawb e England

|      |   |
|------|---|
| 100% | Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades sem lentidão, dificuldade ou limitação. Praticamente normal. Não é consciente de nenhuma dificuldade.   |
| 90%  | Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades com certo grau de lentidão, dificuldade e limitação. Poderia necessitar um tempo duas vezes superior. Começa a ser consciente de suas limitações. |
| 80%  | Completamente independente na maioria das tarefas. Requer um tempo duas vezes superior. Consciente de sua dificuldade e lentidão.   |
| 70%  | Não é completamente independente. Tem mais dificuldade em algumas tarefas. Para certas atividades requer um tempo de três a quatro vezes superior. Deve dedicar uma grande parte do dia às tarefas.                 |
| 60%  | Certa dependência. Pode realizar a maioria das atividades ainda que muito lentamente e com grande esforço. Erros; algumas tarefas são impossíveis.  |
| 50%  | Maior dependência. Necessita de ajuda parcial, mais lento, etc. Dificuldade em todas as tarefas.  |
| 40%  | Muito dependente. Colabora na maior parte das atividades, mas realiza poucas sozinho.   |
| 30%  | Com esforço, às vezes realiza algumas tarefas sozinho ou as começa sozinho. Precisa de uma grande ajuda.  |
| 20%  | Não realiza nenhuma atividade sozinho. Pode ajudar ligeiramente em algumas atividades. Invalidez grave.   |
| 10%  | Totalmente dependente, inválido. Não consegue fazer nada.   |
| 0%   | As funções vegetativas do tipo deglutição, micção e defecação não se realizam normalmente. Permanece na cama.   |

### 3.3 Sessão Aguda

Inicialmente, os dados vitais (pressão arterial, saturação de oxigênio e frequência cardíaca) foram aferidos. Para isso foram utilizados os instrumentos: polar (Polar<sup>®</sup> RS800 CX), oxímetro de pulso (Nonin Onyx<sup>®</sup> modelo 9500), esfigmomanômetro e estetoscópio (BD<sup>®</sup>) e cronômetro (Samsung). O polar foi devidamente posicionado no indivíduo, sendo que a cinta foi colocada no tórax com o monitor sobre o processo xifóide e o relógio no pulso do sujeito. Os indivíduos foram instruídos a realizarem uma caminhada na esteira aumentando gradualmente a velocidade durante os primeiros quinze minutos até atingirem a zona alvo de treinamento. Foi selecionada a intensidade moderada de treinamento (60 a 65% da frequência cardíaca máxima, FC<sub>máx</sub>). Assim permaneceram durante os quinze minutos seguintes, e finalmente, diminuíram a velocidade gradualmente nos últimos cinco minutos para resfriamento, totalizando trinta e cinco minutos de caminhada. Os indivíduos foram orientados quanto à realização da caminhada e à interrupção da mesma, caso surgisse qualquer tipo de sintoma de desconforto como dores, tontura ou dispnéia.

A zona alvo de treinamento foi calculada de acordo com a fórmula de Karvonen (I Consenso de Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997). Primeiramente obtém-se a FC<sub>máx</sub> (FC<sub>máx</sub> = 220-idade) e, em seguida, calcula-se o percentual da FC<sub>máx</sub> segundo a fórmula:

$$FCT = FCR + x\% (FC_{máx} - FCR)$$

Onde:

- FCT: frequência cardíaca de treinamento

- FCR: frequência cardíaca de repouso
- x%: percentual da frequência cardíaca desejada para o treinamento
- FCmáx: frequência cardíaca máxima

Quando o indivíduo fazia uso de antagonista de receptor beta adrenérgico, foi determinado o percentual da redução da FCT ou %FC a ser corrigida, segundo a fórmula (I Consenso de Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997):

$$\%FC \text{ a corrigir} = Y + 95,58 / 9,74$$

Onde Y será a dose em miligramas (mg) do medicamento utilizado.

### **3.4 Coleta de Material Biológico**

O sangue foi coletado em dois momentos: antes e após a realização da sessão de exercício agudo na esteira. Durante a coleta, o indivíduo permaneceu sentado e com um dos membros superiores repousando sobre uma mesa. Foram colhidos aproximadamente 10 ml de sangue venoso da veia ulnar, em dois tubos plásticos descartáveis a vácuo (marca *Vacuum II*), sem aditivo. Após a coleta, os tubos foram deixados por trinta minutos em temperatura ambiente e, posteriormente, mantidos em uma caixa de isopor com gelo.

Após a coleta de sangue, as amostras foram processadas no Laboratório de Neurobiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os tubos foram centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos em centrífuga (*CENTRIBIO TDL80-2B*). Após a centrifugação, foi separado apenas o sobrenadante, que consistia em soro e aliqüotados em tubo cônico tipo *ependorf* de

500 µL (marca *Cral-Plast*), com a identificação dos indivíduos do grupo controle ou DP. Todos estes procedimentos foram realizados em uma bancada limpa e esterilizada, utilizando os devidos cuidados de proteção. As amostras foram, então, estocadas em freezer a -70C°.

Após a obtenção do material biológico de todos os indivíduos de ambos os grupos, as amostras de soro foram enviadas para o Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, onde foram realizados os experimentos de ensaio imunoenzimático (ELISA) para mensuração das concentrações de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2.

### **3.5 Mensuração dos níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2**

As concentrações de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 no soro foram mensuradas por meio da técnica ELISA. Para a mensuração do proBDNF, BDNF, sTNFR1 e sTNFR2 foram utilizados kits comerciais DuoSet da R&D Systems (Minneapolis, MN, USA). Para a mensuração de IL-6 foi utilizado kit de alta sensibilidade Quantikine da R&D Systems. O limite de detecção foram 10 pg/mL para proBDNF e BDNF, 0,4 pg/mL para IL-6 e 5 pg/mL para sTNFRs.

A técnica baseia-se no uso de antígenos ou anticorpos marcados com uma enzima, de forma que os conjugados resultantes tenham atividade tanto imunológica quanto enzimática. Apresenta um dos componentes (antígeno ou anticorpo) fixado sobre um suporte adsorvente, o complexo antígeno anticorpo-conjugado fica imobilizado e a reação pode ser facilmente revelada mediante a adição de um

substrato específico, que poderá atuar com a enzima produzindo uma cor visível a olho nu ou quantificável mediante o uso de técnicas colorimétricas e espectrofotométricas.

Inicialmente, os kits foram preparados de acordo com as instruções do fabricante. No primeiro dia, a placa de ELISA foi sensibilizada com 100  $\mu$ L de anticorpo de captura por poço na concentração de 55,5 $\mu$ L/10,5mL diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS) estéril. Em seguida, a placa foi vedada e incubada a 4°C *overnight*. No segundo dia, a placa foi lavada quatro vezes utilizando solução de lavagem constituída de PBS com 0,05% de Tween 20 (*Sigma, St. Louis, MO, USA*) no lavador automático de placas de ELISA (*ELx<sub>50</sub> Auto Strip Washer*), para retirar o anticorpo de captura que não se aderiu à fase sólida. Posteriormente, foram adicionados 200  $\mu$ L por poço da solução de bloqueio albumina de soro bovino (BSA) 1% em PBS e a placa foi incubada em temperatura ambiente por duas horas sob agitação constante no agitador automático de placas de ELISA (*Titer Plate Shaker, Lab. Line Instruments, INC*). Esse procedimento promove a ligação da solução de bloqueio nos sítios inespecíficos onde não ocorreu ligação do anticorpo de captura. A placa foi novamente lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100  $\mu$ L das amostras, dos padrões e do branco (solução diluente das amostras, BSA 0,1%). A placa foi vedada e incubada a 4°C *overnight*. No terceiro dia, a placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100  $\mu$ L por poço do anticorpo de detecção biotilado, na concentração de 55,5  $\mu$ L/10,5mL, diluído em BSA 0,1%. Em seguida, a placa foi incubada em temperatura ambiente por duas horas sob agitação constante. A placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100  $\mu$ L por

poço de solução estreptavidina conjugada a peroxidase e mantida em temperatura ambiente por 30 minutos no agitador de placas. A placa foi novamente lavada e foram adicionados 100 µL por poço da solução cromógeno/substrato contendo 4 mg/mL de solução substrato o-fenilenodiamina dihidroclorido (OPD) (*Sigma, St. Louis, MO, USA*) em 10 mL de tampão citrato e 2 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, por 15 a 20 minutos, abrigado da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 µL por poço da solução *stop* (1M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Foi realizada a leitura da placa de ELISA em espectrofotômetro com filtro de referência de 492 nm (*Spectra Max 250, Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*), sendo determinadas as concentrações dos marcadores a partir da curva-padrão através do programa *Soft Max Pro* versão 3.1.1, *Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*. Os resultados foram expressos em pg/mL.

### **3.6 Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada usando o programa estatístico, *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0, e foi considerado  $p < 0,05$  como nível de significância. Os dados foram apresentados em valor absoluto (porcentagem), média e desvio padrão (valor mínimo e máximo) ou valor de mediana (valor mínimo e máximo). Foi realizada a análise para detecção de valores considerados *outliers* para os níveis séricos de mediadores e os mesmos foram retirados nas análises seguintes.

Para análise de normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para as variáveis do Grupo DP e o teste de Shapiro-Wilk para as variáveis do Grupo Controle. Para a comparação das variáveis do mesmo grupo ou entre os grupos, optou-se pelos testes T (amostras pareadas ou não pareadas) quando a distribuição foi paramétrica e, os testes de Wilcoxon ou Mann-Whitney quando a distribuição foi não paramétrica. Os testes utilizados estão apresentados nas tabelas dos resultados. Para a correlação entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson ou o coeficiente de correlação de Spearman.

## 4 RESULTADOS

Um total de 92 indivíduos com DP e 26 indivíduos controles foram triados para verificação da elegibilidade no período de julho/2014 a março/2015. Desses, 16 (17,4%) dos indivíduos com DP e 4 (15,4%) dos indivíduos controles foram excluídos porque não preenchiam os critérios de inclusão. A presença de instabilidade de equilíbrio moderada/grave e doenças infecciosas associadas foram os principais motivos para a exclusão (**Tabela 1**).

**Tabela 1:** Porcentagem de indivíduos excluídos após o recrutamento.

| <b>Razão para exclusão</b>   | <b>Excluídos (%)</b> |
|--|----------------------|
| <b>Grupo DP</b>  |                      |
| - História com condições clínicas adversas   | 43,8                 |
| - DP de início precoce (<40 anos)  | 18,7                 |
| - Presença de outras doenças neurológicas associadas   | 12,5                 |
| - Presença de doenças infecciosas e/ou inflamatórias que pudessem interferir nos níveis dos mediadores | 25                   |
| <b>Grupo Controle</b>  |                      |
| - História com condições clínicas adversas   | 50                   |
| - Presença de doenças infecciosas e/ou inflamatórias que pudessem interferir nos níveis dos mediadores | 50                   |

Dos 76 indivíduos com DP e 22 indivíduos hígidos elegíveis, 42 (55,3%) e 4 (18,2%) recusaram-se a participar do estudo, respectivamente, por razões que estão apontadas na **Tabela 2**.

**Tabela 2:** Razões para recusa (porcentagem) em participar do estudo.

| Razões para recusa                                   | Excluídos (%) |                |
|--|---------------|----------------|
|  | Grupo DP      | Grupo Controle |
| Falta de recurso financeiro para transporte          | 7,1           | -              |
| Falta de interesse                                   | 38,1          | 50             |
| Falta de acompanhante                                | 16,7          | -              |
| Mora em local distante ao da avaliação e intervenção | 21,4          | -              |
| Não gosta de exercício e/ou tenho medo de esteira    | 11,9          | -              |
| Tem medo de coleta de sangue                         | 4,8           | 50             |

Dos 34 indivíduos com DP e 18 indivíduos controles que quiseram participar do estudo, 30 (88,2%) e 17 (94,4%), respectivamente, conseguiram realizar o exercício aeróbico na esteira e/ou foi possível realizar a coleta de sangue antes e após o exercício. As características sócio-demográficas dos participantes estão representadas na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Características sócio-demográficas dos participantes.

| <b>Características</b>          | <b>Grupo DP</b> | <b>Grupo Controle</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|
| <u>Com quem vive</u>            |                 |                       |                          |
| Sozinho                         | 2 (6,7%)        | 1 (5,9%)              | 0,916                    |
| Familiares e/ou cônjuge         | 28 (93,3%)      | 16 (94,1%)            |                          |
| <u>Escolaridade</u>             |                 |                       |                          |
| Ensino fundamental incompleto   | 16 (53,3%)      | 4 (23,5%)             | 0,686                    |
| Ensino fundamental completo     | 2 (6,7%)        | 4 (23,5%)             |                          |
| Ensino médio                    | 7 (23,3%)       | 5 (29,5%)             |                          |
| Ensino superior                 | 5 (16,7%)       | 4 (23,5%)             |                          |
| <u>Ocupação</u>                 |                 |                       |                          |
| Aposentados                     | 23 (76,7%)      | 13 (76,4%)            | 0,988                    |
| <u>Pratica atividade física</u> |                 |                       |                          |
| Sim                             | 15 (50%)        | 8 (47,1%)             | 0,846                    |

Em relação ao tratamento farmacológico, 27 (90%) dos pacientes faziam uso de levodopa por um tempo médio de 5,4 anos ( $\pm 3,3$ ). Os grupos apresentaram-se homogêneos quanto ao gênero, idade, altura e peso. Entretanto, os indivíduos do Grupo DP apresentaram menores escores no MEEM e maiores escores no BDI (**Tabela 4**).

**Tabela 4:** Características clínicas dos participantes do estudo.

| Variáveis    | Grupo DP<br>(n = 30)          | Grupo Controle<br>(n = 17)   | Valor de<br><i>p</i>   |
|--------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Gênero (H/M) | 24/6                          | 11/6                         | 0,306 <sup>&amp;</sup> |
| Idade (anos) | 63,8 ± 9,9<br>(42 – 87)       | 63,9 ± 8,6<br>(52 – 79)      | 0,986*                 |
| Altura (m)   | 1,68 ± 0,83<br>(1,45 – 1,83)  | 1,68 ± 0,09<br>(1,52 – 1,82) | 0,820*                 |
| Peso (kg)    | 70,7 ± 13,7<br>(43,0 – 107,0) | 75,0 ± 10,5<br>(61,0 – 97,0) | 0,270*                 |
| IMC          | 25,2 ± 4,2<br>(15,5 – 33,8)   | 26,3 ± 2,2<br>(22,8 – 30,3)  | 0,238*                 |
| MEEM         | 25,9 ± 3,9<br>(18 – 30)       | 28,5 ± 1,8<br>(23 – 30)      | <b>0,039**</b>         |
| BDI          | 13,2 ± 10,4<br>(1 – 40)       | 4,0 ± 3,9<br>(0 – 14)        | <b>&lt;0,001**</b>     |

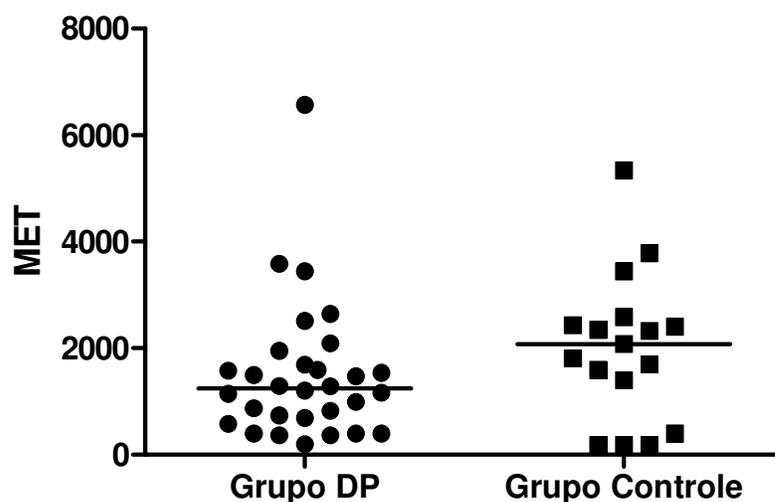
**Abreviações:** DP, doença de Parkinson; H, homem, M, mulher; m, metro; kg, kilogramas; IMC, Índice de Massa Corporal; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; BDI, Inventário de Depressão de Beck. Dados apresentados em valor absoluto, média e desvio padrão (mínimo e máximo).

<sup>&</sup>Teste do Qui-Quadrado, \*teste T para amostras não pareadas, \*\*teste de Mann-Whitney

De acordo com Silberman e colaboradores (2006) e Tumas e colaboradores (2008), o escore de corte 17/18 do BDI é ideal para discriminar pacientes brasileiros

com DP deprimidos e não-deprimidos. Dos 30 indivíduos com DP, 21 (70%) obtiveram pontuação menor ou igual a 17 pontos e 9 (30%) obtiveram pontuação maior ou igual a 18 pontos no BDI. Já para os indivíduos do grupo controle, apenas dois (11,7%) apresentaram pontuação maior que 10/11, indicando presença de depressão.

Em relação ao nível de atividade física, não houve diferença estatisticamente significativa para a medida de estimativa de equivalente metabólico avaliado por meio do IPAQ entre os grupos (**Gráfico 1**).



**Gráfico 1:** Estimativa do Equivalente Metabólico (MET) para os indivíduos do Grupo DP (Mediana: 1243,5; Q1: 663,75, Q3: 1757,25) e Grupo Controle (Mediana: 2079,0; Q1: 895,5, Q3: 2505,0) (Teste de Mann-Whitney;  $p=0,124$ ). A figura mostra a mediana.

Para o grupo com DP, também foram coletadas outras informações: tempo da doença, nível de dependência física e estágio da doença que o paciente se encontrava.

Os valores obtidos na escala UPDRS mostraram comprometimento leve a moderado. Para a escala de HY, a mediana obtida foi 2,5. Dos 30 pacientes, 7

(23,3%) foram classificados no estágio 2, 18 (60%) no estágio 2,5 e 5 (16,7%) no estágio 3.

A mediana obtida na escala SE foi 80%, sendo que 4 (13,3%) foram classificados a 60%, 10 (33,3%) a 70%, 11 (36,7%) a 80% e 5 (16,7%) tiveram pontuação de 90%. O nível 70% corresponde ao limite entre independência e dependência na realização das atividades de vida diária. Os resultados estão representados na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Características clínicas dos indivíduos com DP.

| <b>Variáveis</b>       | <b>Grupo DP (n = 30)</b> |
|------------------------|--------------------------|
| Tempo de doença (anos) | 6,0 ± 3,5 (1–15)         |
| UPDRS I                | 3,3 ± 2,1 (0–9)          |
| UPDRS II               | 14,3 ± 4,3 (7–23)        |
| UPDRS III              | 33,5 ± 9,1 (12–51)       |
| UPDRS TOTAL            | 51,1 ± 13,9 (21–76)      |
| HY*                    | 2,5 (2–3)                |
| SE*                    | 80 (60–90)               |

**Abreviações:** DP, doença de Parkinson; UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; HY, Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr; SE, Escala de Schwab e England. Dados apresentados em média e desvio padrão (valor mínimo e máximo) ou mediana (valor mínimo e máximo)\*.

Na **Tabela 6**, estão representados os níveis séricos basais de proBDNF, BDNF, bem como de IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 em ambos os grupos. Houve

diferença apenas para os níveis séricos basais de sTNFR2. Não foi possível mensurar os níveis basais de IL-6 no grupo controle.

**Tabela 6:** Concentrações séricas basais de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 (pg/ml) dos participantes.

| Variáveis | Grupo DP<br>(n=30)             | Grupo Controle<br>(n=17)       | Valor de <i>p</i> |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| proBDNF   | 163,9<br>(64,3 – 377,8)        | 393,1<br>(176,5 – 1155,9)      | 0,054             |
| BDNF      | 16831,7<br>(11189,9 – 24714,6) | 15291,9<br>(11189,8 – 22968,3) | 0,808             |
| IL-6      | 1,43<br>(1,16 – 1,76)          | –                              | –                 |
| sTNFR1    | 621,4<br>(502,1 – 880,6)       | 791,0<br>(647,9 – 898,7)       | <b>0,027</b>      |
| sTNFR2    | 2051,4<br>(1731,1 – 2428,7)    | 2686,5<br>(2453,6 – 2941,7)    | <b>&lt;0,001</b>  |

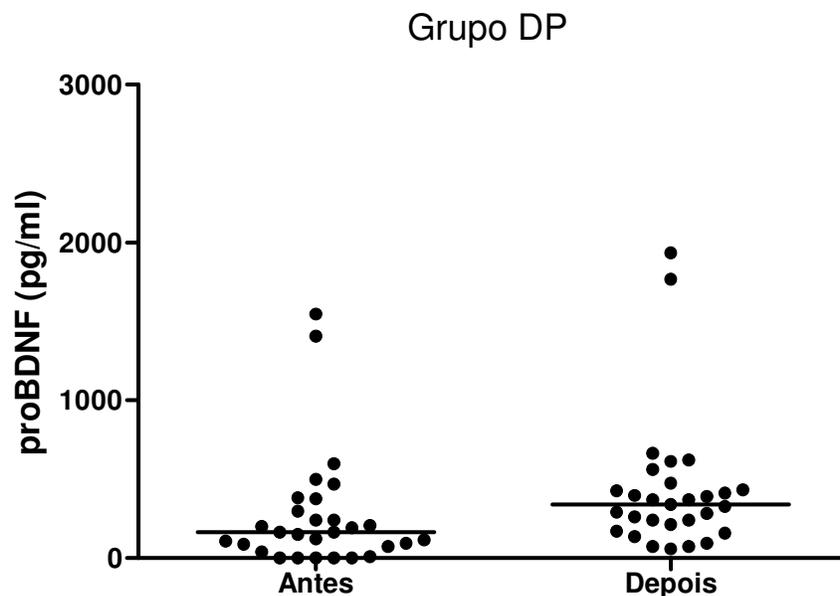
**Abreviações:** pg/ml, picogramas/mililitro; DP, doença de Parkinson; proBDNF, precursor de fator neurotrófico derivado do cérebro; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; IL-6, interleucina 6; sTNFR1, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1; sTNFR2, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2. Dados apresentados em mediana e intervalos interquartis (primeiro e terceiro quartis). Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar as variáveis.

Houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis séricos basais de IL-6 com MEEM ( $r_s$  -0,440,  $p=0,015$ ) e com BDI ( $r_s$  0,363,  $p=0,049$ ) no grupo DP. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre os níveis de

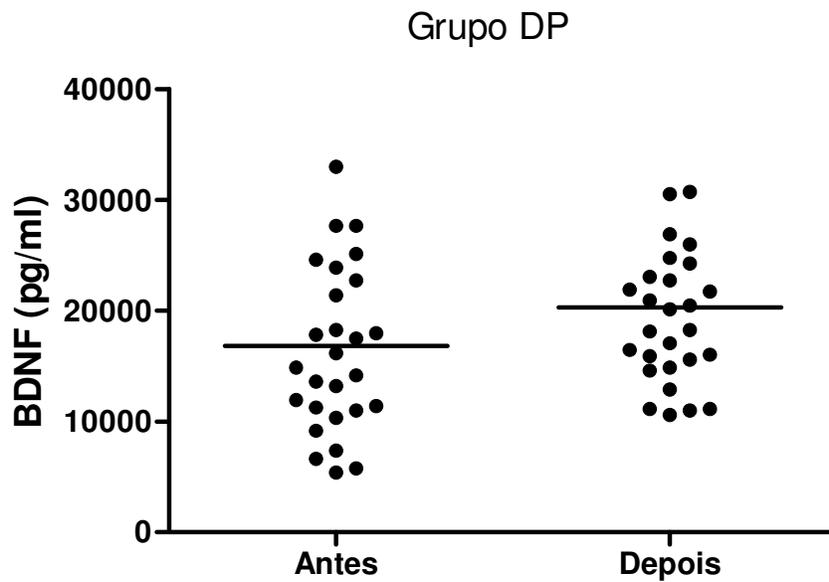
fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios com a gravidade dos sinais e sintomas da doença, bem como o estágio da mesma em que os pacientes se encontravam.

Não houve correlação do nível de atividade física avaliado por meio do IPAQ com os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6 e os receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2 em ambos os grupos. Para as variáveis clínicas, houve correlação entre IPAQ e UPDRS I ( $r_s -0,407$ ,  $p=0,026$ ).

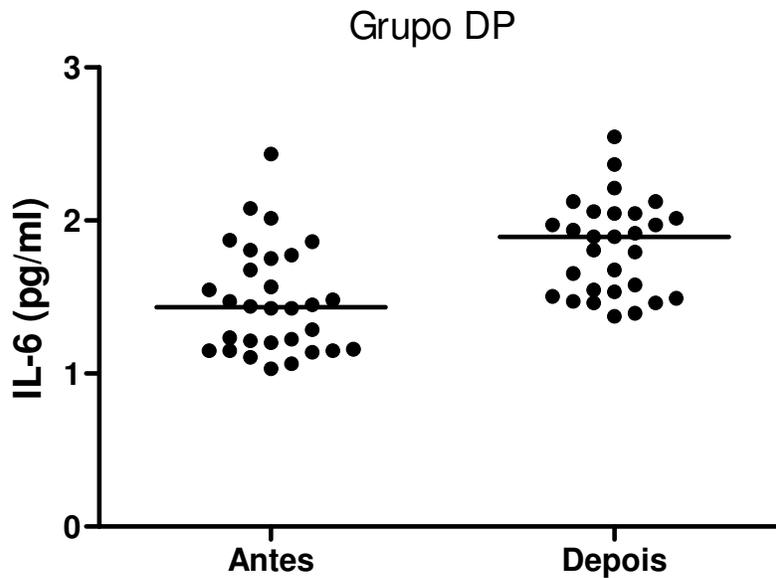
Comparando os níveis séricos detectados antes e após a realização da sessão aguda na esteira, houve mudanças estatisticamente significativas para proBDNF (**Gráfico 2**), BDNF (**Gráfico 3**), IL-6 (**Gráfico 4**), sTNFR1 (**Gráfico 5**) e sTNFR2 (**Gráfico 6**) para o Grupo DP. Dados apresentados na **Tabela 7**.



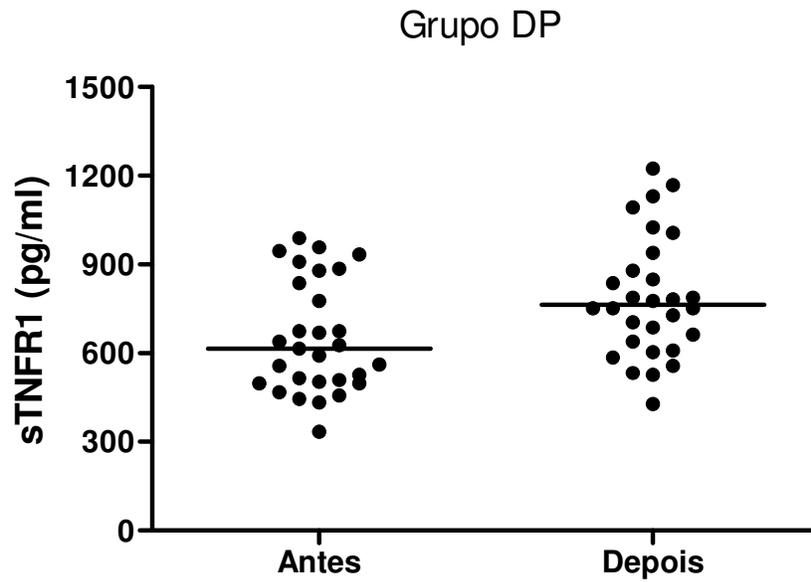
**Gráfico 2:** Níveis séricos de proBDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP (Teste de Wilcoxon;  $p<0,001$ ). A figura mostra a mediana.



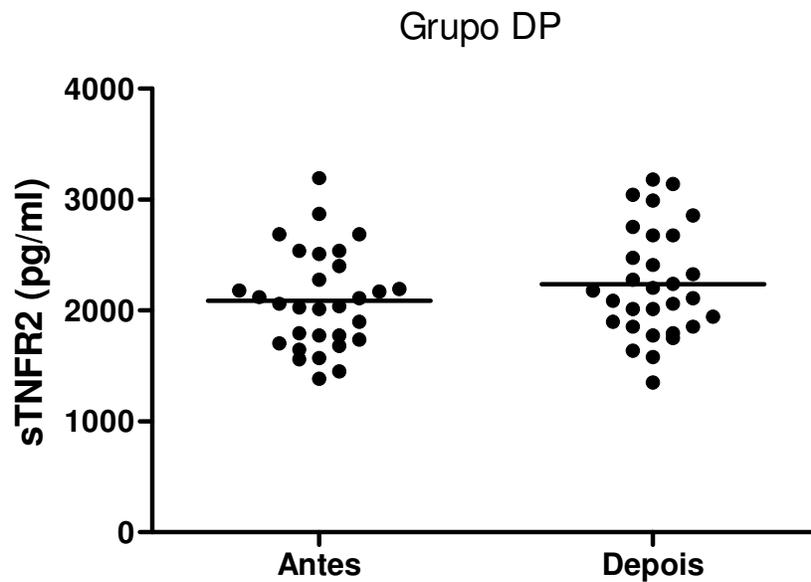
**Gráfico 3:** Níveis séricos de BDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP (Teste de Wilcoxon;  $p=0,046$ ). A figura mostra a mediana.



**Gráfico 4:** Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP (Teste de Wilcoxon;  $p<0,001$ ). A figura mostra a mediana.



**Gráfico 5:** Níveis séricos de sTNFR1 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP (Teste de Wilcoxon;  $p < 0,001$ ). A figura mostra a mediana.



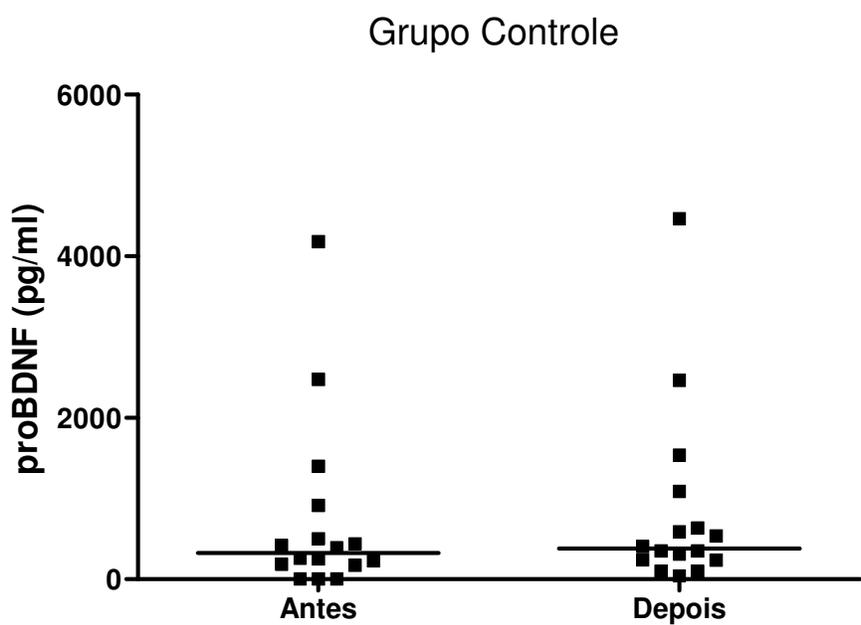
**Gráfico 6:** Níveis séricos de sTNFR2 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos com DP (Teste T para amostras pareadas;  $p = 0,009$ ). A figura mostra a média.

**Tabela 7:** Concentrações séricas de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 (pg/ml) antes e após a sessão aguda de exercício para o grupo DP.

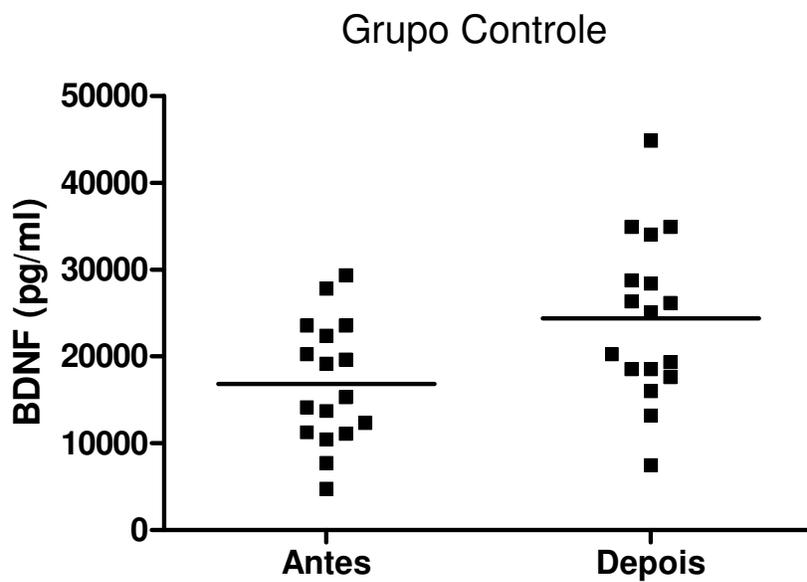
| Variáveis | Antes                          | Depois                         | Valor de p |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| proBDNF   | 163,9<br>(64,3 – 377,8)        | 354,7<br>(202,6 – 497,8)       | <0,001     |
| BDNF      | 16831,7<br>(11189,9 – 24714,6) | 20276,7<br>(15401,0 – 25066,4) | 0,046      |
| IL-6      | 1,43<br>(1,16 – 1,76)          | 1,89<br>(1,53 – 2,05)          | <0,001     |
| sTNFR1    | 621,4<br>(502,1 – 880,6)       | 764,5<br>(631,7 – 956,8)       | <0,001     |
| sTNFR2    | 2087,6 ± 443,8                 | 2239,6 ± 489,4                 | 0,009*     |

**Abreviações:** pg/ml, picogramas/mililitro; DP, doença de Parkinson; proBDNF, precursor de fator neurotrófico derivado do cérebro; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; IL-6, interleucina 6; sTNFR1, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1; sTNFR2, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2. Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana (primeiro e terceiro quartis). Foi utilizado o teste de Wilcoxon ou o \*teste T para amostras pareadas.

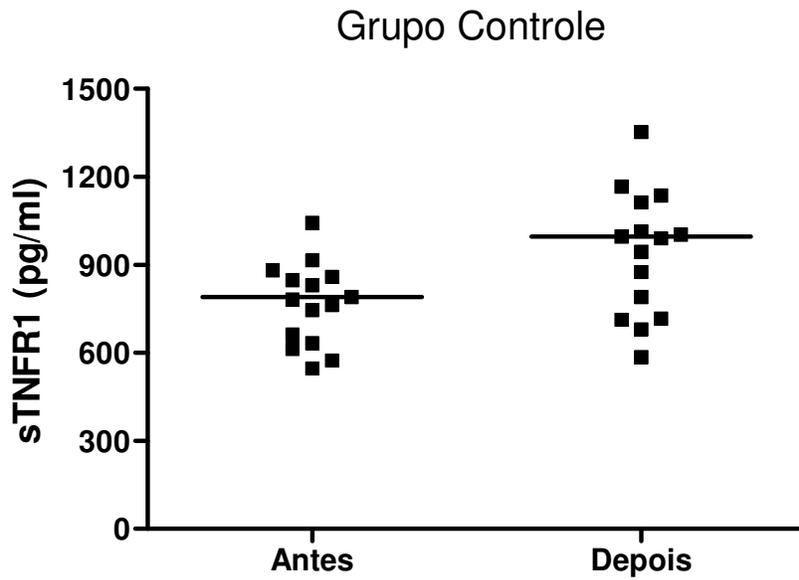
Para o grupo controle, houve mudança estatisticamente significativa para proBDNF (**Gráfico 7**), BDNF (**Gráfico 8**) e sTNFR1 (**Gráfico 9**). Não houve mudança para os níveis de sTNFR2 (**Gráfico 10**). Dados apresentados na **Tabela 8**.



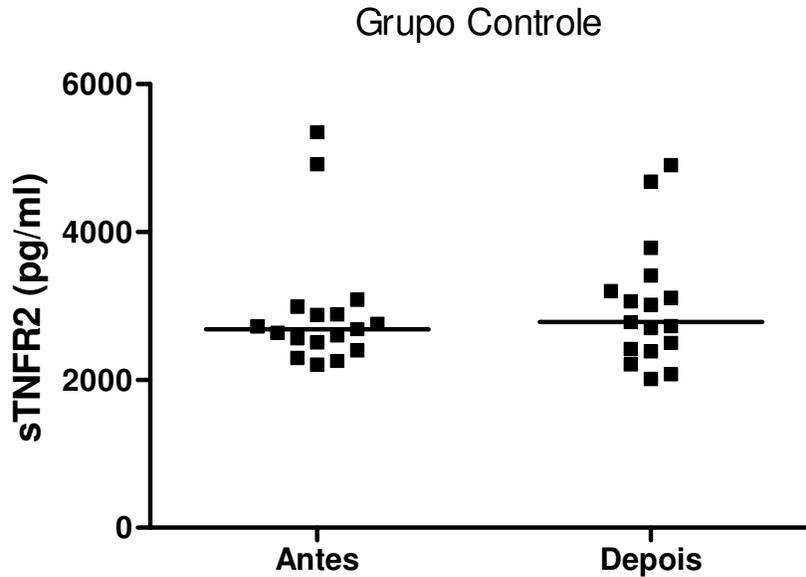
**Gráfico 7:** Níveis séricos de proBDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles (Teste de Wilcoxon;  $p=0,002$ ). A figura mostra a mediana.



**Gráfico 8:** Níveis séricos de BDNF (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles (Teste T para amostras pareadas;  $p<0,001$ ). A figura mostra a média.



**Gráfico 9:** Níveis séricos de sTNFR1 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles (Teste de Wilcoxon;  $p=0,009$ ). A figura mostra a mediana.



**Gráfico 10:** Níveis séricos de sTNFR2 (pg/ml) antes e após o exercício agudo para os indivíduos controles (Teste de Wilcoxon;  $p=0,554$ ). A figura mostra a mediana.

**Tabela 8:** Concentrações séricas de proBDNF, BDNF, sTNFR1 e sTNFR2 (pg/ml) antes e após a sessão aguda de exercício para o grupo controle.

| Variáveis | Antes                       | Depois                      | Valor de <i>p</i> |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| proBDNF   | 393,1<br>(176,5 – 1155,9)   | 406,0<br>(236,7 – 1309,8)   | <b>0,002</b>      |
| BDNF      | 16858,4 ± 7052,8            | 24389,9 ± 9404,6            | <b>&lt;0,001*</b> |
| sTNFR1    | 791,0<br>(647,9 – 898,7)    | 996,8<br>(753,8 – 1152,0)   | <b>0,009</b>      |
| sTNFR2    | 2686,5<br>(2453,6 – 2941,7) | 2781,3<br>(2401,9 – 3307,6) | 0,554             |

**Abreviações:** pg/ml, picogramas/mililitro; DP, doença de Parkinson; proBDNF, precursor de fator neurotrófico derivado do cérebro; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; sTNFR1, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1; sTNFR2, receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2. Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana (primeiro e terceiro quartis). Foi utilizado o teste de Wilcoxon ou \*teste T para amostras pareadas.

## 5 DISCUSSÃO

As alterações motoras e não motoras características do quadro clínico da DP resultam em uma importante limitação funcional desses pacientes (Bloem *et al.*, 2001; Morris, 2000; Morris *et al.*, 2001; Ashburn *et al.*, 2008). Nesses contextos, esforços têm sido envidados para estudar os efeitos de diferentes tipos de intervenção nessa população. De fato, estudos mostram que exercícios aeróbicos são benéficos em parâmetros como força, equilíbrio, velocidade da marcha, iniciação de movimento, desempenho motor e funcionalidade; assim como em funções cognitivas, funções executivas e na qualidade de vida de indivíduos com DP (Goodwin *et al.*, 2008; Cruise *et al.*, 2011). Entretanto, questões como o tipo de exercício, intensidade e duração ideal ainda não são bem elucidadas (Deane *et al.*, 2001; Kwakkel *et al.*, 2007).

Além disso, apesar de a literatura apontar há décadas diferentes efeitos do exercício físico agudo e crônico, nos parâmetros neurobiológicos, em situações fisiológicas e diversas situações clínicas, praticamente não há estudos direcionados para a DP. Por isso, o presente estudo teve como objetivo avaliar se a realização de uma sessão aguda de exercício aeróbico em intensidade moderada, na esteira, seria capaz de mudar os níveis séricos de proBDNF, BDNF, sTNFR1 e sTNFR2 em indivíduos com DP.

Os resultados obtidos a partir das escalas UPDRS, HY e SE mostram que a nossa amostra foi constituída por pacientes nos estágios leve a moderado e funcionalmente independentes. Cabe ressaltar que nossa amostra reflete o que é

habitualmente encontrado em ambientes clínicos, não refletindo necessariamente o que acontece na comunidade. Em relação à função cognitiva e função afetiva, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mostrando que os indivíduos com DP apresentaram menores escores no MEEM e maiores escores no BDI, indicando maior prejuízo em funções cognitivas e maior propensão à sintomas depressivos, respectivamente. Esses dados corroboram a literatura, já que o comprometimento cognitivo pode ser um dos primeiros sintomas não motores mais comuns e incapacitantes na DP (Dubois e Pillon, 1996; Dalrymple-Alford *et al.*, 2011). Além disso, a depressão é uma síndrome que pode acometer aproximadamente 50% dos indivíduos com DP, o que pode acontecer ainda em fases iniciais, bem como pode anteceder o surgimento dos sinais motores cardinais característicos da doença (Kremer e Starkstein, 2000; Okun e Watts, 2002; Burn, 2002; Thanvi *et al.*, 2003; Silberman *et al.*, 2004; Kummer *et al.*, 2009).

O fato de não ter sido detectada diferença estatisticamente significativa em relação ao nível de atividade física entre os grupos pode ser explicado por dois motivos. Primeiramente, por se tratar de indivíduos com comprometimento leve a moderado e, por ainda, apresentarem, em sua maioria, independência funcional, o que permite a realização de atividades que são avaliadas a partir do IPAQ. Além disso, a levodopa é a droga mais efetiva no controle dos sintomas da DP, especialmente motores, sendo que 90% dos pacientes da nossa amostra faziam uso dessa medicação. O segundo motivo está relacionado ao fato de não ter tido diferença estatisticamente significativa entre o número de indivíduos ativos e sedentários em ambos os grupos, considerando ativos aqueles indivíduos que faziam atividade física ao menos duas vezes por semana. Cabe ressaltar que o fato

de não ter sido encontrada diferença no nível de atividade física entre os grupos é importante, já que os níveis basais de mediadores inflamatórios e NT podem ser diferentes em indivíduos considerados fisicamente ativos e sedentários.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os níveis de sTNFR1 e sTNFR2 entre os grupos. Acredita-se que o sTNFR2 tem um efeito benéfico sobre os neurônios, favorecendo sua sobrevivência. (McCoy e Tansey, 2008; Faustman e Davis, 2010). A diminuição dos níveis de sTNFR2 nos indivíduos com DP pode estar envolvida com o processo de neuroinflamação crônica e, conseqüentemente, com a progressão da degeneração neuronal que ocorre na doença.

Uma vez que sTNFRs são induzidos por TNF, a concentração desses receptores pode refletir a atividade biológica dessa citocina. Porém, os resultados existentes na literatura ainda se mostram em desacordo. Há estudos que encontraram aumento nos níveis séricos de TNF (Reale *et al.*, 2009) e de seus receptores solúveis em indivíduos com DP comparados a indivíduos controle (Rocha *et al.*, 2014; Reale *et al.*, 2009), já outros estudos não encontraram diferença estatística no TNF entre os grupos (Scalzo *et al.*, 2009; Katsarou *et al.*, 2007). Ainda, um estudo demonstrou que a produção de TNF por macrófagos e monócitos foi significativamente maior em indivíduos controle comparados com DP (Hasegawa *et al.*, 2000). Esses resultados podem ser justificados pelas diferentes características clínicas das amostras encontradas em cada estudo.

É sabido que durante o processo de envelhecimento pode ocorrer disfunção do sistema imune inato, determinado pelo aumento dos níveis circulantes de mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas. O aumento da síntese destas

citocinas e a manutenção de um estado inflamatório por um período extenso podem ser prejudiciais para idosos. Estudos relatam que um estado inflamatório crônico e os níveis de marcadores inflamatórios correlacionam-se com a perda de massa muscular, diminuição no desempenho físico e também na morbidade na população idosa, mesmo considerando os idosos aparentemente saudáveis. Esses resultados são explicados pelo efeito da IL-6 na aceleração do catabolismo muscular podendo levar a sarcopenia, e conseqüentemente, fraqueza e redução no nível de atividade física (Ferrucci *et al.*, 2002; Cesari *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2009). Nesse estudo, infelizmente, não foi possível fazer uma comparação entre os níveis séricos de IL-6 de DP e controle, devido a uma dificuldade financeira para adquirir os kits para análise. Porém, estudos prévios mostraram aumento dos níveis dessa citocina em pacientes com DP comparados a indivíduos controles (Dobbs *et al.*, 1999; Selikhova *et al.*, 2002; Brodacki *et al.*, 2008).

Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos basais de proBDNF e BDNF em indivíduos com DP comparados com controle. Isso pode ser explicado parcialmente pelo fato de os grupos apresentarem níveis semelhantes de demanda energética e atividade, como mostrado pelo IPAQ, considerando que este é um dos principais fatores que influenciam nos níveis séricos basais de BDNF.

Em nosso estudo foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os níveis séricos basais de IL-6 e MEEM e com BDI. Em consonância com a literatura, estudos prévios já mostraram associação entre os níveis de marcadores inflamatórios e a função cognitiva, e sugerem, ainda, que a IL-6 pode ser um bom biomarcador para a cognição (Windham *et al.*, 2014; Adriaensen *et al.*, 2014; Singh-Manoux *et al.*, 2014). Diversos estudos presentes na literatura também mostram a

associação da IL-6 com a depressão (Tajfard *et al.*, 2014; Hung *et al.*, 2011; Prather *et al.*, 2009; Gazal *et al.*, 2012; Eraldemir *et al.*, 2015; Pallaviet *et al.*, 2013; Yasutake *et al.*, 2006).

Além disso, houve correlação negativa entre o nível de atividade física e os escores da subseção I da UPDRS. De fato, aquele indivíduo que apresenta um nível de atividade física mais elevado, sendo capaz de realizar atividades em diferentes níveis de intensidade e diferentes contextos do cotidiano, poderia apresentar maiores benefícios diretos e indiretos, resultando em menor deterioração intelectual, surgimento de sintomas depressivos, melhora da qualidade sono e falta de motivação, como avaliados nessa subseção (Goodwin *et al.*, 2008; Cruise *et al.*, 2011).

Quanto aos parâmetros biológicos, cabe ressaltar que esse é o primeiro estudo que avalia os efeitos de uma sessão aguda de exercício aeróbico nos níveis de fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios em indivíduos com DP. Os resultados obtidos no presente estudo mostraram aumento estatisticamente significativo após o exercício nos níveis séricos de proBDNF, BDNF e sTNFR1 em ambos os grupos, assim como nos níveis de sTNFR2 e de IL-6 no grupo DP, lembrando que esse último foi analisado apenas no grupo DP.

Em relação a IL-6, Scott e colaboradores (2011) também mostraram aumento nos seus níveis imediatamente após exercício agudo em esteira, em dez indivíduos do sexo masculino. Estudo de Bernecker e colaboradores (2011) também mostrou aumento nas concentrações de IL-6 induzido pela maratona, mas, interessante, a expressão de RNA mensageiro dessa citocina em leucócitos

permaneceu inalterada. Esse fato pode sugerir que a citocina foi liberada por meio da contração muscular.

Nos últimos anos, tem-se mostrado que a musculatura esquelética é um órgão metabólico altamente ativo, sendo capaz de produzir e secretar um conjunto de moléculas em resposta à contração (Pedersen e Febbraio, 2012). A IL-6 é a miocina mais bem estudada atualmente, em virtude de exibir respostas mais acentuadas aos estímulos do exercício físico agudo (Petersen e Pedersen, 2005). Durante a prática de exercício, a contração muscular pode estimular a liberação de IL-6 a partir da musculatura esquelética. O nível de circulação dessa citocina pode aumentar cerca de cem vezes com o exercício intenso e prolongado, como por exemplo em uma maratona (Ostrowski *et al.*, 1998). As alterações nas respostas nos níveis de IL-6 estão relacionadas à intensidade do exercício, duração e massa muscular recrutada em cada modalidade específica (Fischer, 2006; Pedersen *et al.*, 2003).

A IL-6 parece desencadear uma cascata anti-inflamatória após uma sessão de exercício agudo (Walsh *et al.*, 2011; Pedersen e Febbraio, 2012; Gleeson *et al.*, 2011), por meio da inibição de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, através da estimulação dos seus receptores antagonistas - sTNFR1 e sTNFR2 (Petersen e Pedersen, 2005; Ostrowski *et al.*, 1999).

A escolha em mensurar os níveis de receptores solúveis de TNF deve-se ao fato que estes são mais estáveis em circulação e, portanto, melhores marcadores de inflamação (Coelho *et al.*, 2008; Aderka *et al.*, 1992). Já para os níveis desses receptores solúveis, ainda não há um consenso na literatura em relação às suas respostas ao exercício agudo.

Gomes e colaboradores (2012), avaliando indivíduos com osteoartrite de joelho, mostraram aumento nos níveis de sTNFR1 e redução nos níveis de sTNFR2 após exercício agudo e crônico, em intensidade moderada, mas não houve qualquer alteração nos níveis de TNF em nenhum dos casos. Da mesma forma, Pussieldi e colaboradores (2014) detectaram aumento nos níveis plasmáticos de sTNFR1 em um grupo de ciclistas pós-atividade. Já Rabinovich e colaboradores (2013) não observaram mudanças nos níveis dos receptores solúveis, mas, apenas nos níveis de TNF e IL-6 após uma sessão aguda, utilizando bicicleta ergométrica em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica. Estes resultados sugerem que as mudanças nos níveis desses receptores solúveis podem variar para cada doença, induzidas pelas condições inflamatórias pré-existentes.

Starkie e colaboradores (2003) após randomizarem indivíduos saudáveis em dois grupos, exercício e sem exercício, induziram os indivíduos a um baixo grau de inflamação. No grupo que não realizou exercício físico houve aumento de duas a três vezes nos níveis de TNF, já no grupo que realizou o exercício agudo a resposta do TNF foi atenuada. Isso fornece evidência que o exercício físico pode proporcionar um efeito anti-inflamatório.

Considerando que uma das principais hipóteses etiológicas da DP é o processo de neuroinflamação crônica, o exercício físico regular e crônico pode surgir como um forte aliado para ajudar no controle dessa inflamação e uma possível redução dos sinais e sintomas da doença. Além disso, o aumento dos níveis de sTNFR2 pós-exercício no grupo DP pode ser considerado positivo, devido a sua possível ação de supressão do processo inflamatório (Kollias, 2005).

Em relação aos níveis de neurotrofinas, é interessante ressaltar que no presente estudo, tanto indivíduos com DP quanto indivíduos controles mostraram aumento estatisticamente significativo nos níveis de proBDNF e BDNF.

É bem descrito na literatura que os níveis de BDNF aumentam pós-exercício agudo e crônico, em indivíduos saudáveis e com alguma doença de base, como a doença de Alzheimer (Coelho *et al.*, 2014; Brunelli *et al.*, 2012; Rojas *et al.*, 2006; Tsai *et al.*, 2014; Babaei *et al.*, 2014; Ferris *et al.*, 2007; Rasmussen *et al.*, 2009; Griffin *et al.*, 2011). Estudo realizado por Ziebell e colaboradores (2012) mostrou que os níveis de BDNF no soro de indivíduos com parkinsonismo correlacionaram-se positivamente com a disponibilidade de transportador de dopamina no estriado. Isso pode sugerir que o aumento da concentração de BDNF pode promover um efeito protetor nos neurônios dopaminérgicos em indivíduos com DP.

Nossos achados corroboram a literatura, detectando aumento nos níveis séricos de BDNF e de seu precursor após o exercício aeróbico, em intensidade moderada, na esteira. O aumento desta NT pode preservar a integridade das estruturas cerebrais por meio de suas funções já descobertas, tais como sobrevivência e manutenção de células neuronais, tendo um importante papel no cérebro.

O estudo possui algumas limitações, sendo elas: o número limitado de indivíduos em ambos os grupos; o fato de a amostra do grupo DP ter sido constituída apenas por pacientes na fase leve a moderada da doença e a não mensuração dos níveis de IL-6 no grupo controle. Como perspectivas futuras, seria interessante que outros estudos avaliassem o efeito do exercício agudo e crônico, em uma variedade maior de medidas biológicas, nos indivíduos com DP.

Entretanto, os resultados são interessantes por mostrar que o exercício aeróbico agudo, em intensidade moderada, determinou efeitos como o aumento nos níveis de fatores neurotróficos e mudanças nos níveis de mediadores inflamatórios, em indivíduos com DP, da mesma forma como ocorre em indivíduos hígidos. Estes efeitos poderiam ser benéficos em longo prazo. Dessa forma, nossos resultados sugerem que o exercício físico aeróbico deveria ser considerado como uma importante ferramenta no processo de reabilitação, associada ao tratamento medicamentoso, afim de, tentar controlar os sinais e sintomas da DP.

## **6 CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo mostram que a realização de uma sessão aguda de exercício aeróbico na esteira, em intensidade moderada, é capaz de modificar os níveis séricos de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNR1 e sTNR2 em indivíduos com DP, podendo ser utilizado como uma ferramenta de intervenção importante para modulação desses mediadores.

## REFERÊNCIAS

Aderka, D. et al. Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine and cytokine research*, v. 11, n. 3, p. 157-159, 1992.

Aderka D. The Potential Biological and Clinical Significance of the Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors. *Cytokine e Growth Factor Reviews*. 7: 231-240, 1996.

Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 18(5):496-502, 2003.

Adriaensen W, Matheï C, Vaes B, van Pottelbergh G, Wallemacq P, Degryse J. Interleukin-6 predicts short-term global functional decline in the oldest old: results from the BELFRAIL study. *Age (Dordr)*. 36(6):9723, 2014.

Alexander G, Crutcher M. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 13, 266– 271, 1990.

Aloe L. Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends Cell Biol.*, 14: 395-399, 2004.

Ashburn, A., Stack, E., Ballinger, C., Fazakarley, L., Fitton, C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of falls diaries to facilitate reporting. *Disability and Rehabilitation*, 30 (16), 1205-1212, 2008.

Babaei P, Damirchi A, Mehdipoor M, Tehrani B. Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. *Neurosci Lett*. 30;566:304-8, 2014.

Baquet Z, Bickford P, Jones K. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *Journal of Neuroscience*, 6251–6259, 2005.

Balakumar P, Singh M. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  in heart failure: future directions. *Pharmacol Toxicol*. 99: 391–7, 2006.

Balaratnasingam S. e Janca A., Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 134, n 1, pp 116–124, 2012.

Bartolic A, Pirtosek Z, Rozman J, Ribaric S. Postural stability of Parkinson's disease patients is improved by decreasing rigidity. *Eur J Neurol*. 12(2)156-9, 2005.

Barbosa M, Caramelli P, Maia D, Cunningham M, Guerra H, Lima-Costa M, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil. *Mov Disord*. 21(6):800-8, 2006.

Barde Y, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 549-553, 1982.

Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 18 Suppl 1:S90-2, 2012.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Psychiatry*;4:561-571, 1961.

Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol.* 256(2):256-63, 2009.

Berchtold N, Chinn G, Chou M, Kessler J, Cotman C. Exercise primes a molecular memory for Brain derived factor neurotrophic. *Neuroscience*, 133(3):853-61, 2005.

Bernecker C, Scherr J, Schinner S, Braun S, Scherbaum WA, Halle M. Evidence for an exercise induced increase of TNF-alpha and IL-6 in marathon runners. *Scand J Med Sci Sports.* 2011.

Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 52: 1-7, 1994.

Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 62: 63 – 88, 2000.

Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248 (11), 950-958, 2001.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.*24(2):197-211, 2003.

Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 214: 149-160, 2008.

Brodacki B., Staszewski J., Toczyłowska, B. et al. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNFalpha, and INFgamma concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neuroscience Letters*, v. 441, n. 2, p. 158-62, 2008.

Brucki S, Nitrini R, Caramelli P et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 61: 777-81, 2003.

Brunelli A, Dimauro I, Sgrò P, Emerenziani GP, Magi F, Baldari C, Guidetti L, Di Luigi L, Parisi P, Caporossi D. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc.* 44(10):1871-80, 2012.

Burch D., Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet*, 365, 622-627, 2005.

Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, v.9, S3, p.44-54, 2002.

Calne D. A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 11:S39-S40, 2005.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumour. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3666-3670, 1975.

Caspersen C.J, Powell K.E, Christenson G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* Mar-Apr; 100(2): 126–131, 1985.

Cesari M, Penninx B, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 59, n. 3, p. 242-8, 2004.

Chao V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nature Rev.*, 4:299-309, 2003.

Christiansen T, Bruun J, Paulsen S, Olholm J, Overgaard K, Pedersen S, Richelsen B. Acute exercise increases circulating inflammatory markers in overweight and obese compared with lean subjects. *Eur J Appl Physiol.* Jun;113(6):1635-42, 2013.

Cho HC, Kim J, Kim S, Son YH, Lee N, Jung SH. The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO<sub>2</sub>max performance in healthy college men. *Neurosci Lett*: 519: 78–83, 2012.

Coelho, F. M. et al. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*, v.15, n.2, p.140-144, 2008.

Coelho, F. M. et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2011.

Coelho F, Vital T, Stein A, Arantes F, Rueda A, Camarini R, Teodorov E, Santos-Galduróz R. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 39(2):401-8, 2014.

I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 69, n. 4, 1997. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1997/6904/69040010.pdf>. Acesso em: 15 de janeiro de 2014.

Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand.* Jan;123(1):13-9, 2011.

Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, *et al.* Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.*26:629-636, 2011.

Dauer, W; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 39: 889-909, 2003.

Deane KHO, Jones DE, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Ver.* (3):CD002817, 2001.

Deslandes, H. Moraes, C. Ferreira, H. Veiga, H. Silveira, R. Mouta, *et al.* Exercise and mental health: Many reasons to move. *Neuropsychobiolog.* pp. 191–198, 2009.

Dietrich, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35, pp. 1305–1325, 2011.

Diniz, B. S.; Teixeira, A. L. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular medicine*, v. 13, n. 4, p. 217-222, 2011.

Diniz, B. S. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor level is reduced in antidepressant-free patients with late-life depression. *The world journal of biological psychiatry*, v. 11, n. 3, p. 550-555, 2010.

Dobbs R, Charlett A, Purkiss A, *et al.* Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 100, n. 1, p. 34-41, 1999.

Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, Marshall F, Ravina B, Schifitto G, Siderowf A, Tanner C. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* Jan 30;68(5):384-6. Epub 2006 Nov 2, 2007.

Dubois B e Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.*244:2-8, 1996.

Duman C.H, Schlesinger L., Russell D.S., Duman R.S. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res.*, 1199, pp. 148–158, 2008

Egan, MF; Kojima, M; Callicott, JH; Goldberg, TE; Kolachana, BS; Bertolino, A. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *112:257–69*, 2003.

Eraldemir F, Ozsoy D, Bek S, Kir H, Dervisoglu E. The relationship between brain-derived neurotrophic factor levels, oxidative and nitrosative stress and depressive symptoms: a study on peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 37(4):722-6, 2015.

Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Caine DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol 2.

Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 153-163, 1987.

Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 9:482–493, 2010.

Febbraio, M. A.; Pedersen, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB Journal*, v. 16, p. 1335-1347, 2002.

Febbraio, M. A.; Pedersen, B. K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exercise and sport sciences reviews*, v. 33, n. 3, p. 114-119, 2005.

Ferris LT, Williams JS, Shen C. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*; 39 (4):728-34, 2007.

Ferrucci L, Penninx B, Volpato S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 50, n. 12, p. 1947-54, 2002.

Fischer C, Berntsen A, Perstrup L, et al. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*; 2006.

Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, Riboldazzi G, Perini M, Bertotti G, Boveri N, Buttini S, Lombino FL, Uccellini D, Turla M, Pezzoli G, Comi C. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair*. 28(2):163-8, 2014.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov;12(3):189-98, 1975.

Forlenza, O. V. et al. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, v. 8, p. 89, 2010.

Gao H, Liu B, Zhang W, et al. Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 24, n. 8, p. 395-401, 2003.

Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. Sep 1;174(5):546-51, 2011.

Gazal M, Motta L, Wiener C, Fernandes J, Quevedo L, Jansen K, Pinheiro K, Giovenardi M, Souza D, Silva R, Pinheiro T, Portela L, Oses J. Brain-derived

neurotrophic factor in post-partum depressive mothers. *Neurochem Res.*37(3):583-7, 2012.

Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm*, 103, 987-1041, 1996.

German D, Manaye K, Smith W, Woodward D, Saper C. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Annals of Neurology.*;26:507–14, 1989.

Gleeson M, Bishop N, Stensel D, Lindley M, Mastana S, Nimmo M. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 11: 607-615, 2011.

Goekint M, Heyman E, Roelands B, et al. No influence of noradrenaline manipulation on acute exercise-induced increase of brain-derived neurotrophic factor. *Med Sci Sports Exerc*; 40 (11): 1990-6, 2008.

Goekint, M. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *European journal of applied physiology*, v. 110, n. 2, p. 285- 293, 2010.

Gokhale, R. et al. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes – an adaptive response. *Cytokine*, v. 40, n. 2, p. 123-127, 2007.

Gold S, Schulz K, Hartmann S, Mladek M, Lang U, Hellweg R, Reer R, Braumann K, Heesen C. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls, *J. Neuroimmunol.* 99–105, 2003.

Gomes W, Lacerda A, Mendonça V, Arrieiro A, Fonseca S, Amorim M, et al.. Effect of aerobic training on plasma cytokines and soluble receptors in elderly women with knee osteoarthritis, in response to acute exercise. *Clin Rheumatol.* May;31(5):759-66, 2012.

Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 23(5):631-40, 2008.

Gorell, J.M.; Johnson, C.C.; Rybick, B.A.; Peterson, E.L.; Richardson, R.J. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology.* 50:1346-50, 1998.

Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín.*25(5):245-50, 1998.

Griffin E, Mullally S, Foley C, Warmington S, O'Mara S, Kelly A. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 104: 934–941, 2011.

Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)– Short and long forms. [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se) 2005.

Gupta A, Bhatia S. Psychological functioning in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat. Disord*; 6: 185-190, 2000.

Gustafsson G, Lira CM, Johansson J, et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depression. *Psychiatry Res.* 94 (12): 1159-60, 2009.

Hald A, Lotharius J. Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? *Exp Neurol.* 193(2):279-90, 2005.

Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén AG, Westrin A, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* Oct;126(1-2):262-7, 2010.

Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. *Neuron.* Oct 21; 68(2): 201–206, 2010.

Hasegawa Y, Inagaki T, Sawada M, Suzumura A. Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells and monocytes/macrophages in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*;101:159-164, 2000.

Hausdorff JM, Cudkovicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 13: 428–437, 1998.

Heinrich P, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *The Biochemical Journal*, v. 374, n. 1, p. 1-20, 2003.

Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Trans*, 35: 424-7, 2007.

Hoehn M, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 427–442, 1967.

Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 72: 609-642, 2003.

Hung K, Wu C, Chen H, Ma W, Tseng C, Yang L, Hsieh H, Lu K. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in

patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 26(2):658-64, 2011.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo Demográfico, Rio de Janeiro: IBGE; 2000.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79:368-376 doi:10.1136, 2008.

Jellinger K, Linert L, Kienzl E, Herlinger E, Youdim M. Chemical evidence for 6-hydroxydopamine to be an endogenous toxic factor in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995;46:297-314.

Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 3 , pp. 26–36, 2003.

Kakinuma S., Nogaki H., Pramanik B., e Morimatsu M., Muscle weakness in Parkinson's disease: isokinetic study of the lower limbs. *European Neurology*, vol. 39, no. 4, pp. 218–222, 1998.

Knaepen, K.; Goekint, M.; Heyman, E. M.; Meeusen, R. Neuroplasticidade exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med.* 40: 765-801, 2010.

Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuros Lett* 328 :261-264, 2002.

Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Giza E, Soler-Cardona A, Kyriazis G. Immune factors or depression? Fatigue correlates in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 45:725-728, 2007.

Kim Y, Joh T. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Experimental and Molecular Medicine.* 38, n4, 333-47, 2006.

Kishimoto T. IL-6: from laboratory to bedside. *Clin Rev Allergy Immunol.* Jun;28(3):177-86, 2005.

Kolarow R, Brigadski T, Lessmann V. Postsynaptic secretion of BDNF and NT-3 from hippocampal neurons depends on calcium calmodulin kinase II signaling and proceeds via delayed fusion pore opening. *J Neurosci.* 2007.

Kollias G. TNF pathophysiology in murine models of chronic inflammation and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* 34(5 Suppl1):3-6, 2005.

Komulainen, P., Pedersen, M., Hanninen, T., Bruunsgaard, H., Lakka, T.A., Kivipelto, M., Hassinen, M., Rauramaa, T.H., Pedersen, B.K., Rauramaa, R. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem.* 90, 596-603, 2008.

Krabbe, K. S.; Pedersen, M.; Bruunsgaard, H. Mini-Review. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*. Copenhagen. v. 39, p. 687-699, 2004.

Krabbe, K.S., Mortensen, E.L., Avlund, K., Pedersen, A.N., Pedersen, B.K., Jorgensen, T., Bruunsgaard, H. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc*. 57, 1447-1452, 2009.

Kremer J, Starkstein S. Affective disorders in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, v. 12, n. 4, p. 290-7, 2000.

Kummer A, Cardoso C, Teixeira A. Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 15, n. 2, p. 153-5, 2009.

Kuzuhara S., H. Mori, N. Izumiyama, *et al*. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol*, 75, pp. 345–353, 1988.

Kwakkel G, de Goede CJT, van Wegen EEH. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 13:S478-S487, 2007.

Lang A., Lozano A.M. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, 339, 1044-1053, 1998.

Langston J. The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP story. *Neurology*, (Suppl. 3), 47: S153-S160; 1996.

Laske C, Banschbach S, Stransky E, Bosch S, Straten G, Machann J, Fritsche A, Hipp A, Niess A, Eschweiler G. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 13, 595–602, 2010.

Leibson CL, Long KH, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA. Direct medical costs associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord*. Nov;21(11):1864-71, 2006.

Levinger I., et al. BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals. *Medicine and science in sports and exercise*, v. 40, n. 3, p. 535-541, 2008.

Lista, G. Sorrentino. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, pp. 493–503, 2009.

Liu B, Gao H, Hong J. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environmental Health Perspectives*, v. 111, n. 8, p. 1065-73, 2003.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. Jan;26, 115-23, 2005.

Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning and Memory*, 10: 86–98, 2003.

Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.*, 6: 603-614, 2005.

Magaki S, Mueller C, Dickson C, et al. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, v. 42, n. 3, p. 233-40, 2007.

Maggio, M. et al. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *Journal of Gerontology Medical Sciences*, v. 61A, n. 6, p. 575-584, 2006.

Maguire-Zeiss K.A., Short D.W., Federoff H.J. Synuclein, dopamine and oxidative stress: co-conspirators in Parkinson's disease? *Brain Res Mol Brain Res*, 134, 18-23, 2005.

Makhatadze, N. J. Tumor necrosis factor locus: genetic organisation and biological implications. *Human immunology*, v. 59, n. 9, p. 571-579, 1998.

Marshall A, Bauman A. The International Physical Activity Questionnaire. Summary Report of the Reliability & Validity Studies. Produzido pelo Comitê Executivo do IPAQ. Summary, March, 2001.

Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord*. Jun;18(6):652-8. 2003.

Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Luis O, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev. bras. ativ. fís. saúde*; 6(2): 05-18, 2001.

Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 26:81–104, 2003.

Mccoy M e Tansey M. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 5, n. 45, p. 1-13, 2008.

McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG: Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*.38(8):1285-1291, 1988.

Mello LE, Villares J. Neuroanatomy of the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am.*20(4):691-704, 1997.

Meissner W, Frasier M, Gasser T, Goetz C, Lozano A, Piccini P, Obeso J, Rascol O, Schapira A, Voon V, Weiner DM, Tison F, Bezard E. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov.* May;10(5):377-93, 2011.

Minetto M, Rainoldi A, Gazzoni M, Terzolo M, Borrione P, Termine A, Saba L, Dovio A, Angeli A, Paccotti P. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol.* 93(5-6):679-86, 2005.

Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in blood mononuclear cells. *J Appl Physiol.* 89(4):1499-504, 2000.

Mogi M, Togaria A, Kondo T et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 270:45–48, 1999.

Morris M. Movement disorders in people with Parkinson disease: mode for physical therapy. *Phys Ther.*, 80:578-597, 2000.

Morris M, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clinical Biomechanics*, 459-470, 2001.

Morris M e Iansek R. Gait disorders in Parkinson's disease: a framework for physical therapy practice. *Neurology Report* 2 I: 125 -131, 1997.

Morris M, Martin C, Schenkman M. Striding out with Parkinson disease: Evidence-based physical therapy for gait disorders. *Physical Therapy*, 90 (2), 280-288, 2010.

Mufson E, Kroin J, Sendera T, Sobreviela T. Distribution and retrograde transport of trophic factors in the central nervous system: Functional implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 57(4), 451–458, 1999.

Matthews V, Åström M, Chan M, Bruce C, Krabbe K, Prelovsek O, Åkerström T, Yfanti C, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 52:1409–1418, 2009.

Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev.* S5-S16, 2000.

Neeper, S.A., Gomez-Pinilla, F. Choi, J. Exercise and Brain neurotrophins. *Nature* 373, 109, 1995.

- Nishimura M., H. Tomimoto, T. Suenaga, et al. Synaptophysin and chromogranin A immunoreactivities of Lewy bodies in Parkinson's disease brains. *Brain Res*, 634, pp. 339–344, 1994.
- Okun M, Watts R. Depression associated with Parkinson's disease. Clinical features and treatment. *Neurology*, v. 58, n. 4, Suppl 1, p. S63-70, 2002.
- Olanow C, Jenner P, Beal M. Cell death and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, (Suppl. 1), 44: S1-S196; 1998.
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 515: 287-291, 1999.
- Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol*. 508: 949–953, 1998.
- Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey R, Mukhopadhyay A. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord*. 150(2):415-23, 2013.
- Pan W.A, W.A. Banks, M.B. Fasold, J. Bluth, A.J. Kastin. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*, 37, pp. 1553–1561, 1998.
- Papanicolaou D, Vgontzas A. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar;85(3):1331-3, 2000.
- Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 14: 7-23, 2013.
- Parkinson J:An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.14(2):223-236, 2002.
- Pedersen B, Steensberg A, Schjerling P. Muscle derived interleukin-6: possible biological effects. *Journal of Physiology, Copenhagen*, v.536-2, p. 329-337, 2001.
- Pedersen B, et al. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflügers Archiv*, v. 446, n. 1, p. 9-16, 2003.
- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor - is IL-6 a candidate. *J Muscle Res Cell Motil*. 24: 113-119, 2003.
- Pedersen B, Pedersen M, Krabbe K, Bruunsgaard H, Matthews V, Febbraio M. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol*. 94: 1153–1160, 2009.

Pedersen B e Febbraio M. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 8: 457-465, 2012.

Pereira L, Narciso F, Oliveira D, et al. Correlation between manual muscle strength and interleukin-6 (IL-6) plasma levels in elderly community-dwelling women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 48, n. 3, p. 313-6, 2009.

Petersen, A.; Pedersen, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 98, p. 1154-1162, 2005.

Plotnik M, Giladi N, Hausdorff J. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 27: 1999–2006, 2008.

Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, White N, Doré JJ, Corbett D. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. *Stroke*. 40:1490-5, 2009.

Poduslo J, Curran G. Permeability at the blood–brain and blood–nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Mol. Brain Res*. 36, 280–286, 1996.

Prather A, Rabinovitz M, Pollock B, Lotrich F. Cytokine-induced depression during IFN-alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun*. 23(8):1109-16, 2009.

Przedborski S, Vila M. The last decade in Parkinson's disease research. *Basic sciences. Adv Neurol*. 86:177–86, 2001.

Purisai M, McCormack A, Cumine S, Li J, Isla M, Di Monte D. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *Neurobiol Dis*. 25(2):392-400, 2007.

Pussieldi G, Gomes E, Veneroso C, De Paz J, Fonseca T, Mendes T, Rossi A, Teixeira M, Teixeira A, Alessandri A. Soluble tumour necrosis factor receptor-1 (sTNFR1) levels are positively associated with exercise intensity in athletes after strenuous off-road cycling. *J Sports Med Phys Fitness*. 54(2):225-31, 2014.

Rasmussen, P.; Brassard, P.; Adser, H.; Pedersen, M. V.; Leick, L.; Hart, E.; Secher, N. H.; Pedersen, B. K.; Pilegaard, H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*. 1062–1069, 2009.

Rabinovich R, Figueras M, Ardite E, Carbó N, Troosters T, Filella X, Barberà J, Fernandez-Checa J, Argilés J, Roca J. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 21: 789-794, 2003.

Reale M, Iarlori C, Thomas A, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 23:55-63, 2009.

Rocha N, Teixeira A, Scalzo P, Barbosa I, de Sousa M, Morato I, Vieira E, Christo P, Palotás A, Reis H. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 29(4):527-31, 2014.

Rojas V, Strüder H, Vera W, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res.* 1121(1):59-65, 2006.

Samii, A; Nutt, J.G; Ranson, B.R. Parkinson's disease. *The Lancet* 363: 1783-1793. 2004.

Scalzo P, Kummer A, Bretas T, Cardoso F, Teixeira A. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.*, 257(4):540-5, 2009.

Scott J, Sale C, Greeves J, Casey A, Dutton J, Fraser W. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. *Med Sci Sports. Exerc.* 43(12): 2297-306, 2011.

Seidah N, Benjannet S, Pareek S, Savaria D, Hamelin J, Goulet B, Laliberte J, Lazure C, Chrétien M, Murphy R Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases. *J. Biochem.* 314, 951–960, 1996.

Selikhova M, Kushlinskii N, Lyubimova N, et al. Impaired production of plasma interleukin-6 in patients with Parkinson's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 133, n. 1, p. 81-3, 2002.

Shi M, Huber BR, Zhang J. Biomarkers for cognitive impairment in Parkinson disease. *Brain Pathol.* May;20(3):660-71, 2010.

Shults C, Kimber T, Altar C. BDNF attenuates the effects of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroreport.*, 30, 1109–1112, 1995.

Silberman C, Laks J, Rodrigues C, et al. Uma revisão sobre depressão como fator de risco na Doença de Parkinson e seu impacto na cognição. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 26, n. 1, p. 52-60, 2004.

Silberman C, Laks J, Capitaó C, Rodrigues CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr.* 64(2B):407-11, 2006.

Singh S, Ahmad R, Mathur D, Sagar R, Krishna B. Neuroprotective effect of BDNF in young and aged 6-OHDA treated rat model of Parkinson disease. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44(9), 699–704, 2006.

Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, Kumari M, Shipley M, Elbaz A, Kivimaki M. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*.83(6):486-93, 2014.

Sloan R, Shapiro P, DeMeersman, McKinley, Tracey, Slavov, Fang, Pamela D. Flood *Journal of Applied Physiology*.Vol. 103 no. 3, 1007-1011 , 2007

Smulders K, Esselink R, Weiss A, Kessels R, Geurts A, Bloem B. Assessment of dual tasking has no clinical value for fall prediction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* , 259 (9), 1840-1847, 2012.

Sriram K, Matheson J, Benkovic S, Miller D, Luster M, O'Callaghan J. Deficiency of TNF receptors suppresses microglial activation and alters the susceptibility of brain regions to MPTP-induced neurotoxicity: role of TNF-alpha. *FASEB J* 20:670-82, 2006.

Starkie R, Ostrowski S, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen B. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J*. 17(8):884-6, 2003.

Steinacker, J. M. et al. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *European Journal of Applied Physiology*, Ulm, v. 91, p. 382-391, 2004.

Stone DK, Reynolds AD, Mosley RL, Gendelman HE. Innate and adaptive immunity for the pathobiology of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. Sep;11(9):2151-66, 2009.

Ströhle A, Stoy M, Graetz B, Scheel M, Wittmann A, Gallinat J, et al. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 35(3):364–368, 2010.

Tajfard M, Latiff L, Rahimi H, Mouhebati M, Esmaeily H, Taghipour A, Mahdipour E, Davari H, Saghiri Z, Hanachi P, Ghayour Mobarhan M, Ferns G, Azizian M. Serum inflammatory cytokines and depression in coronary artery disease. *Iran Red Crescent Med J*. 16(7):e17111, 2014.

Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A. Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem* 281:21362-8, 2006.

Tansey M, McCoy M, Frank-Cannon T. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: Potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Experimental Neurology*, v. 208, n. 1, p.1-25, 2007.

Thanvi B, Munshi S, Vijaykumar N. et al. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*, v. 79, n. 936, p. 561-5, 2003.

Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* May; 14(5):165-70, 1991.

Tsai C, Chen F, Pan C, Wang C, Huang T, Chen T. Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum BDNF levels. *Psychoneuroendocrinology.* 41:121-31, 2014.

Tumas V, Rodrigues GGR, Farias TLA, Crippa JAS. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: A comparative study among the UPDRS, the Geriatric Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *Arq Neuropsiquiatr.* 66:152-6, 2008.

Van Praag H. exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* 32 (5): 283-90, 2009.

Vanacore N, Nappo A, Gentile M, Brustolin A, Palange S, Liberati A, Di Rezze S, Caldora G, et al. Evaluation of risk of Parkinson's disease in a cohort of licensed pesticide users. *Neurol Sci.* 23:S119- S20, 2002.

Vega S, Kleinert J, Sulprizio M, Hollmann W, Bloch W, Struder H. Responses of serum neurotrophic factors to exercise in pregnant and postpartum women. *Psychoneuroendocrinology.* 36: 220–227, 2011.

Walsh N, Gleeson M, Shephard R, Woods J, Bishop N, Fleshner M, Green C, Pedersen B, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 17: 6-63, 2011.

Whitton P. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*, v. 150, n. 8, p. 963-76, 2007.

Windham B, Simpson B, Lirette S, Bridges J, Bielak L, Peyser P, Kullo I, Turner S, Griswold ME, Mosley T. Associations between inflammation and cognitive function in African Americans and European Americans. *J Am Geriatr Soc.* 62(12):2303-10, 2014.

Yarrow J, et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience letters*, v. 479, n. 2, p. 161-165, 2010.

Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 256:402–406, 2006.

Ziebell M, Khalid U, Klein A, Aznar S, Thomsen G, Jensen P, Knudsen G. Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF levels in patients with striatal dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 33: 428, 2012.

Zigmond M, Cameron J, Leak R, Mirmics K, Russell V, Smeyne R, Smith A. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism Relat Disord.*, 3:S42-5, 2009

Zigmond M, Cameron J, Hoffer B, Smeyne R. Neurorestoration by physical exercise: moving forward. *Parkinsonism Relat Disord.*, 1:S147-50, 2012.

Zoladz J, Majerczak J, Zeligowska E, Mencil J, Jaskolski A, Jaskolska A, Marusiak J. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol.* Jun;65(3):441-8, 2014.

Zuccato C. e Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, vol.5, no. 6, pp. 311–322, 2009.

## **APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Projeto:** *“Efeito de treinamento físico nos parâmetros inflamatórios e clínicos na doença de Parkinson”*

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

### **1) Introdução**

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa que pretende avaliar os sinais clínicos da doença de Parkinson e fazer a coleta de sangue para avaliar algumas substâncias no sangue que podem estar relacionadas com a doença. Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. Você foi selecionado por estar por ter diagnóstico de doença de Parkinson e por ser capaz de permanecer em pé e caminhar. 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 preciso entender a natureza e os riscos da sua participação e dar o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

### **2) Objetivo**

O objetivo desse estudo é avaliar os sinais clínicos da doença de Parkinson utilizando escalas e avaliar substâncias a partir da coleta do sangue que podem estar relacionadas com a doença antes e após o treinamento físico.

### **3) Procedimentos do Estudo**

Se concordar em participar deste estudo você será solicitado a responder algumas perguntas e realizar alguns testes para avaliar a doença de Parkinson, à realização da coleta de sangue e o treinamento físico. Esse será realizado três vezes por semana, com duração de 60 a 90 minutos, por 4 meses. Serão realizadas atividades de caminhada e fortalecimento muscular durante as sessões.

### **4) Riscos e Desconfortos**

Para a coleta do sangue, serão respeitados todos os procedimentos técnicos-científicos para o punção e armazenamento do sangue, sem que a coleta ofereça risco e será realizada por um profissional qualificado.

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.

### **5) Benefícios**

A participação nessa pesquisa não acarretará gasto para você, sendo totalmente gratuita. O conhecimento que você adquirir a partir da sua participação na pesquisa poderá beneficiá-lo com informações e orientações futuras em relação à sua doença.

As informações obtidas por meio desse estudo poderão ser importantes para incrementar o diagnóstico, monitoramento da doença e a melhora da intervenção fisioterapêutica.

### **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. A sua avaliação acontecerá nos dias do seu atendimento.

## 7) Caráter Confidencial dos Registros

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 Minas Gerais 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.

## 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.

## 9) Para obter informações adicionais

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso você tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, entre em contato com os nomes abaixo.

### Local do COEP UFMG:

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005  
Campus Pampulha Belo Horizonte, MG - Brasil 31270-901  
Telefone: 34094592

### Pesquisador Responsável:

Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo - Depto de Morfologia, ICB - UFMG  
Av. Antônio Carlos, 6627 31270-901 Belo Horizonte, MG - Telefone: 55-31-3409-2799

## 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 – ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

Data da avaliação: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ Horário coleta de sangue: \_\_\_\_\_  
Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M  
DN: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_  
Altura: \_\_\_\_\_ (cm) Peso: \_\_\_\_\_ (Kg) IMC: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_

### HÁBITOS DE VIDA:

Etilismo: ( ) sim ( ) não / Tempo: \_\_\_\_\_ Tabagismo: ( ) sim ( ) não / Tempo: \_\_\_\_\_  
**Está há mais de dois meses sem fazer atividade física?** ( ) sim ( ) não  
Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Qual atividade? \_\_\_\_\_ Frequência? \_\_\_\_\_

### INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA DE PARKINSON:

Início dos sinais: \_\_\_\_\_ / **Tempo de diagnóstico:** \_\_\_\_\_  
Sinais clínicos no início da DP: ( ) Tremor ( ) Rigidez ( ) Bradicinesia ( ) Instabilidade Postural  
( ) Outros \_\_\_\_\_ Lado de comprometimento inicial: \_\_\_\_\_  
**Sinais clínicos atuais:** ( ) Tremor ( ) Rigidez ( ) Bradicinesia ( ) Instabilidade Postural  
( ) Outros \_\_\_\_\_ Lado de comprometimento inicial: \_\_\_\_\_  
Quedas nos últimos seis meses? ( ) Sim ( ) Não Frequência: \_\_\_\_\_  
**Faz uso de L-dopa:** ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_  
Início do uso: \_\_\_\_\_ **Dose (atual):** \_\_\_\_\_  
**Horário dos comprimidos:** \_\_\_\_\_  
Latência (qto tempo para começar o efeito?): \_\_\_\_\_  
Duração (o efeito dura até a próxima dose ou termina antes?): \_\_\_\_\_

*Tem efeitos colaterais por causa da levodopa?* ( ) Sim ( ) Não  
( ) Discinesias (movimentos involuntários)  
( ) Fenômeno On-Off (momentos bem definidos de efeito e falta de efeito da levodopa)  
( ) Flutuação (se o efeito da levodopa oscila entre uma medicação e outra)  
( ) Wearing-Off (se há o aumento do tempo para fazer efeito e/ou se termina antes de tomar o próximo)

**Faz uso de outros medicamentos para DP?** ( ) Sim ( ) Não

Quais (nome, dose, horário)? \_\_\_\_\_

**Doenças associadas:** ( ) sim ( ) não

Quais? \_\_\_\_\_

### OUTRAS OBSERVAÇÕES:

\_\_\_\_\_

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

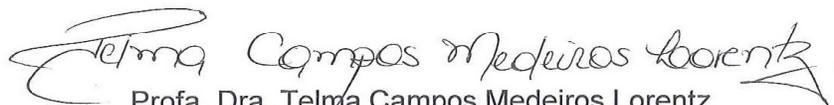
**Projeto: CAAE – 31097014.9.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Paula Luciana Scalzo**  
**Departamento de Morfologia**  
**Instituto de Ciências Biológicas - UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de agosto de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Impacto do nível de atividade física, capacidade funcional e exercício agudo nos níveis periféricos de mediadores inflamatórios e fatores neurotróficos em indivíduos com diagnóstico de acidente vascular encefálico e doença de Parkinson"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO 2 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

### Orientação

|   |     |
|---|-----|
| Dia da Semana (1 ponto)                               | ( ) |
| Dia do Mês (1 ponto)                                  | ( ) |
| Mês (1 ponto)   | ( ) |
| Ano (1 ponto)   | ( ) |
| Hora aproximada (1 ponto)                             | ( ) |
| Local específico (andar ou setor) (1 ponto)           | ( ) |
| Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) | ( ) |
| Bairro ou rua próxima (1 ponto)                       | ( ) |
| Cidade (1 ponto)                                      | ( ) |
| Estado (1 ponto)                                      | ( ) |

### Memória Imediata

Fale três palavras (carro, vaso, tijolo) não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ( )

### Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65)  
(1 ponto para cada cálculo correto) ( )

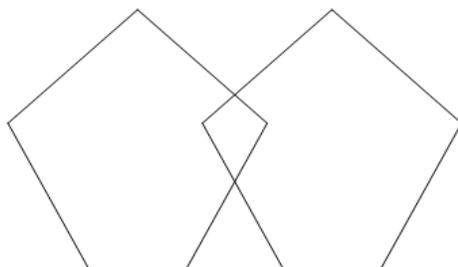
Solettrar a palavra mundo de trás para frente (O-D-N-U-M)

### Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ( )

### Linguagem

- 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ( )
- 2) Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ( )
- 3) Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) ( )
- 4) Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) ( )
- 5) Escrever uma frase (1 ponto) ( )
- 6) Copiar um desenho (1 ponto) ( )



### **ANEXO 3 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

0. Não me sinto triste.
  1. Eu me sinto triste.
  2. Estou sempre triste e não consigo sair disto.
  3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
- 
0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
  1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
  2. Acho que nada tenho a esperar.
  3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- 
0. Não me sinto um fracasso.
  1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
  2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
  3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
- 
0. Tenho tanto prazer em tudo como antes.
  1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
  2. Não encontro um prazer real em mais nada.
  3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- 
0. Não me sinto especialmente culpado.
  1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
  2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  3. Eu me sinto sempre culpado.
- 
0. Não acho que esteja sendo punido.
  1. Acho que posso ser punido.
  2. Creio que serei punido.
  3. Acho que estou sendo punido.
- 
0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
  1. Estou decepcionado comigo mesmo.
  2. Estou enjoado de mim.
  3. Eu me odeio.
- 
0. Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
  1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
  2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  3. Eu me odeio.
- 
0. Não tenho qualquer idéia de me matar.
  1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
  2. Gostaria de me matar.
  3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 
0. Não choro mais do que o habitual.
  1. Choro mais agora do que costumava.
  2. Agora, choro o tempo todo.

3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.
  0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
  1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
  2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
  3. Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
  1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
  2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
  3. Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
0. Tomo decisões tão bem quanto antes.
  1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
  2. Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
  3. Não consigo mais tomar decisões.
0. Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
  1. Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
  2. Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
  3. Acredito que pareço feio.
0. Posso trabalhar tão bem quanto antes.
  1. Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
  2. Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
  3. Não consigo mais fazer trabalho algum.
0. Consigo dormir tão bem como o habitual.
  1. Não durmo tão bem quanto costumava.
  2. Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
  3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
0. Não fico mais cansado do que o habitual.
  1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
  2. Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
  3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
0. Meu apetite não está pior do que o habitual.
  1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
  2. Meu apetite está muito pior agora.
  3. Não tenho mais nenhum apetite.
0. Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
  1. Perdi mais de dois quilos e meio.
  2. Perdi mais de cinco quilos.
  3. Perdi mais de sete quilos.
- Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim ( ) Não ( )
0. Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
  1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
  2. Estou muito preocupado com problemas físico e é difícil pensar em outra coisa.
  3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
  1. Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
  2. Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
  3. Perdi completamente o interesse por sexo.

## ANEXO 4 - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana última semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

**Para responder as questões lembre que: Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal. Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.**

### SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. NÃO incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não vá para seção 2: Transporte

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na última semana como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. NÃO inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você anda, durante pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho? Por favor, NÃO inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para a seção 2 - Transporte.

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA caminhando como parte do seu trabalho? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos contínuos, como carregar pesos leves como parte do seu trabalho? \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para a questão 1f

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes

pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas como parte do seu trabalho: \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para a questão 2a.

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades físicas vigorosas como parte do seu trabalho? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## **SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE**

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem? \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para questão 2c

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos Agora pense somente em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua o pedalar por lazer ou exercício) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para a questão 2e.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala POR DIA para ir de um lugar para outro? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para a Seção 3.

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## **SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.**

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na ultima semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense somente naquelas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar no jardim ou quintal. \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 3b.

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta POR DIA fazendo essas atividades moderadas no jardim ou no quintal? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão dentro da sua casa. \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 3d.

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas dentro da sua casa quanto tempo no total você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas vigorosas no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão: \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para a seção 4.

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no quintal ou jardim quanto tempo no total você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

#### **SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.**

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor, NÃO inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre? \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 4b

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis : \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 4d.

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging: \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para seção 5.

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

#### **SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO**

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## **ANEXO 5 – ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON**

### **I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR**

#### **1) Deterioração Intelectual**

0 = Nenhum.

1 = Leve. Esquecimentos constantes com lembranças parciais de acontecimentos, porém sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória com desorientação e dificuldade moderada no manejo de situações problemáticas complexas. Deterioração funcional leve, ainda que evidente no domicílio, com necessidade de ajudas ocasionais.

3 = Perda grave da memória com desorientação temporal e, muitas vezes também espacial. Dificuldade severa para resolver problemas.

4 = Perda grave da memória com preservação da orientação apenas no que diz respeito a pessoas. Incapaz de emitir juízo de valor ou de resolver situações problemáticas. Requer muita ajuda nos cuidados pessoais. Não se pode deixar sozinho.

#### **2) Transtornos de Pensamento (devido à demência ou a toxicidade medicamentosa)**

0 = Nenhum.

1 = Pesadelos.

2 = Alucinações “benignas” com conservação da introspecção.

3 = Alucinações ou delírios esporádicos ou freqüentes; perda da introspecção; pode ter dificuldades nas atividades cotidianas.

4 = Alucinações persistentes, delírios ou psicose “ativa”. Não é capaz de cuidar de si mesmo.

#### **3) Depressão**

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza ou culpabilidade superiores ao normal, nunca persistindo durante dias ou semanas.

2 = Depressão persistente (uma semana ou mais).

3 = Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, perda de interesse).

4 = Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos ou tentativas de suicídio.

#### **4) Motivação / Iniciativa**

0 = Normal.

1 = Com menos energia que o habitual, mais passivo.

2 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades não rotineiras.

3 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias/rotineiras.

4 = Isolado, sem nenhuma motivação.

### **II. ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA (ESPECIFICAR ON/OFF)**

#### **5) Linguagem falada**

0 = Normal.

1 = Levemente afetada. Sem dificuldades para ser compreendido.

2 = Alteração moderada. Em algumas ocasiões é necessário pedir para repetir o que disse.

3 = Alteração grave. Frequentemente é necessário pedir para repetir o que está falando.

4 = Ininteligível na maioria das vezes.

#### **6) Sialorréia**

- 0 = Normal.
- 1 = Aumento leve da saliva, mas evidente na boca; pode ocorrer baba noturna.
- 2 = Aumento moderado da saliva; pode ter uma baba mínima.
- 3 = Aumento marcante de saliva com alguma baba.
- 4 = Baba marcante que requer uso constante de lenços.

#### **7) Deglutição**

- 0 = Normal.
- 1 = Engasga raramente.
- 2 = Engasga de forma esporádica.
- 3 = Requer alimentos macios.
- 4 = Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

#### **8) Escrita**

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeiramente lenta ou pequena.
- 2 = Moderadamente lenta ou pequena. Todas as palavras são legíveis.
- 3 = Alteração grave, nem todas as palavras são legíveis.
- 4 = A maioria das palavras são ilegíveis.

#### **9) Corte de alimentos e manejo de talheres**

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que de um modo torpe e lento; precisa de certa ajuda.
- 3 = Os alimentos devem ser cortados por outra pessoa, porém; pode alimentar-se lentamente.
- 4 = Necessita que o alimentem.

#### **10) Vestir-se**

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento, apesar de não necessitar de ajuda.
- 2 = Em algumas ocasiões necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços nas mangas.
- 3 = Requer uma ajuda considerável, porém pode fazer algumas coisas sozinho.
- 4 = Precisa de ajuda completa.

#### **11) Higiene**

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Precisa de ajuda para se barbear ou tomar banho, ou é muito lento nos cuidados de higiene.
- 3 = Requer ajuda para lavar-se, escovar os dentes, pentear-se e ir ao banheiro.
- 4 = Precisa de cateter de Foley e outras medidas mecânicas.

#### **12) Dar a volta na cama ou arrumar os lençóis**

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Pode dar a volta sozinho ou arrumar os lençóis, ainda que com grande dificuldade.
- 3 = Pode tentar, mas não dá a volta nem arruma os lençóis sozinho.
- 4 = Ajuda total.

#### **13) Quedas**

- 0 = Nenhuma.
- 1 = Quedas infreqüentes.
- 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez por dia.

3 = Quedas uma vez por dia em média.

4 = Quedas mais de uma vez por dia.

#### **14) Bloqueio/congelamento durante a marcha**

0 = Nenhum.

1 = Bloqueio/congelamento pouco freqüente durante a marcha; pode experimentar uma hesitação ao começar a andar ("start-hesitation").

2 = Bloqueio/congelamento esporádico durante a marcha.

3 = Bloqueio/congelamento freqüente que ocasionalmente levam a quedas.

4 = Quedas freqüentes causadas por bloqueio/congelamento.

#### **15) Marcha**

0 = Normal.

1 = Dificuldade leve. Pode não ocorrer balanceio dos braços ou tender a arrastar uma perna.

2 = dificuldade moderada, porém necessita de pouco ou nenhuma ajuda.

3 = Alterações graves da marcha, com necessidade de ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

#### **16) Tremor**

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco freqüente.

2 = Moderado, incômodo para o paciente.

3 = Grave, dificulta muitas atividades.

4 = Marcante, dificulta a maioria das atividades.

#### **17) Moléstias sensitivas relacionadas com o parkinsonismo**

0 = Nenhuma.

1 = Em algumas ocasiões, tem edema, formigamento ou dor leve.

2 = Freqüentemente tem edema, formigamento ou dor, não preocupantes.

3 = Freqüentes sensações dolorosas.

4 = Dor muito intensa.

### **III. EXPLORAÇÃO MOTORA**

#### **18) Linguagem falada**

0 = Normal.

1 = Leve perda de expressão, dicção e/ou volume da voz.

2 = Monótona, arrastada, mas compreensível, alteração moderada.

3 = Alteração marcada, difícil de entender.

4 = Dor muito intensa.

#### **19) Expressão facial**

0 = Normal.

1 = Hipomimia mínima; poderia ser normal ("cara de jogador de poker")

2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial.

3 = Hipomimia moderada; lábios separados em algumas ocasiões.

4 = Face fixa ou em máscara, com perda grave ou total da expressão facial; lábios separados 0,6 cm ou mais.

#### **20) Tremor em repouso**

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco freqüente.

- 2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente.
- 3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente.
- 4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.

**21) Tremor de ação ou postural das mãos**

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve; presente durante a atividade.
- 2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade.
- 3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade.
- 4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.

**22) Rigidez** (Avaliada através da mobilização passiva das articulações maiores, com o paciente sentado e relaxado. Não avaliar o fenômeno da roda denteada)

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve ou só percebida quando ativada por movimentos contralaterais ou outros movimentos.
- 2 = Leve a moderada.
- 3 = Marcada, mas permite alcançar facilmente a máxima amplitude de movimento.
- 4 = Grave, a máxima amplitude do movimento é alcançada com dificuldade.

**23) Destreza digital (O paciente bate o polegar contra o indicador rápido sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeiramente lento e/ou redução da amplitude.
- 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.
- 3 = Alteração grave. Freqüente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.
- 4 = Apenas pode realizar o exercício.

**24) Movimento das mãos (O paciente abre e fecha as mãos rápido e sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

- 0 = Normal.
- 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.
- 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.
- 3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.
- 4 = Apenas realiza o exercício.

**25) Movimentos das mãos rápidos e alternantes (Movimentos de pronação-supinação das mãos, vertical ou horizontalmente com a maior amplitude possível e ambas as mãos simultaneamente)**

- 0 = Normal.
- 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.
- 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.
- 3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.
- 4 = Apenas realiza o exercício.

**26) Agilidade das pernas (O paciente bate o calcanhar contra o solo em sucessão rápida, levantando a perna por completo. A amplitude deveria situar-se em 7 a 8 cm)**

- 0 = Normal.
- 1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

- 2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.
- 3 = Alteração grave. Freqüente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.
- 4 = Apenas realiza o exercício.

**27) Levantar de uma cadeira (O paciente tenta levantar-se de uma cadeira de madeira ou metal de encosto vertical mantendo os braços cruzados sobre o tórax)**

- 0 = Normal.
- 1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa.
- 2 = Levanta-se com apoio nos braços da cadeira.
- 3 = Tende a cair para trás e pode tentar várias vezes ainda que se levante sem ajuda.
- 4 = Não pode se levantar sem ajuda.

**28) Postura**

- 0 = Erguido normalmente.
- 1 = Não totalmente erguido, levemente encurvado, pode ser normal em pessoas idosas.
- 2 = Postura moderadamente encurvada, claramente anormal; pode estar inclinado ligeiramente para um lado.
- 3 = Postura intensamente encurvada com cifose; pode estar inclinado moderadamente para um lado.
- 4 = Flexão marcada com extrema alteração postural.

**29) Marcha**

- 0 = Normal.
- 1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem festinação.
- 2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa festinação, passos curtos ou propulsão.
- 3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda.
- 4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

**30) Estabilidade postural (Observa-se a resposta a um deslocamento súbito para trás, provocado por um empurrão nos ombros, estando o paciente de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Avisar o paciente previamente)**

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsão, ainda que se recupera sem ajuda.
- 2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse.
- 3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente.
- 4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.

**31) Bradicinesia e hipocinesia (Combinação de lentidão, indecisão, diminuição da oscilação dos braços, redução da amplitude dos movimentos e escassez de movimentos em geral)**

- 0 = Ausente.
- 1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter decidido; poderia ser normal em algumas pessoas. Amplitude possivelmente reduzida.
- 2 = Grau leve de lentidão e escassez de movimentos, evidentemente anormal. Pode haver diminuição da amplitude.
- 3 = Lentidão moderada, pobreza de movimentos ou amplitude reduzida dos mesmos.
- 4 = Lentidão marcada e pobreza de movimentos com amplitude reduzida dos mesmos.