

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

VIVIANE APARECIDA CARVALHO DE MORAIS

Efeito do exercício físico agudo em intensidade leve e moderada na concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos após acidente vascular cerebral (AVC) na fase crônica

**Belo Horizonte
2016**

VIVIANE APARECIDA CARVALHO DE MORAIS

Efeito do exercício físico agudo em intensidade leve e moderada na concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos após acidente vascular cerebral (AVC) na fase crônica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.
Área de concentração: Neurociências Clínicas
Orientadora: Paula Luciana Scalzo

**Belo Horizonte
2016**

043 Morais, Viviane Aparecida Carvalho de.

Efeito do exercício físico agudo em intensidade leve e moderada na concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos após acidente vascular cerebral (AVC) na fase crônica [manuscrito] / Viviane Aparecida Carvalho de Morais. – 2016.

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

Orientadora: Paula Luciana Scalzo .

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Exercícios aeróbicos. 2. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. 3. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. 4. Neurociências - Teses. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, meu refúgio e fortaleza, quem me guia e quem tornou essa caminhada mais tranquila.

Aos meus pais, Anilson e Ivone, pelo amor incondicional, por sempre me incentivarem e compreenderem os meus momentos de ausência. Amo muito vocês e obrigada por tudo que vocês fizeram e fazem por mim.

À minha família, em especial meu padrinho Jomar, por sempre acreditar em mim e por toda ajuda. Amo todos vocês.

Ao Paulinho, pelo companheirismo e pela paciência, a qual não foi pouca. Obrigada por me acalmar nos momentos de ansiedade, pelos momentos de descontração e muito obrigada por fazer parte da minha vida e das minhas conquistas.

À minha orientadora, Paula Luciana Scalzo, pela oportunidade e pela confiança. Obrigada por contribuir com a minha formação, por ter acompanhado todo o processo de perto e por me acalmar nos momentos das coletas. Sou eternamente grata por tudo que você me proporcionou.

À professora Leonor, minha inspiração, obrigada pelas conversas, por seus conselhos e por ter despertado em mim a paixão pelas Neurociências e pela docência.

Às companheiras de recrutamento, avaliações e coletas: Marina, Ana Carolina, Thaís e Roberta. Obrigada pela dedicação e pela ajuda.

À professora Patrícia Massara, pelas horas dedicadas à execução do Elisa. Obrigada pelos ensinamentos e paciência.

As minhas amigas da fisioterapia, Amélia e Dani, obrigada pelos nossos encontros, que me proporcionaram momentos de alegria e de muitos risos.

À Aline Fernandes, obrigada pelos momentos de conversa e pelos conselhos nos momentos de dificuldade.

Aos participantes da pesquisa, que acreditaram no trabalho e aceitaram participar do estudo. Muito obrigada pelo interesse e disponibilidade.

Aos colegas que ganhei no Programa de Pós-Graduação em Neurociências, em especial à Isabela, Joana e Julliane. Obrigada pela torcida de vocês.

Aos colegas e funcionários do laboratório, em especial à Grazi, Renata e Senhor Carlos pela colaboração.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Neurociências pelo conhecimento transmitido.

Aos funcionários da secretaria do Programa de Pós-Graduação em Neurociências pelo trabalho prestado e dedicação.

Aos funcionários do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte pelo espaço e colaboração.

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de óbito no mundo e no Brasil é a primeira causa de morte e incapacidade, o que gera grande impacto econômico e social. A lesão causada pelo AVC resulta em morte de neurônios, o que determina principalmente o surgimento de deficiências motoras e sensitivas. Associado a essas deficiências e à limitação de atividades, o descondicionamento físico é um importante aspecto pós-AVC. Portanto, o exercício aeróbico é realizado em centros de reabilitação e é descrito que essa modalidade de atividade física aumenta a concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal. Contudo, pouco é conhecido sobre quais os melhores parâmetros de exercício aeróbico para aumentar a concentração de BDNF. O objetivo deste estudo foi avaliar a viabilidade do estudo e o efeito do exercício físico agudo em intensidade leve e moderada na concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos após acidente vascular cerebral (AVC) na fase crônica. Cento e cinquenta e um indivíduos foram triados, mas apenas 22 foram elegíveis e aceitaram participar do estudo. Os participantes responderam um questionário sócio-demográfico e foram avaliados quanto ao nível de independência funcional (Escala de Rankin Modificada, ERM), função cognitiva (Mini Exame do Estado Mental, MEEM), sintomas depressivos (Escala de Depressão de Hamilton, HAM-D), fadiga (Escala de Severidade de Fadiga, ESF) e capacidade funcional (Teste de Caminhada de 6 minutos, TC6m). O material biológico foi coletado antes e após cada sessão de exercício e a concentração de BDNF foi mensurada por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA). Dos 22 indivíduos, apenas 10 completaram as três sessões. A concentração sérica de BDNF não aumentou após a realização de exercício aeróbico em intensidade leve ($p=0,354$) e do treino funcional ($p=0,261$), mas aumentou após o exercício aeróbico em intensidade moderada ($p=0,044$). Nossos resultados reforçam a literatura, que aponta que a intensidade moderada é indicada para aumentar a concentração sérica de BDNF. Dessa forma, o exercício aeróbico em intensidade moderada poderia ser sugerido como uma estratégia de intervenção em indivíduos pós-AVC.

Palavras-chaves: Acidente Vascular Cerebral, fator neurotrófico derivado do cérebro, exercício aeróbico, treinamento funcional.

ABSTRACT

Stroke (stroke) is the second leading cause of death in the world and in Brazil is the leading cause of death and disability, which generates great economic and social impact. The injury caused by stroke results in death of neurons, which mainly determines the arising of motor and sensory deficiencies. Associated with these deficiencies and the limitation of activities, physical deconditioning is an important post-stroke aspect. Therefore, aerobic exercise is performed in rehabilitation centers and it is described that this modality of physical activity increases the serum concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neurotrophin important for neuronal survival. However, little is known about the best aerobic exercise parameters to increase BDNF concentration. The aim of this study was to evaluate the viability of the study and the effect of acute physical exercise in mild and moderate intensity on the serum concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in post-stroke patients in the chronic phase. One hundred and fifty-one individuals were screened, but only 22 were eligible and agreed to participate in the study. Participants answered a socio-demographic questionnaire and were assessed for functional independence (Modified Rankin Scale, ERM), cognitive function (Mini Mental State Examination, MMSE), depressive symptoms (Hamilton Depression Scale, HAM-D), Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) and functional capacity (6-minute walking test, 6MWT). The biological material was collected before and after each exercise session and the BDNF concentration was measured by the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). Of the 22 individuals, only 10 completed all three sessions. Serum concentration of BDNF did not increase after aerobic exercise at mild intensity ($p = 0.354$) and functional training ($p = 0.261$), but increased after aerobic exercise at moderate intensity ($p = 0.044$). Our results reinforce the literature, which indicates that the moderate intensity is indicated to increase the serum concentration of BDNF. Thus, moderate intensity aerobic exercise could be suggested as an intervention strategy in post-stroke individuals.

Keywords: stroke, brain-derived neurotrophic factor, aerobic exercise, functional training.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AAS – Ácido Acetilsalicílico
ACSM – American College of Sports Medicine
AIT – Ataque Isquêmico Transitório
AVC – Acidente Vascular Cerebral
AVE – Acidente Vascular Encefálico
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BSA – Albumina de Soro Bovino
COEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CEM-BH – Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte
DTC6m – Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
ELISA – Ensaio Imunoenzimático
ERM – Escala de Rankin Modificada
ESF – Escala de Severidade de Fadiga
FC – Frequência Cardíaca
FCmáx – Frequência Cardíaca Máxima
FCR – Frequência Cardíaca de Repouso
FCT – Frequência Cardíaca de Treinamento
HAM-D – Escala Hospitalar de Depressão de Hamilton
IMC – Índice de Massa Corporal
MEEM – Mini Exame do Estado Mental
NGF – Fator de Crescimento Nervoso
NT 3 – Neurotrofina 3
NT-4/5 – Neurotrofina 4/5
OMS – Organização Mundial de Saúde
PBS – Solução Salina Tamponada com Fosfato
p75^{NTR} – Receptor p75 das Neurotrofinas
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*
TC6m – Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TMB - Tetrametilbenzidina

TrK – Receptor tirosina quinase

TrKA – Receptor A tirosina quinase

TrKB – Receptor B tirosina quinase

TrKC – Receptor C tirosina quinase

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

VO₂máx – Consumo Máximo de Oxigênio

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Estudos que avaliaram a concentração de BDNF em indivíduos saudáveis após realização de exercício aeróbico agudo ou crônico.	22
Quadro 2 - Estudos que avaliaram a concentração de BDNF em indivíduos com doenças neurológicas após realização de exercício aeróbico agudo ou crônico.	24
Tabela 1 - Motivos para exclusão dos indivíduos.	39
Tabela 2 - Motivos para não participação do estudo.	39
Tabela 3 - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interação entre inatividade física e limitação na aptidão física de indivíduos pós-AVC.....	18
Figura 2 - Esquema da avaliação e intervenção dos participantes	35
Figura 3 - Fluxograma dos indivíduos recrutados	38
Figura 4 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após a sessão de caminhada em intensidade leve	42
Figura 5 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após a sessão de caminhada em intensidade moderada	42
Figura 6 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após o treinamento funcional	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Acidente Vascular Cerebral (AVC)	14
1.1.1 Epidemiologia	14
1.1.2 Fatores de Risco	15
1.1.3 Tipos de AVC	15
1.1.4 Patofisiologia do AVC	16
1.1.5 Sintomatologia do AVC	17
1.2 Neurotrofinas	19
1.3 BDNF	20
<i>1.3.1 Atividade Física e BDNF em indivíduos saudáveis</i>	21
<i>1.3.2 Atividade Física e BDNF em condições neurológicas</i>	23
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVO	29
3.1 Objetivo Geral	29
3.2 Objetivos Específicos	29
4 MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1 Delineamento e Aprovação Ética	30
4.2 Participantes	30
4.3 Recrutamento	31
4.4 Adesão	31
4.5 Procedimentos	32
4.6 Intervenção	34
4.7 Mensuração da concentração sérica de BDNF	36
4.8 Medidas de desfecho	37
4.9 Análise Estatística	37
5 RESULTADOS	38
5.1 Recrutamento e Adesão	38
5.2 Dados sócio-demográficos e clínicos	40
5.3 Resultados da intervenção	42
6 DISCUSSÃO	44

6.1 Recrutamento e Adesão.....	44
6.2 Dados sócio-demográficos e clínicos	45
6.3 Intervenção.....	46
7 CONCLUSÃO.....	50
APÊNDICE A – FICHA DE RECRUTAMENTO	60
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE CARACTERÍSTICAS SÓCIO- DEMOGRÁFICAS E DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	61
ANEXO 1 – TERMO APROVADO	62
ANEXO 2 – ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	63
ANEXO 3 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL.....	64
ANEXO 4 - ESCALA DE HAMILTON: AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 17 ITENS).....	65
ANEXO 5 – ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC) pode ser definido como um comprometimento neurológico de origem vascular e de ocorrência súbita, decorrente do rompimento de um vaso ou do seu bloqueio. Isso acarreta danos ao tecido cerebral em função do corte de fornecimento de oxigênio e nutrientes (OMS, 2014). Os sintomas podem durar 24 horas ou mais e pode levar à morte, sendo que a função neurológica perdida está diretamente relacionada com a área lesada (Instrumento STEPS de AVC da Organização Mundial de Saúde, OMS, 2006; RAFII; HILLIS, 2006). Em relação ao tempo pós-AVC, podemos classificá-lo em três fases: agudo que compreende o primeiro mês após a lesão, subagudo, entre um mês e seis meses após a lesão, e crônico a partir de seis meses após a lesão (PANG *et al.*, 2006). O AVC é um problema de saúde pública e pode se agravar caso, não haja continuidade na melhoria das condições educativas, socioeconômicas, na qualidade do atendimento dos pacientes e também no controle dos fatores de risco (GARRITANO *et al.*, 2012).

1.1.1 Epidemiologia

O AVC é a segunda principal causa de óbito no mundo. É uma condição clínica que predominantemente ocorre na meia idade e em idosos (OMS, 2015). No Brasil, apesar do declínio nas taxas de mortalidade, o AVC representa a primeira causa de morte e incapacidade no país, o que gera grande impacto econômico e social. Dados de um estudo prospectivo nacional indicaram incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes, taxa de fatalidade aos 30 dias de 18,5% e aos 12 meses de 30,9% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Resultados do estudo de Garritano *et al.* (2012) mostraram que houve uma tendência de queda na taxa de mortalidade por AVC comparando os anos de 2000 e 2009. Essa redução foi mais acentuada no sexo feminino e, entre as faixas etárias de 30 a 49 anos, esse decréscimo foi linear. Os motivos que explicam essa redução estão relacionados à eficácia do tratamento

instituído e à própria melhoria das condições socioeconômicas da população (GARRITANO *et al.*, 2012).

1.1.2 Fatores de Risco

Há vários fatores de risco que colaboram para que o indivíduo sofra um AVC. Esses fatores são classificados como grupo de risco não modificável e grupo de risco modificável. O primeiro grupo compreende, por exemplo, idade, sexo masculino, negros (por associação por hipertensão arterial maligna), história familiar de ocorrência de AVC, história pregressa de ataque isquêmico transitório (AIT) e condições genéticas, como anemia falciforme. O segundo grupo pode ser exemplificado pela hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes *mellitus*, dislipidemia, sedentarismo, fibrilação atrial e outras doenças cardiovasculares (CHAVES, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Dentre esses fatores, a hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco preditivo para a ocorrência do AVC (CHAVES, 2000; RADANOVIC, 2000; PIRES *et al.*, 2004; KOMOLAFE *et al.*, 2015).

Além de identificar os fatores de risco é necessário criar programas de saúde que previnam a ocorrência do AVC, a fim de reduzir os custos com hospitalização e reabilitação. A prevenção deve ocorrer em todos os níveis de atenção à saúde, alcançando indivíduos que apresentam fatores de risco, mas ainda não sofreram nenhum evento, e também aqueles que já sofreram AVC e podem recorrer, uma vez que a recorrência ainda é a maior ameaça para qualquer sobrevivente (CHAVES, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

1.1.3 Tipos de AVC

O AVC pode ser do tipo isquêmico e hemorrágico (intracerebral e subaracnóide). O AVC isquêmico acontece em aproximadamente 85% dos casos, enquanto o AVC hemorrágico é responsável por apenas 15% (LAKHAN; KIRCHGESSNER; HOFER, 2009). O AVC isquêmico é causado por uma oclusão súbita de artérias que irrigam o cérebro devido a um trombo formado diretamente no local da oclusão (AVC isquêmico trombótico) ou em outra parte da circulação, que segue pela corrente sanguínea até obstruir artérias no cérebro

(AVC isquêmico embólico). O AVC hemorrágico intracerebral é causado por sangramento de uma das artérias do cérebro no tecido cerebral e o AVC hemorrágico subaracnóide é causado por uma hemorragia arterial no espaço entre as duas meninges, a pia-máter e aracnóide. Nos dois primeiros, o diagnóstico pode ser feito por estudos de neuroimagem e, no último, além dos exames de neuroimagem, o diagnóstico também pode ser realizado por punção lombar (Instrumento STEPS de AVC da Organização Mundial de Saúde, OMS, 2006).

1.1.4 Patofisiologia do AVC

De acordo com Rafii e Hills (2006), depois da isquemia cerebral, uma cascata de eventos bioquímicos complexos ocorrem de segundos a minutos. A isquemia causa danos ao metabolismo energético cerebral, acúmulo intracelular de íons de sódio e cálcio, liberação de neurotransmissores excitotóxicos, edema celular, ativação de lipases e proteases, disfunção da barreira hematoencefálica e, eventualmente, morte celular de neurônios e células da glia (RAFII; HILLS, 2006; LAKHAN; KIRCHGESSNER; HOFER, 2009). Todos esses eventos exacerbam a injúria inicial e pode levar a danos cerebrais permanentes (LAKHAN; KIRCHGESSNER; HOFER, 2009).

No entanto, há uma área do tecido conhecida como zona de penumbra isquêmica localizada em torno da lesão, na qual o suprimento sanguíneo é suficiente para a sobrevivência dos neurônios, mas não o necessário para que essas células exerçam a sua função. Dessa forma, alguns neurônios permanecem silenciosos funcionalmente, mas, estruturalmente estão intactos e são potencialmente aproveitáveis. A circulação colateral pode fornecer fluxo sanguíneo apenas para manter essa zona de penumbra por longos períodos de tempo. Caso o fluxo sanguíneo possa ser restaurado nessa área, a função é recuperada. Um dos objetivos da intervenção aguda é salvar a zona de penumbra isquêmica. Na ausência de circulação sanguínea colateral ou restaurada, todo o território suprido pela artéria pode ser infartado. A área infartada conseqüentemente torna-se necrótica e os elementos dessa área de necrose são gradualmente reabsorvidos e uma cavidade constituída por glia e elementos fibrovasculares é formada (DIRNAGL; IADECOLA; MOSKOWITZ, 1999; RAFII; HILLS, 2006).

1.1.5 Sintomatologia do AVC

Pacientes que sofrem um AVC isquêmico de grande vaso perderão 120 milhões de neurônios a cada hora. Quando comparado à frequência normal de perda de neurônios durante o envelhecimento, o cérebro isquêmico envelhecerá 3,6 anos por hora se o AVC não for tratado (DONNAN *et al.*, 2008; LAKHAN; KIRCHGESSNER; HOFER, 2009). Portanto, não é surpreendente que a maioria desses indivíduos apresentem certos níveis de comprometimento sensorial e motor.

Com a lesão de áreas motoras do córtex cerebral, há o comprometimento do neurônio motor superior, o que leva ao aumento de tônus (espasticidade), exacerbação de respostas reflexas (hiperreflexia), ausência (hemiplegia) ou diminuição (hemiparesia) de força de um lado do corpo. Essa última é considerada a principal deficiência após o AVC. Além disso, podem ocorrer déficits sensoriais, distúrbios de linguagem, alterações cognitivas, alterações de equilíbrio e marcha (TYSON *et al.*, 2006; PARE; KAHN, 2012; SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014; OMS, 2014).

Sobreviventes pós-AVC podem reportar limitações em longo prazo, sendo que as queixas mais comuns incluem: mobilidade reduzida (58%), fadiga (52%), concentração (45%) e quedas (44%) (SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014). A inatividade física apresentada por esses indivíduos pode provocar um ciclo vicioso de pobre aptidão cardiovascular, risco aumentado de doença cardiovascular, limitação nas atividades de vida diária que acarretam uma reduzida qualidade de vida (PANG *et al.*, 2013). A **Figura 1** apresenta os fatores de risco do AVC, as deficiências e limitações que podem surgir após a lesão e o impacto negativo na aptidão física. Logo, para evitar esse ciclo vicioso é recomendado que indivíduos pós-AVC mantenham um bom nível de atividade física, por exemplo, atividade aeróbica de intensidade leve à moderada, a fim de diminuir o risco de um novo AVC (BILLINGER *et al.*, 2014). Segundo Saunders, Greig e Mead (2014), a atividade física pós-AVC pode melhorar a aptidão física e diminuir limitações funcionais provocadas pela doença, além disso, a atividade pode fornecer benefícios psicossociais por meio de atividades em grupo.

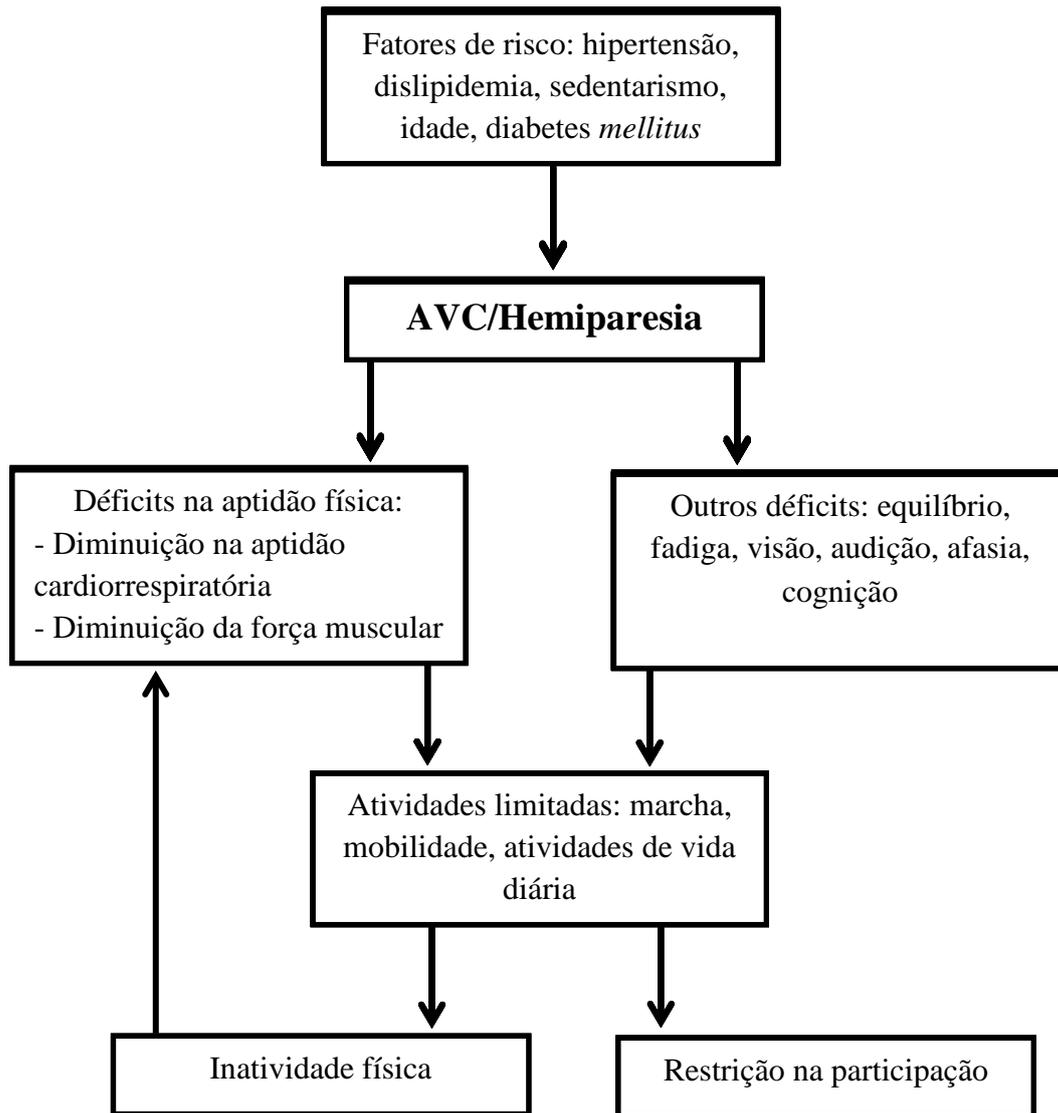


Figura 1 - Interação entre inatividade física e limitação na aptidão física de indivíduos pós-AVC.

Fonte - Adaptado de Saunders; Greig; Mead (2014)

Contudo, boa parte dessas pessoas mostrará certo grau de recuperação funcional, que pode ser explicada pela plasticidade cerebral, a qual se caracteriza pela habilidade do cérebro de modificar sua estrutura e função durante o desenvolvimento, aprendizagem e condições clínicas (DONNAN *et al.*, 2008; LAKHAN; KIRCHGESSNER; HOFER, 2009).

1.2 Neurotrofinas

As neurotrofinas são proteínas que promovem a sobrevivência neuronal por meio de processos mediados por receptores e acredita-se que elas participam do desenvolvimento do sistema nervoso, manutenção durante o desenvolvimento e após algum trauma (MOALEM *et al.*, 2000). Elas promovem o crescimento neural, a diferenciação da célula nervosa e sobrevivência *in vivo* e *in vitro* (SKAPER, 2012). Até o momento são descritas quatro neurotrofinas em mamíferos: fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor* ou NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain derived neurotrophic factor* ou BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) e neurotrofina 4/5 (NT-4/5) (KRAYCHETE; GOZZANI; KRAYCHETE, 2008).

A forma madura das neurotrofinas interagem preferencialmente com o receptor tirosina quinase (TrK) (SKAPER, 2012). O NGF tem afinidade pelo receptor TrKA, BDNF e NT-4/5 têm afinidade pelo receptor TrKB e a NT-3 tem afinidade pelo receptor TrKC (NYKJAER; WILLNOW; PETERSEN, 2005). Além desse receptor, existe o receptor de neurotrofina p75 (p75^{NTR}), onde se ligam as pró-neurotrofinas. A forma madura da neurotrofina também pode interagir com esse tipo de receptor, entretanto, desencadeiam respostas de degeneração dendrítica e axonal, assim como apoptose neuronal (TEIXEIRA *et al.*, 2010).

O NGF foi descoberto há mais de 50 anos e seu receptor é o TrKA (SEBBEN *et al.*, 2011). Ele tem função de regulação e maturação de neurônios em desenvolvimento no sistema nervoso periférico (SNP) e exerce função importante no reparo após uma injúria do nervo (SUN *et al.*, 2009).

A NT-3 favorece o crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses, sendo encontrada em neurônios do sistema nervoso central (SNC), mas é expressa também em músculos, sendo subregulada após denervação muscular (BARDE, 1990; NYKJAER; WILLNOW; PETERSEN, 2005; SEBBEN *et al.*, 2011). Já a NT-4/5 parece estar envolvida com a sobrevivência de motoneurônios medulares e degeneram em doenças neurológicas, por exemplo, na esclerose lateral amiotrófica (SCHMALBRUCH; ROSENTHAL, 1995).

O BDNF é a neurotrofina mais abundante no SNC e está envolvido em diferentes funções e tem se tornado um alvo fundamental na fisiopatologia de várias doenças tanto psiquiátricas quanto neurológicas (TEIXEIRA *et al.*, 2010). Além disso, estudos têm mostrado que a sua concentração periférica pode estar associada às mudanças centrais (PAN *et al.*, 1998a; PAN *et al.*, 1998b).

1.3 BDNF

O BDNF é uma neurotrofina que foi descoberta em 1982 por Barde *et al.*, os quais isolaram do cérebro de porco um fator similar ao NGF, no entanto, apresenta características imunológicas e funcionais distintas (BARDE *et al.*, 1982). A secreção celular de neurotrofinas é normalmente classificada como constitutiva ou regulada (POO, 2001; VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005; ADACHI *et al.*, 2014). Na secreção constitutiva, rapidamente as neurotrofinas são espontaneamente liberadas após a síntese, desse modo, a neurotrofina continuamente estará disponível às células que necessitam dela. Já na regulada, uma vez sintetizada, as neurotrofinas são estocadas em grânulos secretórios e liberadas em resposta a estímulos extracelulares (VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005). A secreção regulada é muito mais importante na liberação de BDNF (ADACHI *et al.*, 2014) e o exercício pode atuar como um estímulo para liberar BDNF e promover os benefícios na plasticidade neuronal (VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005).

Ele é sintetizado como pré-pró-BDNF no retículo endoplasmático. Posteriormente, é clivado para a forma pró-BDNF por meio de enzimas citoplasmáticas e estocado em vesículas (SMITH, 2014). A forma pró-BDNF tem efeitos no sistema nervoso que são independentes do BDNF maduro, já que está envolvida com a ativação de vias apoptóticas (LESSMANN *et al.*, 2003; MATSUMOTO *et al.*, 2008). Já o BDNF maduro é importante para o crescimento neural, sobrevivência e neurogênese (SMITH, 2014).

Os neurônios exibem várias características distintas, por exemplo, atividade elétrica, circuitos interconectados e estrutura polarizada, e parece que o BDNF está associado com essas características no cérebro maduro e em desenvolvimento (ADACHI *et al.*, 2014). No estágio fetal o BDNF é relevante para formação e maturação de neurônios. Essa neurotrofina também é capaz de influenciar quase todos os aspectos do desenvolvimento do SNC, como proliferação neural, migração, arborização axonal, crescimento e arborização dendrítica, sinaptogênese e, até mesmo, liberação de neurotransmissores (TAPIA-ARANCIBIA *et al.*, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2010). Ele tem distribuição no SNC e no SNP, promove a sobrevivência das seguintes populações neurais: neurônios sensitivos, neurônios dopaminérgicos da substância negra, neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e células ganglionares retiniais (BARDE, 1990; HE *et al.*, 2013).

O BDNF pode ser encontrado no córtex cerebral, hipotálamo, amígdala, medula, hipocampo, cerebelo, epêndima, células endoteliais, astrócitos e micróglia (MURER; YAN;

RAISMAN-VOZARI, 2001; TAPIA-ARANCIBIA *et al.*, 2004; ZHOU *et al.*, 2004; BÉJOT *et al.*, 2011). Na periferia ele pode ser encontrado nas plaquetas, no tecido muscular e no endotélio vascular (YAMAMOTO; GURNEY, 1990; KERSCHENSTEINER *et al.*, 1999).

Em algumas condições, a expressão de BDNF no SNC pode ser modificada por vários tipos de injúrias cerebrais, por exemplo, estresse, isquemia, hipoglicemia e outros. E alterações na sua expressão também estão associadas com outras doenças, como doença de Parkinson, depressão, doença de Alzheimer e epilepsia (TAPIA-ARANCIBIA *et al.*, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2010). Estudos mostram que a concentração sérica nessas doenças está diminuída (TEIXEIRA *et al.*, 2010). O BDNF está envolvido com o crescimento neural, sobrevivência e neurogênese e pode iniciar processos compensatórios atenuando os efeitos deletérios de uma lesão, doença ou estresse (NYKJAER; WILLNOW; PETERSEN, 2005; RASMUSSEN *et al.*, 2009; TEIXEIRA *et al.*, 2010; SMITH, 2014).

1.3.1 Atividade Física e BDNF em indivíduos saudáveis

De acordo com Caspersen, Powell e Christenson (1985), atividade física é qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos e que resulta em gasto de energia. Além disso, podemos classificá-las em ocupacional, condicionamento, atividades domiciliares, esportes e outras atividades. A atividade física engloba o exercício físico, o qual é planejado, estruturado, repetitivo e tem como objetivo a melhora ou manutenção da aptidão física (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). Por sua vez, o exercício físico pode ser agudo, que consiste em uma única sessão, ou crônico, que consiste em mais de uma sessão de exercício físico (PLOEGER *et al.*, 2009).

Um tipo de exercício é o treinamento funcional que consiste na realização de exercícios que visam à melhora da capacidade funcional (LUSTOSA *et al.*, 2010) e que pode contribuir com o aumento da autonomia e da qualidade de vida do indivíduo, além de poder melhorar a execução de atividades de vida diária (LEAL *et al.*, 2010).

O exercício aeróbico melhora a aptidão física (cardiorrespiratória e muscular) e conseqüentemente diminui a inflamação sistêmica e do SNC, além de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral. Outros efeitos do exercício consistem no aumento da liberação de fatores neurotróficos, por exemplo, BDNF, e aumento na liberação de neurotransmissores (dopamina e serotonina) (MANG *et al.*, 2013). O exercício vigoroso dentro de minutos a horas pode

umentar a transcrição de BDNF (ROTHMAN *et al.*, 2012). Os fatores neurotróficos promovem a neuroplasticidade, neurogênese e neuroproteção (MANG *et al.*, 2013; SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014). Todos esses efeitos colaboram para a aprendizagem, memória, atenção e menor neurodegeneração (MANG *et al.*, 2013). O estudo de Erickson *et al.* (2011) em idosos mostrou que o exercício aeróbico aumentou o tamanho do hipocampo anterior e levou ao melhor desempenho em testes de memória espacial e esse aumento no volume hipocampal foi associado com maiores concentrações de BDNF.

O **Quadro 1** apresenta alguns estudos realizados em indivíduos saudáveis e que avaliaram o efeito do exercício físico na concentração de BDNF.

Quadro 1 - Estudos que avaliaram a concentração de BDNF em indivíduos saudáveis após realização de exercício aeróbico agudo ou crônico.

Estudo	Participantes	Delineamento	Intervenção	Desfecho
Vega <i>et al.</i> (2006)	n = 8	Quasi-experimental sem grupo controle	Exercício aeróbico agudo em intensidade leve à moderada até exaustão	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração sérica de BDNF
Ferris <i>et al.</i> (2007)	n = 15	Quasi-experimental sem grupo controle	Exercício aeróbico agudo em intensidade leve à moderada	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração de BDNF em resposta ao exercício, dependente da intensidade do exercício
Tang <i>et al.</i> (2008)	n = 16	Quasi-experimental sem grupo controle	15 minutos de step em intensidade moderada	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração sérica de BDNF após o exercício agudo
Zoladz <i>et al.</i> (2008)	n = 13	Quasi-experimental sem grupo controle	5 semanas de treinamento de resistência em intensidade moderada	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração basal de BDNF e após a execução do exercício
Rasmussen <i>et al.</i> (2009)	n = 8	Quasi-experimental sem grupo controle	4 horas de remo	Houve aumento estatisticamente

				significativo da concentração plasmática de BDNF após o exercício agudo
Erickson <i>et al.</i> (2011)	n = 120	Ensaio clínico aleatorizado	7 semanas de treinamento aeróbico em intensidade de leve à moderada	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração sérica de BDNF após o exercício
Griffin <i>et al.</i> (2011)	n = 47	Quasi-experimental com grupo controle	Exercício aeróbico agudo: Teste realizado em um cicloergômetro até a exaustão Exercício aeróbico crônico: Dois protocolos – 3 semanas e 5 semanas de cicloergômetro em intensidade gradual	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração sérica de BDNF após o exercício agudo e crônico

1.3.2 Atividade Física e BDNF em condições neurológicas

A baixa aptidão física pós-AVC reflete em um estilo de vida sedentário, o que gera um ciclo vicioso e aumenta o declínio cardiorrespiratório e funcional desses indivíduos (PANG *et al.*, 2006; IVEY; HAFER-MACKO; MACKO, 2006). Isso pode, inclusive, aumentar o risco de doença cardiovascular nessa população. A prática de atividade física vem sendo discutida como um fator importante que beneficia a saúde de forma geral, incluindo a função cognitiva em humanos e em modelo animal (TAPIA-ARANCIBIA *et al.*, 2004). Portanto, a melhora da capacidade aeróbica pode ser essencial na prevenção de doenças secundárias, devido à falta de atividade na população pós-AVC (PANG *et al.*, 2006).

Adicionalmente, a literatura aponta que mesmo exercícios aeróbicos de curta duração resultam em aumento na concentração sérica de BDNF (TANG *et al.*, 2008; GRIFFIN *et al.*, 2011). E por se tratar de uma proteína envolvida na neuroproteção, neurogênese e neuroplasticidade, este membro da família das neurotrofinas tem sido identificado como um mediador chave da aprendizagem motora e reabilitação pós-AVC (PLOUGHMAN *et al.*, 2005; MANG *et al.*, 2013). Tang *et al.* (2008) mostraram que o exercício de curta duração (15 minutos de *step*) foi capaz de aumentar significativamente a concentração sérica de BDNF

após o exercício. Griffin *et al.* (2011) demonstraram que além do exercício aeróbico agudo (30 minutos de cicloergômetro) aumentar a concentração sérica de BDNF, esse tipo de exercício foi capaz de melhorar a função cognitiva.

Há também estudos mostrando aumento de BDNF após exercício agudo e crônico em indivíduos com doenças crônicas, como na esclerose múltipla, doença de Parkinson e depressão (GOLD *et al.*, 2003, GUSTAFSSON *et al.*, 2009, KNAEPEN *et al.*, 2010). O exercício aeróbico regular (FRAZZITTA *et al.*, 2014) e o treinamento intervalar (ZOLADZ *et al.*, 2014) em indivíduos com doença de Parkinson foram capazes de aumentar o BDNF no grupo intervenção. Esse aumento foi mantido durante o período de intervenção (FRAZZITTA *et al.*, 2014) e houve impacto na melhora dos sinais e sintomas da doença (FRAZZITTA *et al.*, 2014; ZOLADZ *et al.*, 2014), bem como do equilíbrio e da capacidade de marcha (FRAZZITTA *et al.*, 2014). Um treinamento contínuo com cicloergômetro em indivíduos com esclerose múltipla influenciou a concentração sérica de BDNF. Tanto o exercício aeróbico agudo, quanto o crônico foram capazes de modificar esse fator neurotrófico (CASTELLANO; WHITE, 2008).

No entanto, no AVC ainda é pouco explorado qual o melhor tipo de atividade física e seus parâmetros para promover a alteração nos níveis de BDNF. No estudo de El-Tamawy *et al.* (2014), pacientes que sofreram AVC foram submetidos a um programa regular de exercício aeróbico durante oito semanas. Houve aumento na concentração de BDNF, assim como melhora na função cognitiva, quando comparado grupo intervenção e controle pós-tratamento. Além disso, houve associação entre a melhora da função cognitiva e o aumento no nível de BDNF. Portanto, o exercício pode ser usado como um meio fisiológico para aumentar a concentração sérica de BDNF a fim de contribuir com a neuroreabilitação (VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005).

O **Quadro 2** apresenta alguns estudos realizados em indivíduos com doenças neurológicas e que avaliaram o efeito do exercício físico na concentração de BDNF.

Quadro 2 - Estudos que avaliaram a concentração de BDNF em indivíduos com doenças neurológicas após realização de exercício aeróbico agudo ou crônico.

Estudo	Participantes	Delineamento	Intervenção	Desfecho
Gold <i>et al.</i> (2003)	n = 45 (25 indivíduos com esclerose	Quasi-experimental com grupo controle	Uma sessão de 30 minutos de exercício aeróbico agudo em intensidade	Não foi encontrada diferença estatisticamente

	múltipla e 20 saudáveis)		moderada	significativa na concentração basal de BDNF
Schulz <i>et al.</i> (2004)	n = 28 indivíduos com esclerose múltipla	Ensaio clínico aleatorizado	Grupo Intervenção: Sessão de 30 minutos de treinamento intervalar de intensidade máxima de 75% da potência máxima dos resultados do ergômetro, 2x/semana durante 8 semanas Grupo Controle: Indivíduos com esclerose múltipla sem intervenção	Não houve diferença estatisticamente significativa na concentração de BDNF entre grupos controle e intervenção
Castellano e White (2008)	n = 22 (11 indivíduos com esclerose múltipla e 11 saudáveis)	Quasi-experimental com grupo controle	Grupo Intervenção: Sessão de 30 minutos com cicloergômetro sendo 60% VO ₂ , 3x/semana durante 8 semanas Grupo Controle: Mesmo protocolo, mas participantes saudáveis Também foi avaliado o efeito agudo do exercício (coleta de material biológico antes e após o exercício)	Houve aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de BDNF no grupo de indivíduos com esclerose múltipla, tanto no exercício aeróbico agudo quanto no crônico
El-Tamawy <i>et al.</i> (2014)	n = 30 indivíduos após acidente vascular cerebral isquêmico	Quasi-experimental com grupo controle	Grupo Intervenção: Sessão de 25-30 minutos de um programa de fisioterapia convencional; 10-15 minutos de repouso e 40-45 minutos cicloergômetro com 10 minutos de aquecimento e 5 minutos de resfriamento 3x/semana durante 8 semanas. Grupo Controle: 3x/semana Sessão de 25-30 minutos de um programa de fisioterapia convencional	Houve aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de BDNF no grupo intervenção após o exercício aeróbico quando comparado com a concentração antes da intervenção e comparado ao grupo controle
Frazzitta <i>et al.</i> (2014)	n = 25 indivíduos com doença de Parkinson	Ensaio clínico aleatorizado	Grupo Intervenção: 3 sessões diariamente com duração de uma hora cada, 5x/semana durante 28 dias 30 minutos de esteira com FC repouso ≤ 60% e velocidade máxima 3,5 Km/h	Houve aumento estatisticamente significativo na concentração de BDNF no grupo intervenção e esse aumento foi mantido durante o período de intervenção

		Grupo Controle: Sem intervenção		
Zoladz <i>et al.</i> (2014)	n = 12 indivíduos com doença de Parkinson	Quasi-experimental sem grupo controle	Grupo Intervenção: Sessão de 1 hora, com 10 minutos de aquecimento 40 minutos de intensidade moderada de exercício intervalar (8 conjuntos de 5 minutos de intervalar incluindo 3 minutos de ciclismo 80-90 rpm e 2 minutos de 60 rpm) e 10 minutos de resfriamento, 3x/semana durante 8 semanas.	Houve aumento estatisticamente significativo da concentração sérica basal de BDNF

Apesar de existirem evidências dos efeitos benéficos do exercício físico em indivíduos pós-AVC, a execução de projetos de pesquisa que envolvem intervenção apresenta muitos obstáculos. Uma das etapas consideradas mais difíceis durante a realização de um projeto de pesquisa é o recrutamento (BLANTON *et al.*, 2006). Isso se deve principalmente em função do estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão. Além disso, esses critérios também são limitações na alocação de participantes em ensaios clínicos. No entanto, os critérios de elegibilidade são necessários a fim de se obter resultados mais consistentes (GOMES *et al.*, 2015).

O processo de recrutamento pode ser dividido em sete etapas, descritas a seguir: 1) identificação do paciente de acordo com os critérios de elegibilidade na população; 2) explicação apropriada do estudo; 3) amostra representativa e recrutamento adequado; 4) manutenção de padrões éticos; 5) manutenção dos indivíduos até o término do estudo; 6) minimização da relação risco/benefício e 7) obtenção do consentimento esclarecido do participante (WALSON, 1999).

Os estudos clínicos envolvendo participantes que sofreram AVC apresentam alguns obstáculos. No estudo de Gomes, *et al.* (2015) pode-se destacar a falta de acesso direto aos dados de pacientes que têm alta hospitalar para serem encaminhados aos centros de saúde ou clínicas de reabilitação e a pouca conexão entre clínicas e centros de pesquisa.

Isso também é identificado em estudos em outras condições neurológicas, como no estudo de Lima e Rodrigues-de-Paula (2013) que foi realizado em indivíduos com doença de Parkinson. Os principais obstáculos ao recrutamento foram a falta de recurso financeiro para o transporte até o local da intervenção, a falta de acompanhante e o desinteresse. A falta de interesse em participar pode vir tanto da falta de recursos financeiros, como também da baixa ou falta de incentivo da família, da carência de instrução sobre a importância do tratamento e da ausência de motivação causada pela própria depressão que a doença acarreta (GOMES *et al.*, 2015).

Tem se tornado cada vez mais comum a necessidade de se reportar dados sobre adesão e presença dos participantes nos estudos (CYARTO; BROWN; MARSHALL, 2006; LIMA; RODRIGUES-DE-PAULA, 2013). Estudos que envolvem intervenção/treinamento, seja em curto ou em longo prazo, devem registrar além da presença dos sujeitos, todas as atividades realizadas durante cada sessão. Um dos objetivos das primeiras intervenções deveria buscar descobrir se os participantes podem completar a sessão e o período de tratamento, o qual é na maioria das vezes prolongado (LIMA, 2013).

A adesão ao protocolo proposto pelo estudo pode ser algumas vezes considerada inviável devido às condições socioeconômicas dos participantes e da localização onde será realizada a intervenção. No Brasil, o sistema público de saúde possui grande demanda para a reabilitação de indivíduos que sofreram AVC (SCIANNI; TEIXEIRA-SALMELA; ADA, 2012). Apesar disso, as pesquisas brasileiras enfrentam muitas dificuldades e uma das principais é a falta de recursos para transporte, reportada nos estudos de Scianni, Teixeira-Salmela e Ada (2012) e Gomes *et al.* (2015) que acabam colaborando com uma menor adesão dos participantes.

2 JUSTIFICATIVA

O AVC causa incapacidades crônicas nos sobreviventes. Muitos indivíduos que sofrem AVC viverão com algum comprometimento físico, por exemplo, mobilidade reduzida, déficit de equilíbrio e fraqueza muscular. Esses comprometimentos podem acarretar inatividade física e, até mesmo, um estilo de vida sedentário que, por sua vez, pode provocar diminuição do condicionamento cardiorrespiratório e limitação de atividades de vida diária.

Novas intervenções, agudas e crônicas, e seu impacto nos níveis de BDNF vêm sendo avaliadas visando melhorar o comprometimento físico e funcional de indivíduos com doenças neurológicas (KNAEPEN *et al.*, 2010). A concentração de BDNF no soro e/ou plasma já é amplamente estudada em modelos animais isquêmicos. É visto que a intensidade leve a moderada de exercício aeróbico é capaz de elevar sua concentração no tecido cerebral isquêmico e indica melhor recuperação da função motora em modelos animais (SUN *et al.*, 2014).

Em pacientes pós-AVC isquêmico, o exercício aeróbico melhora funções cognitivas e essa melhora parece estar associada à elevação da concentração de BDNF sérico (EL-TAMAWY *et al.*, 2014). Entretanto, ainda é pouco explorado sobre qual o tipo de exercício, a intensidade e duração adequadas, para elevar a concentração dessa neurotrofina nesses indivíduos. Portanto, este estudo é o primeiro a avaliar o efeito do exercício aeróbico agudo (intensidade leve e moderada) e de uma sessão de treinamento funcional (intensidade leve) na concentração sérica de BDNF em indivíduos pós-AVC na fase crônica.

Hipótese nula: Uma sessão aguda de exercício físico (caminhada no solo em intensidade leve, caminhada no solo em intensidade moderada e treinamento funcional em intensidade leve) não é capaz de elevar a concentração sérica de BDNF em indivíduos pós-AVC na fase crônica.

Hipótese alternativa: Uma sessão aguda de exercício físico (caminhada no solo em intensidade leve, caminhada no solo em intensidade moderada e treinamento funcional em intensidade leve) é capaz de elevar a concentração sérica de BDNF em indivíduos pós-AVC na fase crônica.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a viabilidade do estudo e o efeito do exercício físico agudo em intensidade leve e moderada na concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em indivíduos após acidente vascular cerebral (AVC) na fase crônica.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a taxa de recrutamento, taxa de presença e de adesão dos participantes do estudo.
- Avaliar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico (caminhada no solo), em intensidade leve, na concentração sérica de BDNF em pacientes pós-AVC crônicos.
- Avaliar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico (caminhada no solo), em intensidade moderada, na concentração sérica de BDNF em pacientes pós-AVC crônicos.
- Avaliar o efeito de uma sessão de treinamento funcional, em intensidade leve, na concentração sérica de BDNF em pacientes pós-AVC crônicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e Aprovação Ética

O presente estudo trata-se de um desenho quasi-experimental, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (03968712.7.0000.5149) (**Anexo 1**). Os procedimentos deste estudo foram realizados no Centro Metropolitano de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (CEM-BH) e no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Para a determinação do tamanho amostral, foram utilizados os dados do estudo de El-Tamawy *et al.* (2014), que envolveu um programa de treinamento aeróbico em indivíduos pós-AVC na fase crônica. No início a concentração sérica de BDNF foi 19.180 ± 3.710 pg/ml, mudando para 23.830 ± 5.180 pg/ml após a intervenção, com aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$). Considerando um nível de significância (α) de 5% e o *power* desejado de 0,80 ($\beta = 0,20$), foi encontrado um $n = 10$.

4.2 Participantes

Indivíduos com diagnóstico de AVC isquêmico da comunidade de Belo Horizonte e atendidos no CEM-BH foram convidados a participar do estudo pela própria pesquisadora e por alunas de iniciação científica treinadas para aplicar a ficha de recrutamento.

Os indivíduos foram recrutados obedecendo aos seguintes critérios de inclusão: AVC isquêmico de artéria cerebral média único há mais de seis meses (confirmado por meio de neuroimagem e/ou prontuário), idade superior a 18 anos, ser sedentário (não praticar atividade física regular nos últimos três meses, em intensidade moderada, totalizando no mínimo 150 minutos por semana), compreender os comandos verbais e deambular independentemente ou com algum dispositivo de auxílio. Os indivíduos foram excluídos se apresentassem condições clínicas que impedissem sua participação na intervenção proposta como déficit visual e/ou auditivo, déficit ortopédico, diagnóstico de outra doença neurológica e/ou psiquiátrica, estado

cardíaco instável, uso de anti-inflamatórios ou corticoides no último mês e ter outras doenças, por exemplo, câncer, doenças reumatológicas e autoimunes, que afetam os níveis de BDNF. Aqueles considerados elegíveis foram convidados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.3 Recrutamento

O recrutamento dos indivíduos com AVC isquêmico foi realizado no CEM-BH da Santa Casa e na comunidade por meio de ligações telefônicas. O ambulatório atende todo o estado de Minas Gerais e os pacientes são oriundos da rede pública de saúde. O recrutamento para a participação do estudo teve início em 10 de Junho de 2015 até 08 de Junho de 2016. Foi conduzido pela própria pesquisadora e alunas de iniciação científica, enquanto os pacientes aguardavam a consulta com o neurologista. No decorrer do período de recrutamento, os dados sobre o número de pessoas triadas para a elegibilidade, bem como a causa de não elegibilidade para inclusão foram anotadas. Para os indivíduos que foram considerados elegíveis e não queriam participar do estudo, também foi registrado qual (is) motivo (s) que impossibilitava sua participação.

4.4 Adesão

De acordo com o protocolo, cada um dos participantes deveria realizar a intervenção uma vez por semana com duração de sessenta minutos cada sessão, em um período de três semanas consecutivas, o que determina a taxa de adesão deste estudo. Os dados sobre presença e adesão em relação às sessões foram coletados. Em cada sessão, a presença ou ausência de cada participante foi registrada, e na ausência foi anotado o motivo.

4.5 Procedimentos

Durante o recrutamento, foi aplicada uma ficha para verificação da elegibilidade dos critérios de inclusão e exclusão (**Apêndice A**) e calculado o índice de massa corporal (IMC). Para aqueles indivíduos elegíveis e que aceitaram participar do estudo, no mesmo momento do recrutamento, o nível de independência funcional foi determinado a partir da Escala de Rankin Modificada (ERM).

A ERM é utilizada para mensurar o grau de incapacidade e dependência nas atividades de vida diária dos pacientes, sendo rápida, de fácil aplicação e confiabilidade clínica satisfatória (DE BRITO *et al.*, 2013). É dividida em seis graus de incapacidade, sendo que quanto menor o grau, menor o nível de incapacidade (**Anexo 2**).

Posteriormente, esses mesmos indivíduos elegíveis e que quiseram participar do estudo, foram submetidos a uma avaliação mais detalhada. Os dados sócio-demográficos e clínicos foram obtidos a partir de uma ficha de avaliação inicial (**Apêndice B**). Em seguida, foram aplicados instrumentos para avaliação de parâmetros cognitivos, afetivos, fadiga e capacidade funcional, descritos a seguir.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) foi utilizado para o rastreamento cognitivo. O escore pode variar de zero até 30 pontos e quanto maior o escore, melhor é a capacidade cognitiva do indivíduo (CHAVES, 2006; LOURENÇO *et al.*, 2006). É um instrumento agrupado em sete categorias que avaliam orientação temporal, orientação espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual (BRUCKI *et al.*, 2003). De acordo com Brucki *et al.* (2003), os pontos de corte por anos de escolaridade são: escore igual a 20 para analfabetos, escore igual a 25 para 1 a 4 anos de estudo, escore de 26 para 5 a 8 anos de estudo, escore de 28 para 9 a 11 anos de estudo e escore de 29 para mais de 11 anos de estudo. Foi utilizada a versão adaptada para o Brasil (BERTOLUCCI *et al.*, 1994; ALMEIDA, 1998) (**Anexo 4**).

A Escala Hospitalar de Depressão de Hamilton (HAM-D) é uma escala para triagem da depressão (FALAVIGNA *et al.*, 2012), constituída por 21 perguntas, em que o indivíduo deve considerar como estava se sentindo na última semana (ZIGMOND; SNAITH, 1983). Foi criada há mais de 40 anos, sendo considerada padrão ouro para avaliação da gravidade da depressão, além de ser a mais aceita e usada no mundo (PARCIAS *et al.*, 2011). No entanto, há uma versão reduzida com 17 itens e a pontuação pode variar de zero até 52 pontos, sendo que uma pontuação entre 7 e 17 indica pacientes com depressão leve; escores entre 18 e 24,

pacientes moderadamente deprimidos e escores com 25 pontos ou mais caracterizam pacientes gravemente deprimidos (MORENO; MORENO, 1998) (**Anexo 5**).

A Escala de Severidade de Fadiga (ESF) é um instrumento simples e confiável para avaliar e quantificar fadiga. Contém nove itens e tem sido utilizada para avaliar fadiga pós-AVC (YANG; KONG, 2013; VALKO *et al.*, 2008). Cada item pode ser pontuado entre 1 e 7 pontos, sendo que um o indivíduo discorda completamente, sete o indivíduo concorda completamente e o número quatro indica que o indivíduo não concorda nem discorda da afirmativa (KRUPP *et al.*, 1989). Nessa escala, os escores variam de 9 a 63 pontos e um escore maior ou igual a 28 é indicativo de fadiga (MENDES; TILBERY; FELIPE, 2000) (**Anexo 6**).

Antes da realização do teste de caminhada de seis minutos (TC6m), a frequência cardíaca (FC) de repouso foi registrada, considerando que o participante estava em repouso por 15 a 20 minutos. O TC6m avalia a capacidade funcional, relacionando-o com atividades que sejam efetivamente realizadas na vida cotidiana. O propósito do teste é medir a maior distância percorrida pelo indivíduo caminhando em sua velocidade máxima, sem correr, durante seis minutos. É um teste que combina representatividade funcional, desejável ao paciente, com facilidade operacional, vantajosa ao examinador (RONDELLI *et al.*, 2009). Após o registro dos dados vitais iniciais, o participante foi solicitado a realizar uma caminhada em um corredor de trinta metros durante seis minutos, o mais rápido possível sem correr, a fim de determinar a distância percorrida durante esse tempo. O participante foi instruído a interromper a caminhada caso sentisse algum mal estar, por exemplo, falta de ar, vertigem e dor no peito. Caso possível, ele poderia parar para descansar e voltar o mais rápido possível.

Os dados vitais (FC, saturação e a percepção de cansaço foi mensurada por meio da Escala de BORG Modificada) foram registrados no terceiro minuto. A Escala de Borg Modificada é muito utilizada para mensurar a intensidade da atividade física ou a percepção de esforço do indivíduo (SILVA *et al.*, 2011) e consiste em uma escala com pontuação entre zero e 10 pontos, sendo que cada número corresponde a uma intensidade de falta de ar. Quanto maior a pontuação maior a intensidade do exercício percebida pelo indivíduo (BORG, 1982). Após a execução do teste, os dados vitais finais foram registrados novamente. Posteriormente, a distância esperada para cada indivíduo foi calculada de acordo com a seguinte equação do estudo de Dourado (2011): $DTC6m = 622,461 - (1,846 \times \text{Idade anos}) + (61,503 \times \text{Gênero homens} = 1; \text{mulheres} = 0)$; onde DTC6m é a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos.

4.6 Intervenção

Após a avaliação dos indivíduos, os mesmos deveriam retornar em três dias distintos, com o intervalo de uma semana entre eles, para a realização da intervenção no período da manhã. A coleta de material biológico foi realizada nos três dias, antes e após a intervenção.

Considerando a frequência cardíaca de repouso (FCR) registrada no dia da avaliação, foi calculada a FC de treinamento de acordo com a idade e se o participante fazia uso de antagonista do receptor β adrenérgico. A zona alvo de treinamento durante os trinta minutos de caminhada foi calculada de acordo com a equação de Karvonen (I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997). Primeiramente obtém-se a FCmáx ($FCmáx = 220 - idade$) e, em seguida, calcula-se o percentual da FCmáx segundo a equação: $FCT = FCR + x\% (FCmáx - FCR)$. Onde: FCT: frequência cardíaca de treinamento, FCR: frequência cardíaca de repouso, x%: percentual da frequência cardíaca desejada para a intervenção, FCmáx: frequência cardíaca máxima. Caso o indivíduo fizesse uso de antagonista do receptor β adrenérgico, deveria ser determinado o percentual da redução da FCT ou %FC a ser corrigida, segundo a equação (I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997): %FC a corrigir = $Y + 95,58 / 9,74$. Onde Y é a dose em mg do medicamento utilizado.

A intervenção foi ministrada por uma fisioterapeuta treinada para a realização do protocolo proposto de exercício em grupo de até cinco pessoas. Inicialmente, os dados vitais foram aferidos (pressão arterial, saturação de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória e percepção do cansaço) e o polar foi devidamente posicionado no indivíduo (a cinta foi colocada no tórax com o monitor sobre o processo xifóide e o relógio no pulso do sujeito).

Nas três sessões, todos os participantes foram instruídos a realizarem exercícios para aquecimento (exercício de alongamento) durante 10 a 15 minutos até atingir a FCT. Após atingir a frequência alvo, os indivíduos realizaram os exercícios durante 30 minutos. Os últimos 15 minutos da sessão foram reservados para o resfriamento (exercícios de alongamento), onde houve redução gradual da FC, totalizando 60 minutos de atividade física.

Na primeira e na segunda sessão foi realizada uma caminhada no solo, enquanto que na terceira sessão, os indivíduos realizaram treinamento funcional. As seguintes atividades foram utilizadas durante o treinamento funcional: sentar-levantar (3 séries de 15 repetições), corrida lateralizada (10 voltas em um corredor de 20 metros), agachamento (3 séries de 10

repetições), avanço (3 séries de 15 repetições) e treino de marcha com máxima elevação de membros inferiores (durante 10 minutos), com descanso de um minuto entre as atividades.

A intensidade do treinamento foi específica em cada sessão, sendo que na primeira e na terceira, a intensidade foi leve (50% - 63% da FC máxima) e na segunda, a intensidade foi moderada (64% - 76% da FC máxima), de acordo com ACSM – *American College of Sports Medicine* (2013). O indivíduo foi orientado quanto à realização da atividade física e à interrupção da mesma, caso surgisse qualquer tipo de sintoma de desconforto como dores, vertigem ou dispnéia. Durante a intervenção a frequência cardíaca foi monitorada e após a intervenção os dados vitais foram aferidos. A **Figura 2** apresenta um esquema da avaliação e da intervenção.

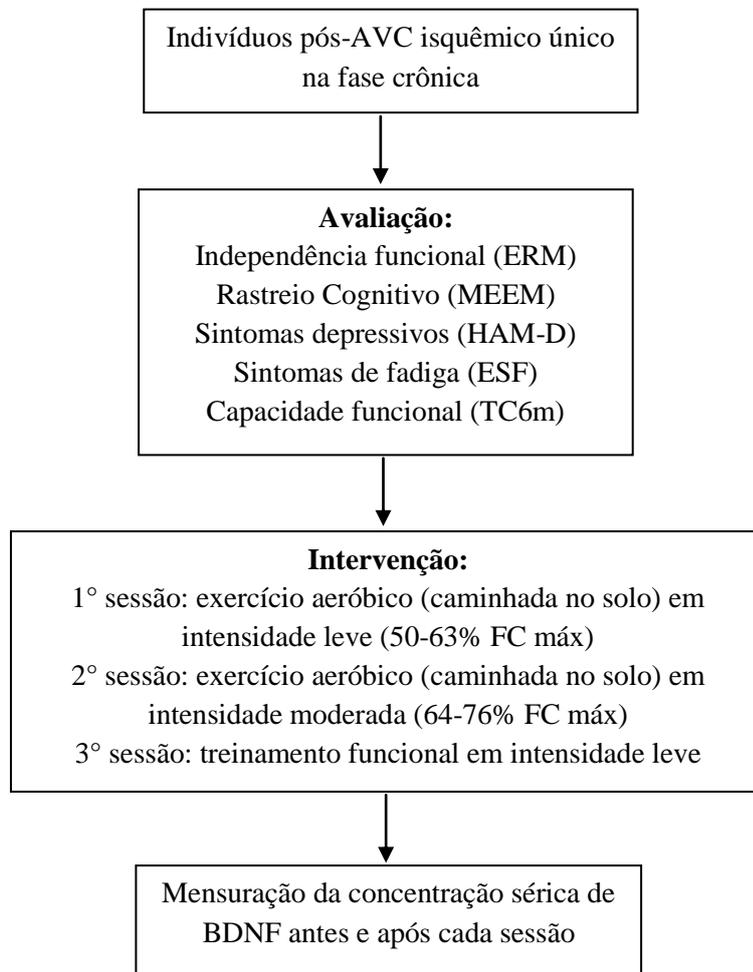


Figura 2 - Esquema da avaliação e intervenção dos participantes

4.7 Mensuração da concentração sérica de BDNF

Aproximadamente 10 mL de sangue venoso foram coletados e posteriormente as amostras foram centrifugadas para separação do soro (2000 rpm por 10 minutos em temperatura de 4°C). Após a centrifugação o soro foi aliqotado em 300 µl por *eppendorf* e as amostras foram armazenadas em um *freezer* -80°C.

A concentração sérica de BDNF foi mensurada por meio da técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Os kits comerciais utilizados foram *DuoSet*, *R&D Systems*, *Minneapolis, MN, USA*. O limite de detecção foi 10 pg/mL para a neurotrofina mensurada.

De acordo com as instruções do fabricante os kits foram preparados. No primeiro dia, as placas de ELISA foram sensibilizadas com 100 µL de anticorpo de captura por poço diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1x. Em seguida, as placas foram vedadas e incubadas *overnight* em temperatura ambiente.

No dia seguinte, as placas foram lavadas três vezes utilizando solução de lavagem constituída de PBS – Tween para retirar o anticorpo de captura que não se aderiu à fase sólida. Posteriormente, foram adicionados 300 µL por poço de solução contendo PBS – Albumina de Soro Bovino (BSA) 1% em seguida as placas foram incubadas em temperatura ambiente por uma hora. Após esse período, as placas foram novamente lavadas três vezes.

As amostras foram previamente homogeneizadas e diluídas com PBS – BSA 0,1% (1:10) e um volume de 100 µL foi colocado por poço em duplicata. A neurotrofina BDNF foi diluída em várias concentrações para estabelecimento da curva padrão. Para controle da técnica, poços contendo somente tampão diluente foram também processados. As placas foram vedadas e incubadas por duas horas em temperatura ambiente.

Posteriormente, as placas foram lavadas três vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 µL por poço do anticorpo de detecção, diluído em PBS – BSA 0,1%. Em seguida, as placas foram incubadas em temperatura ambiente por duas horas. As placas foram lavadas três vezes e foram adicionados 100 µL por poço de solução estreptoavidina ligada a peroxidase e mantida em temperatura ambiente sob proteção da luz por 20 minutos.

As placas foram novamente lavadas e adicionados 100 µl por poço da solução cromógeno/substrato contendo 4 mg/mL de solução substrato tetrametilbenzidina (TMB) em

10 mL de tampão citrato e 2 µl de H₂O₂, por 7 minutos, sob proteção da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 µl por poço da solução *stop* (1M de H₂SO₄).

A leitura das placas foi realizada em leitor de ELISA com filtro de referência de 450 nm, sendo determinada a concentração dos marcadores a partir da curva-padrão através do programa *Softmax Pro*. A unidade que os resultados foram expressos foi em pg/mL.

4.8 Medidas de desfecho

A concentração sérica de BDNF, analisada a partir do ELISA, foi considerada como a medida de desfecho primária. Adicionalmente, a distância percorrida no TC6m foi considerada como medida de desfecho secundária. Cada escala/questionário foi executado pelo mesmo avaliador, previamente treinado, garantindo a confiabilidade dos dados.

4.9 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 15.0, e foi considerado um nível de significância de 5%. O programa *GraphPad Software* foi utilizado para identificar valores *outliers* para as concentrações séricas de BDNF.

Os dados das variáveis clínicas e de BDNF foram apresentados em média e desvio padrão. Para a análise de normalidade dos dados, foi utilizado o teste de *Shapiro Wilk* que identificou distribuição paramétrica para as variáveis analisadas. A comparação entre as concentrações séricas de BDNF antes e após cada uma das sessões foi realizada por meio do teste *T* para amostras pareadas.

5 RESULTADOS

5.1 Recrutamento e Adesão

A partir da tentativa de contato direto ou telefônico com 185 indivíduos da comunidade ou que faziam acompanhamento clínico no CEM-BH, 151 pacientes foram triados, considerando que dois indivíduos haviam falecido e 32 números de telefones/celulares estavam incorretos. A **Figura 3** apresenta o fluxograma do estudo.

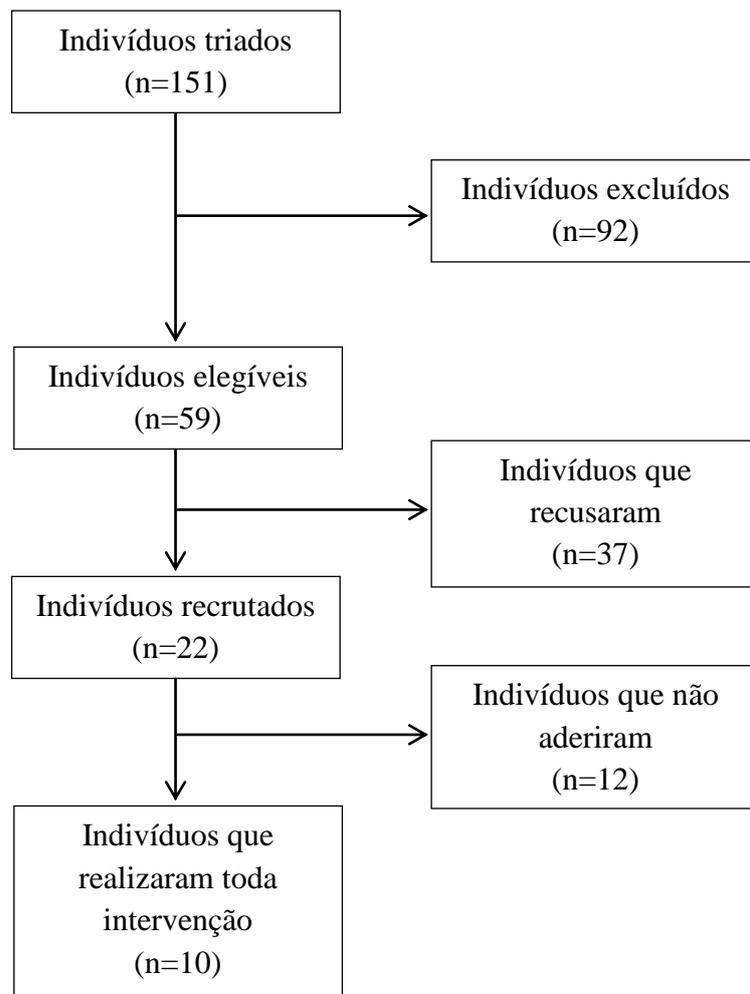


Figura 3 - Fluxograma dos indivíduos recrutados

Destes pacientes triados, 92 foram excluídos porque não preenchiam os critérios de inclusão. O fator mais frequente para exclusão foi o estado cardíaco instável (n=37, 40,2%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Motivos para exclusão dos indivíduos.

Motivo para exclusão	Número de participantes (%)
Acamados	3 (3,3%)
Artrose	15 (16,3%)
AVC hemorrágico	7 (7,6%)
AVC múltiplo	8 (8,7%)
Câncer	2 (2,2%)
Déficit visual	8 (8,7%)
Epilepsia	4 (4,3%)
Estado cardíaco instável	37 (40,2%)
Outros	8 (8,7%)
Total	92 (100%)

Dos 59 pacientes elegíveis, 37 não aceitaram participar do estudo e os motivos para a recusa estão apresentados na **Tabela 2**. Considerando que apenas 22 indivíduos aceitaram participar do estudo, a taxa de recrutamento obtida foi de 14,6%.

Tabela 2 - Motivos para não participação do estudo.

Motivo apresentado para não participar	Número de participantes (%)
Mora distante do local da intervenção	8 (21,5%)
Precisa de acompanhante	4 (11%)
Sem condição para transporte	4 (11%)
Sem interesse	5 (13,5%)
Trabalha	10 (27%)
Outros	6 (16%)
Total	37 (100%)

Em relação à presença e adesão, dos 22 participantes elegíveis e que quiseram participar do estudo, 10 compareceram nas três sessões (45,5%), um compareceu em duas sessões (4,5%) e três compareceram em apenas uma sessão (13,6%). Todos participantes que compareceram conseguiram realizar todas as atividades propostas e não houve intercorrência. Os outros participantes (n=8) não retornaram após a avaliação e os motivos apresentados foram: erisipela (n=1), medo de coleta de sangue (n=1), não atendeu mais o telefone/celular (n=3) e não tinha mais disponibilidade (n=3).

5.2 Dados sócio-demográficos e clínicos

As características sócio-demográficas e clínicas dos participantes deste estudo estão ilustradas na **Tabela 3**. Dos 10 participantes, seis apresentavam hemiparesia à esquerda e apenas dois utilizavam dispositivo de auxílio para a marcha. A mediana obtida por meio da ERM foi um (valor mínimo – zero e valor máximo – dois). De acordo com o nível de escolaridade, nove pacientes tiveram pontuação abaixo do esperado de acordo com Brucki *et al.* (2003).

O IMC foi classificado de acordo com Godoy-Matos *et al.* (2009), sendo que um indivíduo apresentou baixo peso (IMC menor que 18,5 Kg/m²), três apresentaram peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²), quatro foram classificados com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e dois foram classificados como obesos de grau I (IMC entre 30,0 e 34,9 Kg/m²). Para os resultados obtido no TC6m, houve diferença estatisticamente significativa entre a distância percorrida e a distância esperada, de acordo com a idade e o sexo (p<0,001).

Tabela 3 - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes.

Variável	Participantes do estudo (n=10)
Sexo (H/M)	5/5
Idade (anos)	58,0 (\pm 12,8)
Tempo de AVC (anos)	9,2 (\pm 5,8)
Escolaridade (anos)	7,2 (\pm 4,4)
MEEM	22,4 (\pm 4,0)
ESF	31,1 (\pm 14,2)
<i>Escore \geq 28</i>	5
HAM-D	5,7
<i>Escore $<$ 7</i>	6
<i>Escore de 7 a 17</i>	4
TC6m (metros)	327,5 (\pm 111,1)
Comorbidades	
<i>Depressão</i>	3
<i>Diabetes</i>	3
<i>Dislipidemia</i>	8
<i>Hipertensão</i>	8
Medicamentos em uso	
<i>AAS</i>	9
<i>Anlodipino</i>	4
<i>Atenolol</i>	2
<i>Atorvastatina</i>	1
<i>Captopril</i>	1
<i>Enalapril</i>	4
<i>Hidroclorotiazida</i>	6
<i>Metformina</i>	3
<i>Propranolol</i>	1
<i>Sinvastatina</i>	7

5.3 Resultados da intervenção

Os valores médios e desvio padrão das concentrações séricas de BDNF antes e após as sessões foram: $1691,9 \pm 276,7$ e $1654,2 \pm 313,6$ na primeira sessão (**Figura 4**); $1640,5 \pm 303,1$ e $1685,3 \pm 269,7$ na segunda sessão (**Figura 5**); $1604,0 \pm 329,7$ e $1626,3 \pm 286,6$ na terceira sessão (**Figura 6**).

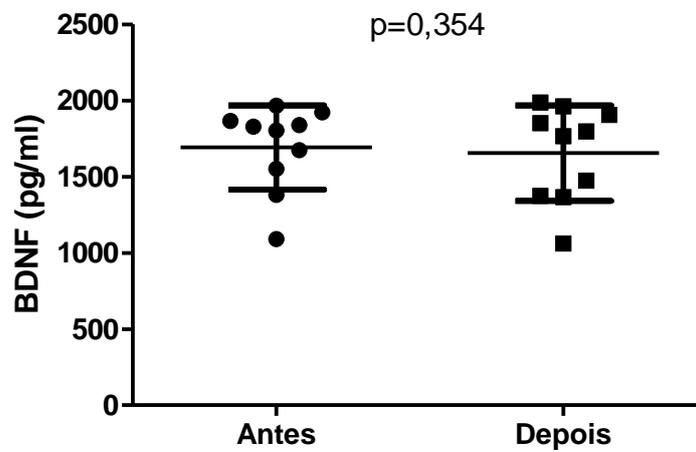


Figura 4 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após a sessão de caminhada em intensidade leve.

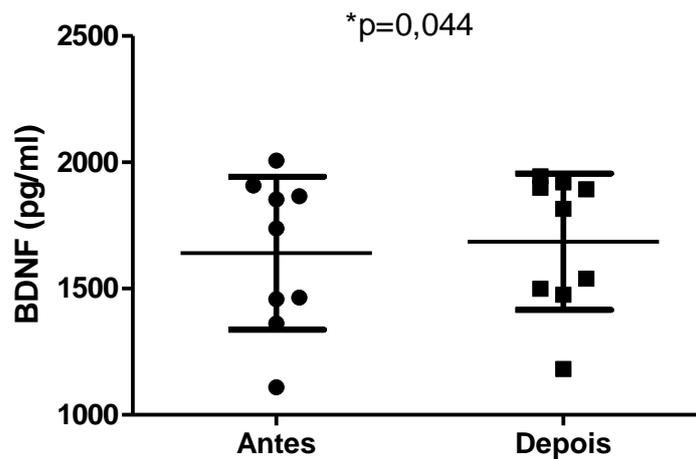


Figura 5 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após a sessão de caminhada em intensidade moderada.

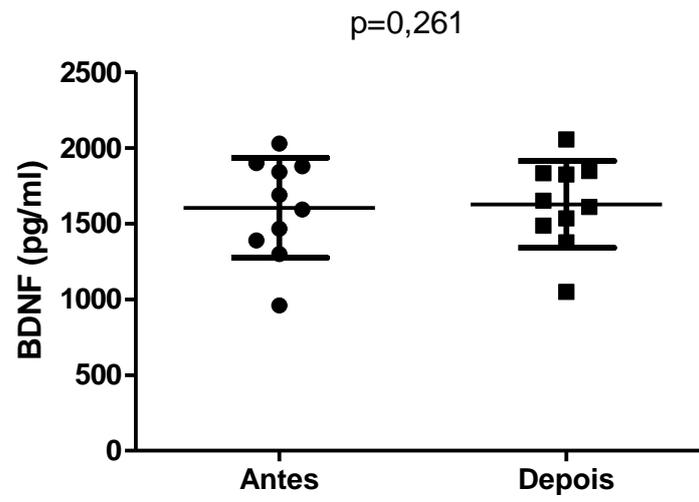


Figura 6 - Concentrações séricas de BDNF (pg/ml) antes e após o treinamento funcional.

6 DISCUSSÃO

6.1 Recrutamento e Adesão

O recrutamento desse estudo ocorreu durante um ano e teve uma baixa taxa de recrutamento (14,6%), corroborando os estudos de Gomes *et al.* (2015) e de Lima e Rodrigues-de-Paula (2013) que encontraram uma taxa de 25,2% e 11%, respectivamente. As principais dificuldades encontradas nesse estudo durante o período de recrutamento foram o fato de o paciente trabalhar e morar longe do local de intervenção, a falta de interesse e por último, falta de condição financeira para o transporte e não ter acompanhante para ir até o local da intervenção.

Alguns dos motivos que podem levar ao desinteresse em participar da pesquisa, observado nesse estudo, podem ser devidos ao não conhecimento sobre a importância da intervenção, a falta de motivação e de encorajamento familiar ou até mesmo a prática constante de atividade física.

Para aumentar a taxa de recrutamento dos indivíduos da comunidade, além dos pacientes recrutados no CEM-BH também foram recrutados sujeitos por meio de cartazes, rede social e contato com outros pesquisadores. Uma estratégia que pesquisadores podem utilizar é estender os projetos aos hospitais referências no atendimento de AVC, os quais são responsáveis pelo acompanhamento desses indivíduos (GOMES *et al.*, 2015). Para estudos futuros que envolvem intervenção em pacientes pós-AVC é fundamental que os pesquisadores forneçam auxílio de custo com transporte e se possível ir à casa do participante, assim aumentam as chances de recrutar mais pessoas.

Em relação à adesão, no nosso estudo, o protocolo proposto foi executado com êxito pelos participantes e não houve intercorrência. Todos conseguiram realizar a caminhada no solo na intensidade alvo ou as atividades do treinamento funcional propostas em cada sessão. A adesão do presente estudo foi de 45,5%, sendo que os pesquisadores encorajaram a participação dos indivíduos e sempre explicaram a importância deles fazerem atividade física e de retornarem na semana seguinte. Estratégias que podem ser utilizadas para aumentar a adesão dos participantes em protocolos de intervenção devem incluir: fazer a coleta na casa do participante, financiar o transporte e ressaltar a importância da intervenção para a recuperação do indivíduo. E se possível, seria interessante a colaboração de médicos, pois

esses profissionais exercem bastante influência na tomada de decisão do paciente (O'BRIEN; DODD; BILNEY, 2008). Pesquisas realizadas em países desenvolvidos, além da ajuda de custo com o transporte também remunera o participante, o que favorece maior taxa de adesão (GOMES *et al.*, 2015).

6.2 Dados sócio-demográficos e clínicos

De acordo com a Organização Mundial de AVC (2016), uma a cada seis pessoas no mundo sofrerá um episódio de AVC ao longo da vida. A incidência dessa doença vem aumentando em indivíduos mais jovens e a incidência em pessoas com idade inferior a 45 anos é de 3,9% (KRISTENSEN *et al.*, 1997). Dos 10 participantes do estudo quatro (40%) tiveram AVC com idade inferior a 45 anos.

A hipertensão e dislipidemia foram os fatores de risco com maior incidência nos participantes do estudo, ambos com 80%. A hipertensão é considerada o principal fator de risco modificável para a ocorrência do AVC (NETO; LOTUFO; DE LÓLIO, 1990; PIRES; GAGLIARDI; GORZONI, 2004). Além disso, 60% dos participantes foram classificados com sobrepeso ou obesos, sugerindo maior risco de doenças cardiovasculares (NEGRÃO *et al.*, 2000; REZENDE *et al.*, 2006; CARLUCCHI *et al.*, 2013). Ainda, a obesidade pode vir acompanhada com um estilo de vida sedentário (NEGRÃO *et al.*, 2000), reduzir a expectativa de vida e provocar danos ao bem estar do indivíduo (CARLUCCHI *et al.*, 2013). De acordo com a literatura, o sedentarismo tem alta prevalência em indivíduos pós-AVC e conseqüentemente aumenta o risco de um novo evento (GOLDSTEIN *et al.*, 2011).

Considerando a pontuação no MEEM de acordo com o nível de escolaridade proposto por BRUCKI *et al.* (2003), observou-se que dos 10 indivíduos 9 obtiveram escore abaixo do que seria indicado, o que pode sugerir comprometimento cognitivo nessa população. Nosso resultado vai de encontro com o estudo de Da Costa, Da Silva e Da Rocha (2011), que observaram que indivíduos pós-AVC tanto escolarizados quanto analfabetos obtiveram uma média no MEEM abaixo do ponto de corte brasileiro proposto por Almeida (1998). Isso reforça os achados da literatura que mostra um alto índice de comprometimento cognitivo em pacientes pós-AVC, o qual pode comprometer a reabilitação e a qualidade de vida do indivíduo (MENDES *et al.*, 2011).

Os resultados obtidos na ERM sugerem menor nível de dependência e incapacidade pós-AVC. Indivíduos com poucas sequelas e mais independentes retornam de forma mais rápida as suas atividades de vida diária e requerem pouca assistência. Além disso, esse estudo foi realizado com uma população de indivíduos na fase crônica, e geralmente nessa fase o indivíduo já apresenta uma redução nas incapacidades decorrentes do AVC e apresentam maior participação social (WILLIAMS; PERRY; WATKINS, 2010).

Um sintoma comum que pode surgir pós-AVC é a fadiga (HOANG *et al.*, 2014). Nesse estudo, 50% dos participantes obtiveram pontuação igual ou maior que 28 pontos na ESF, que é sugestivo de fadiga e que pode acarretar limitações na reabilitação e na qualidade de vida do indivíduo (KIRKEVOLD, 2012).

A prevalência de depressão pós-AVC é muito alta (23-60%), no entanto, ela é pouco detectada e tratada, além disso, pode provocar redução da qualidade de vida e agravamento de disfunções cognitivas (TERRONI *et al.*, 2009). Nesse estudo, apenas três indivíduos tinham diagnóstico de depressão (30%), no entanto, 40% tiveram pontuação na HAM-D compatível com depressão leve. De acordo com Terroni *et al.* (2003), os fatores como prejuízo funcional e cognitivo, história de depressão prévia ao *ictus*, idade, sexo, hipercortisolemia, rede precária de suporte social e características neuroanatômicas do AVC podem explicar a ocorrência de depressão pós-AVC. Desses fatores os que podem explicar essa prevalência no nosso estudo é o sexo, visto que metade da amostra era do sexo feminino, e a rede precária de suporte social.

O TC6m avalia o nível submáximo da capacidade funcional. Todos os participantes do estudo ficaram abaixo da distância ideal para sua idade e pelo seu sexo. De acordo com Pohl *et al.* (2002), déficits neuromusculares pós-AVC diminuem o desempenho durante o TC6m. A maior parte dos pacientes não alcança a capacidade máxima do exercício durante esse teste e como alternativa esses indivíduos escolhem sua própria intensidade de exercício (ATS STATEMENT: GUIDELINES FOR THE SIX-MINUTE WALK TEST, 2002).

6.3 Intervenção

Após o AVC, dentre as limitações físicas que o indivíduo pode vivenciar estão: déficit de equilíbrio, alterações da marcha, perda de força muscular, fadiga e descondicionamento físico (MICHAEL; ALLEN; MACKO, 2005). O descondicionamento físico pode ser diretamente afetado pela lesão neurológica ou pode ser consequência do sedentarismo

(TANG; ENG, 2014). De acordo com Pang *et al.* (2013), a falta de atividade física diminui a aptidão cardiovascular e pode aumentar o risco de doença cardiovascular, acarretando diminuição da capacidade funcional e redução da percepção da qualidade de vida do indivíduo.

Para promover a recuperação do indivíduo, o exercício aeróbico pode ser abordado durante o processo de reabilitação. Esse tipo de exercício pode desempenhar uma importante função na melhora da aptidão cardiovascular entre indivíduos pós-AVC e romper o ciclo vicioso de inatividade física e declínio funcional (PANG *et al.*, 2006; PANG *et al.*, 2013). Roig *et al.* (2012) encontraram que o exercício intervalar em alta intensidade imediatamente antes a prática de uma tarefa motora melhorou o desempenho motor demonstrando que o exercício aeróbico agudo foi capaz de interferir na aprendizagem motora em indivíduos jovens saudáveis.

Adicionalmente, o aumento na concentração sérica de BDNF (GOLD *et al.*, 2003; VEGA *et al.*, 2006; FERRIS; WILLIAMS; SHEN, 2007) pode promover a recuperação da função motora, envolvendo a reaprendizagem de habilidades motoras mediada pela neuroplasticidade (MANG *et al.*, 2013).

Algumas neurotrofinas, por exemplo, NGF, NT3, NT5 e BDNF conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, portanto, sugere-se que a concentração periférica mensurada no soro/plasma está associada com a concentração no SNC. Dessa forma, essa concentração periférica pode estar associada à concentração cerebral (PAN *et al.*, 1998a; PAN *et al.*, 1998b). Uma vez atravessando a barreira hematoencefálica, essas neurotrofinas podem promover a neuroplasticidade, neurogênese e neuroproteção e contribuir para a saúde cerebral (MANG *et al.*, 2013).

Nesse contexto, o BDNF é uma neurotrofina importante, que está conectada aos processos moleculares periféricos e centrais do metabolismo energético e homeostase, desempenhando uma função importante na plasticidade cerebral, promovendo a recuperação motora pós-AVC (KNAEPEN *et al.*, 2010; MANG *et al.*, 2013). Tem sido intensivamente demonstrado que o exercício físico, principalmente aeróbico em intensidade moderada, eleva os níveis basais de BDNF, bem como pode regular a sua produção e liberação por induzir uma cascata de processos moleculares e celulares que suportam a neuroplasticidade (KNAEPEN *et al.*, 2010).

Este é o primeiro estudo até o momento na literatura que investiga o efeito de dois tipos de modalidades de exercício (caminhada no solo e treinamento funcional) em intensidades

diferentes (leve e moderada) nas concentrações séricas de BDNF em indivíduos na fase crônica após AVC.

Nosso estudo vai ao encontro com dados da literatura que apontam que o exercício aeróbico agudo em intensidade moderada pode aumentar a concentração sérica de BDNF (VEGA *et al.*, 2006; FERRIS; WILLIAMS; SHEN, 2007; TANG *et al.*, 2008; RASMUSSEN *et al.*, 2009). Porém, esse é o primeiro estudo que avalia essa resposta em indivíduos pós-AVC na fase crônica. De acordo com Knaepen *et al.* (2010), em indivíduos com doença crônica ou com alguma incapacidade, o exercício agudo de intensidade leve à moderada já é capaz de promover o aumento de BDNF.

Segundo Griffin *et al.* (2011), o exercício aeróbico agudo e crônico podem melhorar a função cognitiva por meio do aumento da concentração sérica de BDNF. Além disso, o exercício pode diminuir o risco de demência ou melhorar o déficit cognitivo já presente em indivíduos com doenças neurodegenerativas. Segundo Knaepen *et al.* (2010), o exercício agudo promove um aumento transitório de BDNF periférico tanto em indivíduos saudáveis, quanto em pessoas com alguma doença crônica. Esse aumento também foi visto no estudo de Tang *et al.* (2008), em indivíduos saudáveis, com idade entre 19 e 30 anos após realizar 15 minutos de *step*.

Já para o exercício aeróbico e o treinamento funcional em intensidade leve, não foi observado aumento de BDNF após sua execução e esse resultado corrobora os estudos de Ferris, Williams e Shen (2007), Winter *et al.* (2007) e Knaepen *et al.* (2010), que mencionaram que o aumento na concentração de BDNF é dependente da intensidade do exercício, ou seja, exercícios mais intensos tendem a aumentar a concentração dessa neurotrofina.

Além da intensidade do exercício, há outros fatores que podem influenciar a concentração de BDNF, por exemplo, idade, sexo, peso corporal e nutrição (LOMMATZSCH *et al.*, 2005; KNAEPEN *et al.*, 2010). A concentração periférica de BDNF pode estar diminuída em indivíduos com depressão (KAREGE *et al.*, 2002; DUMAN; MONTEGGIA, 2006) e em obesos (MONTELEONE *et al.*, 2004). Outro fator que interfere é o polimorfismo de BDNF Val⁶⁶Met, o qual está associado com a liberação diminuída de BDNF dependente de atividade (EGAN *et al.*, 2003) e pior recuperação funcional após o AVC (SIIRONEN *et al.*, 2007; CRAMER; PROCACCIO, 2012). Em relação ao sexo nossa amostra foi homogênea (cinco homens e cinco mulheres), desses indivíduos apenas três indivíduos tinham diagnóstico de depressão e dois eram obesos. Não houve diferença nos níveis basais de BDNF considerando o sexo, a presença de depressão e a obesidade (dados não apresentados).

Nosso estudo apresenta limitações por se tratar de um delineamento quasi-experimental, sem grupo controle e pelo fato de a FCT ter sido calculada a partir da FC obtida em repouso e não por meio de um teste ergométrico. No entanto, é um estudo importante por se tratar do primeiro estudo que avalia o efeito do exercício aeróbico agudo comparando a intensidade leve e moderada, assim como o treinamento funcional em intensidade leve, nas concentrações séricas de BDNF.

7 CONCLUSÃO

A taxa de recrutamento desse estudo foi baixa (14,6%) e os principais obstáculos encontrados para os indivíduos elegíveis não participarem do estudo foram trabalhar e morar longe do local da intervenção. Além disso, a taxa de adesão dos participantes que aderiram ao protocolo proposto foi de 45,5%, e algumas estratégias podem ser utilizadas em estudos futuros para aumentar a adesão dos participantes, por exemplo, realizar a coleta na casa do indivíduo e financiar o transporte.

Os resultados deste estudo indicam que 30 minutos de exercício aeróbico (caminhada no solo) agudo em intensidade moderada promoveu um aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de BDNF em indivíduos pós-AVC na fase crônica. Contudo, 30 minutos de exercício aeróbico (caminhada no solo) agudo em intensidade leve ou treinamento funcional na mesma intensidade não foram capazes de promover um aumento estatisticamente significativo na concentração sérica de BDNF em indivíduos pós-AVC na fase crônica.

Estudos futuros em pacientes pós-AVC são importantes para investigar o impacto do exercício aeróbico na recuperação do indivíduo nas fases aguda, subaguda e crônica, além de definir os parâmetros mais adequados para promover tanto ganhos na capacidade funcional quanto aumento na concentração de fatores neurotróficos, os quais podem contribuir com a recuperação do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADACHI, Naoki et al. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases. **World J Biol Chem**, v. 5, n. 4, p. 409-428, 2014.
- ALMEIDA, Osvaldo P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 56, n. 3B, p. 605-12, 1998.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111, 2002.
- BARDE, Yves-Alain; EDGAR, David; THOENEN, Hans. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO journal**, v. 1, n. 5, p. 549, 1982.
- BARDE, Yves-Alain. The nerve growth factor family. **Progress in growth factor research**, v. 2, n. 4, p. 237-248, 1990.
- BÉJOT, Yannick et al. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats. **Neurochemistry international**, v. 58, n. 1, p. 102-111, 2011.
- BELLINI, Álvaro José et al. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, n. 4, 1997.
- BERTOLUCCI, Paulo HF et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.
- BILLINGER, Sandra A. et al. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 45, n. 8, p. 2532-2553, 2014.
- BLANTON, Sarah et al. Lessons learned in participant recruitment and retention: the EXCITE trial. **Physical Therapy**, v. 86, n. 11, p. 1520-1533, 2006.
- BORG, Gunnar A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med sci sports exerc**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.
- BRUCKI, Sonia MD et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.
- CARLUCCHI, Edilaine Monique de Souza et al. Obesidade e sedentarismo: fatores de risco para doença cardiovascular. **Comun. ciênc. saúde**, v. 24, n. 4, p. 375-384, 2013.

CASPERSEN, Carl J.; POWELL, Kenneth E.; CHRISTENSON, Gregory M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, v. 100, n. 2, p. 126, 1985.

CASTELLANO, Vanessa; WHITE, Lesley J. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. **Journal of the neurological sciences**, v. 269, n. 1, p. 85-91, 2008.

CHAVES, Márcia LF. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 4, p. 372-82, 2000.

CHAVES, Márcia Lorena Fagundes. Testes de avaliação cognitiva: Mini-exame do estado mental. **Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN-Biênio**, v. 2008, 2006.

CRAMER, S. C.; PROCACCIO, V. Correlation between genetic polymorphisms and stroke recovery: analysis of the GAIN Americas and GAIN International Studies. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 5, p. 718-724, 2012.

CYARTO, Elizabeth V.; BROWN, Wendy J.; MARSHALL, Alison L. Retention, adherence and compliance: important considerations for home-and group-based resistance training programs for older adults. **Journal of science and medicine in sport**, v. 9, n. 5, p. 402-412, 2006.

DA COSTA, Fabrícia Azevêdo; DA SILVA, Diana Lidice Araujo; DA ROCHA, Vera Maria. Estado neurológico e cognição de pacientes pós-acidente vascular cerebral. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1083-1088, 2011.

DE BRITO, Renan Guedes et al. Instrumentos de Avaliação Funcional Específicos Para o Acidente Vascular Cerebral. 2013.

DIRNAGL, Ulrich; IADECOLA, Costantino; MOSKOWITZ, Michael A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. **Trends in neurosciences**, v. 22, n. 9, p. 391-397, 1999.

Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM: **Stroke. Lancet** 2008, **371**:1612-1623.

DOURADO, Victor Zuniga. Equações de referência para o teste de caminhada de seis minutos em indivíduos saudáveis. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6, 2011.

DUMAN, Ronald S.; MONTEGGIA, Lisa M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116-1127, 2006.

EGAN, Michael F. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v. 112, n. 2, p. 257-269, 2003.

EL-TAMAWY, Mohamed S. et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. **NeuroRehabilitation**, v. 34, n. 1, p. 209-213, 2014.

ERICKSON, Kirk I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

FALAVIGNA, Asdrubal et al. Depression Subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale applied preoperatively in spinal surgery. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 5, p. 352-356, 2012.

FERRIS, Lee T.; WILLIAMS, James S.; SHEN, Chwan-Li. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 39, n. 4, p. 728-734, 2007.

FRAZZITTA, Giuseppe et al. Intensive Rehabilitation Increases BDNF Serum Levels in Parkinsonian Patients A Randomized Study. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 28, n. 2, p. 163-168, 2014.

GARRITANO, Célia Regina et al. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 6, p. 519-27, 2012.

GODOY-MATOS, A. F. et al. Diretrizes Brasileiras de Obesidade—Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 2009-2010. **Links**, p. 17-24, 2009.

GOLD, Stefan M. et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. **Journal of neuroimmunology**, v. 138, n. 1, p. 99-105, 2003.

GOLDSTEIN, Larry B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 42, n. 2, p. 517-584, 2011.

GOMES, Raquel Pinheiro et al. Pesquisas científicas com indivíduos pós Acidente Vascular Encefálico: dificuldades no recrutamento, alocação e aderência em dois diferentes protocolos de intervenção fisioterapêutica. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 22, n. 1, p. 34-40, 2015.

GRIFFIN, Eadaoin W. et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. **Physiology & behavior**, v. 104, n. 5, p. 934-941, 2011.

GUSTAFSSON, Gunnar et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. **Psychiatry research**, v. 169, n. 3, p. 244-248, 2009.

HE, Yan-Yan et al. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases. **Molecular neurobiology**, v. 48, n. 3, p. 783-793, 2013.

HOANG, Chi Lan Nguyen et al. Physical factors associated with fatigue after stroke: an exploratory study. **Topics in stroke rehabilitation**, 2014.

IVEY, Frederick M.; HAFER-MACKO, Charlene E.; MACKO, Richard F. Exercise rehabilitation after stroke. **NeuroRx**, v. 3, n. 4, p. 439-450, 2006.

KAREGE, Félicien et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry research**, v. 109, n. 2, p. 143-148, 2002.

KERSCHENSTEINER, Martin et al. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation?. **The Journal of experimental medicine**, v. 189, n. 5, p. 865-870, 1999.

KIRKEVOLD, Marit et al. Fatigue after stroke: manifestations and strategies. **Disability and rehabilitation**, v. 34, n. 8, p. 665-670, 2012.

KNAEPEN, Kristel et al. Neuroplasticity—Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor. **Sports Medicine**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

KOMOLAFE, M. A. et al. Stroke risk factors among participants of a world stroke day awareness program in South-Western Nigeria. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 18, n. 6, p. 807-809, 2015.

KRAYCHETE, Durval Campos; GOZZANI, Judymara Lauzi; KRAYCHETE, Angiolina Campos. Dor neuropática: aspectos neuroquímicos:[revisão]. **Rev. bras. anesthesiol**, v. 58, n. 5, p. 492-505, 2008.

KRISTENSEN, Bo et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. **Stroke**, v. 28, n. 9, p. 1702-1709, 1997.

KRUPP, Lauren B. et al. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Archives of neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121-1123, 1989.

LAKHAN, Shaheen E.; KIRCHGESSNER, Annette; HOFER, Magdalena. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. **Journal of translational medicine**, v. 7, n. 1, p. 1, 2009.

LEAL, Silvânia Matheus de Oliveira et al. Efeitos do treinamento funcional na autonomia funcional, equilíbrio e qualidade de vida de idosas. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 17, n. 3, p. 61-69, 2010.

LESSMANN, Volkmar; GOTTMANN, Kurt; MALCANGIO, Marzia. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in neurobiology**, v. 69, n. 5, p. 341-374, 2003.

LIMA, Lidiane O.; RODRIGUES-DE-PAULA, Fátima. Recruitment rate, feasibility and safety of power training in individuals with Parkinson's disease: a proof-of-concept study. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 17, n. 1, p. 49-56, 2013.

LIMA, L. A. O. Treinamento de potência muscular na doença de Parkinson: um estudo prova de conceito. 2013. 170f. Tese (Doutorando em Ciências da Reabilitação) – Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais. 2013.

LOMMATZSCH, Marek et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 1, p. 115-123, 2005.

LOURENÇO, Roberto A.; VERAS, Renato P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712-9, 2006.

LUSTOSA, Lygia Paccini et al. Efeito de um programa de treinamento funcional no equilíbrio postural de idosas da comunidade. **Fisioterapia e pesquisa**, v. 17, n. 2, p. 153-156, 2010.

MANG, Cameron S. et al. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: Considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor. **Physical therapy**, v. 93, n. 12, p. 1707-1716, 2013.

MATSUMOTO, Tomoya et al. Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. **Nature neuroscience**, v. 11, n. 2, 2008.

MENDES, MARIA FERNANDA; TILBERY, CHARLES PETER; FELIPE, EDUARDO. Fadiga e esclerose múltipla: estudo preliminar de 15 casos através de escalas de auto-avaliação. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 58, n. 2B, p. 467-470, June 2000.

MENDES, Luciana Moura et al. Estado cognitivo dos usuários com AVE na atenção primária à saúde em João Pessoa-PB. **CEP**, v. 58059, p. 900, 2011.

MICHAEL, Kathleen M.; ALLEN, Jerilyn K.; MACKO, Richard F. Reduced ambulatory activity after stroke: the role of balance, gait, and cardiovascular fitness. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 86, n. 8, p. 1552-1556, 2005.

Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral . Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf. Acesso em: 14/07/2016.

MOALEM, Gila et al. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. **Journal of autoimmunity**, v. 15, n. 3, p. 331-345, 2000.

MONTELEONE, Palmiero et al. Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. **Psychosomatic medicine**, v. 66, n. 5, p. 744-748, 2004.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.)**, v. 25, n. 5, p. 262-72, 1998.

MURER, M. G.; YAN, Q.; RAISMAN-VOZARI, R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Progress in neurobiology**, v. 63, n. 1, p. 71-124, 2001.

NEGRÃO, Carlos Eduardo et al. O papel do sedentarismo na obesidade. **Rev. bras. hipertens**, v. 7, n. 2, p. 149-155, 2000.

NETO, José Eluf; LOTUFO, Paulo Andrade; DE LÓLIO, Cecília Amaro. Tratamento da hipertensão e declínio da mortalidade por acidentes vasculares cerebrais. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 332-336, 1990.

NYKJAER, Anders; WILLNOW, Thomas E.; PETERSEN, Claus Munck. p75 NTR—live or let die. **Current opinion in neurobiology**, v. 15, n. 1, p. 49-57, 2005.

O'BRIEN, M.; DODD, Karen Janine; BILNEY, B. A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with Parkinson's disease. **Disability and rehabilitation**, v. 30, n. 18, p. 1350-1357, 2008.

Organização Mundial da Saúde (2006). Manual STEPS de Acidentes Vascular Cerebrais da OMS: enfoque passo a passo para a vigilância de acidentes vascular cerebrais. Genebra, Organização Mundial da Saúde.

Organização Mundial de Saúde 2014. Disponível em: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Acesso em: 04 de Novembro de 2014.

Organização Mundial de Saúde 2015. Disponível em: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Acesso em: 11 de Agosto de 2015.

Organização Mundial de AVC. Campanha Mundial de AVC. Disponível em: http://www.worldstrokecampaign.org/pt_br/sobre-o-campanha-mundial-de-avc/fatos-e-numeros.html. Acesso em: 08 de Julho de 2016.

Organização Mundial de Saúde 2016, Crescimento Global do AVC. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf. Acesso em: 18 de Julho de 2016.

PAN, Weihong et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553-1561, 1998a.

PAN, Weihong; BANKS, William A.; KASTIN, Abba J. Permeability of the blood–brain barrier to neurotrophins. **Brain research**, v. 788, n. 1, p. 87-94, 1998b.

PANG, Marco YC et al. The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. **Clinical Rehabilitation**, v. 20, n. 2, p. 97-111, 2006.

PANG, Marco YC et al. Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. **Cerebrovascular Diseases**, v. 35, n. 1, p. 7-22, 2013.

PARCIAS, Silvia et al. Validação da versão em português do Inventário de Depressão Maior. **J Bras Psiquiatr**, v. 60, n. 3, p. 164-170, 2011.

PARE, Joseph R.; KAHN, Joseph H. Basic neuroanatomy and stroke syndromes. **Emergency medicine clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 601-615, 2012.

PIRES, Sueli Luciano; GAGLIARDI, Rubens José; GORZONI, Milton Luiz. Estudo das frequências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 3-B, p. 844-51, 2004.

PLOEGER, Hilde E. et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exerc Immunol Rev**, v. 15, n. 1, p. 6-41, 2009.

PLOUGHMAN, M. et al. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. **Neuroscience**, v. 136, n. 4, p. 991-1001, 2005.

POHL, Patricia S. et al. Influence of stroke-related impairments on performance in 6-minute walk test. **Journal of rehabilitation research and development**, v. 39, n. 4, p. 439, 2002.

POO, Mu-ming. Neurotrophins as synaptic modulators. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 1, p. 24-32, 2001.

RADANOVIC, Márcia. Características do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 58, n. 1, p. 99-106, 2000.

RAFII, Michael S.; HILLIS, Argye E. Compendium of cerebrovascular diseases. **International Review of Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 395-407, 2006.

RASMUSSEN, Peter et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Experimental physiology**, v. 94, n. 10, p. 1062-1069, 2009.

REZENDE, Fabiane Aparecida Canaan et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. 728-34, 2006.

ROIG, Marc et al. A single bout of exercise improves motor memory. **PLoS One**, v. 7, n. 9, p. e44594, 2012.

ROTHMAN, Sarah M. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1264, n. 1, p. 49-63, 2012.

RONDELLI, Rafaela Rezende et al. Uma atualização e proposta de padronização do teste de caminhada de seis minutos. **Fisioter Mov**, v. 22, n. 2, p. 249-59, 2009.

SAUNDERS, David H.; GREIG, Carolyn A.; MEAD, Gillian E. Physical activity and exercise after stroke: review of multiple meaningful benefits. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 45, n. 12, p. 3742, 2014.

SCIANNI, Aline; TEIXEIRA-SALMELA, Luci F.; ADA, Louise. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 16, n. 1, p. 40-45, 2012.

SCHMALBRUCH, H.; ROSENTHAL, A. Neurotrophin-4/5 postpones the death of injured spinal motoneurons in newborn rats. **Brain research**, v. 700, n. 1, p. 254-260, 1995.

SEBEN, Alessandra Deise et al. Efeito de fatores neurotróficos sobre o reparo de nervo periférico. **Scientia Medica (Porto Alegre)**, v. 21, n. 2, p. 81-89, 2011.

SCHULZ, Karl-Heinz et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. **Journal of the neurological sciences**, v. 225, n. 1, p. 11-18, 2004.

SIIRONEN, Jari et al. The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism predicts poor outcome among survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 38, n. 10, p. 2858-2860, 2007.

SILVA, André Calil et al. OMNI and Borg scales for the prescription of cycle ergometer exercise. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 13, n. 2, p. 117-123, 2011.

SKAPER, Stephen D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. **Neurotrophic Factors: Methods and Protocols**, p. 1-12, 2012.

SMITH, Peter A. BDNF: no gain without pain?. **Neuroscience**, v. 283, p. 107-123, 2014.

SUN, Wenjie et al. The effect of collagen-binding NGF- β on the promotion of sciatic nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model. **Biomaterials**, v. 30, n. 27, p. 4649-4656, 2009.

SUN, Jing et al. Gradually Increased Training Intensity Benefits Rehabilitation Outcome after Stroke by BDNF Upregulation and Stress Suppression. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

TANG, Siu Wa et al. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. **Neuroscience letters**, v. 431, n. 1, p. 62-65, 2008.

TANG, Ada; ENG, Janice J. Physical Fitness Training After Stroke. **Physical therapy**, v. 94, n. 1, p. 9-13, 2014.

TAPIA-ARANCIBIA, Lucia et al. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 25, n. 2, p. 77-107, 2004.

TEIXEIRA, Antonio Lucio et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. **Biomarkers in Medicine**, v. 4, n. 6, p. 871-887, 2010.

TERRONI, Luisa de Marillac Niro et al. DEPRESSÃO PÓS-AVC: FATORES DE RISCO E TERAPÊUTICA ANTIDEPRESSIV ANTIDEPRESSIVA. **Rev Assoc Méd Bras**, v. 49, n. 4, p. 450-9, 2003.

TERRONI, Luisa de Marillac Niro et al. Depressão pós-AVC: aspectos psicológicos, neuropsicológicos, eixo HHA, correlato neuroanatômico e tratamento. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. suppl 3, p. 100-108, 2009.

TYSON, Sarah F. et al. Balance disability after stroke. **Physical therapy**, v. 86, n. 1, p. 30-38, 2006.

VALKO, Philipp O. et al. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. **Sleep**, v. 31, n. 11, p. 1601, 2008.

VAYNMAN, Shoshanna; GOMEZ-PINILLA, Fernando. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 19, n. 4, p. 283-295, 2005.

VEGA, Sandra Rojas et al. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. **Brain research**, v. 1121, n. 1, p. 59-65, 2006.

WALSON, Philip D. Patient recruitment: US perspective. **Pediatrics**, v. 104, n. Supplement 3, p. 619-622, 1999.

WILLIAMS, Jane E.; PERRY, Lin; WATKINS, Caroline (Ed.). **Acute stroke nursing**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.

WINTER, Bernward et al. High impact running improves learning. **Neurobiology of learning and memory**, v. 87, n. 4, p. 597-609, 2007.

YAMAMOTO, Hirotaka; GURNEY, Mark E. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. **The Journal of neuroscience**, v. 10, n. 11, p. 3469-3478, 1990.

YANG, Su-Yin; KONG, Keng He. Level and predictors of participation in patients with stroke undergoing inpatient rehabilitation. **Singapore medical journal**, v. 54, n. 10, p. 564-568, 2013.

ZHOU, Xiangdong et al. Brain-derived neurotrophic factor and trkB signaling in parasympathetic neurons: relevance to regulating $\alpha 7$ -containing nicotinic receptors and synaptic function. **The Journal of neuroscience**, v. 24, n. 18, p. 4340-4350, 2004.

ZIGMOND, A.S; SNAITH,R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67,361 -370.

ZOLADZ, J. A. et al. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. **J Physiol Pharmacol**, v. 59, n. Suppl 7, p. 119-132, 2008.

ZOLADZ, J. A. et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. **J Physiol Pharmacol**, v. 65, p. 441-448, 2014.

APÊNDICE A – FICHA DE RECRUTAMENTO

DADOS DO PACIENTE

ID: _____ Nome: _____ Data: _____
 Nome do acompanhante/cuidador: _____
 Data de nascimento: ___ / ___ / ___ Idade: _____ Sexo: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Estado: _____
 Telefone/Celular: _____
 Renda salarial (em salário mínimo): _____
 Mora com: _____ Estado civil: _____
 Ocupação: _____ Escolaridade (anos): _____

ELEGIBILIDADE

Critério de inclusão:

- 1-AVC isquêmico há mais de 6 meses () sim () não
 2- Idade superior à 18 anos () sim () não
 4-Marcha independente ou com algum dispositivo de auxílio () sim () não
 5-Compreende os comandos verbais () sim () não

Critério de Exclusão:

- 1-Déficit visual/auditivo () não () sim Qual? _____
 2-Déficit ortopédico (por exemplo, artrose) () não () sim
 Qual? _____
 3-Doença neurológica () não () sim Qual? _____
 4-Doença psiquiátrica (exceto depressão) () não () sim Qual? _____
 5-Estado cardíaco instável () não () sim
 6-Tem outras doenças (câncer, doenças reumatológicas e auto-imunes) que afetam níveis de BDNF? () não () sim Qual? _____
 7- Teve infecção ou fez uso de antiinflamatórios ou corticóides no último mês?
 () não () sim Qual? _____
 8- Fez atividade física regular nos últimos 3 meses, 3 vezes por semana durante 30 minutos cada dia? () não () sim Qual? _____
 Quantas vezes por semana? _____

Quer participar do estudo? () sim () não

Se não, motivo: _____

Paciente tem depressão? () não () sim

Faz uso de medicamento antidepressivo? () não () sim

Elegível para o estudo

Grupo AVC sem depressão () não () sim

Grupo AVC com depressão () não () sim

**APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE CARACTERÍSTICAS SÓCIO-
DEMOGRÁFICAS E DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

ID: ____ Nome: _____ Data: _____

Gênero: () Feminino () Masculino

Idade: ____ anos Data de nascimento: ____/____/____

Raça: () Branca () Negro () Outra Escolaridade: _____

Estado Civil: () Solteiro (a) () Casado(a) () Viúvo (a) () Divorciado (a)/Separado (a)

Trabalha? () Sim () Não _____

Renda mensal bruta (em salários) _____

Há quanto tempo você teve AVC? (em meses) _____

Lado da lesão: () D () E Dimídio afetado: () D () E

Uso de dispositivo de auxílio: () Sim () Não

Déficit auditivo e/ou visual? () Sim () Não _____

Tem outra doença associada? () Hipertensão Arterial () Diabetes () Hipercolesterolemia
() Cardiopatia () Obesidade () Outra. Qual? _____

Quais medicamentos você utiliza? (nome, dose, posologia)

Tem outra doença neurológica ou psiquiátrica? () Sim () Não _____

Teve infecção ou fez uso de antiinflamatórios ou corticoides no último mês? () Sim () Não

Faz atividade física: () Sim () Não _____

ANEXO 1 – TERMO APROVADO

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

Projeto: CAAE – 03968712.7.0000.5149

**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 27 de novembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Efeito do treinamento aeróbico nos níveis de mediadores inflamatórios e neurotróficos e na capacidade funcional de indivíduos após acidente vascular encefálico"** 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is written over the printed name.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO 2 – ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito sintomas Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Leve deficiência Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	Deficiência moderadamente grave Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

ANEXO 3 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação

- 1) Dia da Semana (1 ponto) ()
- 2) Dia do Mês (1 ponto) ()
- 3) Mês (1 ponto) ()
- 4) Ano (1 ponto) ()
- 5) Hora aproximada (1 ponto) ()
- 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) ()
- 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ()
- 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) ()
- 9) Cidade (1 ponto) ()
- 10) 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) ()

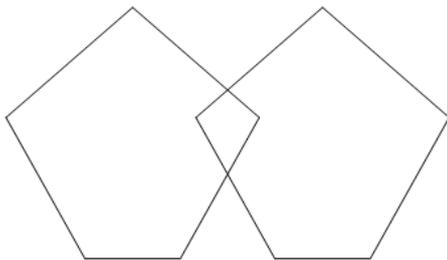
Solettrar a palavra mundo de trás para frente (O-D-N-U-M)

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 4 - ESCALA DE HAMILTON: AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 17 ITENS)

1	<p>HUMOR DEPRIMIDO</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado</p> <p>2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras</p> <p>3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro</p> <p>4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente</p>	2	<p>SENTIMENTOS DE CULPA</p> <p>0. Ausentes</p> <p>1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros</p> <p>2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações</p> <p>3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa</p> <p>4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras</p>
3	<p>SUCÍDIO</p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Sente que a vida não vale a pena</p> <p>2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte</p> <p>3. Idéias ou gestos suicidas</p> <p>4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)</p>	4	<p>INSÔNIA INICIAL</p> <p>0. Sem dificuldade</p> <p>1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora</p> <p>2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites</p>
5	<p>INSÔNIA INTERMEDIÁRIA</p> <p>0. Sem dificuldade</p> <p>1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite</p> <p>2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)</p>	6	<p>INSÔNIA TARDIA</p> <p>0. Sem dificuldade</p> <p>1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir</p> <p>2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama</p>
7	<p>TRABALHOS E ATIVIDADES</p> <p>0. Sem dificuldade</p> <p>1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos</p> <p>2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).</p> <p>3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar)</p> <p>4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio</p>	8	<p>RETARDO</p> <p>0. Pensamento e fala normais</p> <p>1. Leve retardo durante a entrevista</p> <p>2. Retardo óbvio à entrevista</p> <p>3. Estupor completo</p>
9	<p>AGITAÇÃO</p> <p>0. Nenhuma</p> <p>1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc</p> <p>2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios</p>	10	<p>ANSIEDADE PSÍQUICA</p> <p>0. Sem ansiedade</p> <p>1. Tensão e irritabilidade subjetivas</p> <p>2. Preocupação com trivialidades</p> <p>3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala</p> <p>4. Medos expressos sem serem inquiridos</p>

11	<p>ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, freqüência urinária)</p> <p>0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante</p>	12	<p>SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS</p> <p>0. Nenhum 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos</p>
13	<p>SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</p> <p>0. Nenhum 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2</p>	14	<p>SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais)</p> <p>0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos</p>
15	<p>HIPOCONDRIA</p> <p>0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc 4. Idéias delirantes hipocondríacas</p>	16	<p>PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável)</p> <p>A. 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso da doença atual 2. Perda de peso definitiva</p> <p>B. 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana</p>
17	<p>CONSCIÊNCIA DA DOENÇA</p> <p>0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso 2. Nega estar doente</p>		<p>ESCORE TOTAL = _____ PONTOS</p>

ANEXO 5 – ESCALA DE SEVERIDADE DE FADIGA

Leia e circule um número	Discorda ----- >Concorda						
1. Minha motivação é menor quando eu estou fadigado	1	2	3	4	5	6	7
2. Exercícios me deixam fadigado	1	2	3	4	5	6	7
3. Eu estou facilmente fadigado	1	2	3	4	5	6	7
4. A fadiga interfere no meu desempenho	1	2	3	4	5	6	7
5. A fadiga causa problemas freqüentes em mim	1	2	3	4	5	6	7
6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante	1	2	3	4	5	6	7
7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	1	2	3	4	5	6	7
8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho	1	2	3	4	5	6	7
9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha família ou na minha vida social	1	2	3	4	5	6	7