

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**Importância terapêutica do exercício na neuroplasticidade em
adultos com patologia neurológica: Revisão sistemática**

Estudante: Sara Isabel Valverde Cardoso

Orientador: Professora Doutora Maria Teresa B. Caetano Tomás
Centro de Investigação em Saúde e Tecnologia, ESTeSL- Escola Superior de
Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

Orientador: Professora Doutora Sofia Rita Cardoso Fernandes
Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica- Faculdade de Ciências da
Universidade de Lisboa

Mestrado em Fisioterapia
Ramo de especialização em Fisioterapia Neurológica

Lisboa, 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Importância terapêutica do exercício na neuroplasticidade em adultos com patologia neurológica: Revisão sistemática

Estudante: Sara Isabel Valverde Cardoso

Orientador: Professora Doutora Maria Teresa B. Caetano Tomás
Centro de Investigação em Saúde e Tecnologia, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

Orientador: Professora Doutora Sofia Rita Cardoso Fernandes
Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica- Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Júri: Doutora Maria Isabel Monsanto Pombas de Sousa Coutinho-
Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa;

Doutor Augusto Gil Brites de Andrade Pascoal- Faculdade de Motricidade Humana- FMH

Mestrado em Fisioterapia
Ramo de especialização em Fisioterapia Neurológica

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2022

Agradecimentos

Agradeço a quem me guiou e orientou no desenvolvimento deste trabalho, Professora Doutora Maria Teresa Tomás e Professora Doutora Sofia Cardoso Fernandes, pela compreensão, acompanhamento, rigor e profissionalismo. Levarei uma grande estima e consideração.

À minha família, por todos os momentos em que os privei da minha atenção. Em especial, mãe, pai e marido por toda a retaguarda, por acreditarem em mim e não me deixarem vacilar. Acredito que não teria conseguido alcançar este feito se não fosse convosco a meu lado.

A todos os amigos e colegas que me acompanharam neste percurso de vida, pela compreensão, paciência e encorajamento.

A todos os utentes, que tive e que virei a ter, a quem me dedico diariamente e me fazem querer evoluir enquanto Fisioterapeuta.

A ti, minha querida filha Matilde, dedico este trabalho e todo o meu percurso de vida, que possas crescer a acreditar que “Somos do tamanho dos nossos sonhos”. E aos que a vida não permitiu estarem presentes, a festejar ao meu lado, nunca vos esquecerei. Espero-vos orgulhosos.

Resumo

O exercício físico induz uma cascata de processos moleculares e celulares que sustentam a plasticidade cerebral. O fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF*) é uma neurotrofina essencial intimamente ligada a processos moleculares centrais e periféricos de metabolismo energético e homeostase, e pode desempenhar um papel crucial nesses mecanismos induzidos.

Objetivo: Verificar os efeitos do exercício terapêutico na indução da neuroplasticidade e/ou níveis de BDNF em condições neurológicas em adultos.

Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura recorrendo às bases de dados: *PUBMED*, *Web of Science* e *Scopus*. Consideram-se para inclusão ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos piloto, em língua inglesa e em humanos adultos com patologia neurológica. Foram considerados artigos que possuíssem qualidade moderada a alta com pontuação ≥ 6 na Escala PEDro, excluindo-se revisões sistemáticas da literatura, meta análises e outros artigos que não atendam aos requisitos da estratégia de pesquisa. Realizou-se a seleção com base na estratégia PICO, incluindo-se 9 estudos para análise.

Resultados/Discussão: Esta revisão analisa os impactos do exercício físico na neuroplasticidade através da avaliação das redes neurais e da excitabilidade neuronal, por meio do BDNF, da avaliação cognitiva e funcional. As evidências analisadas mostram que o exercício aeróbio (EA) de intensidade moderada a elevada, no mínimo de 30 minutos, 3 vezes/semana, no decorrer de 4 semanas, interfere positivamente no nível de BDNF e nos ganhos funcionais.

Conclusão: O EA de intensidade moderada a elevada mostrou potencializar a neuroplasticidade, sendo assim uma intervenção terapêutica fundamental na reabilitação de condições neurológicas.

Palavras-Chave: Neuroplasticidade; doenças neurológicas; exercício terapêutico; fisioterapia; BDNF.

Abstract

Physical exercise induces a cascade of molecular and cellular processes that support brain plasticity. Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF is an essential neurotrophin closely linked to central and peripheral molecular processes of energy metabolism and homeostasis, and may play a crucial role in these induced mechanisms.

Objective: To verify the effects of therapeutic exercise on the induction of neuroplasticity and/or BDNF levels in neurological conditions in adults.

Methodology: A systematic literature review was carried out using the following databases: PUBMED, Web of Science and Scopus. Controlled and randomized clinical trials and pilot studies, in English and in adult humans with neurological pathology, are considered for inclusion. Articles that had moderate to high quality with a score ≥ 6 on the PEDro Scale were considered, excluding systematic literature reviews, meta-analyses and other articles that did not meet the requirements of the research strategy. Selection was performed based on the PICO strategy, including 9 studies for analysis.

Results/Discussion: This review analyzes the impacts of physical exercise on neuroplasticity through the assessment of neural networks and neuronal excitability, through BDNF, cognitive and functional assessment. The analyzed evidence shows that moderate to high intensity aerobic exercise (AE) for at least 30 minutes, 3 times/week, over 4 weeks, positively interferes with the level of BDNF and functional gains.

Conclusion: Moderate to high intensity AE has been shown to potentiate neuroplasticity, thus being a fundamental therapeutic intervention in the rehabilitation of neurological conditions.

Keywords: Neuroplasticity; neurological diseases; therapeutic exercise; physiotherapy; BDNF

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de Tabelas	vii
Índice de Figuras.....	vii
Lista de Abreviaturas.....	ix
1. Introdução.....	1
1.1. Fundamentação teórica	1
1.1.1. Plasticidade sináptica	1
1.1.2. Fator neurotrófico derivado do cérebro: relevância na plasticidade neuronal.....	4
1.1.3. Atividade física e neuroplasticidade.....	6
1.2. Metodologia.....	8
2. Artigo Científico	11
3. Discussão	33
4. Conclusões	39
5. Referências Bibliográficas	41
6. Anexos.....	47
Anexo 1 – Escala PEDro.....	47

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação dos artigos incluídos de acordo com a Escala PEDro	17
Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos.	18
Tabela 3. Análise de resultados dos artigos incluídos.....	19

Índice de Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos segundo a metodologia PRISMA.	
.....	17

Lista de Abreviaturas

BDNF- fator neurotrófico derivado do cérebro; *Brain Derived Neurotrophic Factor*

EA- exercício aeróbio

AVC- acidente vascular cerebral

NGF- fator de crescimento do nervo; *Nerve Growth Factor*

NT3- neurotrofina-3

NT4- neurotrofina-4

TrK- tropomiosina quinase

TNF- fatores de necrose tumoral- α

AD- doença de Alzheimer; *Alzheimer Disease*

PD- doença de Parkinson; *Parkinson Disease*

SNC- Sistema nervoso central

HIIT- treino intervalado de alta intensidade

PE- plano de exercícios

fMRI- ressonância magnética funcional

EEG- eletroencefalografia; *Electroencephalogram*

EMT- estimulação magnética transcraniana; *Transcranial Magnetic Stimulation*

TA- tibial anterior

AH- abductor do hálux

MET- tarefa equivalente metabólica

MTP- potência máxima tolerada

IPAQ- questionário internacional de atividade física

MoCA- escala de avaliação cognitiva de Montreal

IL-6- interleucina -6

SCA2- ataxia espinocerebelar tipo 2

FM-Fortalecimento muscular

MCI- déficit cognitivo ligeiro; *Mild cognitive impairment*

1. Introdução

1.1. Fundamentação teórica

1.1.1. Plasticidade sináptica

O comportamento humano tem como origem o cérebro, sendo moldado por mudanças e pressões ambientais, modificações fisiológicas e experiências, levando este mecanismo à aprendizagem, ao crescimento e desenvolvimento. As mudanças na entrada de qualquer sistema neural, nos alvos ou demandas das suas conexões eferentes, levam à reorganização do sistema que pode ser visível ao nível celular e molecular, na anatomia e fisiologia ou ao nível do comportamento. O comportamento levará a mudanças nos circuitos cerebrais, assim como as mudanças nos circuitos cerebrais levarão a modificações comportamentais. O sistema nervoso é uma estrutura em constante mudança da qual a plasticidade é uma propriedade integral e a consequência de cada entrada sensorial, ato motor, associação, sinal de recompensa, plano de ação ou consciência. Assim a plasticidade não é um estado ocasional do sistema nervoso é o estado normal e contínuo do sistema nervoso ao longo da vida.^{1,2}

A aquisição de novas competências é feita inicialmente através do reforço das conexões pré-existentes, resultantes do sistema neural geneticamente controlado e diferente entre indivíduos, esse reforço é possível através de influências ambientais, entrada aferente e demanda eferente. O comportamento é a manifestação do funcionamento coordenado de todo o sistema nervoso. Desde que a via de saída responsável por manifestar o comportamento seja preservada (mesmo que vias alternativas precisem ser desvendadas ou facilitadas), mudanças na atividade numa rede neural distribuída podem ser capazes de estabelecer novos padrões de ativação cerebral e sustentar a função.^{1,3}

A plasticidade neuronal ocorre permanentemente e não apenas em resposta a uma lesão para promover a recuperação funcional ou compensar a perda de função. Após a lesão cerebral, o comportamento, normal ou com défices relacionados à lesão, continua a ser consequência do funcionamento

de todo o cérebro e, portanto, a consequência de um sistema nervoso plástico. A presença de sintomas não é somente devido a lesão neuronal, mas decorre sobretudo da expressão de alterações plásticas desencadeadas como resposta. Após uma lesão, circuitos motores paralelos podem ser ativados para estabelecer uma via alternativa para os motoneurónios espinhais. Esses circuitos paralelos podem originar-se do lado contralateral, área motora primária não danificada, áreas pré-motoras bilaterais, áreas motoras suplementares bilaterais, áreas somatossensoriais bilaterais, cerebelo, gânglios da base, entre outras. As mudanças plásticas iniciais visam minimizar os danos. É provável que a melhoria funcional rápida ocorra como disfuncional, mas não danificada, os elementos neuronais recuperam do choque pós-lesão e os processos de penumbra resolvem-se. Elementos neurais parcialmente danificados também podem ser reparados de forma relativamente rápida após a lesão, contribuindo assim para a melhoria funcional precoce. Os processos subsequentes, uma vez estabelecido o dano final, envolvem reaprendizagem (em vez de recuperação) e seguirão o desmascaramento inicial e fortalecimento das vias neurais existentes e, eventualmente, o estabelecimento de novas mudanças estruturais ^{1,3,4}

A recuperação funcional após uma lesão cerebral, por exemplo, um acidente vascular cerebral (AVC), é essencialmente uma aprendizagem com uma rede neural parcialmente interrompida. Um mecanismo neural principal subjacente à reaprendizagem de tarefas e preservação do comportamento envolve mudanças de contribuições distribuídas numa rede neural específica (fundamentalmente, a rede envolvida em aprender as mesmas habilidades no cérebro saudável). As interações intra e inter hemisféricas podem passar de inicialmente inibitórias (para minimizar os danos) para excitatórias (para promover a recuperação funcional). Assim, a plasticidade sináptica caracteriza-se pela capacidade de modificação sináptica que resulta de mudanças na intensidade e eficiência das conexões sinápticas levando a modificações contínuas de curto prazo, que posteriormente se tornam mudanças estruturais de longo prazo na organização e no número de sinapses levando ao respetivo armazenamento da memória. ^{1,3,5}

Existem dois sistemas de memória principais no cérebro: explícita e implícita. Os processos de aprendizagem podem ser mais implícitos ou mais explícitos dependendo do número de regras e factos, os dois modos de aprendizagem também podem ser combinados.^{2,3}

A aprendizagem explícita implica a memória para factos e eventos, para pessoas, lugares e objetos. Requer o recrutamento do lobo temporal medial e o hipocampo, envolvendo a percepção consciente para o conhecimento verbal (regras e factos) sobre um movimento. A memória de trabalho é essencial para uma aprendizagem explícita, pois é nesta que as regras e os factos são processados. O Fisioterapeuta pode fornecer ao paciente estas regras ou este pode descobrir regras e factos ao fazer erros e ao analisar e corrigir estes erros através da aprendizagem "tentativa e erro".^{2,3}

A aprendizagem implícita envolve a memória para habilidades perceptivas e motoras que envolvem vários sistemas cerebrais: o cerebelo, o corpo estriado, a amígdala e nos invertebrados as próprias vias reflexas simples. A aprendizagem implícita não requer percepção consciente e depende principalmente de outros sistemas cerebrais. Nesta, os utentes podem estar conscientes do que estão a aprender, mas não devem estar cientes dos detalhes do processo de aprendizagem. Recebem pouca ou nenhuma informação verbal, pelo que têm de processar menos regras e factos sobre a tarefa motora. Isto implica que a memória de trabalho não tem provavelmente de processar esta informação. Quando a aprendizagem implícita é posta em prática, os Fisioterapeutas podem usar a sensibilização, habituação, associação e automatismo.^{2,3}

A memória de curto e médio prazo é paralela ao fortalecimento sináptico que dura de minutos a horas, e a memória de longo prazo é paralela ao fortalecimento e/ou estabelecimento de novas sinapses que dura de dias a semanas. A existência de um único estímulo aumenta a intensidade das conexões sinápticas entre os neurónios sensoriais e motores, esse estímulo leva à ativação de neurónios moduladores que libertam serotonina no neurónio sensorial, por sua vez a serotonina aumenta a concentração de adenosina monofosfato cíclico na célula sensorial. Estas moléculas sinalizam ao neurónio

sensorial para libertar mais glutamato (neurotransmissor) na fenda sináptica, fortalecendo temporariamente a conexão entre o neurônio sensorial e o motor. A consolidação sináptica, celular ou imediata refere-se à transformação da informação dependente da expressão gênica numa forma de longo prazo no circuito neural que codifica a memória. A consolidação de sistemas refere-se a uma reorganização pós-codificação mais lenta da memória de longo prazo em circuitos cerebrais distribuídos em memória remota com duração de meses a anos, e é comumente estudada no contexto do sistema córtico-hipocampal que serve à memória explícita.^{2,4}

1.1.2. Fator neurotrófico derivado do cérebro: relevância na plasticidade neuronal

As quatro neurotrofinas caracterizadas em mamíferos são, o fator de crescimento do nervo (*Nerve Growth Factor* -NGF), BDNF, neurotrofina-3 (NT3) e neurotrofina-4 (NT4), derivam de um gene ancestral comum, com sequências e estruturas semelhantes. Regulam o desenvolvimento, a manutenção e a função do sistema nervoso dos vertebrados e são responsáveis por ativar duas classes diferentes de recetores, a família tropomiosina quinase (Trk) e p75NTR, um membro da superfamília de recetores dos fatores de necrose tumoral (TNF).⁶

O BDNF é o segundo fator de crescimento dessa família, compartilha cerca de 50% de identidade de aminoácidos com as restantes três neurotrofinas e tem ações na promoção da sobrevivência e crescimento numa variedade de neurónios, onde se incluem as células ganglionares da raiz dorsal e neurónios do hipocampo e corticais. Durante o desenvolvimento, suporta a sobrevivência e diferenciação de populações neuronais selecionadas dos sistemas nervosos periférico e central, participa no crescimento axonal e *pathfinding* e na modulação do crescimento e morfologia dendrítica. No sistema nervoso adulto, o BDNF apresenta um padrão de distribuição generalizado, com os níveis mais altos de mRNA e proteína no hipocampo, amígdala, córtex cerebral e hipotálamo, regulando a transmissão sináptica e a plasticidade e atua como um modulador central da dor. O BDNF também tem efeitos

poderosos na morfologia dendrítica, parece fortalecer as sinapses excitatórias (glutamatérgicas) e enfraquecer as sinapses inibitórias (GABAérgicas), demonstrou também aumentar a neurogênese: alguns estudos concluem que o efeito primário do BDNF é na proliferação, enquanto outros sugerem um efeito importante na sobrevivência.⁷⁻⁹

O hipocampo, necessário para muitas formas de memória de longo prazo em humanos e animais, parece ser um importante local de ação do BDNF e está envolvido na plasticidade sináptica dependente de atividade, havendo grande interesse no seu papel na aprendizagem e na memória.⁷

Cada neurotrofina liga-se a um ou mais dos recetores relacionados à Trk, membros da família dos recetores tirosina quinases, a ativação dessas proteínas alvo pode então levar a uma variedade de cascatas de sinalização intracelular. No neocórtex, a sinalização do BDNF através do TrkB é implicada tanto no desenvolvimento quanto na manutenção dos circuitos corticais. A expressão de BDNF em neurónios excitatórios é promovida pela atividade, enquanto a libertação aumentada de BDNF pode ampliar a eficácia dos interneurónios inibitórios, havendo a possibilidade de que a sinalização de BDNF-para-TrkB modular um circuito autorregulatório entre células piramidais excitatórias e interneurónios inibitórios. O BDNF central pode atravessar a barreira hematoencefálica e ser armazenado noutras áreas do corpo, no entanto também pode ser produzido por tecidos na periferia, tornando difícil identificar em humanos se as alterações de BDNF nos níveis séricos resultam de alterações no BDNF central ou periférico.^{6,10,11}

Evidências atuais apontam a influência dos níveis de BDNF em alterações estruturais e funcionais do cérebro, tais como neurogênese hipocampal, potencialização de longo prazo, aumento do volume do hipocampo e sobrevivência dos neurónios do hipocampo recém-nascidos. Assim, níveis mais elevados de BDNF têm sido associados a melhor desempenho cognitivo, atenção e memória espacial. Alterações na expressão do BDNF, presentes com a atrofia hipocampal, estão associadas ao envelhecimento normal e patológico e também a doenças psiquiátricas e neurodegenerativas como doença de Alzheimer (*Alzheimer Disease- AD*),

doença de Parkinson (*Parkinson Disease*- PD), esclerose lateral amiotrófica e AVC.¹⁰⁻¹³

1.1.3. Atividade física e neuroplasticidade

A atividade física promove adaptações que melhoram o desempenho humano e reduzem a mortalidade. Não só existem evidências de que o EA de longo prazo tem a capacidade de induzir a remodelação do músculo cardíaco e esquelético, mas também de estimular as vias genéticas que promovem a expressão metabólica de proteínas. Atualmente, é bem aceite que a prática de EA traz benefícios importantes para a saúde do cérebro, sendo que o tipo, a intensidade e a duração ideais do exercício para maximizar os benefícios para a saúde do cérebro permanecem ainda por determinar. Sabe-se que intensidades de exercício mais altas elevam os níveis de cortisol de forma aguda, e também níveis de cortisol elevados bloqueiam os efeitos dos paradigmas de neuroplasticidade da estimulação cerebral não invasiva em humanos. Da mesma forma, estudos em animais mostraram que uma única sessão de EA contínuo de alta intensidade não consegue influenciar a expressão de proteínas relacionadas à plasticidade no córtex sensório-motor de ratos. Assim, é possível que níveis elevados de cortisol resultantes do exercício contínuo de alta intensidade bloqueiem os efeitos dos paradigmas da neuroplasticidade. Um fator adicional que pode contribuir para as diferenças entre exercícios intervalados e contínuos é a regulação dos níveis de glicogénio cerebral, que são consideravelmente esgotados após períodos mais longos de exercícios de intensidade moderada a alta. Sessões mais curtas de exercícios intervalados de alta intensidade ou sessões mais longas de exercícios contínuos em intensidades mais baixas podem ser mais eficazes para a indução de neuroplasticidade do que sessões mais longas de exercícios contínuos de alta intensidade. Especula-se que isso pode ser uma função do cortisol e níveis de glicogénio resultantes das diferentes intensidades do EA.¹⁴⁻

17

As adaptações induzidas pelo exercício ao nível do sistema nervoso central (SNC) apresentam uma variedade de mudanças benéficas após o treino

aeróbico: por exemplo, em camundongos adultos com acesso a uma roda de corrida observou-se melhoria na neurogênese e da aprendizagem espacial, assim como reforço da memória de longo prazo; também se verifica que o exercício crônico leva a um aumento geral da síntese de proteínas tanto no córtex quanto no hipocampo, o que se pode refletir em mudanças generalizadas na arquitetura neuronal, como aumento da densidade e arborização dendrítica.^{16,18,19}

Atualmente há evidências de que o BDNF aumenta após o exercício em roedores e EA agudo e programado em humanos. Os resultados em animais fornecem evidências mais consistentes, dada a capacidade de medir o BDNF centralmente, no entanto os níveis de BDNF periférico (soro e plasma) e central estão correlacionados em modelos de camundongos, com algumas evidências de associações semelhantes em humanos. Dadas as evidências de aumento do BDNF, o exercício pode ser visto como uma estratégia potencial para induzir a atividade do BDNF.¹⁰⁻¹³

Em suma, evidências crescentes mostram que várias formas de exercício físico são benéficas para o SNC de animais. O exercício melhora a função cerebral, melhorando a neuroplasticidade, aprendizagem, memória e cognição e tem sido associado a alterações estruturais, como angiogênese, sinaptogênese e neurogênese. Efeitos protetores contra várias doenças neurológicas incluindo PD, AD e AVC têm sido sugeridos, juntamente com a redução do número e gravidade das crises epiléticas em modelos animais. O exercício também proporciona um efeito neuroprotetor contra o declínio mental associado ao envelhecimento e contra lesões corticais, facilitando também a recuperação.^{14,16,19}

Tem sido sugerido que o exercício induz a liberação de BDNF, de modo que este poderia ser uma variável intermediária na relação entre exercício e cognição. Assim, parece atuar como um potencial mediador dos efeitos do exercício no cérebro, pois pode aumentar a neuroplasticidade por meio de diferentes vias e pode estar localizado no caminho causal entre exercício e cognição. Esta hipótese é baseada em estudos que mostram que níveis mais altos de BDNF induzidos pelo exercício foram associados a melhorias na

cognição e na memória. Dentro das características da prescrição do exercício, a intensidade foi identificada como tendo o efeito mais relevante na libertação aguda de BDNF: verifica-se que concentrações séricas mais altas de BDNF foram encontradas após treino intervalado de alta intensidade (HIIT), como consequência da maior síntese de BDNF no cérebro.^{20,21}

1.2. Metodologia

A presente revisão sistemática procurou inferir sobre os possíveis efeitos do exercício terapêutico na indução da neuroplasticidade, analisando o seu eventual potencial como estratégia clínica na reabilitação de pacientes neurológicos. Foi aprovada pelo Conselho Técnico Científico da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Esta revisão sistemática seguiu as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). De forma a evitar a duplicação de revisões sistemáticas, o protocolo foi registado no sistema *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO CRD42021268618).²²

A pesquisa bibliográfica abrangente foi realizada em agosto de 2021. Consultaram-se as seguintes bases de dados: *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*.

A equação de pesquisa ((neurodegenerative diseases) OR (neurological diseases)) AND (adults) AND (exercise) AND ((neuroplasticity) OR (BDNF)) foi definida com base em palavras-chave e por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*. As palavras-chave utilizadas foram definidas com base na estratégia PICO, que foi utilizada para a seleção dos artigos da seguinte forma: (P) - População: Foram incluídos estudos em pacientes adultos de qualquer género, com doença neurológica, independentemente da gravidade das sequelas e da funcionalidade. Palavras-chave utilizadas: “*neurodegenerative diseases*” ou “*neurological diseases*” e “*adults*”.

(I) - Intervenção: Exercício aeróbio ou anaeróbio, de qualquer intensidade ou duração, seja pertencente a um programa/protocolo de treino ou consistindo

apenas em sessões isoladas. Palavras-chave utilizadas: “*exercise*” e “*therapeutic exercise*”.

(O) Resultados: Foram avaliados os resultados referentes à avaliação da neuroplasticidade, incluindo marcadores neurotróficos como BDNF e avaliação da excitabilidade neuronal, avaliação de neuroimagem como ressonância magnética funcional (fMRI) ou estrutural ou uso de escalas de recuperação que indicaram melhoria neurofuncional. Palavras-chave utilizadas: “*neuroplasticity*” ou “*BDNF*”.²³

Incluíram-se estudos publicados sem limite temporal. Após realizada a pesquisa nas bases de dados (n=318), com auxílio ao *software Rayyan* foram eliminados os artigos duplicados, e procedeu-se à elegibilidade baseada nos títulos e resumos, recorrendo a dois investigadores em simultâneo, havendo um terceiro investigador para resolver discordâncias na seleção. Incluíram-se ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos piloto, redigidos em inglês e realizados apenas em humanos adultos com doenças neurológicas, com uma qualidade moderada a alta com pontuação igual ou superior a seis na escala PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), excluindo-se revisões sistemáticas, meta análises e outros artigos que não atendessem aos requisitos da estratégia de pesquisa.²⁴

A qualidade dos estudos foi avaliada usando as ferramentas de avaliação de risco da escala PEDro de forma a avaliar a validade interna e a suficiente informação estatística para que os resultados pudessem ser interpretados (ver anexo 1.).²⁴⁻²⁶

Os dados extraídos de cada estudo incluíram: desenho do estudo, características da amostra, parâmetros de intervenção e efeitos sobre a neuroplasticidade. Todos os dados extraídos foram inseridos numa tabela pelo investigador principal e verificados pelos restantes. As discrepâncias foram resolvidas por consenso.

2. Artigo Científico

Importância terapêutica do exercício na neuroplasticidade em adultos com patologia neurológica: Revisão sistemática

Relevância do exercício na neuroplasticidade

Sara Cardoso^{1,2}; Sofia Fernandes^{3,2} & Maria Teresa Tomás^{2,4}

1 – Fisioterapeuta, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

2- Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL-IPL)

3- Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica- Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa;

4– Centro de Investigação em Saúde e Tecnologia, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

O exercício físico induz uma cascata de processos moleculares e celulares que sustentam a plasticidade cerebral. O fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF*) é uma neurotrofina essencial intimamente ligada a processos moleculares centrais e periféricos de metabolismo energético e homeostase, e pode desempenhar um papel crucial nesses mecanismos induzidos.

Objetivo: Verificar os efeitos do exercício terapêutico na indução da neuroplasticidade e/ou níveis de BDNF em condições neurológicas em adultos.

Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura recorrendo às bases de dados: *PUBMED*, *Web of Science* e *Scopus*. Consideram-se para inclusão ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos piloto, em língua inglesa e em humanos adultos com patologia neurológica. Foram considerados artigos que possuíssem qualidade moderada a alta com pontuação ≥ 6 na Escala PEDro, excluindo-se revisões sistemáticas da literatura, meta análises e outros artigos que não atendam aos requisitos da estratégia de pesquisa. Realizou-se a seleção com base na estratégia PICO, incluindo-se 9 estudos para análise.

Resultados/Discussão: Esta revisão analisa os impactos do exercício físico na neuroplasticidade através da avaliação das redes neurais e da

excitabilidade neuronal, por meio do BDNF, da avaliação cognitiva e funcional. As evidências analisadas mostram que o exercício aeróbio (EA) de intensidade moderada a elevada, com frequência mínima de 30 minutos, 3 vezes/semana, durante 4 semanas, aumenta o nível de BDNF e interfere positivamente nos ganhos funcionais.

Conclusão: O EA de intensidade moderada a elevada mostrou potencializar a neuroplasticidade, sendo assim uma intervenção terapêutica fundamental na reabilitação de condições neurológicas.

Palavras-Chave: Neuroplasticidade; doenças neurológicas; exercício terapêutico; fisioterapia; BDNF.

Physical exercise induces a cascade of molecular and cellular processes that support brain plasticity. Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF is an essential neurotrophin closely linked to central and peripheral molecular processes of energy metabolism and homeostasis, and may play a crucial role in these induced mechanisms.

Objective: To verify the effects of therapeutic exercise on the induction of neuroplasticity and/or BDNF levels in neurological conditions in adults.

Methodology: A systematic literature review was carried out using the following databases: PUBMED, Web of Science and Scopus. Controlled and randomized clinical trials and pilot studies, in English and in adult humans with neurological pathology, are considered for inclusion. Articles that had moderate to high quality with a score ≥ 6 on the PEDro Scale were considered, excluding systematic literature reviews, meta-analyses and other articles that did not meet the requirements of the research strategy. Selection was performed based on the PICO strategy, including 9 studies for analysis.

Results/Discussion: This review analyzes the impacts of physical exercise on neuroplasticity through the assessment of neural networks and neuronal excitability, through BDNF, cognitive and functional assessment. The analyzed evidence shows that moderate to high intensity aerobic exercise (AS), with a minimum frequency of 30 minutes, 3 times/week, for 4 weeks, increases the level of BDNF and positively interferes with functional gains.

Conclusion: Moderate to high intensity AE has been shown to potentiate neuroplasticity, thus being a fundamental therapeutic intervention in the rehabilitation of neurological conditions..

Keywords: Neuroplasticity; neurological diseases; therapeutic exercise; physiotherapy; BDNF

Introdução

As doenças neurológicas são responsáveis por cerca de 9 milhões de mortes em todo o mundo, a segunda causa de morte após patologia cardiovascular e a primeira causa de anos de vida vividos com incapacidade, atingindo cerca de 11,6% da população mundial.¹

Após lesão cerebral, existem mecanismos de resposta compensatórios desencadeados pelo sistema nervoso e que ocorrem devido ao fenómeno de plasticidade neuronal ou neuroplasticidade. Ocorre a nível celular nas sinapses e caracteriza-se pela capacidade de modificação sináptica que resulta de mudanças na intensidade e eficiência das conexões sinápticas levando a modificações contínuas de curto prazo, tornando-se mudanças estruturais de longo prazo na organização e no número de sinapses levando ao armazenamento da memória.^{2,3} A nível tecidual, verifica-se ativação de circuitos neuronais paralelos que estabelecem comunicações alternativas para manutenção ou recuperação funcional, como é o caso dos motoneurónios espinhais mediante perda de contacto com o córtex motor por lesão vertebro-medular. Também outras áreas corticais poderão ser envolvidas em mecanismos de compensação e subsequente reorganização cortical para minimizar perdas sensoriais e cognitivas. Em qualquer dos casos, a recuperação funcional traduz-se numa aprendizagem com uma rede neural parcialmente interrompida, refletindo a neuroplasticidade como a aquisição de novas competências e comportamentos.^{2,3}

O BDNF é uma neurotrofina com função de regular o desenvolvimento, a manutenção e a função do sistema nervoso nos vertebrados. No adulto, apresenta níveis mais altos de mRNA e proteína no hipocampo, amígdala, córtex cerebral e hipotálamo, regulando a transmissão sináptica e a

plasticidade. Tem efeitos bastante significativos na morfologia dendrítica e na intensidade das sinapses excitatórias (glutamatérgicas) e inibitórias (GABAérgicas). O hipocampo é identificado como um importante local de ação do BDNF e está envolvido na plasticidade sináptica dependente de atividades relacionadas com a aprendizagem e memória.⁴⁻⁷

O BDNF tem sido diretamente relacionado com o desempenho motor aperfeiçoado pelo exercício em modelos animais neurologicamente lesionados⁸, sendo os resultados em animais mais fiáveis, pois é possível determinar os níveis centrais de BDNF.⁹ A literatura sobre o papel do BDNF na melhoria da aprendizagem motora na população humana é ainda limitada. Alguns estudos em indivíduos saudáveis observaram uma relação entre a intensidade de uma sessão aguda de exercício, aumentos no BDNF periférico e aprendizagem motora¹⁰. Desde modo, o exercício poderá ser uma estratégia potencial para induzir a atividade do BDNF e potenciar o seu efeito neuroprotetor.

Tem sido demonstrado que o exercício proporciona um efeito neuroprotetor contra o declínio mental associado ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson (Parkinson Disease-PD) e doença de Alzheimer (Alzheimer Disease-AD), e contra lesões do sistema nervoso central (SNC), facilitando a recuperação motora e cognitiva. Por outro lado, verifica-se que alterações na expressão do BDNF, juntamente com a atrofia hipocampal, associam-se ao envelhecimento normal e patológico, assim como a doenças psiquiátricas e neurodegenerativas como AD, PD e acidente vascular cerebral (AVC).^{8,9,11-15} Assim, torna-se relevante procurar estabelecer uma relação direta dos resultados do exercício físico na neuroplasticidade em humanos com condições neurológicas.^{8,15,16}

O objetivo deste estudo consiste analisar qual a contribuição do exercício terapêutico nos processos de neuroplasticidade em condições neurológicas.

Metodologia:

O presente estudo consistiu numa revisão sistemática, de acordo com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse* (PRISMA)¹⁷, no processo de pesquisa e seleção dos artigos. De forma a evitar a duplicação de revisões sistemáticas, foi registado no sistema *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO CRD42021268618).

A pesquisa bibliográfica realizou-se em agosto de 2021, consultando-se as bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*. A estratégia de pesquisa foi definida com base em palavras-chave e por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*. As palavras-chave utilizadas foram definidas com base na estratégia PICO (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome*): População “*neurodegenerative diseases*” ou “*neurological diseases*” e “*adults*”, intervenção: “*exercise*” ou “*therapeutic exercise*”, resultados: “*neuroplasticity*” ou “*BDNF*”.¹⁸ Incluíram-se ensaios clínicos controlados e aleatorizados e estudos piloto, redigidos em inglês e realizados apenas em adultos com doenças neurológicas, com uma qualidade moderada a alta, pontuação ≥ 6 na escala PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), excluindo-se revisões sistemáticas, meta análises e artigos que não atendam aos requisitos da estratégia de pesquisa.^{19,20}

A seleção dos estudos foi realizada de maneira independente por dois revisores, recorrendo ao *software Rayyan*. Selecionaram-se os artigos após leitura do título e resumo, os que atenderam os critérios de elegibilidade e que tiveram consenso entre dois revisores, foram lidos na íntegra para inclusão ou exclusão. As discordâncias foram resolvidas por consenso de um terceiro revisor. Seguidamente, procedeu-se à extração dos dados, nomeadamente: desenho do estudo, características da amostra, parâmetros de intervenção, efeitos sobre a neuroplasticidade/ou BDNF. Todos os dados foram inseridos numa tabela pelo investigador principal e verificados pelos restantes, tendo sido posteriormente submetidos a uma análise qualitativa.

Resultados

Extraíram-se 318 artigos das bases de dados, tendo sido inicialmente selecionados 35 após leitura do título e resumo. Destes, 26 foram excluídos por não atenderem a um ou mais critérios de elegibilidade em simultâneo (ver figura1). Segundo a escala PEDro obtiveram-se cinco artigos com pontuação 6, três com pontuação 7 e um obteve pontuação 9 (ver tabela 1). Os itens menos pontuados foram a participação e a avaliação cega, verificada em 2 estudos distintos e 6 estudos apresentaram grupos distribuídos de forma aleatória. Os itens mais pontuados foram: resultados medidos no mínimo de 85% amostra; resultados inter-grupos, apresentação de medidas de precisão e variabilidade. Dos 9 artigos selecionados para revisão sistemática, 7 foram estudos controlados e aleatorizados e todos os programas de exercício descritos incluíram exercício aeróbio (EA). Os programas de exercícios têm a intervenção definida em tipo, frequência, duração da sessão e duração do programa, exceto 3 estudos, nos quais o parâmetro intensidade não é especificado (ver tabela 2). A tabela 3 apresenta os resultados observados na neuroplasticidade, obtidos com as seguintes medidas de avaliação: eletroencefalografia (Electroencephalogram - EEG)²¹; potenciais motores evocados e mapeamento cortical com estimulação magnética transcraniana (Transcranial Magnetic Stimulation - EMT)²²; níveis periféricos de BDNF²³⁻²⁶; escalas de desempenho cognitivo; escalas de recuperação funcional e recuperação motora²²⁻²⁸.

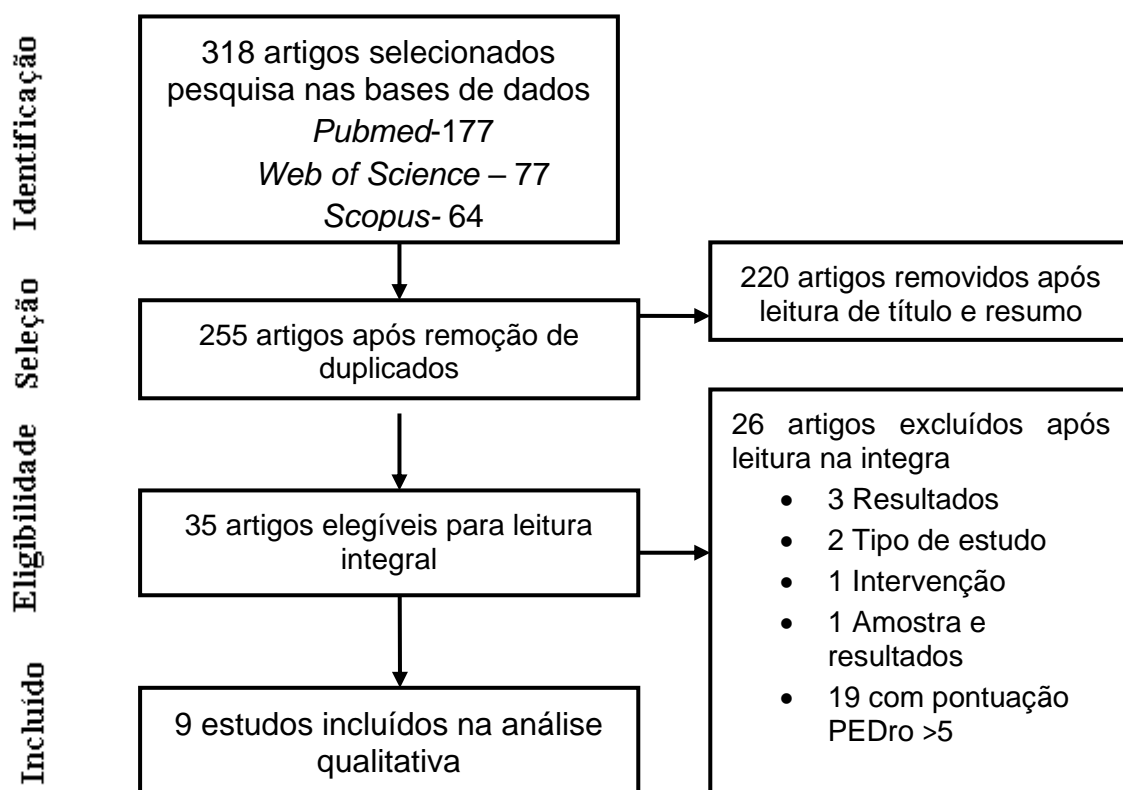


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos segundo a metodologia PRISMA¹⁷.

Tabela 1. Classificação dos artigos incluídos de acordo com a Escala PEDro

	PEDro 1	PEDro 2	PEDro 3	PEDro 4	PEDro 5	PEDro 6	PEDro 7	PEDro 8	PEDro 9	PEDro 10	PEDro 11	Total
Baker,et al.24	✓	✓	-	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	6
Enette et al.26	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Frazzitta et al.25	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	7
Klados, et al.21	✓	-	-	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	6
Landers, et al.27	✓	✓	-	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	6
Marusiak, et al.28	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	6
Nascimeto, et al.23	-	-	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	6
Yen, et al.22	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	✓	✓	✓	7
Velázquez-et al.30	-	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	7

Legenda: ✓ item avaliado positivamente; - ausência de pontuação

Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos.

Referência	Tipo de Estudo	Amostra (Patologia de base; dimensão)	Intervenção	Grupo de Controlo
Klados et al.21	NRCT	MCI, N=50 (12 G. masculino)	LLM (N = 25 MCI); TC + Exergaming (aeróbio, resistência, flexibilidade) frequência = 3-5 sessões/semana; duração sessão = 1h(TC)+1h(exergaming); duração total = 8 semanas	AC (N = 25 MCI); Tarefa cognitiva frequência = 3-5 sessões/semana; duração da sessão = 1h; duração total = 8 semanas
Nascimento et al.23	NRCT	MCI, N= 67 (23 masculino)	Exercício físico multimodal (N= 35): FM + EA + coordenação motora/equilíbrio, Intensidade= 60%-80% Fcmáx, Frequência=3sessões/semana, duração da sessão=1h, duração total=6 meses	(N=32): Sem intervenção e sem participar num programa regular de exercícios físicos por pelo menos um ano antes do início do estudo ou durante a duração do mesmo.
Baker et al.24	RCT	MCI, N=29 (14 G. masculino)	(N=19) EA: passadeira/bicicleta ergométrica/elíptica intensidade =75%- 85% RCF, frequência = 4vezes/semana; duração da sessão = 45'-60'; duração total =6 meses	(N=10), Exercícios alongamento e equilíbrio intensidade ≤ 50% RFC, frequência =4vezes/semana, duração da sessão = 45'-60', duração total =6 meses
Enette et al.26	RCT	AD, N=54 (19 G. masculino)	EA: bicicleta ergométrica, CAT (N=14) intensidade= 70% FCmax, IAT (N=17) intensidade= 6 x 1' a 80% da FCmax + 4' a 60% da FCmax Frequência= 2 vezes/semana, duração da sessão= 30', duração total= 9 semanas	(N=21), Sessões interativas de informação sobre benefícios da atividade física para a saúde em idosos. Frequência= 1 vez/semana, duração da sessão=30', duração total= 9 semanas
Frazzitta et al. 25	RCT	DP, N=25	(N= 15) Exercícios de mobilidade geral + AE (passadeira com FC ≤60% max e velocidade máx. de 3,5 km/h) +Terapia ocupacional AVD. Frequência= 5sessões/semana, duração da sessão=3h/dia, duração total=4 semanas	(N=10), sem intervenção
Landers et al.27	RCT	DP, N=27 (19 masculino)	HIBC (N=14): 30' EA a(70%-80% FCmáx) + 30' de FM do tronco e membros (50- 80% do 1RM) +15' treino de equilíbrio+15' de descanso ativo e alongamento. Frequência= 3 - 4 sessões/semana, duração da sessão=90', duração total= 8 semanas	UC (N=13): 15' EA (50%-65% FCmáx) + 15' FM do tronco e membros (≤ 50% do 1RM) +10' treino de equilíbrio+10' alongamento+10' de descanso. Freq.= 3-4 sessões/semana, duração da sessão=60', duração total= 8 semanas
Marusiak et al.28	RCT	DP, N=10 (9 masculino)	EA intervalado em bicicleta ergométrica (N=10): 40' intervalado de intensidade moderada + 10' retorno á calma. Fase rápida do intervalo: 3' a ≥60 rpm (80-90 rpm);Fase lenta do intervalo 2' a ≤60 rpm (FC máx 60%-75%). Frequência= 3 sessões/semana, duração sessão=1h, duração total= 8 semanas	(N=10) Manter a atividade física diária normal, recebendo os cuidados habituais, incluindo fisioterapia convencional, com atividades para melhorar o controlo motor, sem qualquer tipo de AE moderado ou de alta intensidade ou treino físico contínuo.
Yen et al.22	RCT	AVC, N=14 (9 masculinos)	N=7: Alongamento+ FM + equilíbrio + marcha Frequência=2-5 sessões/semana, duração sessão=50', duração total= 4 semanas + BWSTT frequência =3 sessões/semana, duração da sessão= 30' duração total = 4 semanas	N=7, Alongamento+ FM + equilíbrio + marcha Frequência=2 a 5 sessões/semana, duração sessão=50', duração total= 4 semanas
Velázquez et al.30	RCT	Ataxia espinocerebelar tipo 2, N=29 (7 masculino)	N=7, FM para o tronco e membros + equilíbrio dinâmico e estático + marcha dentro e fora de casa + subir e descer escadas + tarefas de coordenação dos membros superiores e inferiores. Frequência e duração da sessão= 20' controlo motor, 5sessões/semana + 45' exercícios gerais, 3sessões/semana duração total= 12 semanas	(N=7), sem intervenção

Legenda: AC=Grupo Controlo; AD= Doença de Alzheimer; BWSTT= passadeira com peso suportado; CAT= Treino contínuo; CTR= Controlo; DP= Doença de Parkinson; EA= Exercício Aeróbio; FC= Frequência Cardíaca; FCmáx= Frequência Cardíaca Máxima; FM= Fortalecimento muscular; HIBC= Grupo treino de exercícios multimodal de alta intensidade; IAT= Treino intervalado; LLM= grupo experimental; MCI= Déficit cognitivo ligeiro; METs=Tarefa equivalente metabólica; MTP=potência máxima tolerada; NRCT= Ensaio controlado não aleatorizado ; RCF= Resistência cardíaca final; RCT = Ensaio controlado e aleatorizado;RPM=Repetições por minuto; TC= Treino cognitivo; UC= Grupo exercícios de baixa intensidade.

Tabela 3. Análise de resultados dos artigos incluídos.

Referência	Outcomes- Neuroplasticidade	Outcomes- Funcionais/clínicos
Klados et al.21	↑ da CFC medida por rs-EEG em LLM após o treino: ↑ da atividade na banda beta; aumento nas regiões das redes corticais DMN, DAN, SMN	-----
Nascimento et al.23	↑ no BDNF periférico e ↓ dos níveis TNF e IL-6 para o grupo INT (sujeitos com e sem MCI).	INT: ↑ nas funções cognitivas (função executiva, atenção e concentração)
Baker et al.24	EA: variação do BDNF dependente do género e positivamente correlacionada com o cortisol.	↑ da aptidão cardiorrespiratória (VO2 e desempenho na passadeira) com EA. EA: ↑ nos testes cognitivos – maior efeito no género feminino
Enette et al.26	Sem alterações no BDNF	↑ da MTP (30,8%CAT; 40% IAT) , METs (14,3%CAT, 22,7% IAT) e capacidade funcional (4,7%CAT; 7,2%IAT), vs CTR. ↑ da perceção de qualidade de vida (5,9%) (QoL-AD) noCAT vs CTR.
Frazzitta et al.25	↑ dos níveis periféricos de BDNF no grupo EA após 10 dias e ao longo do tempo	↑ significativo de todas as variáveis funcionais (marcha e equilíbrio) ao fim de 4 semanas.
Landers et al.27	↑ do BDNF periférico para ambos os grupos. Queda para níveis mais baixos ao fim de 6 meses comparativamente à linha de base.	HIBC: ↑ no equilíbrio, atividade motora, resistência, fadiga e densidade óssea. UC: ↑ na atividade motora, resistência e força.
Marusiak et al.28	EA: ↑ da função executiva e dos sinais neurológicos parkinsonianos - melhora da bradicinesia dos membros superiores.	EA: ↑ controlo motor bimanual e dos parâmetros de força e ativação em tarefas de manipulação; ↑ nas funções da vida diária, humor e função intelectual.
Yen et al.22	INT: Limiar motor medido por EET para TA ↓ significativamente no hemisfério não afetado; ↑ dos mapas corticais para TA (em ambos os hemisférios) e AH (hemisfério afetado).	INT: após BWSTT houve ↑ no equilíbrio, velocidade da marcha, comprimento do passo e cadência.
Velázquez et al.30	-----	INT: ↓ do tempo de marcha, ↑ no equilíbrio estático e na coordenação motora
<p>↑=aumento; ↓=diminuição; AH=Abdutor do hálux; AVD= Atividades vida diária; BWSTT= treadmill com peso suportado; CAT= Treino contínuo; CFC= Conectividade funcional cerebral; CTR= Controlo; DAN= rede de atenção dorsal; DMN= rede de modo padrão; EA= Exercício Aeróbio; HIBC= Grupo treino de exercícios multimodal de alta intensidade; IAT= Treino intervalado; LLM= experimental group; METs=Tarefa equivalente metabólica; MTP=potência máxima tolerada; SMN= rede somatomotora; TA=Tibial anterior; TC= Treino Cognitivo; UC= grupo exercícios de baixa intensidade</p>		

Neuroplasticidade avaliada por EEG e EMT

Observou-se uma influência do exercício na comunicação entre diferentes regiões do cérebro, na atividade cortical e no remapeamento das funções motoras. Conectividade funcional cerebral medida por rs-EEG após o treino: aumento da atividade na banda beta, aumento da conectividade entre regiões corticais envolvidas em redes de estado de repouso, apresentam também um maior número de ligações bilaterais nas regiões occipital, parietal, temporal e pré-frontal após a intervenção. Estes resultados sugerem que o treino cognitivo combinado com *exergaming*, 3 a 5 dias por semana durante 8 semanas, contribuem para a reorganização da conectividade funcional da banda beta em adultos com déficit cognitivo ligeiro (MCI).²¹

Treino de marcha em passadeira com peso suspenso combinado com um plano de exercícios (PE) (alongamento, fortalecimento muscular (FM) e equilíbrio) após AVC, 2-5 sessões/semana durante 4 semanas, contribuiu para diminuir significativamente o limiar motor para a ativação do músculo tibial anterior (TA) no hemisfério não afetado e alterar os mapas corticais dos músculos TA e abdutor do hálux (AH). Houve ganhos funcionais significativos no equilíbrio, velocidade da marcha, comprimento e cadência do passo, com correlação positiva com as alterações verificadas a nível da excitabilidade cortical.²²

Neuroplasticidade avaliada através de BDNF

O EA pode aumentar os níveis de BDNF em indivíduos saudáveis, que são considerados potentes reguladores da plasticidade e sobrevivência de neurónios adultos e células glia. Em modelos animais observou-se que alguns fatores neurotróficos podem aumentar com EA de moderada a alta intensidade.^{9,29} Analisou-se, assim, a resposta neuroplástica a um programa de EA através dos níveis de BDNF periférico.

Os efeitos do EA sugerem uma dependência com o género. Em treino de passadeira versus alongamento durante 6 meses, em adultos com MCI, o BDNF periférico apresentou-se mais aumentado no género feminino. Este

resultado relaciona-se com diferenças baseadas no género nas respostas do eixo glucometabólico e hipotálamo-hipófise-adrenal ao EA.²⁴

O tipo de treino, intervalado em intensidade (moderada e vigorosa) ou contínuo em bicicleta ergométrica, não parece ter impacto significativo nos níveis de BDNF periférico, em adultos com AD após 9 semanas,²⁶ ou combinado com FM, equilíbrio, descanso ativo e alongamento, durante 8 semanas em DP.²⁷

Verificaram-se aumentos significativos nas concentrações periféricas de BDNF num grupo de DP que foi submetido a um PE de EA com exercícios de mobilidade geral e terapia ocupacional, durante 4 semanas²⁵, tendo-se verificado também diminuição significativa para os níveis necrose tumoral- α (TNF) e interleucina-6 (IL-6) após 6 meses de um PE com EA combinado com FM e coordenação motora/equilíbrio de intensidade moderada a vigorosa em adultos com com MCI.²³ Os efeitos do EA dependentes da intensidade aplicada (intervalada versus contínua) não parece ter impacto nos níveis de BDNF, sendo apenas revelante que haja uma componente de EA no programa.

Neuroplasticidade avaliada por meio da avaliação da recuperação cognitiva, motora e funcional (reaprendizagem motora)

Um PE de intensidade moderada a vigorosa combinado (FM, EA e coordenação motora/equilíbrio) durante 6 meses obteve melhorias significativas nas funções cognitivas (função executiva, atenção e concentração) em pessoas com MCI.²³ Também se verificou que exercício vigoroso em bicicleta ergométrica teve melhorias evidentes nos testes cognitivos nos indivíduos do género feminino face a exercícios de alongamento e equilíbrio de intensidade leve a moderada, resultando em melhor aptidão cardiorrespiratória e na redução da gordura corporal.²⁴ Num PE em bicicleta ergométrica de 9 semanas revelaram-se melhorias nos parâmetros de aptidão aeróbia, tarefa equivalente metabólica (MET), potência máxima tolerada (MTP) e da capacidade funcional em DA, sendo os ganhos mais significativos quando realizado treino intervalado de intensidade moderada a vigorosa face ao treino contínuo de intensidade vigorosa.²⁶ Estes resultados também se observam em adultos com

PD, usando treino combinado de EA com FM, equilíbrio, descanso ativo e alongamento. O regime de treino intervalado de intensidade vigorosa conduziu a maiores ganhos no equilíbrio, atividade motora, resistência, fadiga e densidade óssea, enquanto o treino contínuo aumentou apenas a atividade motora, resistência e força em indivíduos com DP.²⁷ Também em DP se verificou que EA intervalado em bicicleta ergométrica com intensidade moderada durante 8 semanas, levou melhorias da função executiva e dos sinais neurológicos parkinsonianos, refletidos por uma diminuição da bradicinesia dos membros superiores e aumento do desempenho nas atividades da vida diária, humor e função intelectual.²⁸ Verificou-se igualmente um aumento significativo de todas as variáveis funcionais relacionadas com a marcha e o equilíbrio com um PE mais curto, de 4 semanas, com a componente de EA (passadeira) de intensidade moderada a vigorosa (combinada com exercícios de mobilidade geral e terapia ocupacional).²⁵ Deste modo, PE com EA parecem trazer benefícios ao nível da cognição e da capacidade funcional em condições neurodegenerativas centrais quando executados a uma intensidade vigorosa (> 70% FC), beneficiando de um regime intervalado, mesmo em durações mais curtas (4 semanas).

Um PE com uma componente aeróbia também permite ganhos ao nível do desempenho da marcha, nomeadamente em disfunções que refletem descoordenação da execução motora. Quando aplicado um plano de fisioterapia complementado por marcha com peso suspenso em passadeira na recuperação pós AVC, durante 4 semanas verificaram-se ganhos significativos no equilíbrio, velocidade da marcha, comprimento do passo para ambos os membros e cadência.²²

Um PE com marcha e treino de escadas no interior e no exterior, combinado com FM, equilíbrio dinâmico e estático e tarefas de coordenação, realizado durante 12 semanas apresentou ganhos significativos na melhoria da marcha, défices posturais e coordenativos na ataxia espinocerebelar tipo 2 ((SCA2).³⁰

Discussão dos resultados

A neuroplasticidade desempenha um papel fundamental nos processos de recuperação, através da limitação de sequelas e danos cerebrais. Um crescente corpo de evidências mostra que a atividade física afeta positivamente a neuroplasticidade, sugerindo resultados positivos na cognição e na funcionalidade. No entanto, há grande variabilidade na dose-resposta da prescrição de exercícios e também nos ganhos de neuroplasticidade.^{14,16}

Esta revisão sistemática avaliou os impactos do exercício na neuroplasticidade através da avaliação de redes neurais e excitabilidade neuronal, medição do valor de BDNF e avaliação cognitiva, recuperação motora e avaliação funcional.

As principais descobertas foram a) intervenções que consistem em EA de intensidade moderada a vigorosa estão associadas a melhores respostas neuroplásticas refletidas por ganhos funcionais; b) estímulos cognitivos durante a sessão de exercícios parecem proporcionar melhores benefícios neuroplásticos; c) faltam evidências de boa qualidade, dada a ausência de qualquer medida de neuroplasticidade com maior padrão, a não uniformidade das intervenções de exercício e a relação dose-resposta desconhecida.

AD e MCI são caracterizadas por perda de densidade celular e espinhas dendríticas que afetam secundariamente os níveis de BDNF, em modelos animais com esta patologia o BDNF exibe efeitos terapêuticos potentes que inclui prevenção da morte celular, estimulação da função neuronal, melhoria nos marcadores sinápticos, na aprendizagem e na memória. Representa assim, uma via terapêutica potencialmente promissora na AD, podendo ser induzida através do exercício.^{12,13}

Três estudos intervieram em adultos com patologia de MCI e um com AD. Quando avaliados os resultados através de EEG, registou-se melhoria da conectividade funcional pós EA combinado com treino cognitivo. Nos restantes estudos foi utilizado um plano de EA de intensidade moderada a vigorosa, com uma frequência média de 3 vezes/semana com duração total variada entre 8 a 9 semanas e 6 meses. Quando comparado com um PE de alongamento e equilíbrio, os ganhos funcionais e aumento dos níveis de BDNF são mais

relevantes no género feminino. Quando comparado com nenhuma intervenção de exercício verificou-se melhoria dos parâmetros funcionais e cognitivos, no entanto resultados de valores de BDNF são conflitantes, havendo ganhos significativos num dos grupos versus ausência de ganhos num outro.^{21,23,24,26}

Fatores relacionados com a idade, genética, intensidade do exercício e gravidade do quadro neurológico podem atenuar diretamente a resposta dos fatores neurotróficos ao exercício físico. O BDNF é abundante no SNC e está envolvido na neuroplasticidade induzida por atividade. É regulado positivamente pelo exercício em modelos animais. Em adultos saudáveis, o aumento do BDNF durante a atividade de alta intensidade tem sido associado à melhoria da cognição.^{12,13}

O EEG e as suas características podem identificar com segurança os primeiros sinais de MCI e patologia relacionada à AD. Os seus dados delimitam os ganhos versus declínios cognitivos e carga neurodegenerativa, dado que pessoas com MCI comparados com pessoas saudáveis apresentam sincronização EEG diminuída e conectividade funcional alterada da magnetoencefalografia dentro da banda beta.²¹

A PD é uma doença neurodegenerativa que afeta a função motora e a capacidade cognitiva, embora interfira com vários sistemas neuronais, o componente cardinal resulta da degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos que se projetam da substância negra para o corpo estriado. Foi demonstrado que o BDNF suporta a sobrevivência de neurónios dopaminérgicos, e a expressão da proteína BDNF e seu mRNA é reduzida em neurónios da substância negra na PD. A introdução de BDNF no cérebro, permitiria avaliar se poderia ser um agente útil no tratamento da PD em humanos. Em primatas verifica-se a redução da perda celular e aumento da reenervação estriatal.^{13,31}

Verificaram-se resultados em adultos com PD, os efeitos do EA obtiveram resultados nas variáveis funcionais e nos níveis de BDNF, pós teste e ao longo do tempo, no entanto há melhores resultados em exercícios de intensidade moderada a alta quando comparados com um grupo não intervencionado.^{25,27,28}

Após AVC, a cognição e reaprendizagem motora complexas estão interligadas. A reaprendizagem do movimento complexo é fundamental para a neuroreabilitação, requer a maioria dos domínios cognitivos, incluindo memória de trabalho, atenção e função executiva. A aprendizagem motora é afetada pelo comprometimento cognitivo, limitando a capacidade da pessoa com AVC de compreender, repetir, melhorar e analisar o movimento readquirido.^{16,32}

Quando utilizada a passadeira com peso corporal suspenso versus um treino de EA, verificam-se ganhos no desempenho motor e alterações na excitabilidade corticomotora medida através de EMT, os parâmetros da marcha melhoraram em ambos os grupos, no entanto a velocidade e o comprimento dos passos obtiveram maiores resultados. A melhoria do desempenho motor pode estar relacionada com a alteração da excitabilidade corticomotora em doentes internados com AVC crónico, sendo esta intervenção recomendada para doentes com esta patologia com padrões de marcha anormais e capacidade de equilíbrio insuficiente.^{22,32}

A SCA2 é uma poliglutaminase causada pela expansão da citosina-adenina-guanina repetições tríplexes na região codificadora do gene ATXN2, as alterações neurodegenerativas provocam um quadro caracterizado por uma síndrome cerebelar progressiva, com lentificação, distúrbios do sono, alterações cognitivas, neuropatia periférica, disfunções autonómicas e sinais de envolvimento do neurónio motor.^{30,33}

Um plano de EA, face a esta patologia obteve ganhos funcionais ao nível da velocidade da marcha, da manutenção das posições mantidas sobre superfícies e ganhos de coordenação motora. Devido à ausência de medicamentos neuroprotetores que poderiam retardar ou parar a progressão das doenças, a neuroreabilitação é uma terapêutica prioritária para a fase prodrómica de SCA2, para permitir um impacto significativo na função cerebelar e outras características da doença.³⁰

A uniformidade no treino pode ser o principal fator de resultados conflitantes. Realça-se que o exercício de intensidade mais baixa não tem tantas melhorias quando avaliada a funcionalidade, sugerindo que as adaptações neuroplásticas são desencadeadas por programas de reabilitação

que incluem intervenção de exercícios de maior intensidade. O comprometimento cognitivo dificulta a aprendizagem sensório-motora necessária para a recuperação. Nos estudos que utilizaram avaliação cognitiva e recuperação motora, houve evidências de melhorias da aprendizagem motora em pacientes com doença neurológica.^{32,34,35}

Conclusão

Esta revisão fornece evidências de que o EA de intensidade moderada a vigorosa, com frequência de pelo menos 3 vezes/semana, 30 minutos, durante 4 semanas, é uma intervenção terapêutica que deve ser incluída em programas de reabilitação em condições neurológicas. Além dos benefícios conhecidos relacionados ao condicionamento físico, funcionalidade, humor e saúde cardiovascular, o EA contribui para aumentar os processos de neuroplasticidade necessários à manutenção e recuperação da função motora e cognitiva. Uma modalidade de exercício intervalada em termos de intensidade tem evidências de potencializar os ganhos decorrentes do treino em pacientes com doença neurodegenerativa.

Referências:

1. Carroll WM. The global burden of neurological disorders. *Lancet Neurol.* Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219300298>
2. Kandel ER. The biology of memory: A forty-year perspective. *J Neurosci* Disponível em: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10>
3. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci.* Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
4. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>

5. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08977190410001723308>
6. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754307001188>
7. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>
8. Thacker JS, Yeung D, Chambers PJ, Tupling AR, Staines WR, Mielke JG. Single session, high-intensity aerobic exercise fails to affect plasticity-related protein expression in the rat sensorimotor cortex. Vol. 359, *Behavioural Brain Research*. 2019. p. 853–60.
9. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395614002933>
10. Boyne P, Meyrose C, Westover J, Whitesel D, Hatter K, Reisman DS, et al. Exercise intensity affects acute neurotrophic and neurophysiological responses poststroke. *J Appl Physiol*. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00594.2018>
11. Brattico E, Bonetti L, Ferretti G, Vuust P, Matrone C. Putting cells in motion: Advantages of endogenous boosting of BDNF production. *Cells*. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/183>
12. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00363/full>

13. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrd3366>
14. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sport Med*. 2010;40(9):765–801.
15. Ferreira AFB, Real CC, Rodrigues AC, Alves AS, Britto LRG. Moderate exercise changes synaptic and cytoskeletal proteins in motor regions of the rat brain. Vol. 1361, *Brain Research*. 2010. p. 31–42.
16. Mellow ML, Goldsworthy MR, Coussens S, Smith AE. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. Vol. 23, *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2020. p. 408–14.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Ver*. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4>
18. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
19. PEDro. Estatísticas do site PEDro. Disponível em: <https://pedro.org.au/portuguese/resources/pedro-scale/>
20. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00238-8>
21. Klados MA, Styliadis C, Frantzidis CA, Paraskevopoulos E, Bamidis PD.

- Beta-band functional connectivity is reorganized in mild cognitive impairment after combined computerized physical and cognitive training. Vol. 10, *Frontiers in Neuroscience*. 2016.
22. Yen CL, Wang RY, Liao KK, Huang CC, Yang YR. Gait training-induced change in corticomotor excitability in patients with chronic stroke. Vol. 22, *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2008. p. 22–30.
 23. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, Garuffi M, Talib L, Forlenza O, et al. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(8):799–805.
 24. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Disponível em: <http://jamanetwork.com/on08/24/2021>
 25. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M, et al. Intensive Rehabilitation Treatment in Early Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
 26. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet A-G, Ozier-Lafontaine N, Nevriere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act*. Disponível em: <https://eurapa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11556-019-0234-1>
 27. Landers MR, Navalta JW, Murtishaw AS, Kinney JW, Pirio Richardson S. A high-intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: A Phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *J Neurol Phys Ther*. Disponível em: <https://journals.lww.com/01253086-201901000-00003>
 28. Marusiak J, Fisher B, Jaskólska A, Słotwiński K, Budrewicz S, Koszewicz

- M, et al. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease-randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/5/880>
29. Ploughman M, Austin MW, Glynn L, Corbett D. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. *Transl Stroke Res*. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12975-014-0357-7>
 30. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Díaz JC, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Aguilera Cruz AB, Reynaldo-Cejas L, et al. Neurorehabilitation Improves the Motor Features in Prodromal SCA2: A Randomized, Controlled Trial. Vol. 34, *Movement Disorders*. 2019. p. 1060–8.
 31. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>
 32. Hasan SMM, Rancourt SN, Austin MW, Ploughman M. Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: a systematic review and synthesis. *Neural Plast*. 2016;2016.
 33. Sena LS, dos Santos Pinheiro J, Hasan A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Spinocerebellar ataxia type 2 from an evolutionary perspective: Systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2021;100(3):258–67.
 34. Murawska-Ciałowicz E, de Assis GG, Clemente FM, Feito Y, Stastny P, Zuwała-Jagiello J, et al. Effect of four different forms of high intensity training on BDNF response to wingate and graded exercise test. *Sci Rep*. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88069-y>
 35. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: A systematic review in human and animal studies. Hess G, editor. *Neural Plast*. Disponível em:

<https://www.hindawi.com/journals/np/2020/8856621/>

3. Discussão

Esta revisão sistemática avaliou os impactos do exercício na neuroplasticidade através da avaliação de redes neurais e excitabilidade neuronal, medição do valor de BDNF e avaliação cognitiva, recuperação motora e avaliação funcional.

A neuroplasticidade desempenha um papel fundamental nos processos de recuperação, através da limitação de sequelas e danos cerebrais. Um crescente corpo de evidências mostra que a atividade física afeta positivamente a neuroplasticidade, sugerindo assim que as técnicas de exercício podem melhorar a cognição e a funcionalidade. No entanto, há grande variabilidade na dose-resposta da prescrição de exercícios e também nos ganhos de neuroplasticidade. Portanto, a aplicabilidade clínica da prescrição de exercícios permanece pouco clara.^{14,18}

Para tentar responder essa questão clínica relevante, realizou-se a presente revisão sistemática. As principais descobertas foram a) intervenções que consistem em exercícios de intensidade moderada a alta estão associadas a melhores respostas neuroplásticas refletidas por ganhos funcionais; b) estímulos cognitivos durante a sessão de exercícios parecem proporcionar melhores benefícios neuroplásticos; c) ainda faltam evidências de boa qualidade, dada a ausência de qualquer medida de neuroplasticidade com maior padrão, a não uniformidade das intervenções de exercício e a relação dose-resposta desconhecida.

Durante a reestruturação funcional, o cérebro pode modificar as suas conexões, levando a alterações clínicas durante o período de reabilitação. A neuroplasticidade é definida como a capacidade do SNC de sofrer adaptações estruturais e funcionais como resultado de novas experiências.¹

Os mecanismos pelos quais o exercício aeróbio pode aumentar ou intensificar a neuroplasticidade já foram descritos em animais: envolvem impacto vascular por meio de angiogênese, reestruturação glial e neurogênese; e um papel direto do exercício aeróbio no crescimento neuronal e presença de marcadores de sobrevivência (com IgF1 e BDNF). O exercício físico pode atuar na melhoria

cognitiva e, portanto, ter impacto direto no processo de reaprendizagem motora geral. Isso pode ativar redes neurais acessórias que auxiliam na melhoria da recuperação motora. Verifica-se uma melhora nas expectativas associadas à prática de exercícios: o que o torna importante porque mostra que a crença nos benefícios do exercício pode ajudar na adesão a longo prazo.^{5,10,11}

AD e MCI são patologias caracterizadas por uma perda de densidade celular e espinhas dendríticas que podem afetar secundariamente os níveis de BDNF, em modelos animais com esta patologia o BDNF exibe efeitos terapêuticos potentes que incluem prevenção da morte celular, estimulação da função neuronal, melhoria nos marcadores sinápticos, na aprendizagem e na memória. Assim, o BDNF representa uma via terapêutica potencialmente promissora na doença de Alzheimer, podendo ser induzida através do exercício.^{12,13}

Dos estudos incluídos nesta revisão três intervieram em adultos com patologia de MCI e um com AD, apenas um avaliou os resultados através de EEG tendo tido resultados positivos na melhoria da conectividade funcional pós treino aeróbio combinado com treino cognitivo. Nos restantes estudos foi utilizado um plano de exercícios (PE) aeróbios de intensidade moderada a alta, comparado com um plano de exercícios de alongamento e equilíbrio, tendo-se verificados ganhos funcionais e aumento dos níveis de BDNF mais relevantes no género feminino; quando comparado com nenhuma intervenção de exercício verificou-se melhoria dos parâmetros funcionais e cognitivos quando avaliados, no entanto resultados de valores de BDNF são conflitantes, havendo ganhos significativos num dos grupos versus ausência de ganhos num outro.

Fatores relacionados com a idade, genética, intensidade do exercício e gravidade do quadro neurológico podem atenuar diretamente a resposta dos fatores neurotróficos ao exercício físico. O BDNF, que atualmente é o fator neurotrófico mais estudado, é abundante no SNC e está envolvido na neuroplasticidade induzida por atividade. É regulado positivamente pelo exercício em modelos animais. Em adultos saudáveis, o aumento do BDNF

durante a atividade de alta intensidade tem sido associado à melhoria da cognição.^{12,13}

O EEG e as suas características podem identificar com segurança os primeiros sinais de MCI e patologia relacionada à AD, os dados recolhidos podem ser utilizados para balizar os ganhos versus declínios cognitivos e carga neurodegenerativa nestas patologias. A potência da banda beta relaciona-se com a ativação das redes no estado de repouso, enquanto a banda alfa, se encontra aumentada em estados de repouso e relaxamento, em adultos saudáveis. Pessoas com MCI comparados com pessoas saudáveis apresentam sincronização EEG diminuída e conectividade funcional alterada da magnetoencefalografia dentro da banda beta, valores mais baixos correlacionam-se com classificações mais baixas no Mine Exame do Estado Mental, pelo que essa banda de frequência pode ser de importância diagnóstica na demência, especialmente nos estágios iniciais.²⁹

A PD é uma doença neurodegenerativa que afeta a função motora e a capacidade cognitiva, embora interfira com vários sistemas neuronais, o componente cardinal da disfunção motora resulta da degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos que se projetam da substância negra para o corpo estriado. Estudos demonstraram que o BDNF suporta a sobrevivência de neurónios dopaminérgicos, e que a expressão da proteína BDNF e seu mRNA é reduzida em neurónios da substância negra na PD. A introdução de BDNF no cérebro, permitiria avaliar se o BDNF poderia ser um agente útil no tratamento da PD em humanos, em primatas verifica-se a redução da perda celular e aumento a reenervação estriatal.^{13,38}

Três estudos incluídos nesta revisão verificaram resultados em adultos com PD, os efeitos do exercício aeróbio obtiveram resultados nas variáveis funcionais e nos níveis de BDNF, pós teste e ao longo do tempo, no entanto quando comparados há melhores resultados em exercícios de intensidade moderada a alta quando comprados com um grupo não intervencionado, um destes estudos verificou ainda ganhos nas funções manuais da vida diária, humor e função intelectual.^{33,35,36}

Após AVC, a cognição e reaprendizagem motora complexas estão interligadas. A reaprendizagem do movimento complexo é fundamental para a neuroreabilitação, requer a maioria dos domínios cognitivos, incluindo memória de trabalho, atenção e função executiva. A aprendizagem motora é impedida pelo comprometimento cognitivo, limitando a capacidade do pessoa com AVC de compreender, repetir, melhorar e analisar o movimento readquirido.^{14,39}

Um dos estudos incluídos verificou que quando utilizado a passadeira com peso suspenso em complemento de um treino de exercícios aeróbio obtiveram-se ganhos no desempenho motor e provoca alterações na excitabilidade corticomotora medida através de EMT, os parâmetros da marcha melhoraram em ambos os grupos, no entanto a velocidade e o comprimento dos passos obteve maiores resultados no grupo com passadeira em peso suspenso. Assim a melhoria do desempenho motor pode estar relacionada com a alteração da excitabilidade corticomotora em doentes internados com AVC crónico podendo ser recomendado para doentes com esta patologia com padrões de marcha anormais e capacidade de equilíbrio insuficiente.^{30,39}

A Ataxia Espinocerebelar tipo 2 (SCA2) é uma poliglutaminase causada pela expansão da citosina-adenina-guanina repetições tríplexes na região codificadora do gene ATXN2, esta mutação leva à expressão de um trato expandido de poliglutamina na proteína teataxina-2, causando uma grave atrofia das células de Purkinje, do tronco cerebral, do córtex e da medula espinal. Essas alterações neurodegenerativas provocam um quadro caracterizado por uma síndrome cerebelar progressiva acompanhada de lentificação, distúrbios do sono, alterações cognitivas, neuropatia periférica, disfunções autonómicas e sinais de envolvimento do neurónio motor.^{37,40}

Um estudo incluído abordou esta patologia obtendo ganhos funcionais ao nível da velocidade da marcha, da manutenção das posições mantidas sobre superfícies e ganhos de coordenação motora, quando realizaram um plano de exercícios aeróbios. Devido à ausência de medicamentos neuroprotetores que poderiam retardar ou parar a progressão das doenças, a neuroreabilitação parece ser uma terapêutica prioritária para a fase prodrómica

de SCA2 para permitir um impacto significativo na função cerebelar e outras características da doença.³⁷

A uniformidade no treino (tipo, intensidade, frequência e duração) pode ser o principal fator de resultados conflitantes. Um resultado importante foi que o exercício de intensidade mais baixa não têm tantas melhorias quando avaliada a funcionalidade, sugerindo que as adaptações neuroplásticas são desencadeadas por programas de reabilitação que incluem intervenção de exercícios de maior intensidade. O comprometimento cognitivo dificulta a aprendizagem sensório-motora necessária para a recuperação, nos estudos incluídos nesta revisão que utilizaram avaliação cognitiva e recuperação motora (reaprendizagem motora), houve evidências de que foram capazes de melhorar a aprendizagem motora em pacientes com doença neurológica.^{39,41,42}

Quando analisados os resultados referentes à associação entre treinamento aeróbio e treino cognitivo, foram observados benefícios adicionais. Assim, há evidências de que associar o exercício aeróbio ao treino cognitivo é melhor para aumentar determinados domínios cognitivos ligados à aprendizagem motora e torna-se uma estratégia que pode ser implementada num programa de reabilitação.^{39,42}

Embora além do objetivo desta revisão, a variação genética do BDNF pode afetar a resposta ao treino de reabilitação e, potencialmente, modular os efeitos do exercício aeróbio na neuroplasticidade. Exercícios de alta intensidade podem levar a aumentos significativos do BDNF em pacientes com polimorfismo Val66Met, que pode ser atenuado em intensidades mais baixas. Assim, uma maior intensidade de exercício pode ser capaz de reduzir os efeitos danosos da menor liberação de BDNF em indivíduos com esse polimorfismo. Embora os estudos incluídos nesta revisão não tenham mencionado a importante contribuição do polimorfismo Val66Met em relação ao BDNF circulante após exercício aeróbio, a presença de melhores resultados nas avaliações em exercícios de alta intensidade pode estar relacionada a esse efeito.^{41,43}

Esta revisão fornece evidências de que o exercício físico aeróbio é uma intervenção terapêutica em programas de reabilitação que, além dos benefícios

conhecidos relacionados ao condicionamento físico, funcionalidade, humor e saúde cardiovascular, pode potencializar o processo de neuroplasticidade em pessoas com doença neurológica. Verificou-se que o exercício aeróbio de intensidade moderada a vigorosa obtém maiores ganhos nos níveis de BDNF e funcionalidade em pacientes com patologia neurológica, no entanto aquando da impossibilidade de ser aplicado verifica-se que o exercício aeróbio de menor intensidade também influencia positivamente esses resultados.

O conhecimento nesta área encontra-se em crescimento, a qualidade da evidência permanece restrita e os estudos analisados apresentaram limitações e ausência de correlações bem estabelecidas entre os resultados laboratoriais/imagens e os resultados clínicos, levando á elegibilidade de poucos estudos nesta revisão sistemática.

As intervenções heterogêneas impediram a extração de dados mais objetivos para calcular os tamanhos dos efeitos e as relações dose-resposta. A falta de um método padrão uniforme para medir com precisão a neuroplasticidade ainda limita a capacidade de expandir sua aplicabilidade clínica.

Apesar dessas limitações, esta revisão sistemática compilou uma série de resultados importantes, que podem ser um ponto de partida para a possibilidade de novos estudos na área do exercício terapêutico com resultados na neuroplasticidade, a fim de aumentar o corpo de evidência na sistematização e otimização de programas de reabilitação bem definidos para adultos com doença neurológica, assentes na prática baseada na evidência.

4. Conclusões

Pode afirmar-se que o exercício físico aeróbio é uma intervenção terapêutica em programas de reabilitação que, além dos benefícios conhecidos relacionados ao condicionamento físico, funcionalidade, humor e saúde cardiovascular, pode potencializar o processo de neuroplasticidade. As respostas gerais de neuroplasticidade parecem mais robustas em programas de treino de exercícios de moderada a alta intensidade, para os quais a adesão e a segurança são fundamentais para alcançar esses benefícios.

Faltam ainda, evidências de boa qualidade, no que diz respeito à uniformidade limitada da prescrição do treino aeróbio, aos fatores de atenuação das respostas individuais e às medidas inequívocas de correspondência entre plasticidade e resultados clínicos.

No entanto, esta revisão fornece evidências de que o EA de intensidade moderada a vigorosa, com o mínimo de frequência de 3 vezes/semana, 30 minutos por sessão, com duração total mínima de 4 semanas, é uma intervenção terapêutica que deve ser incluída em programas de reabilitação com pacientes com doença neurodegenerativa, pois contribui para aumentar os processos de neuroplasticidade necessários à manutenção e recuperação da função motora e cognitiva.

5. Referências Bibliográficas

1. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216>
2. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell* Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
3. Kleynten M, Beurskens A, Olijve H, Kamphuis J, Braun S. Application of motor learning in neurorehabilitation: a framework for health-care professionals. *Physiother Theory Pract* Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1483987>
4. Kandel ER. The biology of memory: A forty-year perspective. *J Neurosci* Disponível em: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10>
5. Ploughman M, Austin MW, Glynn L, Corbett D. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. *Transl Stroke Res* Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12975-014-0357-7>
6. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
7. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08977190410001723308>
8. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754307001188>
9. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>

10. Brattico E, Bonetti L, Ferretti G, Vuust P, Matrone C. Putting cells in motion: Advantages of endogenous boosting of BDNF production. *Cells* . Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/183>
11. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395614002933>
12. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2019.00363/full>
13. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrd3366>
14. Mellow ML, Goldsworthy MR, Coussens S, Smith AE. Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. Vol. 23, *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2020. p. 408–14.
15. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating Cortisol levels: The intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF03345606>
16. Thacker JS, Yeung D, Chambers PJ, Tupling AR, Staines WR, Mielke JG. Single session, high-intensity aerobic exercise fails to affect plasticity-related protein expression in the rat sensorimotor cortex. Vol. 359, *Behavioural Brain Research*. 2019. p. 853–60.
17. Matsui T, Ishikawa T, Ito H, Okamoto M, Inoue K, Lee M, et al. Brain glycogen supercompensation following exhaustive exercise. *J Physiol* . Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2011.217919>
18. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sport Med*. 2010;40(9):765–801.
19. Ferreira AFB, Real CC, Rodrigues AC, Alves AS, Britto LRG. Moderate exercise changes synaptic and cytoskeletal proteins in motor regions of

- the rat brain. Vol. 1361, Brain Research. 2010. p. 31–42.
20. Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Martínez-Ortega IA, Martínez-Vizcaíno V, Mesas AE, Notario-Pacheco B. Immediate effect of high-intensity exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy young adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Heal Sci.* 2021;00:1–9.
 21. Jiménez-Maldonado A, Rentería I, García-Suárez PC, Moncada-Jiménez J, Freire-Royes LF. The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: A mini-review. *Front Neurosci.* 2018;12(NOV):1–9.
 22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Ver.* Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4>
 23. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port.* 2019;32(3):227–35.
 24. PEDro. Estatísticas do site PEDro [citado 2 de Abril de 2022]. Disponível em: <https://pedro.org.au/portuguese/resources/pedro-scale/>
 25. PEDro. Escala PEDro. Disponível em: <https://pedro.org.au/portuguese/learn/pedro-statistics/>
 26. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res.* Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00238-8>
 27. Carroll WM. The global burden of neurological disorders. *Lancet Neurol.* Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219300298>
 28. Boyne P, Meyrose C, Westover J, Whitesel D, Hatter K, Reisman DS, et al. Exercise intensity affects acute neurotrophic and neurophysiological

- responses poststroke. *J Appl Physiol*. Disponível em:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00594.2018>
29. Klados MA, Styliadis C, Frantzidis CA, Paraskevopoulos E, Bamidis PD. Beta-band functional connectivity is reorganized in mild cognitive impairment after combined computerized physical and cognitive training. Vol. 10, *Frontiers in Neuroscience*. 2016.
 30. Yen CL, Wang RY, Liao KK, Huang CC, Yang YR. Gait training-induced change in corticomotor excitability in patients with chronic stroke. Vol. 22, *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2008. p. 22–30.
 31. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, Garuffi M, Talib L, Forlenza O, et al. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(8):799–805.
 32. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Disponível em:
<http://jamanetwork.com/on08/24/2021>
 33. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M, et al. Intensive Rehabilitation Treatment in Early Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
 34. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet A-G, Ozier-Lafontaine N, Neviere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act*. Disponível em:
<https://eurapa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11556-019-0234-1>
 35. Landers MR, Navalta JW, Murtishaw AS, Kinney JW, Pirio Richardson S. A high-intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: A Phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *J Neurol Phys Ther*. Disponível em:
<https://journals.lww.com/01253086-201901000-00003>

36. Marusiak J, Fisher B, Jaskólska A, Słotwiński K, Budrewicz S, Koszewicz M, et al. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease-randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/5/880>
37. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Díaz JC, Rodríguez-Labrada R, Medrano-Montero J, Aguilera Cruz AB, Reynaldo-Cejas L, et al. Neurorehabilitation Improves the Motor Features in Prodromal SCA2: A Randomized, Controlled Trial. Vol. 34, *Movement Disorders*. 2019. p. 1060–8.
38. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>
39. Hasan SMM, Rancourt SN, Austin MW, Ploughman M. Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: a systematic review and synthesis. *Neural Plast*. 2016;2016.
40. Sena LS, dos Santos Pinheiro J, Hasan A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Spinocerebellar ataxia type 2 from an evolutionary perspective: Systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2021;100(3):258–67.
41. Murawska-Ciałowicz E, de Assis GG, Clemente FM, Feito Y, Stastny P, Zuwała-Jagiello J, et al. Effect of four different forms of high intensity training on BDNF response to wingate and graded exercise test. *Sci Rep* . Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88069-y>
42. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: A systematic review in human and animal studies. Hess G, editor. *Neural Plast*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2020/8856621/>
43. Helm EE, Matt KS, Kirschner KF, Pohlig RT, Kohl D, Reisman DS. The influence of high intensity exercise and the Val66Met polymorphism on circulating BDNF and locomotor learning. *Neurobiol Learn Mem*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2017.06.003>

Anexo 1 – Escala PEDro

Escala de PEDro – Português (Portugal)

- | | |
|---|---|
| 1. Os critérios de elegibilidade foram especificados | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo crossover, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido) | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 3. A distribuição dos sujeitos foi cega | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 6. Todos os fisioterapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 8. Medições de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram medições de resultados receberam o tratamento ou a condição de controlo conforme a distribuição ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por "intenção de tratamento" | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |
| 11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave | não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: |

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (Verhagen AP *et al* (1988). *The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1235-41). A lista, na sua maior parte, baseia-se num "consenso de peritos" e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos clínicos randomizados, ou quase-randomizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou "potencial de generalização" ou "aplicabilidade" do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da "validade" das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-eficácia do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a "qualidade" de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque nalgumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999
Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Indicações para a administração da escala PEDRO:

- Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito.** Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
- Critério 1** Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos elegíveis para participar no estudo.
- Critério 2** Considera-se que num determinado estudo houve distribuição aleatória se o relatório referir que a distribuição dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar devem considerar-se de distribuição aleatória. Procedimentos de distribuição quase-aleatória tais como os que se efectuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
- Critério 3** *Distribuição cega* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a distribuição foi cega, quando o relatório refere que a distribuição foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a distribuição implicou o contacto com o responsável pela distribuição dos sujeitos por grupos, e este último não estava implicado no ensaio.
- Critério 4** No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize o ponto de partida. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11** *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7** *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito é integrado. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados “cegos” se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual analógica, registo diário da dor), o avaliador é considerado “cego” se o sujeito foi “cego”.
- Critério 8** Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente tanto o número de sujeitos inicialmente integrados nos grupos como o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos num destes momentos.
- Critério 9** Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controlo) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efectuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controlo) que lhes tido sido atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controlo, conforme a distribuição por grupos.
- Critério 10** Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controlo. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usa uma análise factorial de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interação grupo x tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um rácio de risco) e respectivo intervalo de confiança.
- Critério 11** Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é dado para cada grupo.