

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

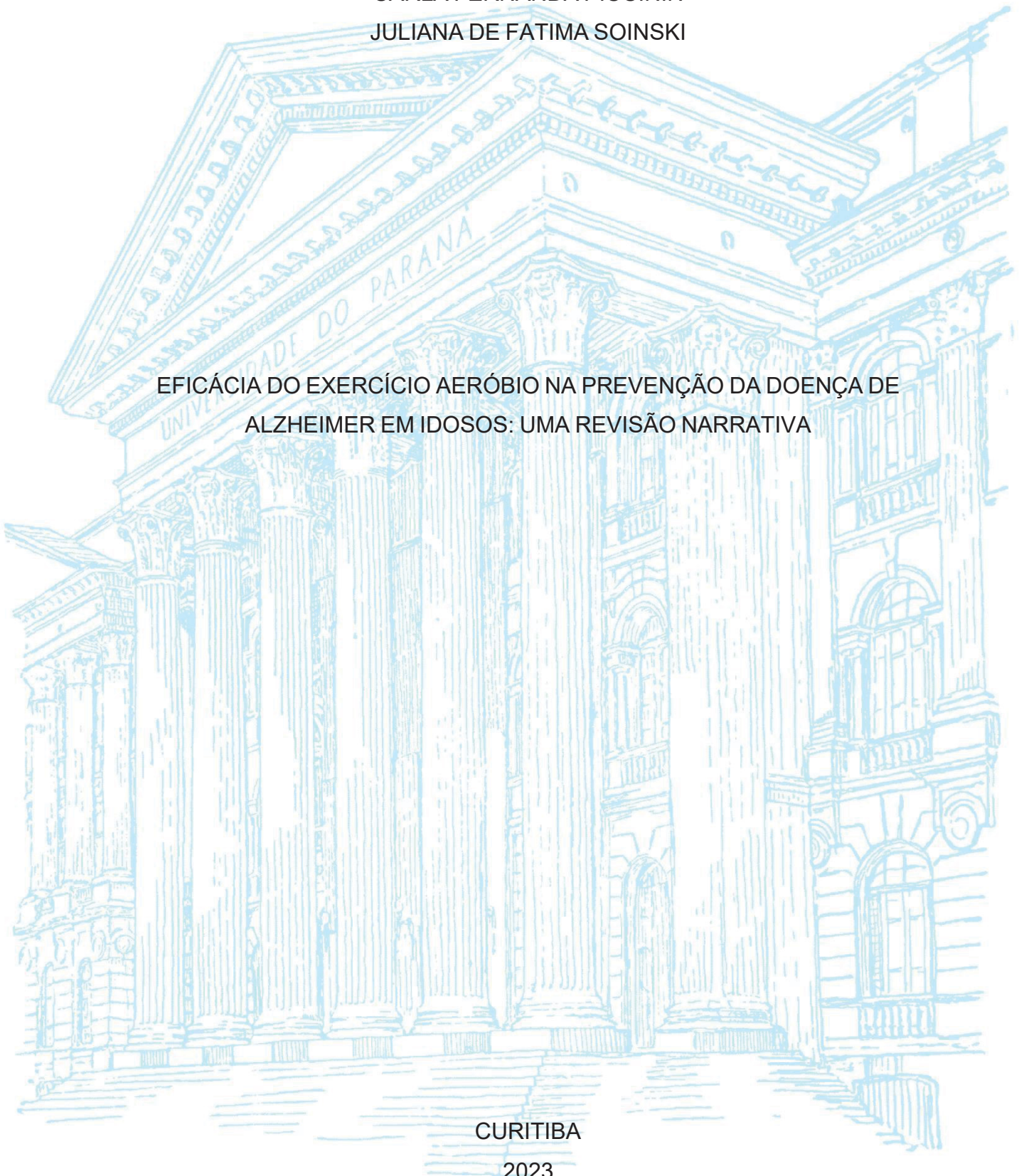
CARLA FERNANDA PICCININ

JULIANA DE FATIMA SOINSKI

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER EM IDOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

CURITIBA

2023



CARLA FERNANDA PICCININ
JULIANA DE FATIMA SOINSKI

EFICÁCIA DO EXERCÍCIO AERÓBIO NA PREVENÇÃO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER EM IDOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Artigo apresentado ao curso de Especialização em
Medicina do Exercício Físico na Promoção da
Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof^a. Dr^a Renata Labronici Bertin

CURITIBA

2023

Eficácia do Exercício Aeróbico na Prevenção da Doença de Alzheimer em Idosos: Uma Revisão Narrativa

Carla Fernanda Piccinin
Juliana de Fatima Soinski

RESUMO

A literatura indica que o comprometimento cognitivo leve amnésico (aMCI) é um estágio precursor para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo de caráter progressivo, causando a morte neuronal afetando principalmente o hipocampo, responsável pela memória e o córtex cerebral, fundamental para a linguagem e raciocínio e é subdividida em três fases leve, moderada e grave. Dentre as estratégias não farmacológicas que podem retardar o processo neurodegenerativo do Alzheimer, regulando positivamente os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) está o exercício físico. O objetivo do estudo foi identificar a eficácia do exercício aeróbico na prevenção da doença de Alzheimer em idosos. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura elaborada a partir da consulta de artigos científicos nas bases de dados BVS (Medline e LILACS), PEDRo, PubMed e SciELO, selecionando estudos nacionais e internacionais entre os anos de 2013 a 2023 e compuseram a amostra final 10 estudos referente a temática. Majoritariamente os estudos apresentados mostraram resultados positivos. Os exercícios aeróbicos associados com atividades de estimulação cognitiva mostram ser potencialmente eficazes para retardar o declínio cognitivo e melhorar a qualidade de vida de idosos.

Palavras-chave: Exercício Aeróbico. Doença de Alzheimer. Prevenção.

ABSTRACT

The literature indicates that amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is a precursor stage for the development of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder, causing neuronal death, mainly affecting the hippocampus, responsible for memory and the cerebral cortex, fundamental for language and reasoning, and is subdivided into three phases: mild, moderate and severe. Among the non-pharmacological strategies that can delay the neurodegenerative process of Alzheimer's, by positively regulating the plasmatic levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is physical exercise. The aim of the study was to identify the effectiveness of aerobic exercise in preventing Alzheimer's disease in the elderly. This is a narrative review of the literature elaborated from the consultation of scientific articles in the VHL databases (Medline and LILACS), PEDRo, PubMed and SciELO, selecting national and international studies between the years 2013 to 2023 and composed the sample final 10 studies related to the theme. Most of the studies presented showed positive results. Aerobic exercises associated with cognitive stimulation activities prove to be potentially effective in delaying cognitive decline and improving the quality of life of the elderly.

Keywords: Aerobic Exercise. Alzheimer's disease. Prevention.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo contínuo gradual de alterações heterogêneas das células dos seres vivos, que com o passar do tempo são sujeitos a uma deterioração morfofuncional, podendo assim conduzir a sua morte. Esse processo depende de fatores genéticos como ambientais (PEINADO et al., 2000).

A diminuição do volume cerebral está associada com o envelhecimento, o aumento do tamanho dos ventrículos e da quantidade de líquido cefalorraquidiano e diminuição da substância branca. Consiste também a uma alteração ao nível dos neurônios integrados nos circuitos nervosos responsáveis pela manutenção das atividades cerebrais cognitivas e de fato a morte neuronal (PEINADO et al, 2000).

Fatores que originam a morte neuronal, estão como as alterações dos mecanismos de apoptose, deficiência no fornecimento de energia aos neurônios, excitotoxicidade, stress oxidativo, óxido nítrico e até a perda de homeostase do cálcio. Entretanto acredita-se na existência de gêneses que proporcionam esta morte neuronal e os mecanismos que provocam apoptose ou necrose são ativados por estímulos similares que apenas diferem na sua intensidade. Desta forma parece evidente que as interações que induzem ao envelhecimento não estão só na base do envelhecimento do organismo e no seu conjunto, mas também nos processos patológicos que provocam as doenças neurodegenerativas (GUIMARÃES et al., 2009).

Um dos fatores fundamentais para distinção entre indivíduos que sofrem ou não de demência é a deterioração cognitiva. Desta forma entende-se que as doenças neurodegenerativas originam grande parte das demências, sobretudo as mais prevalentes no ser humano (Alzheimer e Parkinson), as demências são classificadas entre primárias e secundárias, as primárias podem ser subdivididas de acordo com o seu local de aparecimento, as primárias são aquelas que as funções cerebrais se degradam lenta e gradualmente assim com Alzheimer e Parkinson. Já as secundárias ocorrem quando há degradação das aptidões mentais surge como consequência de uma outra doença orgânica, como uma lesão cerebral, um tumor ou doença cardiovascular, sendo assim algumas delas podem ser reversíveis (PINHO, 2008; GUIMARÃES, 2009).

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que afeta 70% entre as demências, seu quadro clínico inicial é a perda gradativa da memória recente, com a contínua progressão da síndrome, que ocorrem diversas mudanças na cognição, memória e nas funções viso-espaciais e linguagem (NEUMANN, 2014).

Entre as demências, o Alzheimer é o mais prevalente, e está associado ao acúmulo de placas amiloides extra neurais, emaranhados neurofibrilares intraneuronais e principalmente ao declínio cognitivo, estando subdividida em três fases leve, moderada e grave (TROMBIM et al., 2016).

Recentemente um tratamento farmacológico aducanumab foi aprovado nos Estados Unidos para DA, porém os efeitos deste medicamento estão longe de ser uma cura. Resultados de pesquisas indicam os efeitos benéficos da atividade física na saúde do cérebro, algumas pesquisas demonstraram que a inatividade física em idosos causada por bloqueios relacionados à pandemia de COVID-19 teve um impacto negativo na saúde cognitiva (FIORENZATO et al., 2021).

Estudos vêm demonstrando que atividade física traz benefícios para o desempenho cognitivos em idoso (VITAL 2011), auxiliando como mecanismo de prevenção para o declínio cognitivo, redução de morbididades e prevenção do desenvolvimento de sarcopenia, fornecendo por meio de mecanismo que aumentam o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) associado com o crescimento neuronal e melhora do desempenho cognitivo (LIU-AMBROSE; DONALDSON, 2009).

Dentre as estratégias não farmacológicas que podem retardar o processo neurodegenerativo do Alzheimer, regulando positivamente os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é o exercício físico (VALENZUELA et al., 2020), que além de promover diversos benefícios na saúde cerebral em diferentes níveis, independentemente do tipo específico de atividade tem-se redução da ansiedade e depressão. O exercício físico surgiu como uma ferramenta intrigante que pode servir como protocolo terapêutico para doenças neurodegenerativas.

Frente ao exposto, o objetivo do referido estudo é identificar qual a eficácia do exercício aeróbio na prevenção de doença de Alzheimer em idosos.

2 METODOLOGIA

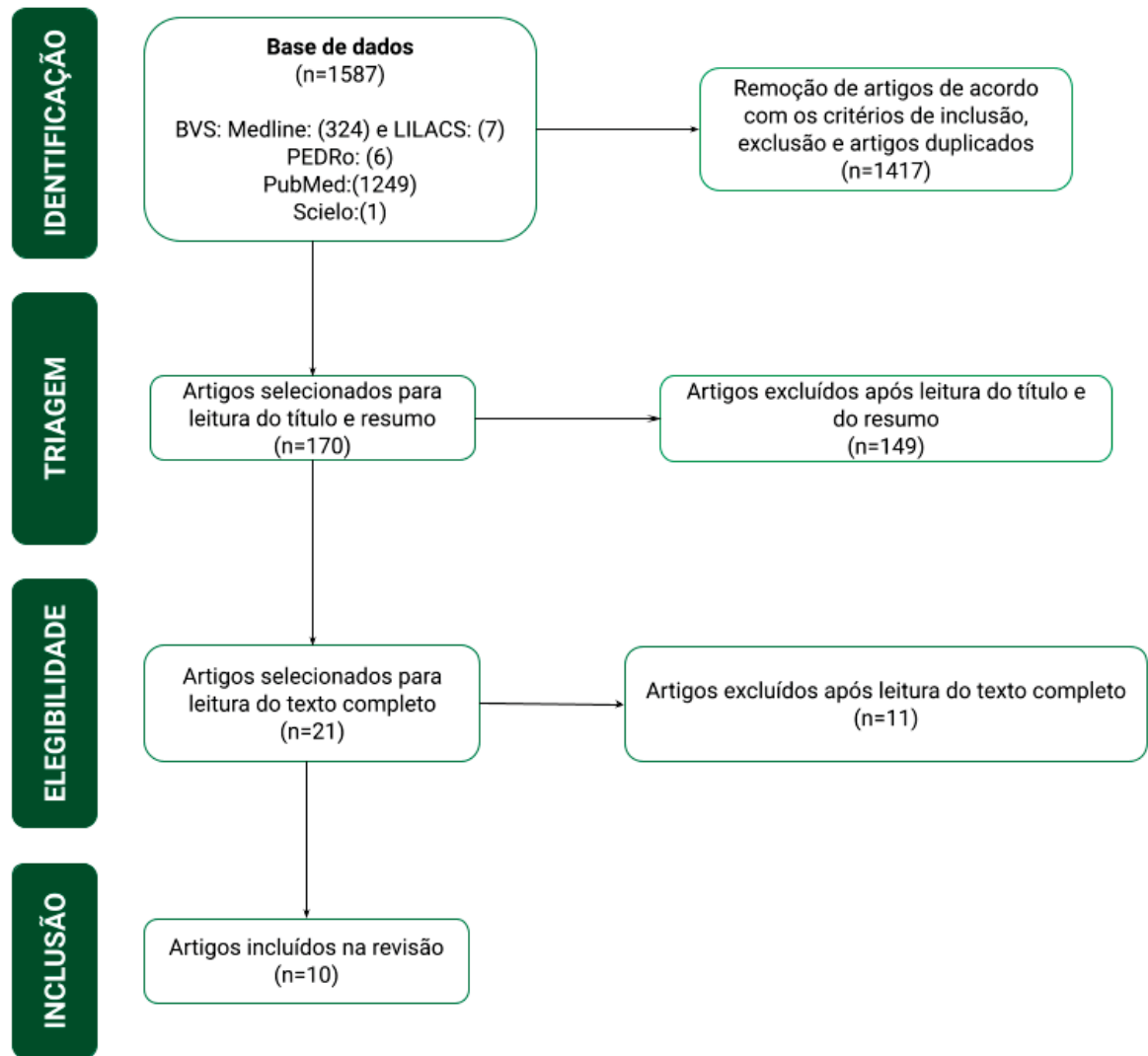
Trata-se de uma revisão narrativa de literatura elaborada a partir da consulta de artigos científicos nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Physiotherapy Evidence Database (PEDRo), PubMed e Scientific Eletronic Library On-line (SciELO). Este tipo de estudo objetiva discutir ou descrever o estado de um determinado assunto, sendo a escolha dos artigos de forma arbitrária (ROTHER, 2007).

Utilizou-se os seguintes termos como descritores para a busca em português: “exercício aeróbio”, “alzheimer” e “prevenção” e seus correspondentes em inglês: “aerobic exercise”, “alzheimer” e “prevention/prevent”. Estabeleceram-se como critérios de inclusão estudos nacionais e internacionais, ensaios clínicos e estudos publicados nos últimos 10 anos. Foram excluídos estudos de revisão de literatura e sistemática, estudos de caso, teses de mestrado e doutorado e estudos que não estavam disponíveis na íntegra.

Inicialmente, encontrou-se 1587 publicações potencialmente elegíveis, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, restaram 170 estudos. Desses, foram excluídos 160 artigos por não versarem sobre a temática do estudo. Assim, compuseram a amostra 10 estudos.

A seleção dos artigos pode ser observada na Figura 1.

FIGURA 1. FLUXOGRAMA COM AS FASES DA REVISÃO



FONTE: Os autores (2023).

3 RESULTADOS

A descrição detalhada dos estudos incluídos se encontra no quadro 1, que abrangem, respectivamente, autor e data de publicação, local do estudo, características dos participantes, tempo do estudo, grupos de intervenção e os resultados alcançados. Os dez (10) artigos incluídos variam do ano de 2015 a 2021 e a maioria apresentaram como intervenção exercícios aeróbios associados a outros tipos de treinamento.

QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DOS ESTUDOS

Autor (Ano)	Local do Estudo	Participantes Sexo (N)	Idade	Tempo	Grupo de Intervenção (EA)	Grupo de Intervenção (ER e outros)	Grupo controle	Resultados
VARMA, Vijay R. et al. (2015)	Baltimore	Idosos dementes, doenças crônicas. N(92) F- 64 M- 28	≥ 60 anos	7 dias	Caminhada realizada utilizando um monitor de atividade de passos (acelerômetro) com o limite de 10.000 passos/dia.	Não se aplica	Manteve as atividades diárias habituais de baixo nível.	A duração e frequência da atividade diária total de caminhada foram associadas a maiores volumes do hipocampo em mulheres mais velhas, mas não em homens, essas relações foram específicas para o volume do hipocampo, em comparação com o tálamo, usado como uma região cerebral de controle, e permaneceram significativas para atividades de caminhada de baixa intensidade.
TEN BRINKE, Lisanne F. et al. (2015)	Canadá	Idosos com MCI N(86) F- 86	≥ 70 a 80 anos	6 meses, 2x por semana	Sessão de 60 minutos de caminhada ao ar livre com estímulo de 40% da frequência cardíaca e progrediu na 12 semana com 70% a 80%.	Sessão de exercícios de força em aparelhos de musculação na faixa de 2 séries e 6 a 8 repetições.	Realizaram exercícios de alongamento, de amplitude, de equilíbrio funcional e técnicas de relaxamento.	Apresentou melhora significativa nos volumes hipocampal esquerdo, direito e total quando comparado com o grupo controle.

TSAl, Chia-Liang et al. (2018)	Taiwan	Idosos com aMCI N(66) F - 32 M - 34	≥ 60 a 80 anos	Uma sessão	30 minutos de exercício em intensidade moderada na bicicleta ergométrica + tarefa de Flanker e tomografia.	30 minutos de exercício de intensidade moderada (75% de uma repetição máxima) nos aparelhos de musculação + tarefa de Flanker e tomografia.	Tarefa de Flanker e tomografia.	Aumento dos níveis séricos de BDNF e IGF-1 e tendeu a aumentar os níveis séricos de VEGF em idosos aMCI.
COX, Kay L. et al. (2019)	Melbourn e/ Australia	Idosos com MCI ou SMC e um fator CVR. N(106) F- 57 M - 49	≥ 60 anos	24 meses	Um programa de caminhada de 150 minutos/semana de atividade moderada e intervenção comportamental.	Não se aplica	Manteve atividades diárias habituais.	Melhora significativa nos níveis de atividade física, força nas pernas, massa gorda e distribuição de gordura em comparação com o grupo controle.
PARK, Hyuntae et al. (2019)	Coreia do Sul	Idosos com MCI N(49) F - 34 M - 15	≥ 60 anos	24 semanas	Sessão composta por 20 min de EA e 30 min de EA + cognitivo, além de exercícios de alongamento e equilíbrio. Os EA incluíram subir escadas, caminhar de resistência e caminhar em uma escada de agilidade.	Não se aplica	Manteve atividades diárias habituais.	A intervenção combinada melhorou a função cognitiva e a função física em pacientes com MCI em relação aos controles.
THOMAS, Binu P. et al. (2020)	Estados Unidos	Idosos com aMCI N(30) F - 14	≥ 60 anos	12 meses	3 a 5 sessões de 25 a 40min por semana, qualquer modalidade de AE moderado a	Não se aplica	Realizaram apenas alongamentos.	Melhora da aptidão cardiorrespiratória, a função de memória e observou um aumento

		M - 16				vigoroso foi permitida. A dose e a intensidade do EA foram baseadas no nível condicionamento físico de cada indivíduo, avaliado pelo VO2 máx.				relacionado ao treinamento no fluxo sanguíneo cerebral no córtex cingulado anterior.
GAITÁN, Julian M. et al. (2021)	Estados Unidos	Adultos e idosos com risco familiar e genético para DA. N(23) F - 11 M - 12	45 a 80 anos	26 semanas		Caminhada na esteira de ≥ 150 minutos/semana de atividade moderada a vigorosa + testes cognitivos.	Não se aplica	Manteve atividades diárias habituais.	as	O treinamento aeróbio mostrou alterações no BDNF, mas não CSTB ou na proteína klotho, as alterações do BDNF plasmático induzidas pelo exercício fornecem evidências de que o CTSB é um marcador de alterações cognitivas em adultos de meia-idade com risco de demência.
JEONG, Min-Ki et al. (2021)	Coreia do Sul	Idosos com MCI N(26) F - 18 M - 8	≥ 60 anos	3 meses,		Sessão de 90min que combinou EA, promoção de atividade física e modificação de comportamento e programas multitarefa cognitivos. Sendo 50 min de EA e treinamento cognitivo simultâneos.	Não se aplica	Manteve atividades diárias habituais + aulas educativas sobre cuidados de saúde.	as	Melhora da função cognitiva e os parâmetros de atividade física habitual em pacientes com MCI em relação aos controles. É considerado um método eficaz de prevenção da demência, melhorando a cognição global e frontal.
KIM, Du-Ri et al.	Coreia do Sul	Idosos com MCI N(20)	≥ 60 anos	3 meses		Sessão de 30min, composta por um	Não se aplica	Manteve atividades	as	Houve diferenças estatisticamente

(2021)		F - 17 M - 3			programa cognitivo e um programa de ciclismo de realidade virtual por meio do Google Maps. O andar de bicicleta foi realizado em velocidades médias superiores a 3,5 km/h da 1ª à 6ª semanas e 4,0 km/h da 7ª à 12ª semanas.		diárias habituais.	significativas nas funções cognitivas (escala de avaliação da doença de Alzheimer modificada – escore cognitivo) e na massa muscular esquelética entre os dois grupos.
SALMOIR AGO- BLOTCH ER, Elena et al. (2021)	Estados Unidos	Idosos com pelo menos 2 fatores de risco para demência N(36) F- 24 M- 12	$\geq$ 60 anos	6 meses	Caminhadas na esteira mantendo a frequência cardíaca entre 65-75% da FCm. + treinamento de atenção plena - mindfulness.	Apenas treinamento de atenção plena - mindfulness.	Manteve atividades diárias habituais.	Resultados preliminares não sugerem um efeito sinérgico de exercício aeróbio + treinamento de atenção plena, mas a prática com mindfulness pode melhorar a função cognitiva em idosos com risco de demência.

FONTE: Os autores (2023)

Legenda: Exercício Aeróbio (EA), Exercício Resistido (ER), Comprometimento Cognitivo Leve (MCI), Comprometimento Cognitivo Leve amnésico (aMCI), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1(IGF-1), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Queixas subjetivas de memória (SMC), Fator de Risco Cerebrovascular (CVR), Miocina Catepsina B (CTSB), Frequência Cardíaca Máxima (FCm).

4 DISCUSSÃO

Com o objetivo de uma análise das influências do exercício aeróbio sobre a doença de Alzheimer, foi constatado nessa revisão narrativa de literatura que exercícios físicos contribuem significativamente com benefícios cognitivos e funcionais proporcionando a melhora no desempenho físico e nas funções cognitivas.

Na maioria dos estudos foi utilizado exercício aeróbio como seções de caminhadas com intensidade moderada, já que se trata de um público da terceira idade, com comprometimento cognitivo e doenças crônicas, analisados nos estudos de Varma et al. (2015) e Park et al. (2019), demonstram que exercícios físicos como a caminhada com adaptações e intervenção podem ser mais eficazes como a prevenção no declínio cognitivo, levando um estilo de vida modestamente mais ativo, o que pode ser benéfico.

O tempo das pesquisas são variáveis entre três a doze meses, a dose e a quantidade das atividades foi avaliado no nível de condicionamento físico de cada participante. No universo das atividades físicas uma grande variedade de exercícios pode ser adotada para desenvolver o mesmo objetivo. Entretanto, um exercício normalmente é mais indicado para cada situação específica, o que gera certa polêmica sobre a superioridade de um método sobre outro (Souza, 2010). Atividades físicas, protocolo com diferentes modos de exercícios, frequência, intensidade e duração vem sendo utilizados na literatura, entretanto exercícios aeróbios combinados de baixa e alta intensidade, viraram pauta deste estudo.

O estudo de Ten Brinke et al. (2015), defende o exercício aeróbio com estratégia promissora para combater o declínio cognitivo melhorando a estrutura e a função do cérebro, os resultados do estudo de seis meses de aeróbica aplicada a 86 mulheres com idade entre 70 e 80 anos, com comprometimento cognitivo leve, mostraram melhora nos volumes dos hipocampus esquerdo, direito e total, após contabilizar as funções cognitivas basal e o grupo experimental o aumento do volume no hipocampo esquerdo foi independente associado à redução da memória verbal e o desempenho de aprendizado. Assim como alterações no BDNF plasmático causado pelo exercício aeróbio apresentados nos estudos de Tsai et al. (2018) e Gaitán et al. (2021), o exercício físico promoveu alterações positivas nas concentrações de BDNF relacionado ao desempenho neurológico, como a função de prolongar a sobrevivência dos neurônios.

Nos estudos as pesquisas são realizadas junto a testes de cognição, para determinar a diferença em uma intervenção com exercícios físicos ou combinando os testes de cognição e atividades físicas. Pode-se verificar também, que os estudos defendem a atividade física como beneficiadora na qualidade de vida dos idosos, e outros estudos esclarecem que programas de atividades físicas, quando combinados, se mostram muito mais eficazes, representando melhora na saúde e cognição nos idosos estudados, os exercícios combinados por sua vez inclui-se em sua maioria treinamento aeróbio associado a treinamento de equilíbrio e exercícios funcionais que podem ser aplicados individualmente ou em grupos.

No estudo de Salmoirago-Blotcher et al. (2021), foi realizado três intervenções de atividades, o exercício aeróbico, o treinamento de atenção plena e um grupo que realizava as duas atividades combinadas, os resultados foram favorecidos para ambos os grupos, porém demonstrou maior significância aos resultados com ao treinamento de atenção plena.

As evidências são claras de que a cognição e a fragilidade física interagem dentro de um ciclo de declínio associado ao envelhecimento, conhecida como fragilidade cognitiva que tem sido sugerida por Rodriguez-Larrand et al. (2017), o que resulta que programas de exercícios físicos têm demonstrado serem uma ferramenta eficaz para prevenir o declínio funcional e cognitivo durante o envelhecimento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exercício aeróbio mostra ser potencialmente eficaz para retardar o declínio cognitivo e melhorar a qualidade de vida de idosos, além de ser uma intervenção não farmacológica de abordagem econômica, deve ser associado com atividades de estimulação cognitiva pois um fator importante desta pesquisa é a fragilidade que resulta da diminuição progressiva de reserva funcional dos idosos associada a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento.

Porém apesar dos estudos que avaliam os efeitos das atividades físicas sobre as funções cognitivas ainda não consta protocolos desenvolvidos com programas de exercícios bem definidos, sendo assim fica pouco conhecida a frequência, intensidade e volume ou tipo de treino adequado para realizar intervenção sobre os aspectos cognitivos na população idosa com doenças neurodegenerativas. São poucos artigos que realizaram pesquisas com exercício aeróbio e cognição, cabe aos profissionais da saúde ajudarem com trabalhos e pesquisas envolvendo a população idosa pois ainda se mostra uma área carente de pesquisas.

Em razão de todos os resultados descobertos nesses estudos apresentados, faz-se necessário a continuidade e o avanço em pesquisas nessa temática pois os benefícios não são totalmente compreendidos uma vez que ainda não existe tratamento curativo para essa doença neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

COX, Kay L. et al. A randomized controlled trial of adherence to a 24-month home-based physical activity program and the health benefits for older adults at risk of Alzheimer's disease: The AIBL Active-Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. s1, p. S187-S205, 2019.

FIORENZATO, Eleonora et al. Cognitive and mental health changes and their vulnerability factors related to COVID-19 lockdown in Italy. **PLoS One**, v. 16, n. 1, p. e0246204, 2021.

GAITÁN, Julian M. et al. Effects of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 660181, 2021.

GUIMARÃES, J. S. et al. Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. **Rev Neurol**, v. 48, n. 6, p. 304-310, 2009.

JEONG, Min-Ki et al. Multi-component intervention program on habitual physical activity parameters and cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 12, p. 6240, 2021.

KIM, Du-Ri et al. Effects of ICT-based multicomponent program on body composition and cognitive function in older adults: A randomized controlled clinical study. **Clinical Interventions in Aging**, p. 1161-1171, 2021.

LIU-AMBROSE, Teresa; DONALDSON, Meghan G. Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes?. **British journal of sports medicine**, v. 43, n. 1, p. 25-27, 2009.

NEUMANN, Solange Maria Freire et al. Doença de Alzheimer: Intervenção psicoeducativa para familiares cuidadores. 2014.

PARK, Hyuntae et al. Combined intervention of physical activity, aerobic exercise, and cognitive exercise intervention to prevent cognitive decline for patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled clinical study. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 7, p. 940, 2019.

PEINADO, M. A., Moral, M. L., Esteban, F. J., Martínez-Lara, E., Siles, E., Jiménez, A., et al. (2000). **Envejecimiento y neurodegeneración**: bases moleculares y celulares. *Rev Neurol*, 31 (11), 1054-1065.

PINHO, L. (2009). **Demência: a marcha diagnóstica no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários**.

RODRIGUES-LARRAD, U. M.; ARRIETA, H.; REZOLA, C.; KORTAJARENA, H.; YANGUAS, J. J., ITURBURU, H., SUSANA, M. G., IRAZUSTA. **Eficácia de um programa de exercícios multicomponentes na atenuação da fragilidade em**

residentes de longa permanência: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado controlado. V. 17, n. 1, 2017, p. 60.

ROTHER, E. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. Acta paulo. enferm., 2007 20(2), abr. 2007.

SALMOIRAGO-BLOTCHER, Elena et al. Exploring effects of aerobic exercise and mindfulness training on cognitive function in older adults at risk of dementia: a feasibility, proof-of-concept study. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®**, v. 36, p. 15333175211039094, 2021.

SOUZA, N. M. F. **Análise de existência de máxima fase estável de lactato em exercício resistido em população jovem idosa.** Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) - Universidade de São Paulo. São Carlos. 2010.

TEN BRINKE, Lisanne F. et al. O exercício aeróbico aumenta o volume do hipocampo em mulheres idosas com provável comprometimento cognitivo leve: um estudo controlado randomizado de 6 meses. **Jornal britânico de medicina esportiva**, v. 49, n. 4, pág. 248-254, 2015.

THOMAS, Binu P. et al. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 75, n. 2, p. 617-631, 2020.

TROMBIM, Luana Bortoluzzi et al. Incidence of polypharmacy in Alzheimers disease elderly patients from Guarapuava City (Paraná, Brazil). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 10, n. 17, p. 364-369, 2016.

TSAI, Chia-Liang et al. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. **NeuroImage: Clinical**, v. 17, p. 272-284, 2018.

VALENZUELA, Pedro L. et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. **Ageing research reviews**, v. 62, p. 101108, 2020.

VARMA, Vijay R. et al. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. **Hippocampus**, v. 25, n. 5, p. 605-615, 2015.