

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

Marcelo Cavalheiro de Campos

**O EXERCÍCIO FÍSICO E SUA RELAÇÃO COM O FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E A PLASTICIDADE SINÁPTICA: uma revisão
bibliográfica**

Porto Alegre
2014

Marcelo Cavalheiro de Campos

**O EXERCÍCIO FÍSICO E SUA RELAÇÃO COM O FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E A PLASTICIDADE SINÁPTICA: uma revisão
bibliográfica**

Monografia apresentada à Escola de Educação
Física da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul como requisito parcial para a obtenção
do grau de Bacharel em Educação Física

Orientadora: Marina Concli Leite

Porto Alegre
2014

Marcelo Cavalheiro de Campos

**O EXERCÍCIO FÍSICO E SUA RELAÇÃO COM O FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E A PLASTICIDADE SINÁPTICA: uma revisão
bibliográfica**

Conceito Final:

Aprovado em de de

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr^a. Regina Guaragna – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientadora – Profa. Dr^a. Marina Concli Leite – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

À memória de minha mãe, Gislaine Maria Cavalheiro de Campos.

Agradecimentos

Aos professores que, com a excelência no ensino, colaboraram de maneira significativa para a minha formação profissional, Prof. Dr. Ronei Silveira Pinto, Prof. Dr. Marco Aurélio Vaz, Prof^a. Dr^a. Maria Regina Guaragna, Prof^a. Dr^a. Adriane Vieira e em especial à minha orientadora, Prof^a Dr^a Marina Concli Leite, pelas oportunidades oferecidas durante os três anos em que tive o prazer de realizar a monitoria acadêmica na disciplina bioquímica básica e principalmente pela disposição e atenção determinantes para a realização deste trabalho.

“Você deve viver inteligentemente, mesmo que por você mesmo, resista em seguir os seus princípios.”

Harrison Stafford

RESUMO

O exercício físico é capaz de produzir inúmeros benefícios, bem conhecidos, ao músculo esquelético, tais como o aumento da força e da capacidade de produção de energia. Sua prática regular pode preservar ou retardar a aparição de várias doenças. Além disso, o exercício físico melhora a função cognitiva e o humor de pessoas fisicamente ativas. Nas últimas duas décadas, desde quando se descobriu que o exercício físico aumenta a expressão de uma proteína chamada fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no cérebro de ratos, um grande número de pesquisas foram destinadas a estabelecer uma conexão entre exercício físico, os níveis dessa neurotrofina e os seus efeitos benéficos no cérebro de animais e humanos. Recentemente foi demonstrado que uma sessão de exercício é capaz de aumentar a concentração de BDNF sérico e plasmático de uma maneira transitória em humanos, além de ocorrer um aumento na expressão de BDNF no músculo esquelético. Nesta revisão será abordado o efeito agudo e crônico de vários tipos de exercício físico sobre a expressão de BDNF no cérebro, no músculo esquelético, bem como sua concentração sanguínea. Ainda será apresentada a ação do BDNF em seu receptor de alta afinidade, TrkB, que pode explicar um dos mecanismos pelo qual o exercício físico age na plasticidade sináptica. Estudos recentes mostraram que há um potencial benefício no aumento da expressão de BDNF e liberação do mesmo pelo cérebro e alguns tecidos periféricos, induzidas pelo exercício físico, resultando em uma melhora no funcionamento cerebral, através de uma melhora na plasticidade sináptica no hipocampo

PALAVRAS CHAVE: Exercício Físico, BDNF, TrkB, Plasticidade Sináptica, Hipocampo

ABSTRACT

Physical exercise is well known to produce uncountable benefits to skeletal muscle, such as, increasing of strength and energy production capacity. Its regular practicing can preserve or retard the appearing of many diseases. Moreover, physical exercise enhances cognitive function and mood of physically active people. In the past two decades, since the upregulation of a protein called brain derived neurotrophic factor (BDNF) by physical exercise was discovered in the rat brain, a huge amount of researches have focused on establishing a link among physical exercise, BDNF levels and its beneficial effects on animal and human brain. Recently it was shown that one single bout of exercise is able to increase the concentration of serum and plasma BDNF in a transitory way, besides an increasing expression of BDNF in the skeletal muscle. This review will bring up the acute and chronic effect of many types of exercise on BDNF expression in the brain and skeletal muscle, as well as its blood concentration. Furthermore it will be presented BDNF action in its high affinity receptor, TrkB, which can explain one of the mechanisms by which physical exercise acts on synaptic plasticity. Recent studies showed a potential benefit of exercise-induced BDNF expression and BDNF release from the brain and some peripheral tissues, resulting on improvement of brain functioning through hippocampal synaptic plasticity.

KEY WORDS: Physical Exercise, BDNF, TrkB, Synaptic Plasticity, Hippocampus

Sumário

1. Introdução.....	8
2. Metodologia.....	10
2.1. Caracterização da Investigação.....	10
2.2. Identificação e Localização das Fontes.....	10
2.3. Compilação e Leitura.....	10
2.4. Análise e Interpretação.....	10
2.5. Redação.....	10
3. Desenvolvimento.....	11
3.1. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).....	11
3.2. Receptores e Vias de Sinalização do BDNF.....	11
3.3. Níveis Periféricos de BDNF.....	12
3.4. BDNF e a Plasticidade no Hipocampo.....	13
3.5. O BDNF no Envelhecimento.....	15
3.6. Polimorfismos no Gene de BDNF e Envelhecimento.....	17
3.7. Os Efeitos do Exercício Físico sobre a Expressão de BDNF no Cérebro de Animais.....	18
3.8. Os Efeitos Exercício Físico sobre os Níveis Periféricos de BDNF em Humanos.....	19
3.9. O Exercício Físico e o Mecanismo de Regulação Positiva de BDNF.....	25
4. Considerações Finais.....	28
5. Referências.....	30

1. Introdução

Na atualidade, a prevalência de sedentarismo é elevada em vários países. Estudos epidemiológicos indicam que grande parcela da população brasileira não atinge as recomendações mínimas quanto à prática de atividade física (HALLAL et al., 2005; MONTEIRO et al., 2003), que se entende como qualquer movimento produzido pela musculatura esquelética que acarrete em um gasto energético maior que o de repouso (CASPERSEN; CHRISTENSON, 1985). O sedentarismo induz uma série de adaptações fisiológicas negativas no corpo humano, como a perda de força e massa muscular e diminuição da capacidade cardiorrespiratória. Com o avanço da idade ocorre a diminuição nos níveis de atividade física com conseqüente prejuízo às capacidades funcionais e cognitivas decorrentes da idade. A população idosa pode apresentar diversas complicações referentes ao efeito deletério da falta de movimento que podem causar a perda da autonomia e da independência desses indivíduos. Dentre essas complicações se destacam a sarcopenia, uma síndrome caracterizada pela perda progressiva de massa e força no músculo esquelético (HEPPLE, 2003) que, na maioria dos casos, impossibilita o indivíduo de executar as atividades da vida diária. Além disso, é observado um declínio da memória e função cognitiva geral, decorrentes do aparecimento de doenças neurodegenerativas, que podem causar a dependência funcional desses indivíduos (HOF; MORRISON, 2004).

As adaptações fisiológicas decorrentes da prática de exercício físico geram um aumento na expressão de diversos genes, dependentes do tipo de estímulo metabólico, que estão ligados a uma melhora na funcionalidade do corpo humano de uma maneira geral. O exercício físico se caracteriza por ser uma forma de atividade física planejada e repetitiva que visa desenvolver adaptações fisiológicas de forma mais consistente (CASPERSEN; CHRISTENSON, 1985). Estudos em humanos mostram claramente a diferença nas adaptações decorrentes de diversos tipos de treinamento, tais como o de força ou resistido, o anaeróbio e o aeróbio. O treinamento de força tem como principal objetivo o aumento da força ou potência e da hipertrofia no músculo esquelético, através de adaptações neurais e morfológicas, em decorrência do trabalho de resistência sobre uma carga externa, com um predomínio da rota metabólica anaeróbia alática, também conhecida como ATP-fosfocreatina (FOLLAND; WILLIAMS, 2007). O treinamento anaeróbio visa aumentar a resistência do organismo ao acúmulo de lactato, que é o produto final da glicólise anaeróbia, via metabólica predominante nesse tipo de exercício (MESSONNIER et al., 2006). O treinamento aeróbio é caracterizado por aumentar a capacidade de produção de energia através da biogênese

mitocondrial no músculo esquelético, processo no qual ocorre aumento no número mitocôndrias, que são organelas celulares responsáveis pela produção de energia na presença de oxigênio, ou seja, este treinamento aumenta a capacidade de captar, transportar e utilizar o oxigênio como forma de energia (BAAR et al., 1879). Isso mostra a especificidade das adaptações ocorridas em resposta a cada tipo de treinamento e a relevância dessa distinção na avaliação dos efeitos do exercício nos estudos científicos.

São inúmeros os benefícios do exercício ou treinamento físicos para a saúde humana. Alguns deles são bem documentados na literatura científica, tais como a prevenção de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, a diminuição da pressão arterial, o aumento nos níveis de lipoproteína de alta densidade, além do aumento de massa muscular esquelética e diminuição da gordura corporal (BOUTCHER, 2011; COLBERG et al., 2010; HAGBERG; PARK; BROWN, 2000; PEDERSEN; SALTIN, 2006). Mais recentemente, um crescente número de estudos têm relacionado o exercício físico com um melhor funcionamento do cérebro. Muitas evidências convergem para o conceito de que o exercício traz benefícios para a memória e o aprendizado, atrasa o declínio cognitivo relacionado com o envelhecimento e reduz o risco do desenvolvimento da depressão e de doenças neurodegenerativas (COTMAN; BERCHTOLD; CHRISTIE, 2007; DESLANDES et al., 2009). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína da família das neurotrofinas, tem sido especialmente estudada, pois está fortemente relacionada a uma melhora na plasticidade sináptica de uma região do cérebro ligada a memória e ao aprendizado, o hipocampo (VAYNMAN; YING; GO, 2004).

Desde a descoberta de que a expressão gênica de BDNF é aumentada no cérebro de ratos em resposta ao exercício físico voluntário (NEEPER et al., 1996), muitos estudos têm investigado os efeitos de distintos protocolos de exercício e/ou atividade físicos sobre os níveis dessa proteína no cérebro, além de relacionar esses níveis com um aumento na plasticidade sináptica e consequente melhora na função cognitiva. Deste modo, o objetivo deste estudo é conduzir uma revisão, através de artigos científicos com modelos animais e humanos, a fim de caracterizar o BDNF, sua ação e benefícios sobre a função cerebral durante a vida, além de discutir os tipos de exercício e suas respostas na expressão de BDNF no hipocampo de roedores ou nos níveis periféricos desta proteína em humanos.

2. Metodologia

2.1. Caracterização da Investigação

Este trabalho se caracteriza como uma revisão bibliográfica. Visa discorrer sobre os efeitos do exercício físico sobre os níveis de BDNF em humanos e animais, bem como sobre os benefícios dessa proteína para o cérebro e os mecanismos envolvidos em sua ação.

2.2. Identificação e Localização das Fontes

Foi realizada uma busca pelos artigos científicos mais relevantes e/ou atuais na base de dados PubMed. Foram selecionados artigos em língua inglesa por meio das palavras-chave: “Physical Exercise”, “Physical Activity”, “BDNF”, “BDNF and Aging” “Exercise and BDNF” e “Exercise and Brain”.

2.3. Compilação e Leitura

Os artigos científicos foram selecionados de acordo com sua relevância e agrupados pelo tema abordado. Estudos em animais separadamente de estudos em humanos, estudos em humanos saudáveis separadamente de estudos em humanos doentes, e assim por diante. Após uma pré-leitura dos artigos selecionados, aqueles que não trouxessem informações pertinentes foram excluídos. Com a bibliografia escolhida em mãos, foi feita uma leitura reflexiva, crítica, interpretativa e explicativa das informações contidas nos artigos.

2.4. Análise e Interpretação

Foi feita uma análise crítica do valor do material científico obtido, decomposição dos elementos essenciais e interpretação de todo o conteúdo estudado para destacar as considerações mais importantes sobre o tema.

2.5. Redação

Etapa na qual foi redigido o trabalho, seguindo as normas da ABNT, exigidas pela Escola de Educação Física do Rio Grande do Sul para trabalhos de conclusão de curso.

3. Desenvolvimento

3.1. O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

O BDNF é uma proteína endógena da família das neurotrofinas, fatores de crescimento do sistema nervoso, que incluem ainda o fator de crescimento nervoso, a neurotrofina 3, neurotrofina 4/5 e a neurotrofina 6 (POO, 2001). Ele foi descoberto em 1982 por Yves Barde e Hans Thoenen, através de sua purificação no cérebro de um porco (BARDE; EDGAR; THOENEN, 1982).

O BDNF é o fator de crescimento mais amplamente distribuído no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo encontrado em grandes concentrações em regiões como o hipocampo, hipotálamo, córtex e cerebelo de humanos (MURER; YAN; RAISMAN-VOZARI, 2001). O BDNF tem um papel essencial na regulação da plasticidade neuronal, mais especificamente na sobrevivência, diferenciação e crescimento de neuritos (HUANG; REICHARDT, 2001). Além disso, está envolvido em outras funções do cérebro ligadas à memória e ao aprendizado (TYLER et al., 2002).

3.2. Receptores e Vias de Sinalização do BDNF

Bem como outras neurotrofinas, o BDNF é inicialmente sintetizado na forma de um precursor chamado pro-BDNF, que posteriormente será clivado pela ação da enzima plasmina, dando origem ao BDNF maduro (mBDNF) (YANG et al., 2009).

Pro-BDNF e mBDNF influenciam a função neuronal se ligando a receptores separados e ativando distintas vias de sinalização. O mBDNF se liga com alta afinidade ao receptor tirosina cinase B (TrkB), enquanto o pro-BDNF se liga ao receptor pan-neurotrofina 75 (p75). Isso faz com que essas diferentes formas exerçam ações antagônicas, tanto na morfologia quanto na fisiologia neuronais. O crescimento de dendritos, a sobrevivência celular e a potenciação de longa duração (LTP) são promovidos pelo mBDNF, enquanto pro-BDNF induz a retração dos dendritos, a depressão de longa duração (LTD) e apoptose (ARÉVALO; WU, 2006; POO, 2001; REICHARDT, 2006).

Na figura 1 estão ilustradas as distintas vias de sinalização ativadas por BDNF/TrkB e BDNF/p75. A ligação de alta afinidade entre BDNF e Trkb ativa, principalmente, três vias de sinalização: fosfolipase C γ (PLC γ), fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) e cinase regulada por sinal extracelular (ERK). Separadamente, essas vias de sinalização ativam cascatas de reações distintas, mas que resultam na fosforilação e ativação do fator de transcrição proteína ligante

ao elemento responsivo de AMP cíclico (CREB), que media a transcrição de genes essenciais para a sobrevivência e diferenciação de neurônios. O BDNF se liga ao receptor p75 com baixa afinidade e leva à apoptose ou sobrevivência celular, através da cascata de reações ativada por c-Jun N-terminal cinase (JNK) ou pelo fator nuclear kappa B (NF-Kb), respectivamente (CUNHA; BRAMBILLA; THOMAS, 2010).

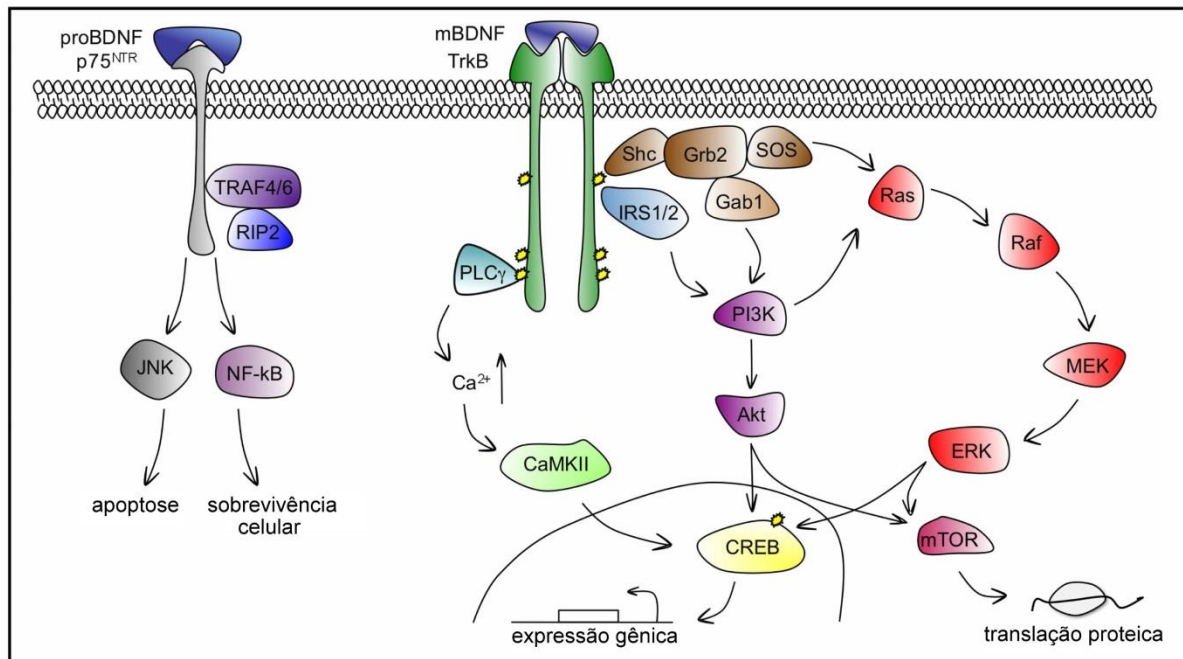


Figura 1: Receptores de BDNF e suas vias de sinalização. Adaptado de (CUNHA; BRAMBILLA; THOMAS, 2010).

3.3. Níveis Periféricos de BDNF

Foi demonstrado que o BDNF pode ser encontrado tanto no soro, quanto no plasma sanguíneos, sendo a sua concentração sérica maior do que a plasmática (TRAJKOVSKA et al., 2007). Parte do BDNF circulante no sangue é produzido por tecidos periféricos não neuronais, como células vasculares endoteliais, células T, células B e monócitos e a maior parte dessa concentração de BDNF circulante é estocado nas plaquetas (KERSCHENSTEINER et al., 1999). O BDNF estocado em plaquetas contribui de maneira importante para a concentração de BDNF sérico. Foi sugerido que as plaquetas participam da regulação da homeostase, estocando BDNF para liberar em situações onde há um aumento da demanda pelo SNC (FUJIMURA et al., 2002).

Alguns estudos mostram que ocorre um aumento na expressão de RNA mensageiro de BDNF no músculo esquelético de ratos em resposta à contração (GÓMEZ-PINILLA et al., 2001). Da mesma forma, foi visto em humanos a produção de BDNF pelo músculo

esquelético, porém esta produção ocorre somente em resposta a contração, sem qualquer liberação para a circulação. O mesmo estudo ainda constatou que ocorre um aumento na oxidação de gorduras sinalizada pelo aumento na concentração local de BDNF (PEDERSEN et al., 2009).

O BDNF pode atravessar a barreira hematoencefálica em ambas as direções, tanto do cérebro para a periferia, quanto da periferia para o cérebro, através de um sistema de transporte de alta capacidade. Sendo assim, pode-se relacionar a concentração de BDNF sérico com os níveis de BDNF no cérebro (PAN et al., 1998).

Os níveis plasmáticos de BDNF podem ser usados como marcadores biológicos de prejuízos à memória e função cognitiva geral (KOMULAINEN et al., 2008). Mais ainda, baixos níveis sanguíneos de BDNF também se associam a um grande número de doenças neurodegenerativas (PEDERSEN; SALTIN, 2006). Indivíduos com doença de Alzheimer possuem baixos níveis séricos de BDNF (LASKE et al., 2006). Da mesma forma, pacientes com doença de Huntington, doença de Parkinson e depressão também apresentam níveis séricos de BDNF mais baixos que sujeitos saudáveis (KAREGE et al., 2002; ZUCCATO; CATTANEO, 2009). Doenças de origem metabólica, como a diabetes tipo 2 também apresentam baixos níveis plasmáticos de BDNF como característica, sugerindo que ocorre uma regulação da resistência a insulina por mecanismos mediados por esta proteína (PEDERSEN et al., 2009).

3.4. BDNF e a Plasticidade no Hipocampo

A plasticidade neuronal ou plasticidade sináptica foi definida por Thoenen (1995) como a capacidade dos neurônios de melhorar ou deprimir a eficácia sináptica através de mudanças bioquímicas ou morfológicas que se desenvolvem de maneira dinâmica (THOENEN, 1995). Dois modelos de plasticidade sináptica, particularmente, têm sido estudados: a potenciação de longa duração (LTP) e a depressão de longa duração (LTD). A LTP é rapidamente induzida e persistente, o que está diretamente ligado com grande capacidade, rápida aquisição e estabilidade da memória. Antagonicamente, a LTD é induzida por baixa frequência estimulatória. Ambas estão envolvidas em processos de fosforilação pós-sináptico e tráfego de receptores de glutamato (MALENKA, 2003).

Outro processo plástico, pelo qual o cérebro pode otimizar sua performance é a neurogênese, que ocorre essencialmente no bulbo olfatório e em uma área do hipocampo

chamada giro denteado. Há uma interessante correlação entre fatores ou situações fisiológicas, que alteram a expressão de BDNF e modificam a neurogênese em ratos adultos. Viver em um ambiente sem estresse, tarefas de aprendizado e exercício físico voluntário são capazes de aumentar a concentração de BDNF e TrkB no hipocampo, bem como a neurogênese em ratos adultos (DING; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2011; MIZUNO et al., 2003; NEEPER et al., 1996).

O BDNF está envolvido no processo de tradução da atividade do sinal em mudanças na plasticidade sináptica, ou seja, o processo no qual mudanças funcionais se transformam em mudanças estruturais. As espinhas dendríticas, minúsculas estruturas que formam sinapses com outros neurônios, são o local onde ocorrem essas mudanças estruturais, influenciando a atividade e a função neuronais. Foi demonstrado que o BDNF é necessário e suficiente para induzir mudanças estruturais de longa duração nessas estruturas. Além disso, o aumento das espinhas dendríticas pode ser bloqueado quando a síntese de BDNF é inibida (TANAKA et al., 2008). Deste modo, parece que o BDNF se faz necessário para algumas formas de aprendizado mediadas no hipocampo, provavelmente através de mudanças estruturais. Estudos anteriores já demonstravam que a indução de LTP no hipocampo de ratos aumenta os níveis de RNA mensageiro de BDNF de maneira rápida e seletiva (PATTERSON et al., 1992). Mais ainda, camundongos sem o gene de BDNF têm a LTP comprometida (KORTE et al., 1995).

A expressão de BDNF é positivamente regulada por glutamato, um aminoácido cujo receptor, N-Metil-D-Aspartato (NMDA) induz a LTP e causa uma rápida polimerização de actina na espinha dendrítica no hipocampo, quando estimulado (AICARDI et al., 2004). Um estudo recente, mostrou que bloquear a ação de BDNF resulta em uma significativa redução na densidade da espinha dendrítica, associada ao aumento do seu tamanho e diminuição no comprimento da cabeça. Essas mudanças estão associadas com a diminuição nos níveis de actina dentro das cabeças da espinha (KELLNER et al., 2014). Mais ainda, nos neurônios do hipocampo o AMP cíclico modula positivamente a fosforilação de TrkB induzida por BDNF e a formação de espinhas dendríticas, regulando a sinalização e o tráfego de TrkB (JI et al., 2005). Essas evidências mostram que o BDNF tem um papel importante na plasticidade de regiões do SNC, em especial o hipocampo. Essa propriedade depende de mudanças funcionais e morfológicas, como a fosforilação de proteínas e a reorganização do citoesqueleto de espinhas dendríticas.

A figura 2 ilustra a ligação do glutamato ao seu receptor NMDA pós-sináptico na membrana da espinha dendrítica, que juntamente com a indução de sinais elétricos pós sináptico, geram atividade pré e pós sináptica e a consequente liberação de grande quantidades de BDNF pelo neurônio pós-sináptico, ativando os receptores TrkB na espinha. Com isso, se inicia a síntese proteica local necessária para as mudanças estruturais na espinha, possivelmente relacionadas com a indução de LTP no hipocampo (KORTE, 2008).

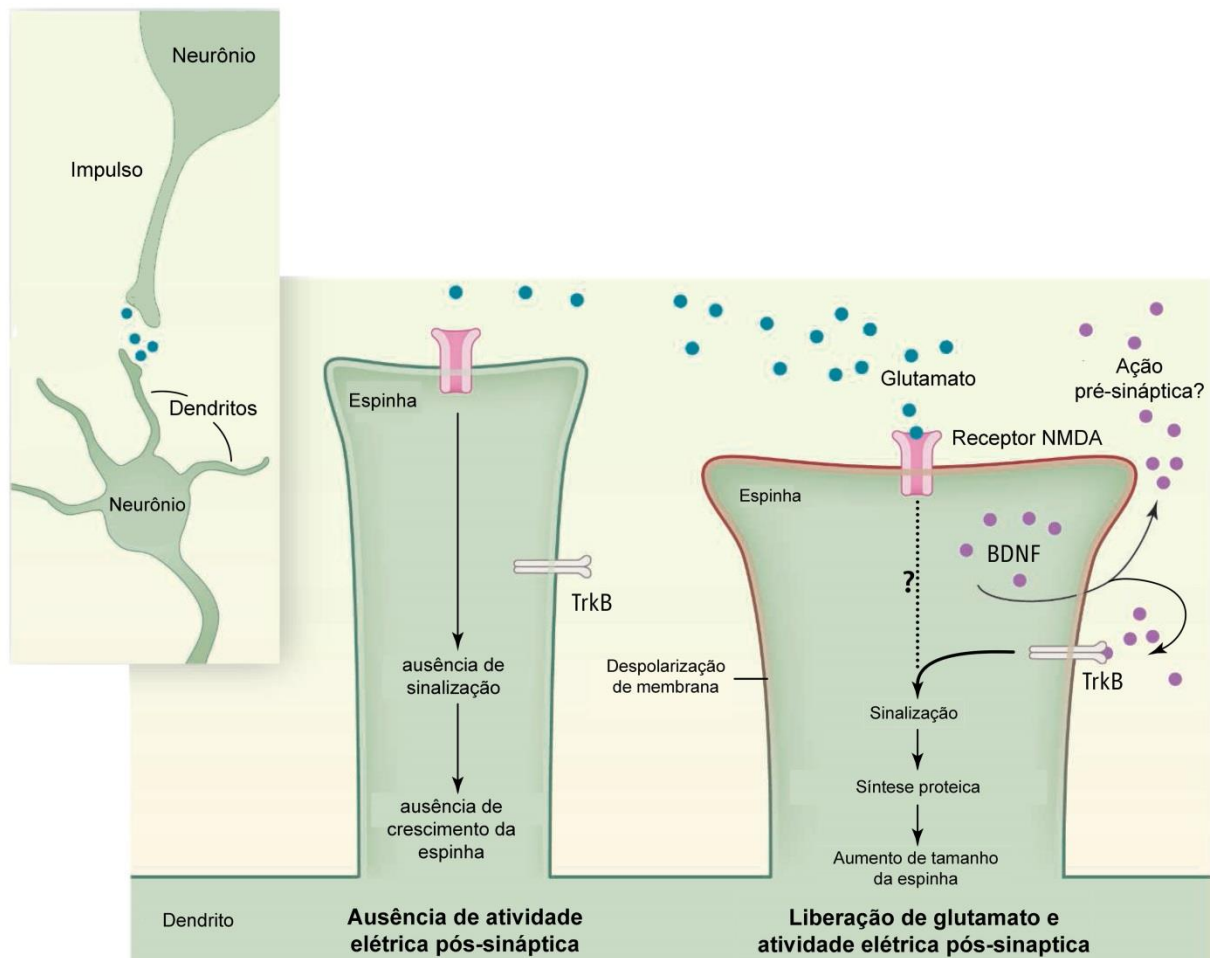


Figura 2: A ligação de glutamato ao seu receptor NMDA e as mudanças estruturais na espinha dendrítica induzidas por BDNF e TrkB. Adaptada de (KORTE, 2008).

3.5. O BDNF no Envelhecimento

Durante o processo de envelhecimento ocorre uma diminuição da função cerebral relacionada com a diminuição na plasticidade (BURKE; BARNES, 2006). Apesar de não ocorrerem mudanças morfológicas significativas no hipocampo de ratos, foi observado um prejuízo na LTP (REX et al., 2005). A LTP e o aprendizado espacial, induzidos por BDNF, estão diminuídos com o envelhecimento, provavelmente devido a mudanças na função de seus

receptores. Rex et al. mostraram que mudanças plásticas podem ser revertidas pela indução endógena de BDNF por uma ampaquina. A administração de ampaquinas modula positivamente os receptores AMPA, outro tipo de receptor de glutamato, no cérebro e restaura a LTP em ratos de meia idade (REX et al., 2007).

A morte neuronal, apresentada em doenças neurodegenerativas é definitivamente um fator importante no declínio das funções cognitivas. A perda de espinhas dendríticas, sem que haja a morte de células nervosas, provavelmente contribui para um prejuízo na função cerebral nessas doenças, e em menor grau no processo normal de envelhecimento (SCHUMAN; DYNES; STEWARD, 2006). Visto que o RNA mensageiro para BDNF e seu receptor TrkB estão localizados nas espinhas dendríticas e que essas têm sua densidade significativamente reduzida com a idade, parece haver uma relação entre a expressão de RNA mensageiro para BDNF e TrkB e prejuízos nas conexões sinápticas com a idade (HOF; MORRISON, 2004).

Em ratos com 18 meses de idade foi encontrada uma redução na expressão de BDNF associada com uma alterada inervação serotonérgica e noradrenérgica, em particular, com uma perda acelerada de inervação serotonérgica para o hipocampo, que se manifesta como uma diminuição na neurotransmissão basal (LUELLEN et al., 2007).

A perda de sinapses no hipocampo, mais especificamente no giro denteado de ratos por consequência da idade, bem como um declínio na memória espacial foram correlacionados com uma diminuição da expressão de BDNF. Entretanto, Tapia-Arancibia et al. notaram que há uma divergência entre os resultados encontrados, durante o envelhecimento, em ratos de diferentes raças. Ratos Sprague-Dawley e Wistar tendem a manter ou aumentar o conteúdo de BDNF no hipocampo, porém quando isso ocorre é encontrada uma diminuição nos níveis do receptor TrkB, certamente resultando em uma ação mais fraca de BDNF (TAPIA-ARANCIBIA et al., 2008).

Erickson et al. avaliaram os níveis séricos de BDNF e sua relação com o tamanho do hipocampo e a memória em 142 idosos. Foi constatado que os níveis de BDNF sérico diminuem com o avanço da idade e mediam os prejuízos à memória. Além disso, foi visto que o volume do hipocampo também diminui com o envelhecimento e indivíduos com níveis maiores de BDNF apresentaram maiores volumes de hipocampo nesse estudo (ERICKSON et al., 2011). Esses resultados demonstram que o BDNF desempenha um papel essencial nos

prejuízos a memória relacionados com a idade e apresenta uma importante relação entre a atrofia do hipocampo e níveis séricos de BDNF.

Outros estudos também têm relatado mudanças nos níveis centrais e periféricos de moléculas relacionadas à plasticidade. Como exemplo, Lommatsch et al. encontraram níveis plasmáticos de BDNF diminuídos em sujeitos idosos (LOMMATZSCH et al., 2005). Além disso, um estudo com um considerável número de sujeitos idosos confirmou esses dados, mostrando que há uma correlação negativa entre níveis séricos de BDNF e a idade avançada (ZIEGENHORN et al., 2007). Mais ainda, baixos níveis circulantes de BDNF são um marcador independente e fidedigno de risco de mortalidade para essa população (KRABBE et al., 2009).

3.6. Polimorfismos no Gene de BDNF e Envelhecimento

O polimorfismo de um único nucleotídeo no gene de BDNF produz uma substituição do aminoácido valina pela metionina no códon 66. Segundo Egan et al. o alelo metionina prejudica a regulação da secreção e do tráfego intracelular de BDNF e está associado com episódios de memória improdutiva e menores volumes hipocampais (EGAN et al., 2003). Por outro lado, Harris et al. não encontraram qualquer relação do alelo metionina com perdas na função cognitiva de idosos. Além disso, idosos que apresentavam o polimorfismo obtiveram melhores resultados em um teste de raciocínio preditivo de inteligência (HARRIS et al., 2006).

Miyajima et al. avaliaram 722 idosos e puderam concluir que o alelo metionina está associado a perda cognitiva em vários domínios, como inteligência, velocidade de processamento e memória, resultados antagônicos aos apresentados por Harris e al. sobre o raciocínio. Uma possível explicação para essa discrepância é a idade média dos sujeitos avaliados. Neste estudo, os sujeitos tinham uma média de idade 10 anos maior que a média de idade em outros estudos, fato que pode exercer certa influência sobre a incidência de doenças relacionadas a idade, que resultam em uma diminuição na penetração ou da reversão dessa associação entre genes (LINDENBERGER et al., 2008).

Um interessante estudo longitudinal avaliou 54 idosos sem diagnóstico de demência em um período de 10 anos e encontrou mudanças na associação genética entre BDNF e cognição com o avanço da idade. Quando a média de idade dos participantes era de 65 anos, aqueles apresentando o homocigoto valina obtiveram melhores resultados que os carregadores

do alelo metionina em um teste da função cognitiva. No entanto, em um espaço de tempo de 10 anos, quando a média de idade dos participantes era de 75 anos, ocorreu uma reversão nos resultados e carregadores do alelo metionina tiveram melhores atuações que os sujeitos homozigotos valina (ERICKSON et al., 2008). Esses achados sugerem que a associação entre o gene de BDNF e a função cognitiva muda com o avanço da idade nos idosos, pois há uma prevalência de outras mudanças relacionadas com o cérebro, doenças relacionadas com a idade que podem moderar a expressão do gene de BDNF, ou ainda fatores ambientais que influenciam a expressão de BDNF e seu receptor TrkB.

3.7. Os Efeitos do Exercício Físico sobre a Expressão de BDNF no Cérebro de Animais

Os estudos sobre os efeitos do exercício sobre os níveis de BDNF foram iniciados por Neeper et al. cujo trabalho demonstrou uma correlação positiva entre a distância percorrida em uma roda de corrida e a expressão de BDNF no hipocampo de ratos. Os autores concluíram que o exercício poderia aumentar a disponibilidade de BDNF para essas células, regulando positivamente sua expressão no hipocampo e deste modo aumentar a resistência do cérebro à degeneração. Esses achados foram confirmados por vários outros autores que mostraram que diferentes protocolos de exercício físico são capazes de aumentar a expressão de BDNF no cérebro de animais (NEEPER et al., 1995).

Uma interessante observação a respeito da mudança nos níveis de BDNF em ratos, durante o tempo de treinamento e no subsequente destreino foi publicado por Berchtold et al. Como resultado, foi visto que o exercício voluntário diário em uma roda de corrida resultou em um aumento significativo nos níveis de BDNF após 14 dias e continuou aumentando até o final dos 90 dias de treinamento. Porém, o principal achado foi a manutenção desses níveis, acima dos níveis encontrados em ratos sedentários, até sete dias após o término do treinamento diário. Os autores também constataram que o mesmo tipo de exercício executado em dias alternados é capaz de aumentar significativamente os níveis de BDNF no hipocampo de ratos, porém a magnitude desse aumento é menor e os níveis decaem mais rápido quando comparado ao treinamento diário. Isso mostra que o exercício voluntário é capaz de regular positivamente os níveis de BDNF no cérebro, mas o mais benéfico parece ser o treinamento diário executado por alguns meses (BERCHTOLD et al., 2005).

Groves-Chapman et al. não encontraram diferença entre a distância percorrida e a resposta nos níveis de RNA mensageiro de BDNF ao comparar ratos com alta capacidade de correr com ratos com baixa capacidade de correr. Ambas as raças apresentaram um aumento

significativo nos níveis de RNA mensageiro de BDNF após 3 semanas, sem que houvesse diferença entre os grupos ou a magnitude da resposta. Os resultados indicam que a expressão de BDNF aumenta pelo acesso ilimitado à roda de corrida, mas não depende da distância percorrida (GROVES-CHAPMAN et al., 2011).

Visando comparar as respostas na expressão gênica de BDNF entre o exercício forçado e o exercício voluntário, Alomari et al. dividiram ratos em dois grupos distintos e os submeteram a natação forçada ou exercício voluntário em esteira. Ambos os grupos tiveram um aumento nos níveis de BDNF no hipocampo, além de uma melhora no aprendizado espacial. Os autores concluíram que, embora o exercício forçado esteja associado com níveis altos de estresse, esta não foi uma barreira suficiente para que a memória e o aprendizado e a expressão de BDNF aumentassem após o treinamento. Apesar disso, o aumento na expressão de BDNF no hipocampo de ratos expostos ao exercício voluntário foi significativamente maior, comparada a observada em ratos submetidos a níveis altos de estresse, ao executar um exercício forçado (ALOMARI et al., 2013).

O estresse pode causar a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, causando um aumento excessivo nos níveis de glicocorticoides, associados à depressão e regulação negativa da expressão de BDNF no hipocampo. Estudos têm mostrado que o estresse por imobilização causa uma redução na expressão de BDNF no hipocampo de ratos e um aumento nos níveis de corticosterona, hormônio induzido pelo estresse (NOOSHINFAR; AKBARZADEH-BAGHBAN; MEISAMI, 2011). Fang et al. apresentam a primeira evidência, na literatura científica de que o exercício forçado em esteira é capaz de aumentar os níveis de moléculas envolvidas na sinalização de BDNF/TrkB no hipocampo de ratos submetidos ao estresse por imobilização. Visto que a sinalização de BDNF/TrkB está envolvida na promoção da plasticidade sináptica e neuroproteção, que são respostas esperadas pela ação de alguns antidepressivos, o exercício físico se mostra importante para a prevenção e tratamento da depressão (FANG et al., 2013).

3.8. Os Efeitos Exercício Físico sobre os Níveis Periféricos de BDNF em Humanos

Diversos estudos têm comprovado que uma única sessão de exercício físico é capaz de aumentar a concentração de BDNF sérico e plasmático em humanos saudáveis. Ferris et al. avaliaram o efeito agudo do exercício sobre os níveis séricos de BDNF e a relação dependente com a intensidade do exercício, além de avaliarem a resposta na função cognitiva. Foi observado que quanto maior é a intensidade do exercício, maior é o aumento na concentração

sérica de BDNF, além de o exercício em baixa intensidade não ser capaz de produzir mudanças significativas nos níveis séricos de BDNF. Isso demonstra que há uma relação entre a intensidade do exercício e a resposta nos níveis de BDNF séricos após uma sessão de exercício. A pontuação nos testes da função cognitiva melhorou para todas as intensidades de exercício (FERRIS; WILLIAMS; SHEN, 2007). Um recente estudo apresentou resultados similares ao constatar que tanto sujeitos com menor condicionamento cardiorrespiratório, quanto sujeitos com maior condicionamento obtiveram um aumento nos níveis séricos de BDNF, além de melhores resultados em um teste de atenção em resposta ao exercício de intensidade moderada (TSAI et al., 2014).

Na mesma linha, visando obter os efeitos do exercício físico sobre os níveis séricos de BDNF, pesquisadores japoneses submeteram homens e mulheres saudáveis a 15 minutos de exercício moderado em *step*. Foi encontrado em ambos os grupos um aumento significativo na concentração sérica de BDNF dez minutos após o exercício, porém esses valores retornaram aos anteriores ao teste, o que mostra um caráter transitório desse aumento na concentração de BDNF sérico. Não houve diferença significativa entre gêneros. Tanto homens quanto mulheres obtiveram resultados semelhantes no estudo (TANG et al., 2008).

Nofuji e colaboradores encontraram resultados similares ao investigar os efeitos do exercício físico nos níveis séricos e plasmáticos de BDNF entre mulheres fisicamente ativas e mulheres sedentárias, em três distintas intensidades. Foi encontrado um aumento significativo nos níveis de BDNF sérico em resposta a realização do exercício em intensidade alta e moderada em ambos os grupos, enquanto o exercício desempenhado em intensidade baixa não foi capaz de promover mudanças significativas. Os níveis plasmáticos de BDNF não sofreram mudanças significativas em resposta ao exercício. Além disso, o mesmo caráter transitório no aumento da concentração sérica de BDNF foi constatado. Corroborando com os achados de Tanet. al., os autores notaram que durante a recuperação do exercício em intensidade alta ocorre uma diminuição na concentração sérica de BDNF abaixo dos níveis basais em sujeitos fisicamente ativos. Um possível mecanismo para esta diminuição excessiva se deveria a uma maior utilização de BDNF pelos tecidos periféricos, mediada pela regulação positiva do receptor TrkB, como previamente descrito (GÓMEZ-PINILLA et al., 2002). Outra hipótese é a de que o BDNF pode desempenhar uma função reparadora no músculo esquelético e a utilização de BDNF sérico durante o exercício pode auxiliar nesse reparo após o dano causado pelo exercício em alta intensidade. Pessoas fisicamente ativas, possivelmente criam

adaptações no sentido de utilizar o BDNF circulante com o intuito de auxiliar no reparo ao dano muscular (NOFUJI et al., 2012).

Durante a execução de quatro horas de remo foi mostrado que homens adultos aumentam a sua concentração plasmática de BDNF, devido a uma maior liberação de BDNF do cérebro. Ainda foi encontrado que, tanto durante o exercício, como em repouso o cérebro contribui com mais de 70% do BDNF circulante (RASMUSSEN et al., 2009).

Em outro estudo foi encontrado um aumento na concentração de BDNF nas plaquetas, além de um aumento nos níveis séricos e plasmáticos de indivíduos submetidos a um teste do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}). Além disso, houve uma correlação negativa entre os valores de VO_{2max} e os níveis basais de BDNF e em contrapartida uma correlação positiva entre o VO_{2max} e os níveis de BDNF imediatamente após o teste. Isso mostra que sujeitos com um melhor condicionamento cardiorrespiratório apresentam maior concentração de BDNF imediatamente após o exercício e maior capacidade de estoca-lo em plaquetas. Dessa forma, foi sugerido que os níveis basais de BDNF circulante nesses indivíduos é menor, pois os mesmos são mais capazes de estoque nas plaquetas (CHO et al., 2012).

Goda et. al não encontraram mudanças significativas nos níveis séricos de BDNF em resposta ao exercício físico em intensidade moderada. Uma possível hipótese para tal resultado se deve a origem dos sujeitos participantes do estudo. O polimorfismo do gene BDNF (Val66Met) é mais comum em indivíduos japoneses, chegando a ser encontrado em 50% da sua população (GODA et al., 2013). O Val66Met é conhecido por prejudicar o tráfego intracelular e a secreção dependente da atividade neuronal (EGAN et al., 2003).

Em um único estudo foram comparados os efeitos crônico e agudo do exercício físico sobre a concentração sérica de BDNF e função cognitiva. Uma única sessão de exercício foi capaz de induzir o mesmo aumento transitório nos níveis de BDNF sérico relatado anteriormente, além de uma melhora na função cognitiva, porém os níveis basais de BDNF não sofreram mudanças significativas nem em 3 semanas, nem em 5 semanas de treinamento. Os autores creditam o aumento na função cognitiva induzidas pelo exercício aos mecanismos regulados pelo BDNF (GRIFFIN et al., 2011).

Não obstante, um estudo encontrou um aumento nos níveis plasmáticos basais de BDNF em resposta ao treinamento. Após três meses de exercício físico foi notada a

ocorrência de um aumento na liberação de BDNF do cérebro em repouso, comparada aos valores basais iniciais (SEIFERT et al., 2010).

Um estudo longitudinal de seis meses avaliou o resultado de dois protocolos distintos de exercício físico sobre os níveis séricos de BDNF, memória e estrutura cerebral. Foi encontrada uma tendência de aumento na concentração sérica de BDNF com ambos os tipos de exercício, além de uma melhora na função cognitiva e um aumento no volume da massa cinzenta, principalmente no córtex pré-frontal e cingulado (RUSCHEWEYH et al., 2011).

Idosos submetidos a um programa de treinamento aeróbio de um ano são capazes de aumentar o volume de partes do hipocampo. Esse fato está relacionado com o aumento nos níveis de BDNF, que com seu receptor TrkB é considerado um mediador parcial dos efeitos do exercício sobre o aprendizado e a memória nessa área do cérebro. Além disso, foi evidenciado que o aumento no $VO_2\text{max}$ de idosos depois de um ano de treinamento, também está fortemente relacionado com o aumento de volume em partes do hipocampo. Mais ainda, idosos com um melhor condicionamento físico tem maior proteção contra a perda de tecido cerebral (ERICKSON et al., 2011b).

Estudos que avaliaram as respostas na concentração de BDNF circulante, após o exercício de força, divergem nos resultados encontrados. Correia et al. não encontraram aumento significativo na concentração plasmática de BDNF após o treinamento concêntrico isocinético de extensores e flexores de joelho e cotovelo (CORREIA et al., 2010). Por outro lado, Coelho et al. encontraram um aumento significativo na concentração plasmática de BDNF após 10 semanas de treinamento isocinético dos flexores e extensores do joelho (COELHO et al., 2012).

Goekint et al. não encontraram qualquer diferença entre os níveis séricos de BDNF após dez semanas de treinamento de força progressivo para distintos grupos musculares. O mesmo resultado foi encontrado ao avaliar a concentração sérica de BDNF após uma única sessão. Testes da função cognitiva também não apontaram qualquer melhora após 10 semanas (GOEKINT et al., 2010). Diferentemente, um estudo conduzido por Yarrow et al. mostrou um aumento transitório nos níveis basais de BDNF sérico após 5 semanas de treinamento de força progressivo, bem como um aumento, também transitório, após uma única sessão (YARROW et al., 2010).

A fim de apresentar as principais diferenças metodológicas e sua relação com os resultados encontrados em cada estudo, foi construído o quadro abaixo, que agrupa os tipos de exercício físico ou atividade utilizados, de acordo com a rota metabólica predominante, além de subdividir por intensidade, somente os estudos com protocolos de exercício aeróbio (Quadro 1).

De acordo com os dados apresentado no quadro 1, pode-se notar que ocorre um aumento transitório na concentração sanguínea de BDNF dependente da intensidade e tipo de exercício. O exercício aeróbio executado em moderada a alta intensidade e o exercício predominantemente anaeróbio láctico, representado nos estudos por testes de VO_2max , parecem reproduzir uma maior resposta nos níveis de BDNF.

O exercício aeróbio de baixa intensidade parece não ser eficaz para aumentar os níveis de BDNF circulantes após uma única sessão, como mostrado nos estudos de Ferris et al e Nofuji et al. Por outro lado, estudos de Ruscheweyh et al. e Erickson et al. que avaliaram os efeitos do treinamento aeróbio de baixa intensidade durante cinco e doze meses, respectivamente, encontraram um aumento nos níveis periféricos de BDNF, não somente transitório, mas uma concentração basal maior de BDNF quando comparado aos valores pré-exercício.

Estudos que utilizaram o exercício ou treinamento de força obtiveram resultados controversos, não sendo possível afirmar que tal estímulo possa aumentar a concentração de BDNF no sangue. Correia et al. foram os únicos a avaliar o efeito de uma única sessão de exercício de força sobre os níveis de BDNF. O restante dos estudos apresentou o efeito de um treinamento de cinco a dez semanas.

Quadro 1 – Comparativo entre a rota metabólica predominante e/ou intensidade e a resposta nos níveis circulantes de BDNF e função cognitiva de humanos saudáveis

Rota metabólica	Tipos de exercício	Intensidade	Autores	Níveis de BDNF (Efeito Agudo)	Níveis de BDNF (Efeito Crônico)	Função Cognitiva
ATP-CP / Anaeróbio alático	Força isocinética concêntrica/Força isocinética excêntrica/ Força Tradicional	40% - 120% 1RM	Correia et al., 2010	SAS	NA	NA
			Goekint et al., 2010	SAS	SAS	SAS
			Coelho et al., 2012	NA	↑Plasma	NA
			Yarrow et al., 2010	↑Soro	SAS	NA
Anaeróbio láctico	Testes de VO ₂ max Esteira/Ciclo ergômetro	Máxima	Ferris et al., 2007	↑Soro	NA	↑
			Griffin et al., 2011	↑Soro	NA	↑
			Nofuji et al., 2012	↑Soro	NA	NA
			Cho et al., 2012	↑Soro, ↑Plasma, ↑Plaquetas	NA	NA
Aeróbio	Esteira/Ciclo ergômetro/Remo ergômetro/Step	Alta/Moderada 60% - 80% VO ₂ max	Tsai et al., 2014	↑Soro	NA	↑
			Seifert et al., 2010	NA	↑Plasma	NA
			Nofuji et al., 2012	↑Soro	NA	NA
			Griffin et al., 2011	↑Soro	SAS	↑
			Ferris et al., 2007	↑Soro	NA	↑
			Rasmussen et al., 2009	↑Plasma	NA	NA
			Tang et al., 2007	↑Soro	NA	NA
		Goda et al., 2013	SAS	NA	NA	
		Baixa Intensidade 40% - 50% VO ₂ max	Ruscheweyh et al., 2011	NA	↑Soro	↑
			Ferris et al., 2007	SAS	NA	↑
			Nofuji et al., 2012	SAS	NA	NA
			Erickson et al., 2011	NA	↑Soro	NA

Legenda: ↑ - Aumento/Melhora, NA – Não avaliado, SAS – Sem alteração significativa

3.9. O Exercício Físico e o Mecanismo de Regulação Positiva de BDNF

A plasticidade sináptica é a propriedade que permite a um neurônio engajar sua atividade em mudanças funcionais e estruturais durante uma sinapse. Os mecanismos pelos quais o exercício físico age na modulação de BDNF, proporcionando melhorias na função cognitiva, bem como na memória e aprendizado, ainda não são bem definidos em humanos. Estudos em animais permitem que haja a medição e manipulação de vias moleculares, além do estabelecimento de conexões entre os prejuízos na função cerebral e o BDNF, apresentando algumas evidências mais fortes, que pela impossibilidade do uso de técnicas invasivas, não são possíveis de se obter nos estudos em humanos.

O exercício físico tem se mostrado efetivo em estimular a expressão de selecionados sistemas moleculares relacionados com a ação do BDNF na plasticidade sináptica. A sinapsina I é uma proteína de terminal nervoso envolvida na liberação de neurotransmissores, alongamento axonal e manutenção de contato sináptico. Sua síntese e fosforilação são influenciadas pelo BDNF (WANG; LU, 1995). A proteína associada ao crescimento (GAP-43) está presente em terminais axonais em crescimento e também está envolvida com a memória e o aprendizado (ROUTTENBERG et al., 2000). Os sistemas de sinalização da proteína cinase B (Akt) (YOSHII; CONSTANTINE-PATON, 2007) e proteína cinase cálcio calmodulina II (CaMKII), (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2007) bem como as demais proteínas citadas, estão envolvidas com a plasticidade sináptica no hipocampo, relacionada com o BDNF, com importantes efeitos sobre a memória e o aprendizado.

O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) é amplamente distribuído no SNC, incluindo o hipocampo e sua ação é fundamental no processamento de BDNF (SALLE; STRICKLAND, 2002). Sua ação enzimática é efetiva em converter o precursor inativo plasminogênio em plasmina, que por sua vez tem o papel de clivar pro-BDNF a mBDNF (PLOW et al., 1994). O t-PA tem se mostrado crucial para a plasticidade sináptica no hipocampo e sua liberação ocorre através dos terminais axonais estimulados pela atividade neuronal (PANG, 2014).

Ding et al. avaliaram os efeitos de um inibidor da atividade hipocampal de t-PA no processamento de BDNF em ratos expostos ao exercício voluntário. Os resultados indicam que a ativação de t-PA parece um importante passo para a regulação de BDNF durante o exercício. O exercício físico elevou a atividade enzimática de t-PA em proporção com a distância percorrida pelos animais e foi capaz de modular de maneira homeostática os níveis

de pro-BDNF e mBDNF. Além disso, o bloqueio de t-PA neutralizou os efeitos do exercício em sistemas ativados em cascata pela ação do BDNF na plasticidade sináptica, como sinapsina I e CaMKII. Esses resultados parecem representar um mecanismo pelo qual o exercício pode afetar a plasticidade sináptica, agindo juntamente com o t-PA (DING; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2011).

Deste modo, parece que o exercício juntamente com a ação de t-PA auxilia na conversão de um novo pro-BDNF para sua forma madura, resultando em uma maior sinalização via TrkB (Figura 3).

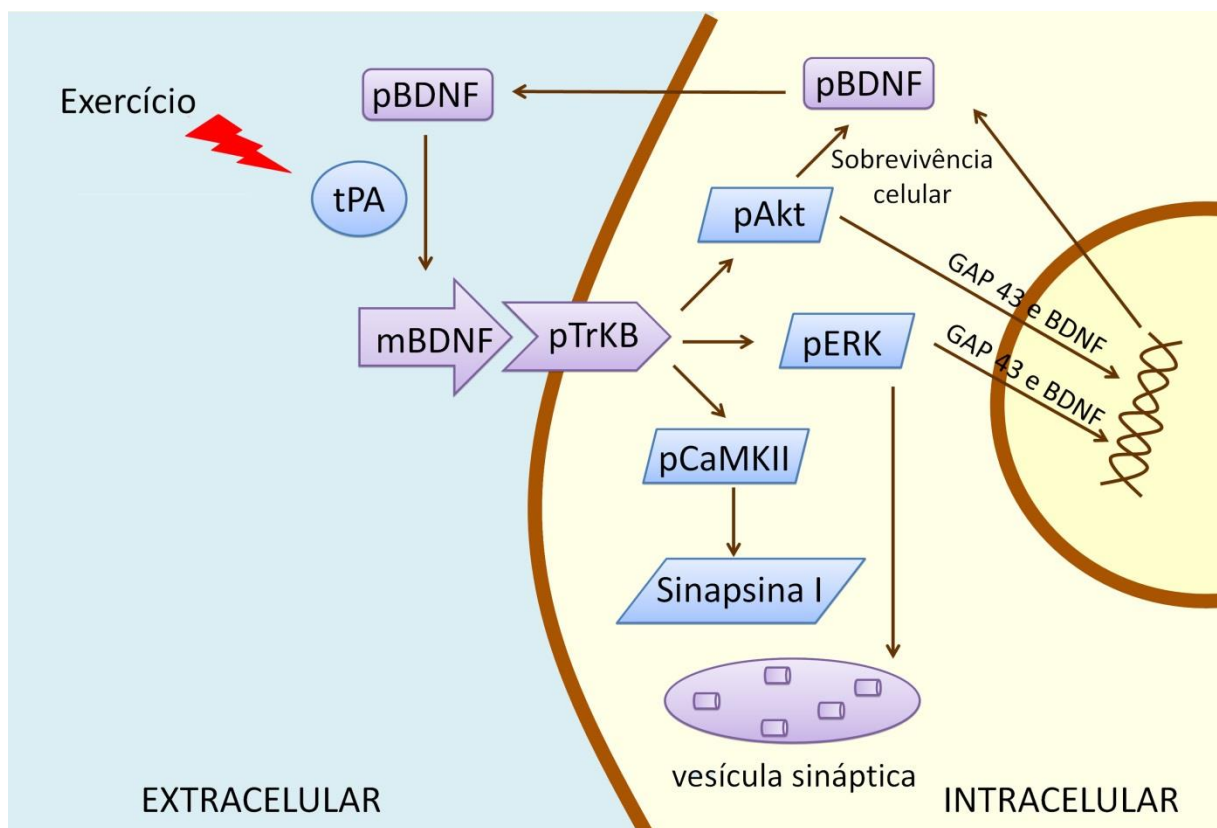


Figura 3: A modulação positiva de t-PA pelo exercício com consequente aumento da conversão de pro-BDNF à mBDNF e maior sinalização via TrkB.

Esse achado corrobora com resultados anteriormente encontrados por Vaynman et al. que, ao submeterem ratos ao exercício voluntário, puderam observar uma melhora no aprendizado espacial associada a um aumento nos níveis de BDNF e seu receptor, TrkB, além dos marcadores de plasticidade sináptica no hipocampo, sinapsina I e proteína ligante ao elemento responsivo de AMP cíclico (CREB), um regulador transcricional com efeito

conservador sobre a memória de longo prazo (VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004).

4. Considerações Finais

A partir da literatura apresentada nesta revisão fica clara a relação que a forma madura de BDNF, em conjunto com seu receptor de alta afinidade TrkB têm com a plasticidade sináptica no cérebro de animais e potencialmente no cérebro de humanos, especialmente no hipocampo. O BDNF participa de forma dependente em processos de mudança estrutural de espinhas dendríticas, estruturas chave na formação das sinapses entre os neurônios. O BDNF é regulado por glutamato, cujos receptores, NMDA e AMPA, induzem a LTP, além de causar o aumento na densidade das espinhas dendríticas. Este é o mecanismo mais bem documentado, pelo qual o BDNF e TrkB agem sobre a plasticidade sináptica.

Ambos os estudos, em modelos animais e humanos, apresentam evidências de que o exercício físico é capaz de regular positivamente a expressão de BDNF e seu receptor TrkB. No entanto, os mecanismos envolvidos nessa regulação são apresentados somente em ratos, pois só nesses modelos existe a possibilidade de medir e manipular as vias moleculares envolvidas pelo acesso direto ao cérebro do animal. Portanto, os processos plásticos ocorridos no cérebro em decorrência de uma regulação positiva de BDNF e TrkB pelo exercício são muito difíceis se não impossíveis de estudar no cérebro humano. Deste modo, os benefícios para a função cognitiva encontrados nos estudos em humanos aqui apresentados avaliam a concentração sanguínea de BDNF e o desempenho em testes para a avaliação da memória e aprendizado e os relacionam com os possíveis mecanismos apresentados em modelos animais. O mais recente mecanismo documentado introduz a hipótese de que o exercício físico juntamente com a ação de t-PA auxilia na conversão de um novo pro-BDNF para a forma madura de BDNF e deste modo, ocorre uma maior sinalização via TrkB.

Foi possível, estabelecer uma relação clara entre os níveis de atividade física e a expressão de BDNF no hipocampo de ratos. Os estudos evidenciam que tanto o exercício voluntário, quanto o exercício forçado são capazes de regular positivamente a expressão de BDNF, entretanto o exercício voluntário parece ser mais eficaz. Os estudos em humanos mostram, claramente, que ocorre um aumento transitório na concentração sanguínea de BDNF após o exercício. No entanto, há uma diferença na resposta fisiológica apresentada por exercícios distintos. Ao avaliar o efeito de diferentes intensidades de exercício, bem como a rota metabólica predominante, pôde-se concluir que tanto o exercício aeróbio de moderada a alta intensidade, quanto testes anaeróbios de VO_{2max} , aumentam a concentração de BDNF sérico e plasmático de maneira transitória após uma sessão de exercício. Além disso, o exercício

aeróbico de baixa intensidade se mostrou efetivo em aumentar os níveis de BDNF somente após um treinamento de 5 meses ou mais.

Durante o processo de envelhecimento ocorrem mudanças na expressão de BDNF e TrkB relacionadas com um déficit na função cerebral, devido a uma diminuição na plasticidade. Os estudos mostram que ocorre uma perda na inervação serotoninérgica e noradrenérgica, além de diminuição da LTP em ratos. Além disso, foi demonstrado que ocorre diminuição nos níveis periféricos de BDNF em humanos. A diminuição da concentração sérica de BDNF está relacionada com a atrofia do hipocampo, causando prejuízo à memória de idosos. Além disso, baixas concentrações sanguíneas de BDNF são um marcador de risco de mortalidade para essa população.

Portanto, com o apoio de um grande número de evidências científicas apresentadas nesse trabalho, é possível afirmar que a prática de exercício físico regular, com a priorização de adaptações no metabolismo aeróbico e anaeróbico láctico, aumenta a síntese de BDNF e como consequência ocorre uma melhora na plasticidade sináptica no hipocampo relacionada com benefícios à memória e ao aprendizado. Visto que em decorrência do envelhecimento é percebido um declínio em diversas funções cerebrais, associadas à diminuição da plasticidade, a população idosa, em especial, deve se engajar na prática de exercícios físicos regulares, com o intuito de prevenir ou retardar os prejuízos cognitivos relacionados com o avanço da idade, bem como o aparecimento de doenças neurodegenerativas.

5. Referências

- AICARDI, G. et al. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. v. 101, n. 44, p. 15788–15792, 2004.
- ALOMARI, M. A et al. Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. **Behavioural brain research**, v. 247, p. 34–9, 15 jun. 2013.
- ARÉVALO, J. C.; WU, S. H. Neurotrophin signaling: many exciting surprises! **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 63, n. 13, p. 1523–37, jul. 2006.
- BAAR, K. et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise : rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. n. 26, p. 1879–1886, 1879.
- BARDE, Y.; EDGAR, D.; THOENEN, H. neurotrophic factor from mammalian brain. v. I, n. 5, p. 549–553, 1982.
- BERCHTOLD, N. C. et al. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. **Neuroscience**, v. 133, n. 3, p. 853–61, jan. 2005.
- BOUTCHER, S. H. High-intensity intermittent exercise and fat loss. **Journal of obesity**, v. 2011, p. 868305, jan. 2011.
- BURKE, S. N.; BARNES, C. A. Neural plasticity in the ageing brain. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 30–40, jan. 2006.
- CASPERSEN, C. J.; CHRISTENSON, G. M. Physical Activity , Exercise , and Physical Fitness : Definitions and Distinctions for Health-Related Research. **Public Health Rep**, v. 31, n. April, p. 100:126, 1985.
- CHO, H.-C. et al. The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO₂max performance in healthy college men. **Neuroscience letters**, v. 519, n. 1, p. 78–83, 21 jun. 2012.
- COELHO, F. M. et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 54, n. 3, p. 415–20, 2012.
- COLBERG, S. R. et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. **Diabetes care**, v. 33, n. 12, p. e147–67, dez. 2010.
- CORREIA, P. R. et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. **Clinics**, v. 65, n. 11, p. 1123–1126, 2010.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C.; CHRISTIE, L.-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464–72, set. 2007.

CUNHA, C.; BRAMBILLA, R.; THOMAS, K. L. A simple role for BDNF in learning and memory? **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 3, n. February, p. 1, jan. 2010.

DESLANDES, A. et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, n. 4, p. 191–8, jan. 2009.

DING, Q.; YING, Z.; GÓMEZ-PINILLA, F. Exercise influences hippocampal plasticity by modulating brain-derived neurotrophic factor processing. **Neuroscience**, v. 192, p. 773–80, 29 set. 2011.

EGAN, M. F. et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. v. 112, p. 257–269, 2003.

ERICKSON, K. I. et al. Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. **Frontiers in human neuroscience**, v. 2, n. September, p. 11, jan. 2008.

ERICKSON, K. I. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **Neuroscience**, v. 30, n. 15, p. 5368–5375, 2011a.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 7, p. 3017–22, 15 fev. 2011b.

FANG, Z. H. et al. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. **Neuroscience research**, v. 76, n. 4, p. 187–94, ago. 2013.

FERRIS, L. T.; WILLIAMS, J. S.; SHEN, C.-L. 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. 728–34, abr. 2007.

FOLLAND, J. P.; WILLIAMS, A. G. The Adaptations to Strength Training Increased Strength. v. 37, n. 2, p. 145–168, 2007.

GODA, A. et al. Changes in serum BDNF levels associated with moderate-intensity exercise in healthy young Japanese men. **SpringerPlus**, v. 2, p. 678, jan. 2013.

GOEKINT, M. et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. **European journal of applied physiology**, v. 110, n. 2, p. 285–93, set. 2010.

GÓMEZ-PINILLA, F. et al. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. **The European journal of neuroscience**, v. 13, n. 6, p. 1078–84, mar. 2001.

GRIFFIN, É. 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. 934–41, 24 out. 2011.

GROVES-CHAPMAN, J. L. et al. Changes in mRNA levels for brain-derived neurotrophic factor after wheel running in rats selectively bred for high- and low-aerobic capacity. **Brain research**, v. 1425, p. 90–7, 24 nov. 2011.

HAGBERG, J. M.; PARK, J.; BROWN, M. D. The Role of Exercise Training in the. **Sports Medicine**, v. 30, n. 3, p. 193–206, 2000.

HALLAL et al. Physical activity in adults from two Brazilian areas : similarities and differences Nível de atividade física em adultos de duas áreas do Brasil : semelhanças e diferenças. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 2, p. 100:126, 2005.

HARRIS, S. E. et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. **Molecular psychiatry**, v. 11, n. 5, p. 505–13, maio 2006.

HEPPLE, R. T. Sarcopenia--a critical perspective. **Science of aging knowledge environment : SAGE KE**, v. 2003, n. 46, p. pe31, 19 nov. 2003.

HOF, P. R.; MORRISON, J. H. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. **Trends in neurosciences**, v. 27, n. 10, p. 607–13, out. 2004.

HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F. N EUROTROPHINS : Roles in Neuronal Development and Function *. p. 677–736, 2001.

JI, Y. et al. Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 2, p. 164–72, fev. 2005.

KAREGE, F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry research**, v. 109, n. 2, p. 143–8, 15 mar. 2002.

KELLNER, Y. et al. The BDNF effects on dendritic spines of mature hippocampal neurons depend on neuronal activity. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 6, n. March, p. 5, jan. 2014.

KERSCHENSTEINER, B. M. et al. Inflammatory Brain Lesions : A Neuroprotective Role of Inflammation ? v. 189, n. 5, p. 1–6, 1999.

KOMULAINEN, P. et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. **Neurobiology of learning and memory**, v. 90, n. 4, p. 596–603, nov. 2008.

KORTE, M. et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic. v. 92, n. September, p. 8856–8860, 1995.

- KORTE, M. Neuroscience. A protoplasmic kiss to remember. **Science (New York, N.Y.)**, v. 319, n. 5870, p. 1627–8, 21 mar. 2008.
- KRABBE, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 8, p. 1447–52, ago. 2009.
- LASKE, C. et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 113, n. 9, p. 1217–24, set. 2006.
- LINDENBERGER, U. et al. Age-related decline in brain resources modulates genetic effects on cognitive functioning. **Frontiers in neuroscience**, v. 2, n. 2, p. 234–44, dez. 2008.
- LOMMATZSCH, M. 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. 115–23, jan. 2005.
- LUELLEN, B. A et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with a loss of serotonergic innervation in the hippocampus of aging mice. **Genes, brain, and behavior**, v. 6, n. 5, p. 482–90, jul. 2007.
- MALENKA, R. C. Synaptic Plasticity and AMPA receptor trafficking. **Annual N.Y. Academy Science**, v. 1003, p. 1–11, 2003.
- MESSONNIER, L. et al. Effects of training on lactate kinetics parameters and their influence on short high-intensity exercise performance. **International journal of sports medicine**, v. 27, n. 1, p. 60–6, jan. 2006.
- MIZUNO, M. et al. Involvement of BDNF Receptor TrkB in Spatial Memory Formation. 1994.
- MONTEIRO CA, CONDE WL, MATSUDO SM, MATSUDO VR, BONSENOR IM, L. P. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996 – 1997. **Rev Panam Salud Publica**, v. 14, n. 4, 2003.
- MURER, M. .; 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, jan. 2001.
- NEEPER, S. A. et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. v. 726, p. 49–56, 1996.
- NOFUJI, Y. et al. Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. **Journal of sports science & medicine**, v. 11, n. 1, p. 83–8, jan. 2012.
- NOOSHINFAR, E.; AKBARZADEH-BAGHBAN, A.; MEISAMI, E. Effects of increasing durations of immobilization stress on plasma corticosterone level, learning and memory and hippocampal BDNF gene expression in rats. **Neuroscience letters**, v. 500, n. 1, p. 63–6, 1 ago. 2011.

- PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553–61, dez. 1998.
- PANG, P. T. Hippocampal Plasticity Cleavage of proBDNF by tPA / Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. v. 487, n. 2004, 2014.
- PATTERSON, S. et al. Neurotrophin Expression in Rat Hippocampal Slices : A Stimulus Paradigm Inducing LTP in CA1 Evokes Increases in BDNF and NT-3 mRNAs. v. 9, p. 1081–1088, 1992.
- PEDERSEN, B. K. et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. **Experimental physiology**, v. 94, n. 12, p. 1153–60, dez. 2009.
- PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 16 Suppl 1, p. 3–63, fev. 2006.
- PLOW, E. F.; HOOVER-PLOW, J. L. The cell biology of the plasminogen. p. 939–945, 1994.
- POO, M. M. Neurotrophins as synaptic modulators. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 2, n. 1, p. 24–32, jan. 2001.
- RASMUSSEN, P. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. **Experimental physiology**, v. 94, n. 10, p. 1062–9, out. 2009.
- REICHARDT, L. F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 361, n. 1473, p. 1545–64, 29 set. 2006.
- REX, C. S. et al. Long-term potentiation is impaired in middle-aged rats: regional specificity and reversal by adenosine receptor antagonists. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 25, p. 5956–66, 22 jun. 2005.
- REX, C. S. et al. Restoration of Long-Term Potentiation in Middle-Aged Hippocampus After Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor. **Journal of neurophysiology**, v. 96, n. 2, p. 677–685, 2007.
- ROUTTENBERG, A. et al. Enhanced learning after genetic overexpression of a brain growth protein. v. 97, n. 13, 2000.
- RUSCHEWEYH, R. et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. **Neurobiology of aging**, v. 32, n. 7, p. 1304–19, jul. 2011.
- SALLE, F. J.; STRICKLAND, S. Localization and Regulation of the Tissue Plasminogen Activator – Plasmin System in the Hippocampus. v. 22, n. 6, p. 2125–2134, 2002.

SCHUMAN, E. M.; DYNES, J. L.; STEWARD, O. Synaptic regulation of translation of dendritic mRNAs. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 26, n. 27, p. 7143–6, 5 jul. 2006.

SEIFERT, T. et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. p. 372–377, 2010.

TANAKA J, HORIIKE Y, MATSUZAKI M, MIYAZAKI T, ELLIS-DAVIES GC, K. H. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines. **Science**, v. 319, n. 5870, p. 1683–1687, 2008.

TAPIA-ARANCIBIA, L. et al. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. **Brain Research Reviews**, v. 59, n. 1, p. 201–220, 2008.

THOENEN, H. Neurotrophins and Neuronal Plasticity. v. 270, n. October, p. 593–598, 1995.

TRAJKOVSKA, V. et al. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. **Brain research bulletin**, v. 73, n. 1-3, p. 143–9, 15 jun. 2007.

TSAI, C.-L. et al. Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum BDNF levels. **Psychoneuroendocrinology**, v. 41, n. 1, p. 121–31, mar. 2014.

TYLER, W. J. et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 9, n. 5, p. 224–37, 2002.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GO, F. Exercise Induces BDNF and Synapsin I to Specific Hippocampal Subfields. v. 362, n. January, p. 356–362, 2004.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **The European journal of neuroscience**, v. 20, n. 10, p. 2580–90, nov. 2004.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function. **Neuroscience**, v. 144, n. 3, p. 825–33, 9 fev. 2007.

WANG, T.; LU, B. Neurotrophins Synapses Promote Maturation of Developing Neuromuscular. v. 15, n. July, p. 4796–4805, 1995.

YANG, J. et al. NIH Public Access. v. 12, n. 2, p. 113–115, 2009.

YARROW, J. F. et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). **Neuroscience letters**, v. 479, n. 2, p. 161–5, 26 jul. 2010.

YOSHII, A.; CONSTANTINE-PATON, M. BDNF induces transport of PSD-95 to dendrites through PI3K-AKT signaling after NMDA receptor activation. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 702–11, jun. 2007.

ZIEGENHORN, A. A et al. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. **Neurobiology of aging**, v. 28, n. 9, p. 1436–45, set. 2007.

ZUCCATO, C.; CATTANEO, E. reviews Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. **Nature Publishing Group**, v. 5, n. 6, p. 311–322, 2009.