

EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO NA MEMÓRIA RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

Alexandre Garcia¹

Caroline Bitencourt Soares²

Luiza Freitas Lopes³

Pamela Billig Mello Carpes⁴

Leticia Rossi Daré⁵

Resumo:

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta a capacidade cognitiva do indivíduo. Neste sentido, é necessário buscar meios terapêuticos que amenizem os sintomas da doença. O exercício físico é uma estratégia promissora já que vários estudos demonstram seus efeitos positivos na cognição. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos de uma sessão única de exercício físico aeróbio e anaeróbico na memória de indivíduos com déficits cognitivos induzidos pela proteína -amilóide, precursora da DA. Para isso, 60 ratos Wistar machos foram divididos em 6 grupos: controle; exercício físico anaeróbico; exercício físico aeróbico; Alzheimer; Alzheimer + exercício anaeróbico; Alzheimer + exercício aeróbico. Os animais dos grupos Alzheimer passaram por cirurgia para injeção intrahipocampal bilateral da proteína -amilóide; já nos animais dos grupos controles receberam salina intrahipocampal. O exercício anaeróbico foi realizado através do exercício de resistência carregando um peso fixo na calda, de acordo com seu peso corporal. Já o exercício aeróbico foi realizado em esteira para roedores de acordo com o VO₂ máximo. Dez dias depois da cirurgia, tempo necessário para agregação das placas de amilóide, os ratos foram submetidos à tarefa de reconhecimento de objetos (RO) para avaliação da memória de longa duração e de persistência da memória. Inicialmente, os animais passaram pelo treino da tarefa de RO, imediatamente após o treino, uma sessão única de exercício anaeróbico ou aeróbico foi realizada. Depois da sessão do exercício os animais foram submetidos ao teste do RO, 24h, 7, 14 e 21 dias. O grupo Alzheimer apresentou déficit de memória o que já era esperado. Os animais do grupo controle que não foram expostos a nenhum procedimento adicional, apresentaram consolidação da memória 24h após o treino. Os grupos submetidos ao exercício anaeróbico e aeróbico apresentaram consolidação e a persistência da memória durante 7 dias. Já os animais do grupo Alzheimer + exercício anaeróbico e Alzheimer + exercício aeróbico tiveram uma boa consolidação da memória. Assim, uma sessão única de exercício tanto anaeróbico quanto o anaeróbico demonstram potencial terapêutico em animais com DA, como demonstram estudos prévios em animais normais.

Concluímos uma única sessão de exercício físico tanto anaeróbico quanto aeróbico é capaz de promover a persistência da memória em animais saudáveis, e, ainda, pode ser capaz de preservar a consolidação da memória em um modelo animal de doença de Alzheimer.

Palavras-chave: neuroproteção, exercício físico,

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO NA MEMÓRIA RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

¹ Aluno de graduação. alexandregarcia16@gmail.com. Autor principal

² aluno graduação . carolinebitencourt.s@gmail.com. Co-autor

³ aluno graduação . freitaaslopes@gmail.com. Co-autor

⁴ Docente. pamelacarpes@unipampa.edu.br. Orientador

⁵ co autora. leticiadare@unipampa.edu.br. Co-orientador

EFEITOS DE UMA ÚNICA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO NA MEMÓRIA RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal demência que acomete a população idosa no mundo atual (KIM *et al.*, 2014). Ela é caracterizada por um processo crônico-degenerativo progressivo que acomete as funções cognitivas do indivíduo, e sua fisiopatologia envolve o acúmulo da proteína β -amiloide no espaço extracelular e a hiperfosforilação da proteína tau no meio intracelular levando à morte neuronal e ao aumento do estresse oxidativo (MASTERS, 2015).

Neste sentido, é importante buscar alternativas que diminuam ou preservem a capacidade cognitiva do portador desta patologia, visando retardar ou impedir o agravamento dos sintomas. A utilização do exercício físico como um meio alternativo e aliado no tratamento da doença é uma estratégia interessante, uma vez que vários estudos demonstram os efeitos benéficos que o mesmo pode trazer.

Estudos atuais trazem o exercício físico aeróbico como um potente agente preventivo dos danos cognitivos (KIM *et al.*, 2014; DE VARGAS *et al.*, 2017, SCHIMITD *et al.*, 2014; DAO *et al.*, 2014;) sendo capaz de atuar em mediadores neuroendócrinos importantes para o aprendizado (WOLF, 2008). Ainda, estudos indicam que a prática de exercício aeróbico por um período prolongado é capaz de atuar diretamente na síntese de proteínas importantes para consolidação e persistência da memória (YAU *et al.*, 2014). No entanto, poucos estudos buscam avaliar os efeitos do exercício anaeróbico na cognição, mas já se sabe dos benefícios que esta modalidade pode trazer, principalmente, para a população idosa, como melhora do tônus muscular, coordenação motora, equilíbrio e maior densidade óssea (PETERSON & GORDON, 2011).

Realizar exercício rotineiramente, no entanto, muitas vezes é um desafio. Recentemente, nosso grupo demonstrou que uma única sessão de exercício físico aeróbico é capaz de promover a persistência da memória de reconhecimento de objetos e aumentar os níveis de neurotransmissores importantes no aprendizado, em animais sem déficit cognitivo (DE VARGAS *et al.*, 2017). Nesse contexto, se torna importante investigar se uma única sessão de exercício físico aeróbico ou anaeróbico seria capaz de apresentar efeitos em um modelo de déficit de memória relacionado à doença de Alzheimer, uma vez que grande parte população em geral não tem o hábito de praticar exercício físico regularmente por diversos motivos, e este foi o objetivo deste trabalho.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para o no Uso de Animais da UNIPAMPA (protocolo 021/2018). Para sua realização, 60 ratos Wistar machos foram divididos em 6 grupos: (i) controle, (ii) exercício físico anaeróbico, (iii) exercício físico aeróbico, (iv) Alzheimer, (v) Alzheimer + exercício anaeróbico, (vi) Alzheimer + exercício aeróbico. Inicialmente todos os animais dos grupos exercício anaeróbico e aeróbico passaram pelo protocolo de familiarização ao respectivo aparato de exercício.

O aparato de exercício físico anaeróbico consiste em uma escada vertical feita em madeira e ferro (1,1 $\times$ 0,18 m, grade de 2 cm, 80 ° de inclinação) com uma câmara de alojamento (20 $\times$ 20 $\times$ 20 cm) colocada no topo. O protocolo de familiarização do exercício físico anaeróbico foi realizado durante 3 dias e consistia, primeiramente, em deixar o animal durante 60 segundos na câmara de alojamento, e após realizar três séries de subida na escada.

Na primeira série o animal era posto no topo da escada próximo da câmara de alojamento, na segunda série o animal era posto na metade da escada e na terceira o animal era posto na parte inferior da escada para aprender a subir até a câmara de alojamento. No protocolo de familiarização o animal não carregava nenhum peso anexado na cauda e entre cada série o animal poderia repousar no período de 60 segundos na câmara de alojamento.

O aparato de exercício físico aeróbico era uma esteira rolante motorizada própria para roedores com divisão de seis baias. Os animais que passaram por este protocolo de exercício foram inicialmente habituados à esteira por dois dias (velocidade da esteira 2 a 5 m / min por 10 min). Depois, eles foram submetidos ao “protocolo do bom corredor”, que consiste em avaliar o nível de treinabilidade durante três dias e no final, os animais que mantiveram uma média de três ou mais pontos foram incluídos no grupo de exercícios. No dia seguinte e no último dia, um teste indireto de VO₂ foi realizado para determinar a intensidade individual do exercício (começando com baixa velocidade e aumentando em 5 m / min a cada 3 min até que o rato fosse incapaz de continuar correndo). Após, foram submetidos a um teste de consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx) indireto (MALEK et al.,2013) para determinar o nível de intensidade do exercício.

Após o protocolo de familiarização os animais foram submetidos à cirurgia para mimetização de uma das características da doença de Alzheimer. Através da cirurgia estereotáxica foi realizada a administração intrahipocampal bilateral de uma única dose (2µl) de proteína βa-amiloide (βa; fragmento 25-35). Dez dias depois da cirurgia, tempo necessário para agregação das placas de βa, os ratos foram submetidos ao teste de memória de longa duração e testes de persistência da memória, através da tarefa de reconhecimento de objetos (RO).

Para realização da tarefa de RO, primeiramente o animal é habituado ao aparato comportamental por 4 dias. O 5º dia é considerado o dia do treino de aprendizagem, quando são colocados dois objetos (A e B) para livre exploração, sendo contabilizado o tempo de exploração de cada objeto durante 5 minutos. Imediatamente após o treino os animais dos grupos exercício foram submetidos a uma única sessão ou de exercício aeróbico ou de exercício anaeróbico.

O exercício anaeróbico consiste da realização do exercício de resistência onde o animal sobe uma escada vertical com uma câmara de alojamento no topo carregando um peso anexado na cauda com diferentes porcentagens baseado no peso corporal do animal (25%, 50%, 75% e 100% do peso corporal). Foram realizadas duas repetições de cada porcentagem de peso. Entre uma série e outra o animal repousa 60 segundos na câmara de alojamento. O exercício aeróbico foi realizado em uma esteira motorizada própria para ratos, em uma sessão única de 30 minutos, em velocidade média de 9-13m/min, de acordo com o VO₂ máximo indireto, determinado anteriormente na fase de habituação.

Vinte e quatro horas após o treino foi realizado o teste de longa duração e, posteriormente, os testes 7, 14 e 21 dias, para avaliação da persistência da memória. Nos testes um dos objetos é substituído por um objeto novo (C, D, E e F). Espera-se que o rato que não tenha o déficit de memória explore mais o objeto novo, demonstrando a lembrança do objeto já conhecido. Testes de controle comportamental foram realizados para a avaliação da ansiedade e atividade locomotora, a fim de garantir que estas variáveis não interferissem nos resultados dos testes de memória.

Para análise dos resultados do teste de reconhecimento de objetos, os dados foram convertidos em percentual do tempo total de exploração, e analisado por meio do teste-t de uma amostra, considerando uma média teórica de 50%. Os resultados dos testes de controle comportamental foram comparados entre os grupos através de uma ANOVA de uma via.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Nos testes de controle comportamental, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($P < 0,05$; ANOVA), o que nos permite afirmar que a cirurgia ou os protocolos de exercício adotados não promoveram alterações na capacidade de locomoção e/ou exploração e na ansiedade dos animais, variáveis que poderiam alterar os resultados dos testes de memória.

No teste de reconhecimento de objetos, os animais do grupo controle que não foram expostos a nenhum procedimento adicional, exploraram mais o objeto novo em 24h ($P=0,0026$), mostrando consolidação da memória, mas não nos 7 e 14 dias ($P=0,0582$ e $P=0,0790$, respectivamente), mostrando ausência de persistência da memória (Fig 1- i). Como esperado, os animais submetidos ao modelo de indução de DA (grupo Alzheimer) apresentaram déficits de memória de longa duração e na persistência da memória, não sendo capazes de diferenciar entre o objeto novo e o familiar nos dias de testes ($P=0,0555$; Fig 1- iv). Podemos perceber que tanto o grupo exercício anaeróbico quanto o exercício aeróbico apresentaram consolidação e a persistência da memória durante 7 dias nos grupos sem Alzheimer ($P=0,0001$ e $P=0,0001$, respectivamente; Fig 1- ii e iii). Já os animais do grupo Alzheimer + exercício anaeróbico e Alzheimer + exercício aeróbico tiveram uma boa consolidação da memória ($P=0,0025$ e $P=0,0029$, respectivamente), uma vez que exploraram o objeto novo mais de 50% do tempo total de exploração 24h após o aprendizado, porém não houve a persistência da memória (Fig 1- v e vi).

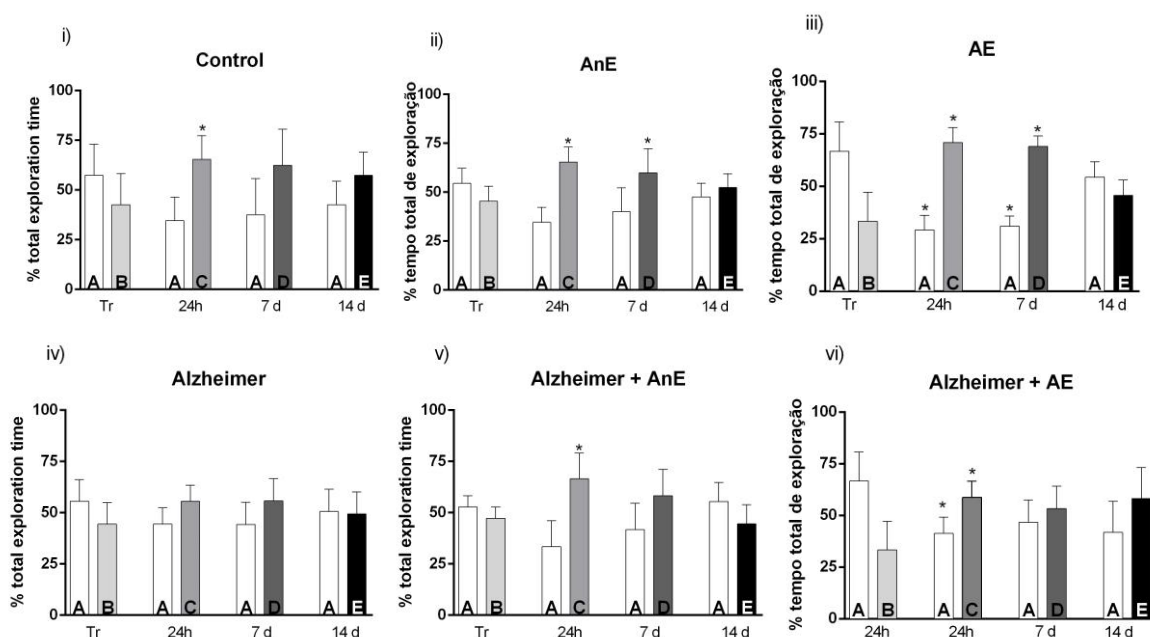


Figura 1 Resultados do teste de Reconhecimento de Objetos. Control= controle; AnE= Exercício físico anaeróbico; AE= exercício físico aeróbico; Alzheimer= β amiloide; Alzheimer+AnE= β amiloide + exercício físico anaeróbico; AE+A β = β amiloide + exercício físico aeróbico. * $P < 0,05$, teste-t de uma amostra (média teórica 50%), $n = 10$ /grupo.

Estudos prévios trazem os efeitos benéficos que uma única sessão de exercício físico podem trazer para a memória (WEINBERG *et al.*, 2014; VARGAS *et al.*, 2017; LABBAN & ETNIER, 2011), e nossos resultados adicionam à literatura, demonstrando que uma única sessão de exercício físico tanto anaeróbico quanto aeróbico é capaz de preservar a memória de longa duração (teste realizado 24 horas após o treino) em um modelo de déficit de memória relacionado à DA.

Estudos trazem que uma única sessão de exercício físico anaeróbico e/ou aeróbico é capaz de atuar em mediadores neuroendócrinos importantes, como uma ação estressora

induzindo a rápida liberação de noradrenalina (WOLF, 2008; VARGAS et al., 2017), uma via que hipotetizamos estar envolvida com os efeitos do exercício físico sobre a memória. Também, estudo prévio demonstrou que o exercício agudo é capaz de liberar doses do Fator Neurotrófico Derivado do cérebro – BDNF capaz de atuar nos mecanismos de formação, consolidação e persistência da memória (SZUHANY *et al.*, 2015). Assim, estes são possíveis mecanismos que poderiam explicar os efeitos observados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados demonstram que uma única sessão de exercício físico tanto anaeróbico quanto aeróbico é capaz de promover a persistência da memória em animais saudáveis, e, ainda, pode ser capaz de preservar a consolidação da memória em um modelo animal de doença de Alzheimer. Sendo assim, o exercício físico apresenta potencial para ser um meio terapêutico viável para minimizar os sintomas da doença. Ainda, nossa hipótese é que o sistema noradrenérgico esteja envolvido na via de ação do exercício físico.

REFERÊNCIAS

- KIM D.H.; YEO S.H.; PARK J.M.; CHOI J.Y.; LEE T.H.; PARK S.Y.; OCK M.S.; EO J.; KIM H.S.; CHA H.J. (2014b) Genetic markers for diagnosis and pathogenesis of Alzheimer's disease. **Gene** 545:185-193.
- MASTERS, C.L.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWER, C.C.; SPERLING, R.A.; CUMMINGS, J. Alzheimer's disease. **Nature Reviews disease primers**. 1: 1-18. 2015.
- WOLF O.T. The influence of stress hormones on emotional memory: relevance for psychopathology. **Acta Psychol** (Amst) 2008;127:513–531.
- DE VARGAS L.S.; DAS NEVES B.H.S.; ROEHRS R.; IZQUIERDO I.; MELLO-CARPES P. One single physical session after object recognition learning promotes memory persistence through hippocampal noradrenergic mechanisms. **Behavioural Brain Research**. 329: 120-126, 2017.
- SCHIMIDT H.L.; VIEIRA, A.; ALTERMANN, C.; MARTINS, A.; SOSA, P.; SANTOS, F. W.; MELLO-CARPES, P.B.; IZQUIERDO, I.; CARPES, F. P. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation. **Neurobiology of learning and memory** (print), v.114, p. 242-250, 2014.
- SZUHANY, K.L.; BUGATTI, M.; OTTO, M.W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **J. Psychiatr Res**. 60: 56-64, 2015.
- WEINBERG, L.; HASNI, A.; SHINOHARA, M.; DUARTE, A.; A single bout of resistance exercise can enhance episodic memory performance. **Acta Psychol** (Amst). 153: 13–19, 2014.
- YAU, S.Y.; GIL-MOHAPEL, J.; CHRISTIE, B.R.; SO, K.F. Physical exercise-induced adult neurogenesis. **Biomed Res Int**. 2014:403120, 2014.
- PETERSON, M.D; GORDON, P.M.; Resistance exercise for the aging: clinical implications and prescription guidelines. **Am J Med**.124(3):194-8, 2011.
- LABBAN, J.D.; ETNIER, J.L. Effects of acute exercise on long-term memory. **Res Q Exerc Sport**. 82:712–721, 2011.
- MALEK M.H.; M. Huttemann, I. Lee, J.W. Coburn, Similar skeletal muscle angiogenic

and mitochondrial signalling following 8 weeks of endurance exercise in mice: discontinuous versus continuous training, **Exp. Physiol.** 98 (2013) 807–818.