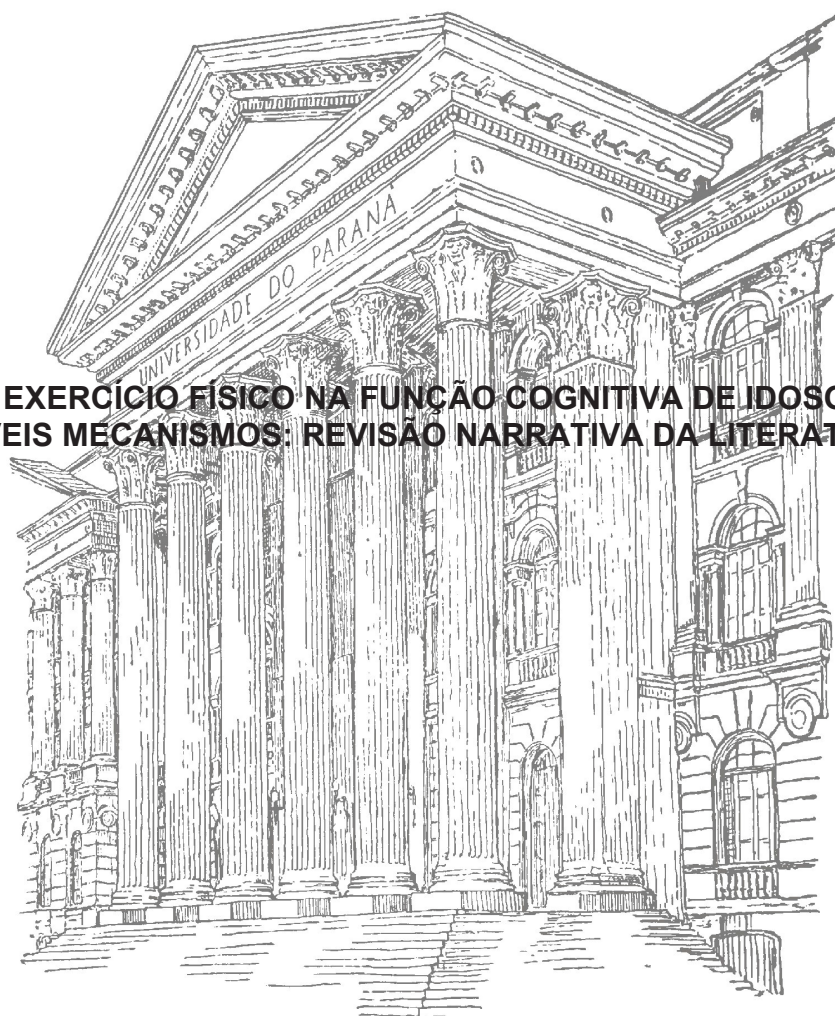


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULO APRIGIO CEZAR

**O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA FUNÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS E SEUS
POSSÍVEIS MECANISMOS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**



**CURITIBA
2024**

PAULO APRIGIO CEZAR

O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA FUNÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS E SEUS
POSSÍVEIS MECANISMOS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Fisiologia do Exercício, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná. Orientadora: Dr. Sergio Gregório da Silva.

CURITIBA
2024

Dedico este trabalho aos meus maiores
incentivadores: “Minha esposa e minha
mãe”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus...

Agradeço a minha esposa, Maria Cleia, que sempre confiou em mim e apoiou a minha profissão.

Agradeço a minha mãe, Maria das Dores, que sempre esteve presente nos momentos difíceis e alegres.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para minha formação, em especial ao professor..., que me ajudou muito nestes quatro anos de curso.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíam para que eu concluísse o Curso de Especialização em Fisiologia do Exercício.

RESUMO

A função cognitiva representa as funções mentais mais elevadas adquiridas ambientalmente pelo cérebro humano abrangendo uma série de atividades e processos. Durante o envelhecimento, ocorre um processo de declínio cognitivo podendo avançar para doenças neurodegenerativas. O exercício físico (EF) vem sendo reconhecido como uma estratégia não farmacológica que pode ser usada para melhorar a saúde cerebral de indivíduos idosos. O objetivo desta revisão narrativa é investigar o efeito crônico do EF e seus respectivos mecanismos fisiológicos na função cognitiva de indivíduos idosos com diferentes condições clínicas. Para tanto, foram realizadas buscas na base de dados Pubmed sendo usadas palavras-chave pertinentes ao tema. O EF induz alterações morfofuncionais positivas no cérebro por meio de três principais mecanismos, a saber: elevação da atividade neuronal, elevação do fluxo sanguíneo cerebral, e liberação de exercinas dos tecidos periféricos, tendo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como molécula-chave nesses processos fisiológicos. Os efeitos do EF no cérebro humano ainda não estão totalmente compreendidos; a literatura atual vem produzindo resultados discrepantes com relação ao tema. Futuros estudos são necessários para que haja um entendimento mais pleno do assunto.

Palavras-chave: exercício físico; envelhecimento; função cognitiva

ABSTRACT

Cognitive function represents the highest mental functions environmentally acquired by the human brain, encompassing a series of activities and processes. During aging, a process of cognitive decline occurs and can progress to neurodegenerative diseases. Physical exercise (PE) has been recognized as a non-pharmacological strategy that can be used to improve brain health in elderly individuals. The objective of this narrative review is to investigate the chronic effect of PE and its respective physiological mechanisms on the cognitive function of elderly individuals with different clinical conditions. To this end, searches were carried out in the Pubmed database using keywords relevant to the topic. PE induces positive morphofunctional changes in the brain through three main mechanisms, namely: increased neuronal activity, increased cerebral blood flow, and release of exercins from peripheral tissues, with brain derived neurotrophic factor (BDNF) as a key molecule in these physiological processes. The effects of PE on the human brain are not yet fully understood; Current literature has produced discrepant results regarding the topic. Future studies are necessary to achieve a fuller understanding of the subject.

Key words: physical exercise; aging; cognitive function

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	9
3. DESENVOLVIMENTO.....	10
4. CONCLUSÕES.....	17
REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A função cognitiva representa as funções mentais mais elevadas adquiridas ambientalmente pelo cérebro humano (Harvey, 2019). Abrange uma série de atividades e processos mentais que incluem percepção, atenção, memória, função executiva, compreensão da linguagem, entre outros (Harvey, 2019). As habilidades cognitivas são consolidadas durante a puberdade alcançando a capacidade máxima na vida adulta (Luna et al., 2015) todavia, durante o processo de envelhecimento, há uma redução da funcionalidade cerebral (Hou et al., 2019). O processo de declínio cognitivo ocorre ao longo de um continuum que vai desde as alterações cognitivas normais do envelhecimento até as doenças neurodegenerativas (Petersen, 2001). O comprometimento da função cognitiva está associado ao risco aumentado de morte (Hunderfund et al., 2006) e, além disso, afeta a realização das atividades da vida diária, tendo um impacto negativo na qualidade de vida da população geriátrica (De la Rosa et al., 2020).

Até o presente momento, não existe cura para as doenças neurodegenerativas e os tratamentos farmacológicos têm pouca efetividade e visam apenas os sintomas (van de Glind et al., 2013). É de suma importância o conhecimento dos fatores de risco relacionados à disfunção cognitiva. Além dos fatores de risco não modificáveis como o próprio ato de envelhecer (Hou et al., 2019) e fatores genéticos (Paulson, 2011), há também os modificáveis, tais como: sedentarismo (Paillard, 2015), sarcopenia (Tessier et al., 2022), redução da velocidade da marcha (Buracchio et al., 2010), baixa força de preensão manual (Esteban-Cornejo et al., 2022), diabetes mellitus (Moosaie et al., 2023), hipertensão arterial sistêmica (Claassen et al., 2021), má qualidade do sono (Kimura et al., 2023), aterosclerose (Hofman et al., 1997), fatores ambientais (Logroscino, 2005), entre outros.

Nesse sentido, o exercício físico (EF) vem sendo reconhecido como um importante meio de intervenção não farmacológica exercendo relevante papel na manutenção e melhora da funcionalidade cognitiva contribuindo, também, para a prevenção do declínio cognitivo (Huang et al., 2022; De la Rosa et al. 2020; Paillard, 2015). Considerando o destaque do EF no combate a vários agentes favorecedores de desordens cognitivas, o objetivo deste estudo é analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o efeito crônico do EF e seus respectivos mecanismos

fisiológicos na função cognitiva de indivíduos idosos com diferentes condições clínicas, a fim de alcançar uma compreensão atual e abrangente do assunto.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura (RNL), a qual possui uma temática mais aberta, para descrever e desenvolver determinado assunto. Segundo Koller et al. (2014), são textos que definem e esclarecem determinado problema, sintetizam estudos prévios e comunicam aos leitores o panorama atual de uma determinada área de pesquisa, como também identificam lacunas, relações, contradições e inconsistências na literatura e buscam auxiliar para a resolução do problema.

O protocolo baseou-se em pesquisa bibliográfica utilizando fontes primárias, como artigos científicos. Para tanto, foram utilizadas buscas na base de dados *Pubmed* na qual foram aplicadas palavras-chave compatíveis com MeSH, incluindo: *“cognitive function”, “cognition”, “exercise”, “physical exercise”, “aerobic”, “resistance”, “dual task”, “mechanisms”*. Foram incluídos apenas artigos contendo palavra-chave no título e/ou resumo. Para critérios de inclusão foram selecionados todos os artigos recuperados e, em seguida, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: (a) estudos cujos temas não eram pertinentes ao objetivo desta revisão; (b) estudos que não exibiam dados de indivíduos idosos; (c) estudos que tinham intervenção dietética; (d) estudos que não analisaram o efeito crônico do exercício; (e) estudos que foram julgados de pouca relevância ou muito antigos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 FUNÇÃO COGNITIVA

Na neuropsicologia, a função cognitiva é frequentemente dividida em vários domínios os quais não são independentes uns dos outros. Pode ser analisada numa perspectiva geral ou subdividida em domínios específicos, cada um representando diferentes habilidades, tais como: função executiva, memória, atenção, percepção, velocidade de processamento, habilidades motoras, entre outros (Harvey, 2019).

Dos déficits cognitivos mais predominantes relacionados aos distúrbios neurológicos estão o comprometimento da memória, da função executiva e da atenção (Alzheimer's Association, 2023). Cognição global, é um termo abrangente o qual refere-se aos vários domínios da função cognitiva (Huang et al., 2022). A função executiva é um componente central da cognição, haja vista que é a mais elevada e complexa das funções cognitivas, responsável por controlar e coordenar uma gama diversificada de processos específicos como planeamento estratégico, resolução de problemas e tomada de decisões (Harvey, 2019). A memória desempenha papel fundamental no nosso dia a dia, responsável pelo processo de aquisição e armazenamento de informações no cérebro (Harvey, 2019). Atenção é a capacidade de manter a concentração em um determinado estímulo mesmo havendo outras distrações (Harvey, 2019).

3.2 MECANISMOS NEUROPROTETORES

Os mecanismos referentes às alterações moleculares, celulares e morfológicas, que culminam na melhora da saúde cognitiva, induzidos pelo EF ainda se encontram sob investigação e não estão totalmente elucidados (Stillman et al., 2020).

3.2.1 O papel do BDNF

Das várias vias regulatórias apresentadas pela literatura, muitas estão atreladas à hipótese de que o EF atua na melhora cognitiva por meio da regulação positiva de proteínas neuro protetoras, em especial do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Jaberi e Fahnestock, 2023; Sadier et al., 2024). O BDNF é uma neurotrofina produzida e secretada tanto central quanto periféricamente (Gao et al., 2022) cujo papel de principal mediadora dos benefícios cerebrais associados ao EF

já está bem estabelecido (Cefis et al., 2023). Essa molécula está associada a muitos processos neurofisiológicos importantes como neurogênese, plasticidade sináptica, sobrevivência neuronal, angiogênese cerebral, (Liu et al., 2020; Colucci-D'Amato et al., 2020) exercendo efeitos positivos na aprendizagem e memória tanto em jovens quanto em idosos (Brigadski e Lebmann, 2020). Por outro lado, tem um papel considerável na fisiopatologia de diversos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, uma vez que, baixos níveis da neurotrofina estão potencialmente associados a esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson (Mohammadi et al., 2018), depressão (Zhang et al., 2023) e, além disso, ao menor volume do hipocampo desencadeando prejuízos cognitivos (Fujii et al., 2022).

O EF induz a síntese neuronal de BDNF por meio de três principais mecanismos fisiológicos, a saber: elevação da atividade neuronal, elevação do fluxo sanguíneo cerebral (via hemodinâmica), e liberação de exercinas dos tecidos periféricos (via humoral) (Cefis et al., 2023). Vale salientar que a importância relativa de cada mecanismo aqui descrito ainda não está bem definida. Além disso, os mecanismos estão interconectados e atuam de forma sinérgica uns com os outros provavelmente contrabalanceando alguma possível deficiência de quaisquer vias (Cefis et al., 2023).

3.2.2 Mecanismos neuronais

Com relação aos mecanismos neuronais, o EF é detectado pelo sistema nervoso central (SNC) através do controle motor central e feedback aferente, ativando respostas neurofisiológicas que, por sua vez, induzem a síntese e secreção de neurotransmissores no cérebro e o aumento do influxo de cálcio. A mobilização de estoques intracelulares e o aumento do influxo de cálcio para o cérebro têm papel preponderante na modulação da atividade sináptica, uma vez que, o cálcio induz alterações na expressão gênica e síntese proteica neuronais (Cefis et al., 2023). As cascatas de sinalização dependentes de cálcio modulam os níveis cerebrais de BDNF por meio da fosforilação da Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao AMP cíclico (CREB). A ativação do CREB tem grande importância neurofisiológica, haja vista que, ele é um dos principais reguladores e mediadores transcricionais do BDNF (Moya-Alvarado et al., 2023). A literatura propõe muitos mecanismos dependentes do cálcio responsáveis pela fosforilação do CREB dentre os quais destacam-se as vias cálcio/proteína quinase dependente de cálcio – calmodulina (CAMK), AMP

Cíclico/proteína quinase A (PKA) e Ras/proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Cefis et al., 2023). Além do aumento do influxo de cálcio neuronal, a sinalização de neurotransmissores também tem papel fundamental na expressão cerebral de BDNF (Cefis et al., 2023). Nesse contexto, a dopamina, a serotonina e a noradrenalina são os três principais neurotransmissores modulados pelo EF (Lin e Kuo, 2013). A ligação dessas moléculas a seus respectivos receptores de membrana ativa os processos neurofisiológicos que culminam na fosforilação do CREB com a consequente expressão gênica do BDNF por meio de duas vias principais, a saber: AMP Cíclico/PKA e MAPK (Cefis et al., 2023).

3.2.3 Via hemodinâmica

Um mecanismo fisiológico crucial que explica o efeito do EF na função cognitiva é o aumento do fluxo sanguíneo cerebral (Bliss et al., 2021). O EF impacta a perfusão sanguínea encefálica na medida em que o débito cardíaco aumenta no intuito de atender às demandas metabólicas impostas (Smith e Ainslie, 2017) e, por consequência, atinge áreas envolvidas no desempenho cognitivo (Bliss et al., 2021). O óxido nítrico (NO) é uma molécula gasosa e vasoativa liberada pelo endotélio em resposta ao estresse mecânico de cisalhamento (Hill-Eubanks et al., 2014) que exerce papel fundamental na via hemodinâmica de produção de BDNF (Stillman et al., 2020). Com a elevação do fluxo sanguíneo cerebral induzido pelo EF, há o aumento do estresse de cisalhamento no endotélio cerebrovascular que, por sua vez, estimula a fosforilação da sintase endotelial de óxido nítrico (eNOS) com a subsequente síntese de NO. Em razão da proximidade física das células, o NO migra da vasculatura para os neurônios iniciando, assim, a síntese do BDNF neuronal (Cefis et al., 2023).

3.2.4 Via humoral

Exercinas é uma nomenclatura generalizada que se dá às muitas miocinas, citocinas e peptídeos que são produzidos e secretados pelos tecidos periféricos e que podem mediar a comunicação entre diversos órgãos (Pedersen, 2019). Dentre esse universo molecular, a irisina tem recebido especial atenção da comunidade científica devido a sua relevante contribuição na expressão do BDNF cerebral (Jaberi e Fahnstock, 2023), além de estar associada a efeitos metabólicos e vasculares positivos (Pignataro et al., 2021). Recentemente descoberta (Boström et al., 2012), a irisina é uma miocina produzida pelos músculos esqueléticos em resposta à contração muscular (Sadier et al., 2024).

Com a elevação do cálcio intramuscular induzida pelo EF, ocorre a ativação do coativador alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1a) que, por sua vez, ativa o *fibronectin type 3 domain-containing protein 5* (FNDC5) que é clivado e lançado na corrente sanguínea como irisina atravessando a barreira hematoencefálica e chegando ao cérebro (Sadier et al., 2024; Cefis et al., 2023). Na membrana neuronal, a irisina se liga ao seu receptor, ainda desconhecido, e a partir daí, é estimulada a via AMP Cíclico / PKA / CREB cujo produto é a expressão do BDNF (Jaberi e Fahnestock, 2023).

Outra exercina que exerce contribuição importante na produção cerebral de BDNF é o lactato (Brooks et al., 2023). Essa miocina, é um produto do catabolismo da glicose e seus níveis são aumentados sob esforço físico sendo liberada da musculatura esquelética para a corrente sanguínea (Watkins et al., 2024). O lactato exerce poderosa influência na bioenergética do SNC, haja vista que, dentre outras funções, é usado como substrato para produção de energia no cérebro impactando positivamente a dinâmica mitocondrial neuronal (Heo et al., 2023). Em um mecanismo proposto, o lactato periférico atravessa a barreira hematoencefálica chegando à membrana neuronal e se liga ao receptor N-Metil-D-aspartato (NMDAR) desencadeando a cascata de sinalização que ativa a via *extracellular signal – regulated kinase 1/2* (ERK1/2) / CREB / BDNF (Yang et al., 2014). Em outro mecanismo sugerido, o lactato alcança o interior do neurônio por meio do transportador de ácido monocarboxílico 2 (MCT2) com isso, induzindo a atividade da sirtuína 1 (SIRT1) que, por sua vez, estimula a via PGC-1a / FNDC5 / IRISINA cujo resultado será a fosforilação do CREB com a subsequente produção de BDNF (El Hayek et al., 2019).

3.3 EXERCÍCIO E FUNÇÃO COGNITIVA

Embora muitas vezes os termos atividade física e exercício físico sejam usados de forma intercambiável, eles descrevem conceitos diferentes. Atividade física refere-se a todo movimento corporal que eleva o gasto energético, ao passo que exercício físico é uma subcategoria da atividade física que é planejado e estruturado com o objetivo de manter ou aprimorar um ou mais componentes da aptidão física (Caspersen et al.; 1985). De acordo com as recomendações internacionais de exercícios para idosos, para a manutenção da saúde, o exercício aeróbico (p.ex.

caminhada, corrida, ciclismo) deve ser feito de 3 a 7 vezes por semana, de 20 a 60 minutos por sessão e o exercício resistido (p. ex. musculação) de 2 a 3 vezes semanais (Izquierdo et al.; 2021). Com relação ao combate ao declínio cognitivo em populações geriátricas, o exercício aeróbio, o resistido e o de dupla tarefa são as modalidades mais adequadas (Izquierdo et al.; 2021).

3.3.1 Treinamento Aeróbio (TA)

Bliss et al. (2023) compararam a função cognitiva entre idosos que realizaram TA nos últimos anos e aqueles de mesma idade e sexo que eram sedentários e destreinados e verificaram que o grupo com maior aptidão cardiorrespiratória obteve o melhor desempenho cognitivo tanto geral quanto nos subdomínios testados. Num estudo que avaliou o efeito de 1 ano de TA de intensidade moderada na morfologia e funções cerebrais de idosos com diabetes mellitus tipo 2, Wang et al. (2023) constataram que o grupo que sofreu a intervenção teve aumento volumétrico do hipocampo e melhora da cognição global e que esses benefícios foram significativamente maiores do que o grupo controle. Em contrapartida, Sexton et al. (2020) não observaram alterações na cognição e tamanho da substância branca e substância cinzenta do cérebro em uma intervenção de 12 semanas de TA em idosos aparentemente saudáveis, sugerindo que as intervenções precisam ser mais duradouras. Lin et al. (2023) avaliaram o efeito da caminhada na saúde cerebral de idosos com comprometimento cognitivo leve. Os resultados mostraram que não houve melhora na cognição e os autores atribuíram esse desfecho à baixa intensidade do exercício. Por outro lado, Erickson et al. (2011) mostraram que 40 minutos de caminhada de intensidade moderada à vigorosa, 3 vezes por semana, durante 1 ano, aumentou o volume do hipocampo de idosos previamente sedentários revertendo a deterioração cerebral relacionada ao envelhecimento e levando à otimização da memória. Em revisão sistemática e metanálise cujo objetivo foi explorar o papel do TA na função cognitiva de idosos com a doença de Alzheimer Zhang et al. (2022) constataram que a prática regular desse treinamento foi suficiente para alterar positivamente a cognição global e, além disso, verificaram que um pior estado cognitivo basal propiciou melhorias mais significativas.

3.3.2 Treinamento resistido (TR)

Em revisão sistemática, Cheng et al. (2022) mostraram que o TR de moderada à alta intensidade (50 - 80% 1RM) ofereceu efeito benéfico na saúde neuronal de idosos saudáveis, promovendo a regeneração cerebrovascular e do volume da substância cinzenta cerebral e, além disso, preveniu ou retardou o declínio da função cognitiva relacionado à idade. Hong et al. (2018) constataram que uma intervenção de 12 semanas de TR de 15 repetições máximas com faixa elástica pode retardar o declínio cognitivo de idosos com comprometimento cognitivo leve. Broadhouse et al. (2020) verificaram o potencial terapêutico do TR, haja vista que 6 meses da intervenção foram capazes de gerar um efeito neuroprotetor em áreas específicas do hipocampo sujeitas à atrofia na doença de Alzheimer levando a melhorias nas funções cerebrais de idosos com comprometimento cognitivo leve. Macaulay et al. (2021) mostraram aprimoramento cognitivo em idosos aparentemente saudáveis após 12 semanas de TR.

3.3.3 Treinamento de dupla tarefa (TDT)

O TDT é um tipo de exercício que aplica concomitantemente estímulos motores e cognitivos ou dois ou mais estímulos motores (Park, 2022).

Nascimento et al. (2023) mostraram que 12 semanas de TDT 2 vezes por semana 60 minutos por sessão promoveram melhora no desempenho cognitivo de mulheres idosas sem deficiência cognitiva e esse efeito perdurou por pelo menos mais 12 semanas após a intervenção. Em estudo que investigou os efeitos do TDT na função cerebral e atividade do córtex pré-frontal de idosos com comprometimento cognitivo leve, Park (2021) constatou que 16 sessões de aproximadamente 40 minutos cada, 2 vezes por semana foram capazes de otimizar o desempenho da função executiva. Pantoja-Cardoso et al. (2023) verificaram que 16 semanas de TDT melhoraram a função executiva por meio da otimização do controle inibitório de mulheres idosas e, além disso, esse benefício perdurou por pelo menos mais 8 semanas de destreinamento.

3.3.4 Qual é o melhor?

Revisões e metanálises recentes têm revelado resultados conflitantes no que concerne a comparações de intervenções de EF na função cognitiva. Nesse contexto, num trabalho que envolveu 71 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 5606

participantes Huang et al. (2022) constataram que, apesar de todos os tipos de exercício favorecerem a saúde cognitiva, o TR foi o mais eficiente em mitigar os efeitos deletérios na cognição global, função executiva e memória de idosos com demência, principalmente aqueles acometidos com a doença de Alzheimer. Nível et al. (2023) examinaram o impacto de vários tipos de exercício em pacientes com Alzheimer e concluíram que o TR é a estratégia mais adequada para reduzir o declínio da cognição global e da memória, todavia não foi o mais eficiente com relação à melhora da função executiva. Em contrapartida, num estudo abrangendo 6277 participantes e 54 ECR com o intuito de comparar os efeitos de intervenções crônicas de EF em vários domínios da função cognitiva, numa população saudável, Zhang et al. (2023) verificaram que o TA de intensidade moderada forneceu os maiores benefícios na cognição global de idosos sem comprometimento cognitivo, ao passo que o TR foi o mais favorável no aprimoramento da função executiva. Em um ensaio clínico, Mundada e Dadgal (2022) compararam a eficiência do TDT e do TA na função cerebral de idosos aparentemente saudáveis e observaram que, apesar dos dois tipos de exercícios produzirem efeitos benéficos, o TDT foi o que mais melhorou a função cognitiva.

4. CONCLUSÕES

Os efeitos do exercício físico no cérebro juntamente com seus respectivos mecanismos ainda não estão totalmente compreendidos. Apesar de promissora, a literatura atual não permite uma conclusão definitiva acerca dessas questões. Futuros estudos são necessários para que haja um entendimento mais pleno do assunto. No que diz respeito à tradução deste trabalho para a prática clínica, é importante que os profissionais da saúde encorajem o envolvimento dos idosos com os exercícios físicos como estratégia de promoção à saúde cognitiva.

REFERÊNCIAS

Huang, X., Zhao, X., Li, B., et al., 2022. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis (Mar). *J. Sport Health Sci.* 11 (2), 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>.

Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1234–8

Paulson HL, Igo I. Genetics of dementia. *Semin Neurol.* 2011; 31:449–60.

van de Glind EM van Enst WA, van Munster BC, et al. Pharmacological treatment of dementia: a scoping review of systematic reviews. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(3-4):211-228. doi:10.1159/000353892

Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology.* 2006; 67:1764–1768.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985–92.

Moosaie F, Mohammadi S, Saghazadeh A, Dehghani F, Id NR (2023) Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta- analysis. *PLoS One* 18, e0268816.

Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1487-1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33769101; PMCID: PMC8576366.

De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correias AG, Viña J, Gomez-Cabrera MC. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci.* 2020 Sep;9(5):394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32780691; PMCID: PMC7498620.

Luna, B.; Marek, S.; Larsen, B.; Tervo-Clemmens, B.; Chahal, R. An integrative model of the maturation of cognitive control. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015, 38, 151–170.

Esteban-Cornejo I, Ho FK, Petermann-Rocha F, Lyall DM, Martinez-Gomez D, Cabanas-Sánchez V, Ortega FB, Hillman CH, Gill JMR, Quinn TJ, Sattar N, Pell JP, Gray SR, Celis-Morales C. Handgrip strength and all-cause dementia incidence and mortality: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Jun;13(3):1514-1525. doi: 10.1002/jcsm.12857. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35445560; PMCID: PMC9178163.

Tessier AJ, Wing SS, Rahme E, Morais JA, Chevalier S. Association of Low Muscle Mass With Cognitive Function During a 3-Year Follow-up Among Adults Aged 65 to 86 Years in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2219926. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19926. PMID: 35796211; PMCID: PMC9250053.

Paillard, T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med. Open* 2015, 1, 20.

Kimura N, Sasaki Y, Masuda T, Ataka T, Eguchi A, Kakuma T and Matsubara E (2023) Lifestyle factors that affect cognitive function—a longitudinal objective analysis. *Front. Public Health* 11:1215419. doi: 10.3389/fpubh.2023.1215419.

Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2010;67(8):980–6.

Hou, Y.; Dan, X.; Babbar, M.; Wei, Y.; Hasselbalch, S.; Croteau, D.; Bohr, V. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2019, 15.

Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slioter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet*. (1997) 349:151–4.

Harvey P.D. Domains of cognition and their assessment *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019/09/30 2019;21(3):227–237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey.

KOLLER, S.H.; DE PAULA COUTO, M, C, P.; VON HOHENDORFF, J. Manual de produção científica. Porto Alegre; Penso Editora, 2014.

El Hayek, L.; Khalifeh, M.; Zibara, V.; Abi Assaad, R.; Emmanuel, N.; Karnib, N.; El-Ghandour, R.; Nasrallah, P.; Bilen, M.; Ibrahim, P.; et al. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J. Neurosci*. 2019, 39, 2369–2382.

Yang, J.; Ruchti, E.; Petit, J.-M.; Jourdain, P.; Grenningloh, G.; Allaman, I.; Magistretti, P.J. Lactate Promotes Plasticity Gene Expression by Potentiating NMDA Signaling in Neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 12228–12233.

Brooks GA, Osmond AD, Arevalo JA, Duong JJ, Curl CC, Moreno-Santillan DD, Leija RG. Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Mar 1;134(3):529-548. doi: 10.1152/jappphysiol.00497.2022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633863; PMCID: PMC9970662.

Heo J, Noble EE, Call JA. The role of exerkines on brain mitochondria: a mini-review. *J Appl Physiol* (1985). 2023 Jan 1;134(1):28-35. doi:

10.1152/japplphysiol.00565.2022. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36417200; PMCID: PMC9799148.

Watkins BA, Smith BJ, Volpe SL, Shen CL. Exerkines, Nutrition, and Systemic Metabolism. *Nutrients*. 2024 Jan 30;16(3):410. doi: 10.3390/nu16030410. PMID: 38337694; PMCID: PMC10857119

P. Bostrom, J. Wu, M.P. Jedrychowski, A. Korde, L. Ye, J.C. Lo, et al., A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis, *Nature* 481 (7382) (2012) 463–468 [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature10777>.

P. Pignataro, M. Dicarlo, R. Zerlotin, C. Zecca, M.T. Dell'abate, C. Buccoliero, et al., Fndc5/irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: update and novel perspective, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (4) (2021) 1–14.

Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jul;15(7):383-392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x. PMID: 30837717.

Stillman CM, Esteban-Cornejo I, Brown B, Bender CM, Erickson KI. Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends Neurosci*. 2020 Jul;43(7):533-543. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.010. Epub 2020 May 11. PMID: 32409017; PMCID: PMC9068803.

Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology (Bethesda)*. 2014 Sep;29(5):343-60. doi: 10.1152/physiol.00009.2014. PMID: 25180264; PMCID: PMC4214829.

Bliss ES, Wong RH, Howe PR, Mills DE. Benefits of exercise training on cerebrovascular and cognitive function in ageing. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Mar;41(3):447-470. doi: 10.1177/0271678X20957807. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954902; PMCID: PMC7907999.

Lin, T.W.; Kuo, Y.M. Exercise benefits brain function: The monoamine connection. *Brain Sci*. 2013, 3, 39–53.

Smith KJ, Ainslie PN. Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Exp Physiol*. 2017 Nov 1;102(11):1356-1371. doi: 10.1113/EP086249. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28786150.

Moya-Alvarado G, Tiburcio-Felix R, Ibáñez MR, Aguirre-Soto AA, Guerra MV, Wu C, Mobley WC, Perlson E, Bronfman FC. BDNF/TrkB signaling endosomes in axons coordinate CREB/mTOR activation and protein synthesis in the cell body to induce dendritic growth in cortical neurons. *Elife*. 2023 Feb 24;12:e77455. doi: 10.7554/eLife.77455. PMID: 36826992; PMCID: PMC9977295.

Zhang K, Zhai W, Ge X, Zhang X, Tian W, Zhai X. Targeting BDNF with acupuncture: A novel integrated strategy for diabetes and depression comorbidity. *Heliyon*. 2023

Nov 28;9(12):e22798. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22798. PMID: 38125513; PMCID: PMC10731078.

Fujii R, Watanabe K, Okamoto N, Natsuyama T, Tesen H, Igata R, et al. Hippocampal volume and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression and healthy controls. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15:857293.

Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>.

Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 21;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777. PMID: 33096634; PMCID: PMC7589016.

Liu W, Wang X, O'Connor M, Wang G, Han F. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities. *Neural Plast*. 2020 Jan 27; 2020:1969482. doi: 10.1155/2020/1969482. PMID: 32399020; PMCID: PMC7204205.

Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):15–45.

Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, Prigent-Tessier A, Garnier P. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front Mol Neurosci*. 2023 Oct 5; 16:1275924. doi: 10.3389/fnmol.2023.1275924. PMID: 37868812; PMCID: PMC10585026.

Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E (2018) Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Curr Gene Ther* 18(1):45 – 63. <https://doi.org/10.2174/1566523218666180302163029>

Jaberi, S.; Fahnestock, M. Mechanisms of the Beneficial Effects of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Alzheimer's Disease. *Biomolecules* 2023, 13, 1577. <https://doi.org/10.3390/biom13111577>

Sadier NS, El Hajjar F, Al Sabouri AAK, Abou-Abbas L, Siomava N, Almutary AG, Tambuwala MM. Irisin: An unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain. *Life Sci*. 2024 Feb 15; 339:122393. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122393. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38176582.

Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2023, 19, 1598–1695.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985 Mar-Apr;100(2):126-31. PMID: 3920711; PMCID: PMC1424733.

Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H, Aubertin-Leheudre M, Bernabei R, Cadore EL, Cesari M, Chen LK, de Souto Barreto P, Duque G, Ferrucci L, Fielding RA, García-Hermoso A, Gutiérrez-Robledo LM, Harridge SDR, Kirk B, Kritchevsky S, Landi F, Lazarus N, Martin FC, Marzetti E, Pahor M, Ramírez-Vélez R, Rodríguez-Mañas L, Rolland Y, Ruiz JG, Theou O, Villareal DT, Waters DL, Won Won C, Woo J, Vellas B, Fiatarone Singh M. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(7):824-853. doi: 10.1007/s12603-021-1665-8. PMID: 34409961.

Zhang S, Zhen K, Su Q, Chen Y, Lv Y, Yu L. The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 25;19(23):15700. doi: 10.3390/ijerph192315700. PMID: 36497772; PMCID: PMC9736612.

Sexton CE, Betts JF, Dennis A, Doherty A, Leeson P, Holloway C, Dall'Armellina E, Winkler AM, Demnitz N, Wassenaar T, Dawes H, Johansen-Berg H. The effects of an aerobic training intervention on cognition, grey matter volumes and white matter microstructure. *Physiol Behav*. 2020 Sep 1; 223:112923. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112923. Epub 2020 May 29. PMID: 32474233; PMCID: PMC7378567.

Wang Y, Wang L, Yan J, Yuan X, Lou QQ. Aerobic Training Increases Hippocampal Volume and Protects Cognitive Function for Type 2 Diabetes Patients with Normal Cognition. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2023 Nov;131(11):605-614. doi: 10.1055/a-2105-0799. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37268011.

Bliss ES, Biki SM, Wong RHX, Howe PRC, Mills DE. The benefits of regular aerobic exercise training on cerebrovascular function and cognition in older adults. *Eur J Appl Physiol*. 2023 Jun;123(6):1323-1342. doi: 10.1007/s00421-023-05154-y. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36801969; PMCID: PMC9938957.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282661; PMCID: PMC3041121.

Lin JC, Chen IH, Cheng FY. Review articles (Meta-Analyses) effects of walking on cognitive function in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2023 Aug 21;23(1):500. doi: 10.1186/s12877-023-04235-z. PMID: 37605156; PMCID: PMC10441758.

Macaulay TR, Pa J, Kutch JJ, Lane CJ, Duncan D, Yan L, Schroeder ET. 12 weeks of strength training improves fluid cognition in older adults: A nonrandomized pilot trial. *PLoS One*. 2021 Jul 22;16(7):e0255018. doi: 10.1371/journal.pone.0255018. PMID: 34293060; PMCID: PMC8297768.

Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W, Brodaty H, Jain N, Wilson GC, Meiklejohn J, Singh N, Baune BT, Baker M, Foroughi N, Wang Y, Kochan N, Ashton K, Brown M, Li Z, Mavros Y, Sachdev PS, Valenzuela MJ. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *Neuroimage Clin.* 2020; 25:102182. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102182. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31978826; PMCID: PMC6974789.

Hong SG, Kim JH, Jun TW. Effects of 12-Week Resistance Exercise on Electroencephalogram Patterns and Cognitive Function in the Elderly With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Sport Med.* 2018 Nov;28(6):500-508. doi: 10.1097/JSM.0000000000000476. PMID: 28727639.

Cheng A, Zhao Z, Liu H, Yang J, Luo J. The physiological mechanism and effect of resistance exercise on cognitive function in the elderly people. *Front Public Health.* 2022 Nov 22; 10:1013734. doi: 10.3389/fpubh.2022.1013734. PMID: 36483263; PMCID: PMC9723356.

Nascimento MM, Maduro PA, Rios PMB, Nascimento LDS, Silva CN, Kliegel M, Ihle A. The Effects of 12-Week Dual-Task Physical-Cognitive Training on Gait, Balance, Lower Extremity Muscle Strength, and Cognition in Older Adult Women: A Randomized Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Apr 13;20(8):5498. doi: 10.3390/ijerph20085498. PMID: 37107780; PMCID: PMC10139030.

Pantoja-Cardoso A, Aragão-Santos JC, Santos PJ, Dos-Santos AC, Silva SR, Lima NBC, Vasconcelos ABS, Fortes LS, Da Silva-Grigoletto ME. Functional Training and Dual-Task Training Improve the Executive Function of Older Women. *Geriatrics (Basel).* 2023 Aug 22;8(5):83. doi: 10.3390/geriatrics8050083. PMID: 37736883; PMCID: PMC10514855.

Park JH. Effects of Cognitive-Physical Dual-Task Training on Executive Function and Activity in the Prefrontal Cortex of Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Brain Neurorehabil.* 2021 Sep 13;14(3):e23. doi: 10.12786/bn.2021.14.e23. PMID: 36741221; PMCID: PMC9879379.

Park JH. Is Dual-Task Training Clinically Beneficial to Improve Balance and Executive Function in Community-Dwelling Older Adults with a History of Falls? *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 17;19(16):10198. doi: 10.3390/ijerph191610198. PMID: 36011833; PMCID: PMC9407776.

Mundada PH, Dadgal RM. Comparison of Dual Task Training Versus Aerobics Training in Improving Cognition in Healthy Elderly Population. *Cureus.* 2022 Sep 11;14(9):e29027. doi: 10.7759/cureus.29027. PMID: 36237766; PMCID: PMC9552703.

Lv S, Wang Q, Liu W, Zhang X, Cui M, Li X, Xu Y. Comparison of various exercise interventions on cognitive function in Alzheimer's patients: A network meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023 Dec; 115:105113. doi: 10.1016/j.archger.2023.105113. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37418819.

Zhang M, Jia J, Yang Y, Zhang L, Wang X. Effects of exercise interventions on cognitive functions in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023 Dec; 92:102116. doi: 10.1016/j.arr.2023.102116. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37924980.