

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

Karin de Moura Portela

**Efeitos do Exercício Físico Sobre
Biomarcadores Inflamatórios, Oxidativos
e Neurotróficos em Indivíduos com
Demência ou Déficit Cognitivo Leve:
Uma Revisão Sistemática de Ensaios
Clínicos Randomizados**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2017**

Karin de Moura Portela

**Efeitos do Exercício Físico Sobre
Biomarcadores plasmáticos
Inflamatórios, Oxidativos e
Neurotróficos em Indivíduos com
Demência ou Déficit Cognitivo Leve:
Uma Revisão Sistemática de Ensaios
Clínicos Randomizados**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Felipe de Souza Stigger

Porto Alegre

2017

Catálogo na Publicação

Portela, Karin de Moura

Efeitos do exercício físico sobre biomarcadores inflamatórios, oxidativos e neurotróficos em indivíduos com demência ou déficit cognitivo leve: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Karin de Moura Portela. -- 2017.

75 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2017.

Orientador(a): Felipe de Souza Stigger.

1. demência. 2. exercício físico. 3. estresse oxidativo. 4. inflamação. 5. neuroplasticidade. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus avós Aribides e Nadir, que com mais de 90 anos, tem a vitalidade e a força que muitos jovens não têm. Por eles, tive o significado de amor, família e proteção forjado na alma. Por eles, tenho pulsante o amor à pessoa idosa, seja ela saudável ou enferma. Por eles, concluo esta dissertação.

Agradecimentos

A Deus pelo dom da vida,

A minha família por todo apoio durante a trajetória, em especial aos meus pais Ademir e Onira e ao meu marido, Matheus,

Ao meu orientador, professor Dr. Felipe S. Stigger, pela oportunidade,

À Miriam A. Zago, segunda revisora dessa pesquisa e

Aos amigos que torcem por mim.

"A força bruta pode derrubar uma porta trancada, mas o conhecimento é uma chave mestra."

Illus. Igor Kieryluk

RESUMO

Introdução: No processo de envelhecimento das funções cognitivas, o indivíduo pode apresentar um estado cognitivo transitório entre o estado normal e as demências, denominado déficit cognitivo leve (DCL). Um dos desfechos do DCL é a progressão para uma condição demencial, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais comum. Ainda sem causa esclarecida, estudos hipotetizam que o DCL, assim como a DA, apresenta uma relação com marcadores oxidativos, inflamatórios e diminuição de fatores neurotróficos. Estudos em humanos demonstram que, além de regular a expressão de marcadores inflamatórios e oxidativos o exercício físico agudo pode ainda ter efeito sobre marcadores neurotróficos em idosos com DCL e DA. Portanto, torna-se necessário averiguar os efeitos do exercício físico nos biomarcadores oxidativos, inflamatórios e neurotróficos de indivíduos com DCL e demências com o intuito de evidenciar os benefícios dessa modalidade terapêutica.

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática de literatura e metanálise em relação ao efeito dos diferentes tipos de exercício físico nos marcadores oxidativos, inflamatórios e neurotróficos de indivíduos com DCL e demências.

Métodos: Contextualização do processo de envelhecimento e o envelhecimento cognitivo normal, o DCL e a DA e o exercício físico como ferramenta terapêutica. Apresentação dos resultados de uma revisão sistemática com meta análise em forma de artigo científico.

Resultados: Houve diminuição significativa dos níveis da IL-6 na metanálise, não houve alteração significativa nos valores de TNF- α e BDNF em indivíduos com demência. Não foi possível mensurar os efeitos de exercício físico sobre o estresse oxidativo.

Conclusão: As limitações da revisão sistemática podem ser um ponto de alto risco de viés devido ao número relativamente baixo de estudos e à baixa qualidade de desenho dos estudos, reiterando a necessidade de novas pesquisas a cerca do tema.

PALAVRAS CHAVE: déficit cognitivo leve, demência, Doença de Alzheimer, estresse oxidativo, neuroinflamação, neuroplasticidade, exercício físico.

ABSTRACT

Introduction: As aging is a natural process, it is inevitable that all individuals go through this phase. This process need not necessarily be accompanied by disease, however, it is currently observed that diseases related to aging, such as chronic-degenerative diseases, are increasing in incidence. Among these diseases is Alzheimer's Disease (AD). In the process of aging cognitive functions, the individual may present a transient cognitive state between the normal state and the dementias, called mild cognitive impairment (MCI). One of the outcomes of MCI is the progression to a dementia condition, with AD being the most common. Even without a clear cause, studies hypothesize that MCI, as well as AD, has a relationship with oxidative and inflammatory markers. Thus, it is necessary to seek new approaches in order to prevent and treat these individuals, in order to reduce the damages caused by these clinical conditions. Studies in humans have shown that in addition to regulating the expression of inflammatory and oxidative markers, acute physical exercise may still have an effect on neurotrophic markers in the elderly with MCI and AD. Therefore, it is necessary to investigate the effects of physical exercise on the oxidative, inflammatory and neurotrophic biomarkers of individuals with MCI and dementias in order to demonstrate the benefits of this therapeutic modality.

Objectives: To perform a literature review regarding the effect of different types of physical exercise on the oxidative, inflammatory and neurotrophic markers of individuals with MCI and dementias.

Methods: Contextualization of the aging process and normal cognitive aging, MCI and AD and physical exercise as a therapeutic tool. Presentation of the results of a systematic review with metanalysis in the form of a scientific article.

Results: There was a significant decrease in IL-6 levels, there was no significant change in TNF- α and BDNF values in individuals with dementia. It was not possible to measure the effects of physical exercise on oxidative stress.

Conclusion: The limitations of the systematic review can be a high risk point of bias due to the relatively low number of studies and the poor design quality of the studies, reiterating the need for further research on the subject.

KEYWORDS: mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, oxidative stress, neuroinflammation, neuroplasticity, physical exercise.

LISTA DE FIGURAS

A. Figuras da Dissertação

Figura 1 - Envelhecimento populacional de 60-70 e de 80 anos ou mais, por grupo em desenvolvimento.....	17
Figura 2 - Distribuição percentual etária da população do Brasil - 2000-2010.....	18
Figura 3 - Desfecho do envelhecimento determinado por feedback positivo e negativo- Intersecção oxidantes, anti-oxidantes e reparo.	21
Figura 4 - Disfunção microglial associada ao envelhecimento	23
Figura 5 - Curso do declínio cognitivo.....	26
Figura 6 – Peças- chaves na patogênese da DA	29
Figura 7 - Hiperfosforilação da proteína Tau	30
Figura 8 - Influência do estilo de vida nas vias neuronais	35

B. Figuras do Artigo

Figure 1 - Flow diagram of selection process	72
Figure 2 - Bias risk	73
Figure 3 - Metanalysis IL-6	74
Figure 4 - Metanalysis TNF- α	74
Figure 5 - Metanalysis BDNF	75
Figure 5b - Sensitivity analysis BDNF	75

LISTA DE TABELAS

Tabela da Revisão	
Tabela 1- Critérios clínicos para Déficits Cognitivo Leve	28
Tabelas do Artigo	
Table 1- Search Strategy on Literature used for Database Medline accessed on PubMed	57
Table 2- Characteristics of the studies included on Systematic Review	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Catalase
DA	Doença de Alzheimer
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
EROS	Espécies reativas de oxigênio
GPx	Glutathiona peroxidase
GR	Glutathiona redutase
H₂O₂⁻	Peróxido de hidrogênio
HO⁻	Ions hidroxila
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e estatística
IFN	Interferons
IL	Interleucinas
MC	Matéria cinzenta
NFκβ	Fator nuclear kappa β
O₂	Oxigênio molecular
O₂^{o-}	Ânion radical superóxido
ONOO⁻	Peroxinitrito
ONU	Organização das Nações Unidas
SNC-	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
TNFα -	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	13
CAPÍTULO I	16
1. REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	17
1.1. ENVELHECIMENTO.....	17
1.2. ENVELHECIMENTO CEREBRAL.....	19
1.3. DÉFICIT COGNITIVO LEVE E DOENÇA DE ALZHEIMER	26
1.4. EXERCÍCIO FÍSICO NO DÉFICIT COGNITIVO LEVE E NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	33
JUSTIFICATIVA	37
CAPÍTULO II.....	38
2. EFFECTS OF EXERCISE ON BIOLOGICAL MARKERS OF ELDERLY WITH DEMENTIA OR MILD CODNITIVE IMPAIRMENT: A REVIEW AND META ANALISIS.....	39
1. Introduction	41
2. Methods.....	43
2.1. Study selection criteria	43
2.2. Data collection, extraction and quality assessment	43
2.3. Outcome measures	44
2.4. Statistical analysis	45
3. Results	45
3.1. Study Identification	45
3.2. Characteristics of Included Studies	45
3.3. Risk of Bias of Included Studies.....	46
3.4. Effect of interventions	47
4. Discussion.....	47
3. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	66
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	67

INTRODUÇÃO

A redução da natalidade e da mortalidade está relacionada com o aumento significativo do contingente de idosos (THOMPSON, 1929; VASCONCELOS & GOMES, 2012; BORGES, et al., 2016). Pelo envelhecimento ser um processo natural, (OPAS-ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2003) é inevitável que todos os indivíduos passem por esta fase. Este processo não precisa necessariamente ser acompanhado por enfermidade (VILELA, CARVALHO & ARAÚJO 2006; SILVA, LIMA & GALHARDONI, 2008; NERI, 2014), porém, atualmente observa-se que as doenças relacionadas ao envelhecimento, como por exemplo as doenças crônico-degenerativas, apresentam incidência cada vez mais elevada (DAVALLI, et al., 2016; FRANCESCHI, CAMPISI, 2014).

Entre essas doenças, algumas acometem principalmente o Sistema Nervoso Central como a Doença de Alzheimer (DA). A DA é considerada a causa mais frequente de demência afetando aproximadamente 24 milhões de indivíduos (REITZ & MAYEUX, 2014). Sua incidência aumenta por volta dos 80-84 anos chegando a apresentar 211 novos casos a cada 1000 pessoas por ano (TOM, et al., 2015).

No processo de envelhecimento das funções cognitivas, o indivíduo pode apresentar um estado cognitivo transitório entre o estado normal e as demências, denominado déficit cognitivo leve (DCL) (SCHIMITTER-EDGEcombe & PARSEY 2014; WERNER, KORCZYN, 2008). Um dos desfechos do DCL é a progressão para uma condição demencial, sendo a DA a mais comum (KRAL, 1986; PANZA, et al., 2005). Dependendo da população observada, estima-se taxa de 6 a 25% ao ano (PETERSEN, et al., 2001).

Ainda sem causa esclarecida, estudos hipotetizam que o DCL, assim como a DA, apresenta uma relação com marcadores oxidativos e inflamatórios (PETERSEN, et al., 2009; LOVELL & MARKESBERY, 2007; MANGIALASCHE, et al., 2009). Nesta perspectiva, a morte de diferentes células do sistema nervoso central (SNC) seria decorrente das alterações no microambiente do encéfalo relacionadas ao envelhecimento, principalmente devido a soma de danos gerados a partir de espécies reativas de oxigênio (EROs) e pelo estado inflamatório crônico (DRÖGE, et al., 2007).

Tendo em vista que os prejuízos cognitivos causados pelo DCL e pelas demências agravam com a evolução da patologia, tornando o indivíduo cada vez mais dependente para realização das AVD's e diminuindo a participação em atividades de convívio social (DOI, et al., 2013; TENG, TASSNIYIOM, LU 2012) faz-se necessário

buscar novas abordagens com o intuito de prevenir e tratar esses indivíduos, a fim de reduzir os prejuízos causados por essas condições clínicas.

Atualmente, estudos enfatizam que um estilo de vida ativo pode diminuir a expressão dos marcadores oxidativos e inflamatórios e assim, a progressão para demência (LAUTENSCHLAGER, et al., 2008, FOSTER, ROSENBLATT, KULJIS 2011). De fato, estudos experimentais em roedores demonstraram que existe relação entre o comprometimento da função cognitiva relacionada à idade e o desbalanço nos níveis de marcadores inflamatórios (LOVATEL, et al., 2013) e que o exercício físico apresenta efeito protetor no aprendizado e memória em modelos com DA (DAO, et al., 2013). Estudos em humanos corroboram com esses achados, demonstrando que, além de regular a expressão de marcadores inflamatórios e oxidativos (NASCIMENTO, et al., 2014), o exercício físico agudo pode ainda ter efeito sobre marcadores neurotróficos em idosos com DCL e DA (COELHO, et al., 2013; NAGAMATSU, et al., 2012).

Contudo, as revisões sistemáticas relacionadas a essa temática possuem estratégia de busca limitada a poucos descritores e em poucas bases de dados, erros metodológicos com análise de desfechos muito abrangentes e divergentes, resultados controversos, além da indefinição na busca e da questão de pesquisa, não atendem aos critérios de elegibilidade estabelecidos e falha na avaliação metodológica da qualidade da estudos incluídos (STIGGER, MARCOLINO e PLENTZ, 2017). Estudos que analisam diversos marcadores bioquímicos ou apenas marcadores neurotróficos, levam a um alto risco de viés. Certos estudos apresentam apenas uma ampla revisão de literatura não realizada sistematicamente (FOSTER, 2011, COELHO, 2013, JANSEN, HASSELBACH, WALDEMAR, SIMONENSEN, 2015; ASSIS & ALMONDES, 2017, STIGGER, MARCOLINO e PLENTZ, 2017). Tais fatores impossibilitam realização de meta análise em relação aos efeitos dos exercícios físicos nos marcadores inflamatórios, oxidativos e neurotróficos em pessoas com DCL e DA.

De acordo com o exposto, torna-se necessário averiguar os efeitos do exercício físico nos biomarcadores oxidativos, inflamatórios e neurotróficos de indivíduos com DCL e demências com o intuito de evidenciar os benefícios dessa modalidade terapêutica. Assim, este trabalho tem como objetivo realizar uma metanálise do efeito dos diferentes tipos de exercício físico nos marcadores oxidativos, inflamatórios e neurotróficos de indivíduos com DCL e demências. Para tal, a presente dissertação será subdividida em dois capítulos: Inicialmente, no capítulo I, será realizada uma breve revisão da literatura contextualizando o processo de envelhecimento e o envelhecimento

cognitivo normal, o DCL e a DA como atual problema de saúde pública e o exercício físico como ferramenta terapêutica nesta população. Em um segundo momento, capítulo II, será apresentado os resultados de uma revisão sistemática com meta análise em forma de artigo científico.

CAPÍTULO I

1. REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. ENVELHECIMENTO

A variação nas taxas de mortalidade e natalidade de uma sociedade é chamada de Transição demográfica. Este conceito foi elaborado por Warren Thompson (1929) e defende que ocorrem oscilações periódicas entre crescimentos e desacelerações demográficas, baseada na relação entre o crescimento populacional e o desenvolvimento socioeconômico (THOMPSON, 1929).

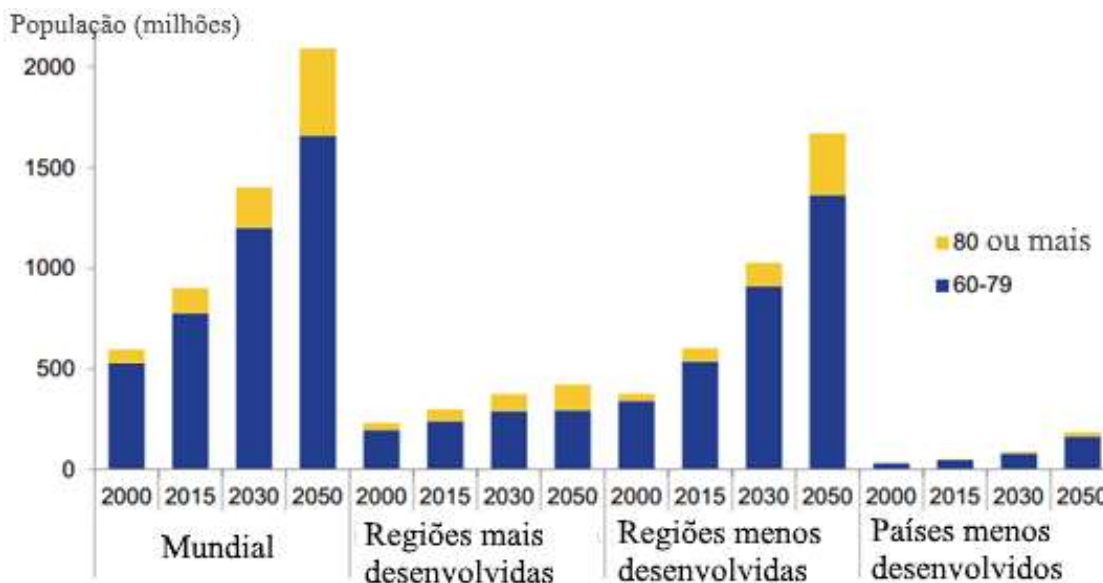
A composição etária da população sofre importantes mudanças devido aos declínios na fecundidade e na mortalidade. Estudos da evolução da natalidade e mortalidade mostram que a transição demográfica acontece de maneira diferente entre as diferentes sociedades (CELERI, CARMO & SILVA, 2017). Desta forma, os países que se encontram em estágio inicial de transição tem estrutura etária mais jovem, quando comparado a países em estágios mais tardios (VASCONCELOS & GOMES, 2012).

Em um primeiro momento do processo de transição demográfica ocorre uma queda nos níveis de mortalidade, mas os níveis de natalidade continuam elevados. Assim, o crescimento populacional mantém-se acelerado, o que torna a estrutura etária mais jovem. Já a segunda fase deste processo é caracterizada pela redução dos níveis de natalidade e a queda persistente dos níveis de mortalidade. É nesta fase que se observa o início do processo de envelhecimento populacional. Finalmente, o envelhecimento significativo na estrutura etária reduz a população em idade ativa, além disso, acontece uma estagnação das taxas de crescimento devido aos baixos níveis de natalidade (VASCONCELOS & GOMES, 2012; BORGES, et al., 2016).

Dados da ONU mostram que houve um crescimento da população mais velha de países de baixa renda, representando aproximadamente 56%, entre 2000 e 2015. Segundo previsões, a população mais velha pode aumentar entre 63-66% nos países de baixa e média renda. Já nos países de renda alta, que possuem maior expectativa de vida, cerca de 49% da população apresentava-se com 80 anos ou mais no ano de 2015 e as projeções indicam que para 2030, esses países representarão 45% das pessoas mais velhas do mundo (**Figura 1**) (UNITED NATIONS, 2015, p11). Por isso, as projeções populacionais tem como finalidade, embasar o planejamento político de determinada área geográfica, de modo que as políticas voltadas para o bem-estar social e

desenvolvimento econômico sejam estruturadas mais adequadamente (BORGES & MARQUES, et al., 2016).

Figura 1 - Envelhecimento populacional de 60-70 e de 80 anos ou mais, por grupo em desenvolvimento



Fonte: UNITED NATIONS, (2015).

Entre as décadas de 50-60, a população brasileira, por exemplo, apresentava uma estrutura extremamente jovem. Já na década de 70, quando se dá início ao processo de envelhecimento, observa-se o estreitamento da base da pirâmide etária. O estreitamento da base da pirâmide se dá devido às quedas de natalidade, aumento relativo da população em idade ativa (de 15 a 59 anos) e idosos (acima de 60 anos), e diminuição da mortalidade (**Figura 2**) (VASCONCELOS & GOMES 2012; WONG & CARVALHO 2006). Logo, observa-se que o Brasil está envelhecendo.

Figura 2 - Distribuição percentual etária da população do Brasil - 2016



Fonte: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-Censo Demográfico 2016

1.2. ENVELHECIMENTO CEREBRAL

O envelhecimento é um processo natural progressivo, sequencial, individual, irreversível no qual acontece a diminuição da funcionalidade do indivíduo, não sendo considerado patológico (OPAS, 2003), ou seja, todo indivíduo passa pelo processo de envelhecimento. Ademais, mudanças estruturais e funcionais em diferentes órgãos e sistemas, inclusive o sistema nervoso, estão relacionadas a este processo (FECHINE & TOMPIERI, 2012).

Estudos *post mortem* relacionados ao sistema nervoso senescente mostraram associação entre idade e expansão ventricular, aumento dos sulcos cerebrais e diminuição do volume encefálico. Estudos *in vivo*, demonstram que a substância branca apresenta pouca redução relacionada à idade e que, as alterações encefálicas

relacionadas à idade estão associadas à redução da matéria cinzenta (DING, et al., 2016).

De forma geral, a massa encefálica diminui aproximadamente 2-3% por década a partir dos 50 anos de idade. Esse declínio torna-se mais evidente a partir dos 80 anos. Nessa faixa etária, indivíduos apresentam redução de massa encefálica de 10% em comparação com adultos jovens (FECHINE & TROMPIERI, 2012; FJELL, 2010). Apesar do processo de envelhecimento envolver alterações significativas de volume encefálico, estas não ocorrem da mesma forma em todas as regiões encefálicas. Em algumas áreas cerebrais é possível observar um declínio linear no volume desde o início da vida, enquanto outras continuam a aumentar mesmo na idade adulta e só começam a deteriorar-se somente na velhice (FJELL & WALHOVD, 2010).

Em algumas regiões, especialmente o hipocampo e a substância branca pré-frontal, essa diminuição torna-se mais evidente com a idade. Não somente alterações em volume total encefálico são observadas com o envelhecimento. Outras alterações acontecem no funcionamento do sistema nervoso, como a diminuição na velocidade de condução nervosa e redução nos reflexos e na capacidade de reação (RAZ, et al., 2005). Além disso, outros fatores também estão associados ao envelhecimento cerebral normal, como a redução moderada no fluxo sanguíneo, a taxa metabólica de utilização de oxigênio e o volume sanguíneo na matéria cinzenta (RAZ, 2000).

Essas alterações dificultam o processamento cognitivo e conseqüentemente refletem alterações de diferentes funções cognitivas no idoso (RAZ, et al., 2005). O declínio da capacidade cognitiva relacionado à idade é definido como um declínio da função cognitiva conseqüente do processo de envelhecimento dentro dos limites normais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2012; CANINEU & BASTOS, 2002). É importante ressaltar que nem todo idoso sofre declínio cognitivo ao longo do processo de envelhecimento e que esse declínio não atinge todos os domínios cognitivos uniformemente (GLISKY, 2007).

De fato, a alteração de algumas funções biológicas e habilidades mentais costuma afetar os idosos, porém isto não acontece de maneira uniforme. No que diz respeito às funções de domínio cognitivo, os mais predispostos a apresentar prejuízos são a atenção e a memória (FJELL, 2010; FECHINE & TROMPIERI, 2012). Tarefas atencionais que exigem divisão entre tarefas múltiplas ou trocas de tarefas são prejudicadas em adultos mais velhos, assim como a memória episódica, responsável por recordar experiências pessoais de vida (GLISKY, 2007; MATTHEWS, 2015) Fatores

que fazem parte da chamada “inteligência fluida”, ou seja, componentes que não dependem do conhecimento adquirido. Diferentemente da “inteligência cristalizada”, popularmente chamada de sabedoria ou inteligência social, a qual é desenvolvida a partir das experiências educacionais e culturais do indivíduo (SCHELINI, 2006; LENT, 2010). Por isto, o maior foco das pesquisas tem sido tentar distinguir o declínio cognitivo normal e relacionado à idade do declínio cognitivo patológico. Sendo assim, é imprescindível conhecer as alterações naturais e diferenciá-las de alterações patológicas.

Para uma maior compreensão das alterações cognitivas relacionadas a idade, é imprescindível o esclarecimento os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de envelhecimento. Atualmente, os achados relacionam a vulnerabilidade do encéfalo senescente ao microambiente tóxico relacionado principalmente uma resposta inflamatória e oxidativa exacerbada em conjunto com a diminuição da sinalização trófica, as quais prejudicam a plasticidade cerebral, fundamental para as funções cognitivas (TRIPATHY, 2010; PETERSON, 2015).

Várias são as teorias que relacionam o envelhecimento e seus processos a danos celulares. Uma delas é a teoria dos radicais livres em que o organismo se torna incapaz de contrabalançar os danos gerados por estes, causando dano às células e tecidos, ou seja, os conhecidos prejuízos relacionados à idade (BACKMAN & AMES, 1998).

Apesar de fazerem parte de processos metabólicos normais, as reações de oxirredução, que tem como produto os radicais livres, parecem estar amplamente relacionadas com o processo de envelhecimento. Durante esse processo são geradas espécies reativas de oxigênio (EROS): ânion radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ions hidroxila (HO^-); e espécies reativas de nitrogênio (ERN): peroxinitrito ($ONOO^-$), que quando não balanceado pelo sistema antioxidante pode gerar o que denominamos estresse oxidativo, ou dano oxidativo (BERNHARDI, 2015).

No processo final do estresse oxidativo acontece a produção de oxidantes, de defesas antioxidantes e reparação do dano oxidativo. E devido às diversas maneiras de interação nesse processo, pode acontecer múltiplos laços de feedback positivos e negativos. No entanto, o envelhecimento encontra-se na intersecção desse processo, impedindo que a relação dano/reparo aconteça com eficácia (**Figura 3**) (BACKMAN & AMES, 1998).

envelhecimento, porém, ainda são poucos os estudos realizados em humanos (SOARES, et al., 2015).

O desbalanço oxidativo tem sido relacionado ao declínio das funções de aprendizagem e memória. Sabe-se que a neurogênese e a plasticidade dendrítica hipocampal, importantes para a formação de novas memórias, são comprometidas pela presença EROs (SCHAIE & WILLIS, 1996, HUANG, LEU e ZOU, 2015). Adicionalmente, estudos em animais demonstram o aumento de espécies reativas de oxigênio associado à idade (CECHETTI, 2012, DORSZEWSKA & ADAMCZEWSKA-GONCERZEWICZ, 2004), e, ainda, que o desbalanço pró e anti-oxidativo pode interferir na plasticidade sináptica e conseqüentemente e levar ao prejuízo cognitivo (CHEPKOVA, SCHÖNFELD e SERGEEVA, 2015). A mitocôndria tem sido relacionada a alguns mecanismos de dano oxidativo e conseqüente neurodegeneração, pois durante a disfunção mitocondrial acontece declínio na cadeia respiratória com insuficiência de ATP, produção desequilibrada de EROs e apoptose (MARQUES-ALEIXO, et al., 2012; KONG, TRABUCCO e ZHANG, 2014).

Outro fator atualmente discutido na literatura em relação ao processo de envelhecimento é o estado inflamatório crônico. Caracteriza-se a inflamação como uma resposta do sistema imunológico às lesões ao organismo. Este processo está associado ao aumento nas concentrações de citocinas inflamatórias na corrente sanguínea (ROUBENOFF R, 2003). As citocinas inflamatórias (interferons (IFN), interleucinas (IL), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) são um grupo de moléculas responsáveis pela sinalização no desencadeamento de respostas imunes (NEWTON & DIXIT, 2012) e também pela regulação da duração e intensidade de respostas específicas. Suas funções podem ser diferentes entre si, algumas apresentam características pró-inflamatórias, como a TNF α , IL-1 β (NEWTON & DIXIT, 2012), características mista IL-6 (NASCIMENTO, 2014), enquanto outras apresentam características anti-inflamatórias IL-10 e IL-18 (MINCIULLO, et al., 2015).

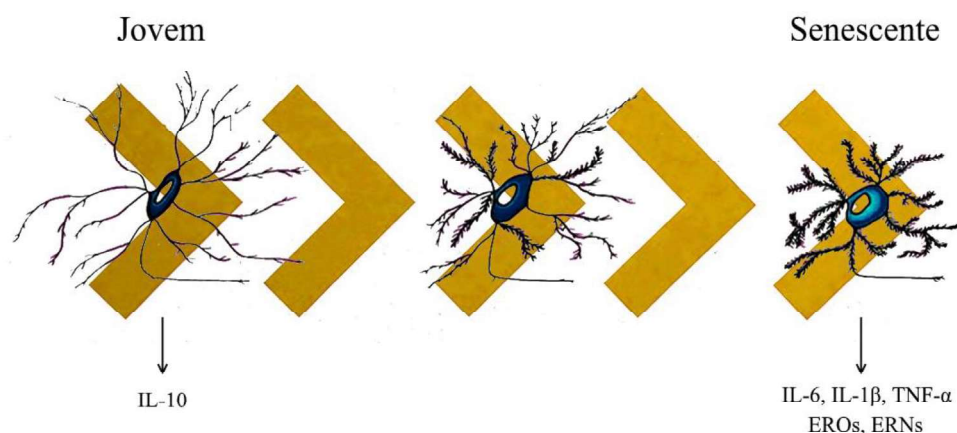
A presença das citocinas pró-inflamatórias é comumente observada durante o envelhecimento. Estudos observam a instalação de um perfil inflamatório crônico de baixo grau na ausência de infecção relacionando-o como fator de risco altamente significativo tanto para morbidade quanto para mortalidade em idosos (FRANCESCHI, et al., 2014). Atualmente este processo vem sendo denominado na literatura científica como “Inflammaging”, ou seja, “envelhecimento inflamado” (FORTI, et al., 2014).

Nesse processo ocorre o aumento sistêmico nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, como das IL-1 e IL-6 e do TNF α , de duas a quatro vezes (BEYER, 2012; KRABBE, et al., 2014).

A principal causa da inflamação no envelhecimento ainda não está clara na literatura. Algumas evidências mostram que os níveis elevados dos biomarcadores inflamatórios estão relacionados a características do envelhecimento como as alterações na produção corporal, na produção de energia, metabolismo, imunidade e saúde neuronal e hábitos de vida (FRANCESCHI, 2014). Ainda, a grande variedade dos estímulos que alimentam a inflamação converge em poucos mecanismos, como a ativação do fator nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) e o Inflamassoma Nlrp3, responsáveis pela produção de moléculas inflamatórias. Fatores estes que implicam em desbalanço homeostático e alteração do microambiente cerebral.

Neste contexto as células da glia como a micróglia e os astrócitos sofrem alterações estruturais. A micróglia, estrutura que tem participação fundamental na homeostase cerebral, apresenta uma ativação transitória, reversível e mudanças adaptativas que ocorrem durante uma inflamação sistêmica. Uma vez que o envelhecimento normal proporciona inflamação crônica de baixo grau, a função microglial pode ser alterada proporcionando uma ativação microglial prolongada (PERRY & TEELING, 2013). E a partir de sua ativação prolongada, pode participar da liberação de citocinas e espécies reativas de oxigênio (**Figura 4**) (LYNCH, 2010; BHERNHARDI, BHERNHARDI e EUGENIN, 2015).

Figura 4. Disfunção microglial associada ao envelhecimento



Fonte: Adaptado de BHERNHARDI, BHERNHARDI e EUGENIN, 2015.

Os astrócitos também possuem papel fundamental na homeostase cerebral através da sinapse tripartite, na qual se tem a participação do astrócito. Pesquisas sugerem que ele pode estar envolvido em atividades cerebrais complexas, como a formação da memória e da consciência. Porém quando reativos, os astrócitos perdem parte da sua capacidade de sequestrar EROS, pois sofrem a diminuição na liberação de enzimas oxidantes. Além disso, os próprios astrócitos acabam tornando - se produto de estresse oxidativo.

Em estudos animais já se pode observar o aumento de citocinas com o curso do envelhecimento. A partir de cultivo de microglia e astrócitos de cérebros de ratos de diferentes idades, foi possível observar que a glia de ratos idosos produz espontaneamente mais IL-6 quando comparada com a de ratos recém-nascidos e/ou adultos (YE e JOHNSON, 1999). Ainda, pesquisas atuais corroboram com tais resultados, demonstrando que o declínio nas funções cognitivas podem estar associados à alta expressão e produção de marcadores inflamatórios assim como à inflamação crônica (GEMMA & BICKFORD, 2007; LYNCH, 2010; SIMPSON, 2013).

Como consequência ao aumento na expressão de IL-6 e TNF α acentua-se o processo de fragilidade no idoso. O aumento na expressão de citocinas inflamatórias acarreta em declínio cognitivo mais rápido, mau desempenho físico, perda de força muscular, eventos cardíacos, vasculares e neurológicos (GIOVANNI, et al., 2011, MICHAUD et al., 2013).

Mesmo em indivíduos saudáveis, o aumento dos níveis séricos de IL-6 pode refletir em processos patológicos associados à idade que se desenvolvem ao longo de décadas, inclusive o cérebro sofre um desequilíbrio entre os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias (PALMERI, et al., 2012; BERNHARDI, et al 2015). Resultados de pesquisas apontam que a presença do estado de demência assim como doenças neurodegenerativas pode estar relacionada à inflamação do SNC (NASCIMENTO, 2014).

Além dos fatores oxidativos e inflamatórios, atualmente as pesquisas vêm discutindo o perfil neurotrófico no encéfalo senescente. O comportamento de fatores neurotróficos, indicativos de atividade neuronal e plasticidade, aparentemente sofre alterações em sua expressão no processo de envelhecimento (KOMULAINEN et al., 2008).

Descoberto em 1982, por Yves Barde e Hans Thoenen, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um desses membros da superfamília das neurotrofinas. Sua síntese inicia pela exocitose do glutamato (GLU), principal neurotransmissor excitatório, através do neurônio pré -sináptico e sua ligação ao neurônio pós - sináptico NMDA. O produto inicial dessa síntese é um precursor chamado pró- BDNF, que posteriormente dará origem ao BDNF maduro (mBDNF) (FARIA,2014). O mBDNF, após se ligar ao receptor TRKB (tirosina - quinase) exerce grande influência no crescimento de dendritos, na sobrevivência celular, na potenciação de longa duração e na plasticidade. Ele é expresso na maior parte do cérebro humano, incluindo o hipocampo, estrutura cerebral crucial para o aprendizado e memória e sua expressão pode ser modificada pelo estilo de vida e dieta (KOMULAINEN, et al., 2008; NASCIMENTO, et al., 2014; COELHO, et al., 2013). Com o avançar da idade, o BDNF sofre diminuição tanto em nível celular quanto extracelular, o que pode estar relacionado à perda neuronal (ZIEGENHORN et al., 2007). Estudos demonstram que o nível de BDNF circulante é diminuído em idosos com doenças neuro degenerativas, depressão e fragilidade (PEREIRA, et al., 2013; LASKE, et al., 2010; FRAZZITTA et al., 2014; BAKER et al.,2010; COELHO, et al., 2012).

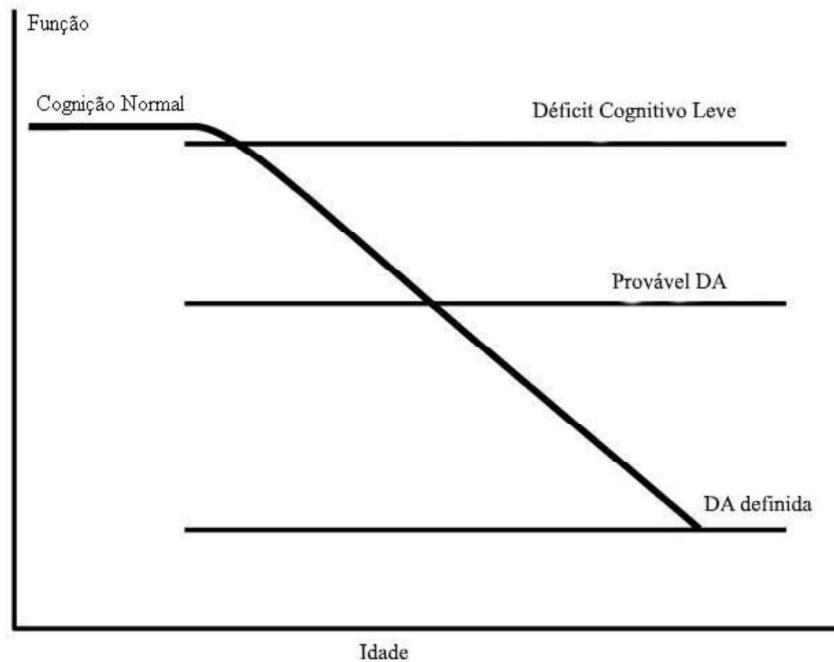
Outro marcador estudado é o Fator de crescimento semelhante à insulina (Insuline-like growth fator- IGF). O IGF é um peptídeo originado no fígado e regulado pelo hormônio do crescimento pituitário (SONNTAG, et al., 2013, BECK et al., 1995) e tem papel no metabolismo energético e homeostase e vem sendo estudado como um fator de crescimento importante para modulação da plasticidade sináptica, neurotransmissão, densidade da sinapse e na neurogênese do adulto (FERNANDEZ e ALEMÁN 2012). A expressão dos níveis de IGF são altos no desenvolvimento fetal, porém sofre redução na idade adulta (ZIEGENHORN, 2014). Infelizmente, estudos em humanos idosos, relacionados à memória e desempenho cognitivo ainda são escassos (MAAS et al., 2016). Pesquisas em animais mostram que o IGF-2 encontra-se diminuído no hipocampo do cérebro envelhecido, e os resultados sugerem que o aumento do IGF-2 pode exercer efeito terapêutico em condições patológicas, e também restaurar sinapses e déficits de memória (PASCUAL-LUCAS, et al., 2014).

1.3.DÉFICIT COGNITIVO LEVE E DOENÇA DE ALZHEIMER

No caso da função cognitiva normal passar a apresentar alterações durante o envelhecimento do indivíduo, tem-se início o déficit cognitivo leve (DCL), que foi

reconhecido como uma condição patológica que precede o estado demencial (**Figura 5**) (PERTERSEN, 2004), pois, além dos marcadores neurobiológicos de deposição de β amilóides, comumente encontrado na DA, a Apolipoproteína E (APOE) também foi identificada no DCL (DOLCOS, 2012; ADAMNS et al., 2015).

Figura 5 - Curso do declínio cognitivo



Fonte: Adaptado de KELLEY & PETERSEN, 2007.

O rótulo clínico de DCL é definido pelo comprometimento cognitivo com ou sem prejuízo de memória, em idosos sem incapacidade funcional significativa (WINBLAD, PALMER, KIVIPELTO, et al., 2004). Diferentes critérios clínicos, em conjunto com dados neuropsicológicos, estabelecem o diagnóstico de DCL (**Tabela 1**). Além disso, foram definidos 4 subtipos de DCL, divididos pela presença, ou não, de prejuízo da memória: DCL amnésico de domínio simples, DCL amnésico de múltiplo domínio, DCL não- amnésico de domínio simples e DCL não-amnésico de múltiplo domínio (KELLEY & PETERSEN, 2007). Assim, estudos apontam que o DCL está associado a alto risco de progressão para Doença de Alzheimer (**Tabela 2**), podendo evoluir de DCL para demência a uma taxa de 6 a 25% ao ano (PETERSEN, et al., 2001; PERTERSEN et al., 2011).

Tabela 1- Critérios clínicos para Déficit Cognitivo Leve

- 1- Queixa cognitiva (geralmente memória)- afirmada por um informante
- 2- Deterioração Cognitiva (geralmente memória)- por idade e escolaridade
- 3- Função cognitiva geral essencialmente normal
- 4- Atividades de vida diária preservadas, em grande parte
- 5- Não demente

Fonte: Adaptado de KELLEY & PETERSEN, 2007

As demências foram relacionadas à 2,8 % das causas de óbito de idosos (CARNEIRO, IOZZI e SANTOS,2012). A prevalência é de 24 milhões e estima-se que os casos quadruplicam até 2050. A incidência chega a 4,6 milhões (REITZ & MAYEUX 2014; MAYEUX e STERN 2012). Em um estudo observacional foi possível analisar o comportamento epidemiológico da demência, em que a incidência aumenta com a idade, chegando a 211 casos novos a cada 1000 pessoas por volta dos 80-84 anos e a expectativa de vida diminui (TOM, et al., 2015). O aumento nos casos demências em detrimento da idade, implica em grandes desafios para saúde pública (WONG e CARVALHO 2006; CHAIMOWICZ, 2015; APRAHAMIAN, MARTINELLI e YASSUDA 2009), uma vez que pode proporcionar ao indivíduo idoso alterações cognitivas e motoras (FECHINI e TROMPIERI 2012).

A demência é caracterizada por prejuízo cognitivo com comprometimento da memória, raciocínio, concentração, aprendizado, prejuízo na capacidade de organização em relação a tempo e espaço, na realização de tarefas complexas e habilidades visuais – espaciais. Isso a torna uma das principais responsáveis pela perda da independência e pela incapacidade de idosos (CHAPMAN, WILLIAMS, STRINE, ANDA e MOORE, 2006).

Dentre os tipos de demência, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais conhecida. Descrita por Alois Alzheimer em 1907. A principal causa da DA ainda é uma incógnita. Porém, sabe-se que a idade avançada e o histórico familiar são os principais fatores, o que evidencia a grande influência genética para DA. Não obstante, fatores como sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia aumentam os riscos.

A DA é uma doença crônico-degenerativa que se dá a partir do acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas senis, com deposição do peptídeo β - amiloide

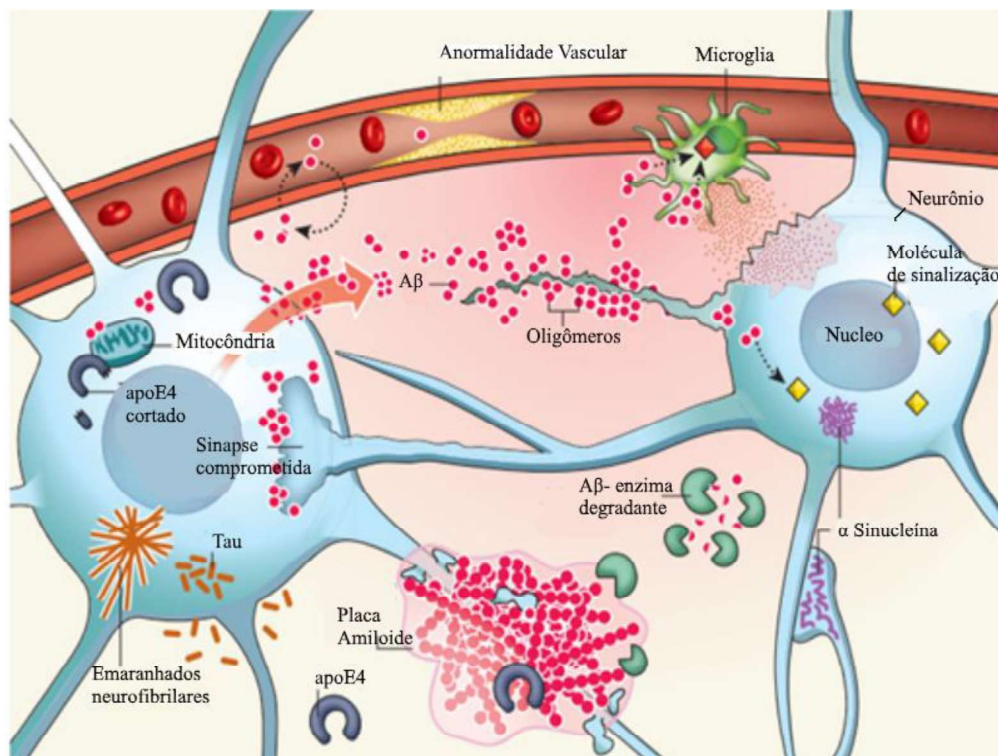
(A β) no córtex entorrinal e no hipocampo (SERRANO-POZZO, 2010; MURPHY e LEVINE, 2010).

As características de cada caso classifica a DA em dois tipos diferentes como DA familiar na qual se evidenciam a presença do gene apolipoproteína E (ApoE) e DA esporádica ou de início tardio em que os sintomas do indivíduo se manifestam a partir dos 65 anos (CAÇÃO, et al 2007). A DA esporádica é a que está mais relacionada à idade, ocorrência de trauma craniano, nível de escolaridade, hipertensão arterial, diabetes e hábitos de vida. Todavia, devido a etiologia desconhecida, algumas hipóteses propõe explicar a etiologia da DA.

Segundo a hipótese da cascata amilóide, a clivagem da proteína precursora amiloide (PPA) por gama e beta secretases dá início a produção, agregação e deposição do peptídeo β – amiloide (β A) e à neurodegeneração na DA. A partir deste mecanismo primário acontece a produção de radicais livres, ativação de células da glia e aumento das citocinas inflamatórias (HARDY E SELKOE 2002; MONEIM, 2015; SELKOE E HARDY, 2016).

Além disso, as placas A β com grande quantidade de fibrila estão ligadas a alterações neuríticas e gliais nos tecidos adjacentes, que como consequência causam disfunção neuronal e sináptica (**Figura 6**) (MOKHTAR, BAKHURAYSAH, CRAM, E PETRATOS, 2013; IYALOMHE, et al., 2015).

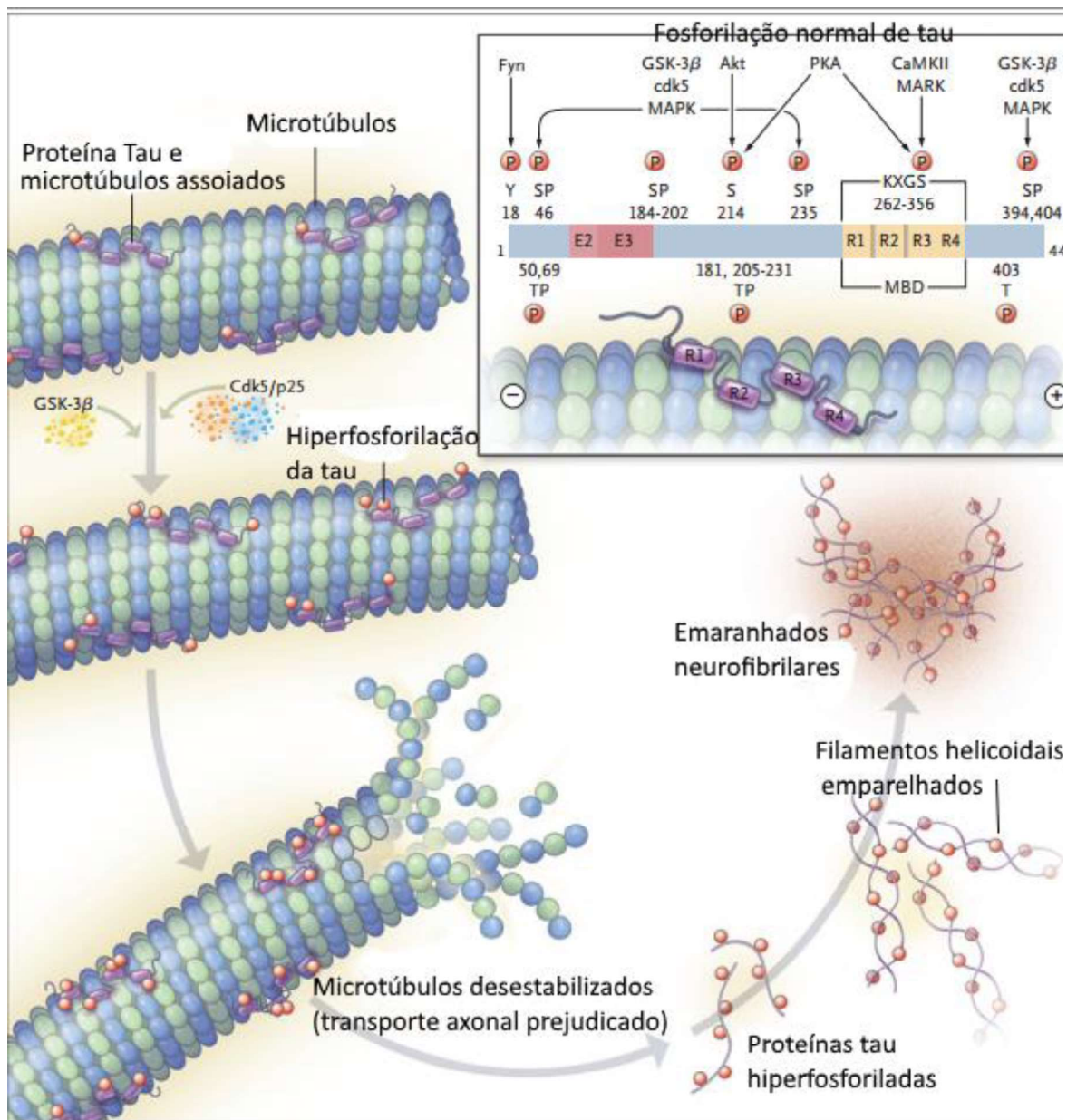
Figura 6- Peptídeo β – amiloide (β A) como peça- chave na patogênese da DA.



Fonte: MUCKE, L. 2009 (adaptado)

A hiperfosforilação da proteína tau dá origem a mais uma hipótese. Pois a proteína tau hiperfosforilada é polimerizada em emaranhados neurofibrilares e é também encontrada no citosol do cérebro acometido pela DA. Assim a disfunção da proteína tau normal gera disfunção no cito esqueleto que, por sua vez afeta as funções neuronais normais, como a morfologia, transporte axonal e função sináptica, levando a degeneração neuronal (**Figura 7**) (QUERFURTH e LaFERLA,2010; BARAGE e SONAWANE, 2015).

Figura 7- Hiperfosforilação da proteína Tau



Fonte: QUERFURTH e LaFERLA - adaptado (2010)

A hipótese colinérgica é de que a disfunção do sistema colinérgico pode causar a deficiência de memória. Pois, indivíduos com DA apresentam degeneração de neurônios colinérgicos, com consequente diminuição dos marcadores colina acetiltransferase e acetil colinesterase (PERRY e PERRY,1999; ASHFORD, 2015).

A progressão da doença tem sido amplamente estudada, e mecanismos de neurotoxicidade como o estresse oxidativo e respostas inflamatórias foram identificados, bem como a diminuição significativa nos níveis de BDNF (HOLSINGER, 2000; AGOSTINHO, 2010; GUBANDRU et al., 2013; MARTIN, BOUCHER, FONTAINE & DELARASSE, 2017). Resultados de estudos clínicos apresentam

inclusive, influencia do estresse oxidativo na alteração dos resultados do Mini Exame do Estado Mental (Mini-Mental) em indivíduos com DA (REVEL et al., 2015). Apesar de ser uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar comprometimento cognitivo, os resultados do Mini-Mental, e de outros testes cognitivos, não estabelecem o diagnóstico de DA.

Para que se tenha o diagnóstico de DA estabelecido o indivíduo deve apresentar comprometimento da memória ou de outro domínio cognitivo, com alteração social ou ocupacional, de acordo com os critérios clínicos estabelecidos na NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association), (BLACKER, ALBERT, BASSETT, 1994; CASTELLANI, ROLSTON e SMITH, 2010). Atualmente não existe tratamento definitivo, tanto para cura ou reversão das alterações cognitivas de indivíduos com DCL e DA. A opção farmacológica para o declínio cognitivo destes indivíduos envolve a prescrição de anticolinesterásicos e antiglutamatérgico (CASTELLANI, ROLSTON e SMITH, 2010).

1.4. EXERCÍCIO FÍSICO NO DÉFICIT COGNITIVO LEVE E NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Cada vez mais as opções de tratamento envolvendo intervenções não-farmacológicas vêm ganhando destaque no manejo dessas condições clínicas. Entre as opções de tratamento não farmacológico, a prática regular de atividade física e exercício físico, tem apresentado benefícios na função cognitiva e marcadores neurotróficos, tanto para indivíduos com DCL como portadores da DA (COELHO, et al., 2013).

Os conceitos de atividade física e exercício físico se fundem. Considera-se a atividade física qualquer movimento corporal, produzido pela musculatura esquelética que gere gasto energético. Em relação ao exercício físico, também podemos defini-lo como qualquer movimento corporal produzido pelo sistema musculo esquelético, que gere gasto energético. Porém, desde que seja planejado, estruturado, repetitivo e intencional objetivando a melhora ou manutenção de uma aptidão física (CASPERSEN, POWELL e CHRISTENSON, 1985). Para que seja possível ocorrer gasto energético durante um exercício físico, a intensidade do exercício deve ser predita, de modo que se tenha início da menor para maior intensidade. Estudos utilizam diferentes tipo de avaliação e progressão da intensidade como por exemplo a progressão da carga através da porcentagem da carga máxima (% 1-RM) (NIEWIADOMSKI, W., LASKOWSKA D., GAŚSIOROWSKA1, A., 2008), da porcentagem do pico de VO₂, porcentagem de VO₂ máximo, porcentagem de FC máxima e FC de reserva (LOE H, NES BM, WISLØFF U., 2016; REXHEPIBEHLUL, A., BRESTOVCI, B., 2014; ROY, S., and MCCRORY, J., 2015; SOLHEIM, T.J., KELLER, B.G., and FOUNTAINE, C.J., 2014).

Pesquisas em animais apontam efeito pró-cognitivo na aprendizagem e memória, com melhora significativa após treinamento físico (ADLARD et al, 2005; LIU, et al, 2011). Em humanos, os estudos têm demonstrado resultados positivos do exercício físico na função cognitiva na população idosa. Os benefícios do exercício na função cognitiva, especialmente nas funções executivas, de idosos saudáveis já foi demonstrado a partir de meta-análise (COLCOMBE & KRAEMER, 2003). Ainda, com o aumento da incidência do DCL e da DA, os benefícios de diferentes modalidades e intensidades de exercício físico também vêm sendo amplamente estudados nessa população fortalecendo a hipótese de que o exercício físico melhora as funções cognitivas (PRICK et al., 2017; KENNEDY et al., 2017). Além disso, o treinamento de resistência mostrou efeito benéfico no declínio cognitivo de idosos com DCL (NAGAMATSU, et al.,

2012; MAVROS et al., 2016; JURAKIC et al., 2017). Em uma meta-análise realizada em 2004 (HEYN, et al., 2004) envolvendo a prática de exercício físico de fortalecimento em indivíduos com DCL e demências foi possível observar melhora significativa das funções cognitivas globais. Exercícios de baixa intensidade, como Tai Chi, já demonstraram melhora na função cognitiva e performance física de indivíduos com DCL amnésico (SUNGKARAT, et al., 2016).

Como já descrito anteriormente, o envelhecimento é caracterizado por um ambiente cerebral naturalmente favorável a inflamação, e, muitas doenças neurodegenerativas têm a inflamação como uma condição fisiopatológica fundamental. Por conseguinte, além de entendermos efeitos do exercício físico sobre a cognição, as pesquisas também têm buscado analisar os seus efeitos sobre os biomarcadores oxidativos e inflamatórios (PACKER, et al., 2010; NASCIMENTO; et al., 2014; THIELEN, et al., 2016)..

Infelizmente, a pouca quantidade de estudos em humanos não permite tirar conclusões sólidas sobre o efeito anti-inflamatório do exercício físico. Em animais, o exercício em esteira aparentemente influencia positivamente os níveis de TNF- α hipocampal de ratos idosos (LOVATEL, 2013). Adicionalmente, o exercício de corrida voluntária também parece diminuir a expressão inflamatória nas regiões corticais e no hipocampo em um modelo animal de DA (TAPIA-ROJAS, et al., 2015). Adicionalmente, o exercício foi considerado um modulador positivo de neurogênese do hipocampo, mantendo a plasticidade sináptica e facilitando a aprendizagem (YAU, et al., 2014). Os resultados de estudos mostraram correlação do exercício com o aumento do volume sanguíneo no giro denteado após três meses de exercício (PEREIRA, et al., 2007).

O número de evidências sobre o efeito do exercício nos biomarcadores é crescente. Porém os mecanismos pelos quais o exercício pode exercer efeito, bem como a melhor intensidade e frequência ainda permanece contraditório. Em revisão sistemática realizada por Packer e colaboradores (2010), notou-se que acontece a diminuição de citocinas inflamatórias imediatamente após exercício de alta intensidade, com diminuição da IL-6 nos níveis de líquido cefalorraquidiano e aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 (PACKER, et al., 2010). No entanto o estudo de Ostrowski e colaboradores (1998) mostrou aumentos nos níveis de IL-6 após exercício físico agudo, portanto este aumento de IL-6 no plasma poderia estar relacionado à intensidade do exercício (OSTROWSKI, K., HERMANN, C., BANGASH, A. et al., 1998).

Sabe-se que o exercício físico pode exercer efeito sobre biomarcadores, e consequentemente sobre a função cerebral, e um dos mecanismos seria através da alteração mitocondrial. Uma das hipóteses é de que o exercício proporciona a redução do estresse oxidativo devido à diminuição de reações mitocondriais de oxi-redução. Pois, aconteceria o aumento da produção de ATPsintase, enzima envolvidas na produção de energia aeróbia, responsável pelo aumento da respiração celular (MARQUES-ALEIXO et al., 2012).

O exercício físico de intensidade moderada a alta proporciona o aumento da absorção máxima de oxigênio, devido ao aumento da frequência cardíaca e, consequentemente, perfusão cerebral, assim contribui para diminuir o declínio no desempenho de tarefas únicas e de duplas-tarefas em portadores de DA (SOBOL, et al., 2016).

A atividade física proporciona alterações físicas que podem justificar sua influência na cognição, como por exemplo a liberação de neurotransmissores e o aumento do fluxo sanguíneo cerebral (GLIGOROSKA, et al., 2012). Outras hipóteses relacionam exercícios regulares, moderação da dieta e atividades intelectuais à melhora cognitiva e envelhecimento saudável. Pois esses comportamentos potencializam a ativação dos circuitos do hipocampo, geram estresse neuronal, o que gera sinalização das vias neuronais responsáveis pela produção de neurotrofinas, como o BDNF.

De fato, também foi possível observar aumento dos níveis plasmáticos de BDNF e melhora funcional em indivíduos com DA após realização de exercício de intensidade moderada (**Figura 7**) (COELHO, et al., 2013; VAUGHAN, et al., 2014). Não obstante, também pode-se observar o aumento dos níveis plasmáticos e periféricos de IGF-1 em resposta ao exercício aeróbico de intensidade moderada em indivíduos com DCL (BAKER, 2010). Mesmo que a relação do exercício físico com a regulação dos níveis de IGF-1 não esteja clara, a hipótese é de que o fígado seja o maior responsável pela produção do IGF-1 e que o IGF-1 realize a mediação do exercício físico sobre o BDNF (STEIN, et al., 2018).

Figura 8 – Influência do estilo de vida no hipocampo.

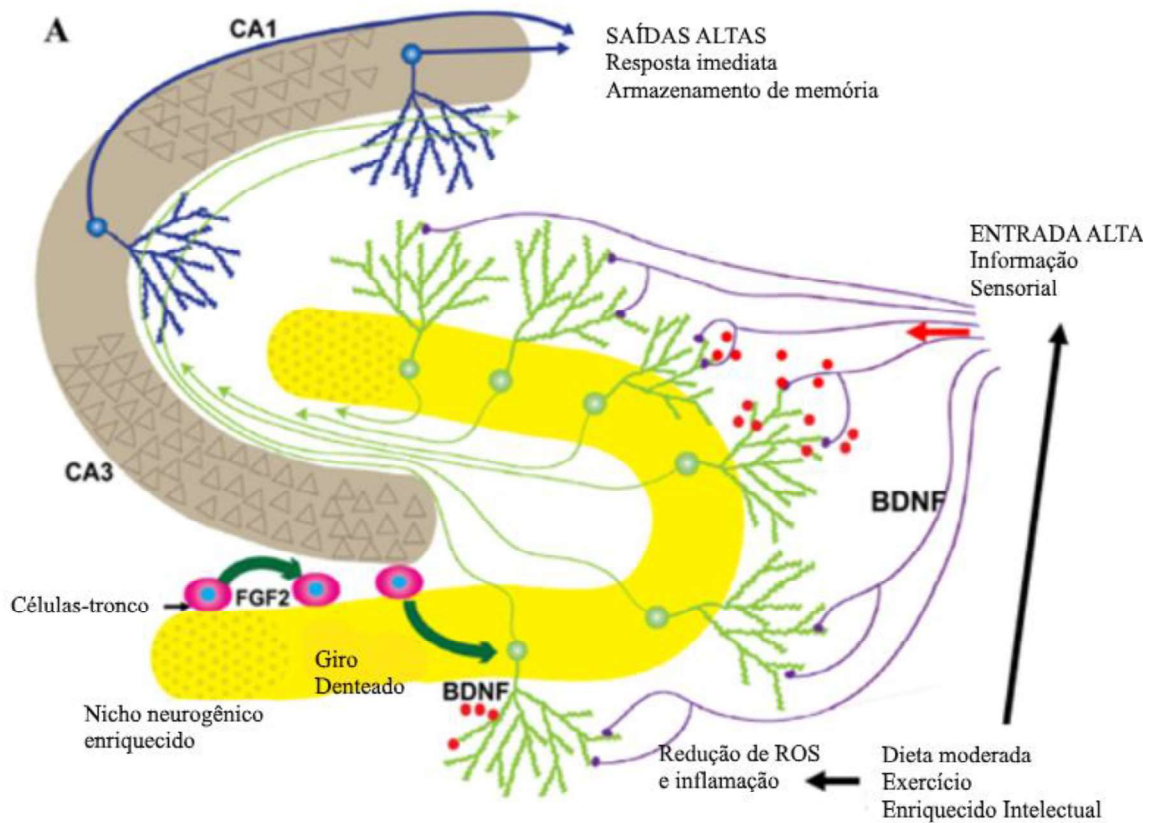


Figura adaptada de KAPOGIANNIS & MATTSON, 2011.

Para que seja possível entender os efeitos do exercício nos níveis de neurotrofinas é necessário conhecer os efeitos agudos e os efeitos crônicos gerados. Além disso, parece que as alterações induzidas pelo exercício nos níveis circulantes de neurotrofinas em pessoas idosas podem ser diferentes de acordo com o tipo de exercício físico bem como a condição clínica dos indivíduos.

JUSTIFICATIVA

A assistência em saúde tem sido aprimorada ao longo dos anos, deixando de ser empírica e tornando-se cada vez mais científica. Para que isso se torne possível é importante que a educação em saúde, a prevenção, o tratamento de doenças, e toda a prática clínica seja baseada em evidência. O conceito de prática baseada em evidência teve início na área médica, em que a Medicina passou a integrar a tomada de decisões em cada especialidade baseada em evidências científica, ou seja, a partir de investigação sistematizada. No entanto, a investigação sistematizada na Fisioterapia ainda é escassa (FILLIPIN e WAGNER, 2008). O exercício físico, que é uma ferramenta utilizada na prática clínica, tem sido estudado não só como método de prevenção, como também parte da terapêutica de várias doenças. As pesquisas científicas, através de ensaios clínicos randomizados, tem mostrado que o exercício físico pode ser um grande aliado no tratamento de sintomas do DCL e a possível progressão deste para a Doença de Alzheimer, mostrando inclusive resultados a níveis metabólicos e celulares (ALLARD ET AL., 2017, BAKER ET AL.; 2010; NASCIMENTO, 2015). No entanto, os diferentes protocolos entre estudos gera divergência de resultados e portanto a prática baseada nessas evidências deve ser minuciosamente reciclada e avaliada. Então, a partir de revisões sistemáticas da literatura, pode-se analisar e compilar as modalidades, intensidade e frequência do exercício a ser utilizado na terapêutica. A partir disso, a prescrição torna-se segura e tende a ser mais efetiva. Esta meta-análise, visa analisar o efeito do exercício físico nos marcadores oxidativos, inflamatórios e neurotróficos para indivíduos com DCL ou DA.

CAPÍTULO II

**2. EFFECTS OF EXERCISE ON BIOLOGICAL MARKERS OF ELDERLY
WITH DEMENTIA OR MILD CODNITIVE IMPAIRMENT: A REVIEW
AND META ANALISIS.**

Karin M. Portela ^a, Miriam A. Zago Marcolino ^a, Rodrigo Della Méa Plentz ^{a,b}, Felipe de Souza Stigger ^{a,b}

^a Postgraduate Programo f Rehabilitation Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

^b Departament of Physiotherapy, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

❖ **The First Corresponding Author**

Karin de Moura Portela

No. 478/306, Taquara Avenue, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Tel.: +55 55 99356554

E-mail: karinportela@gmail.com

Co- authors

Felipe S. Stigger, stigger@ufcspa.edu.br

Miriam Allein Zago Marcolino, zago.miriam13@gmail.com

Rodrigo Della Méa Plentz, roplentz@yahoo.com.br

Abstract

Although the effects of physical exercise (PE) on cognitive function in dementia and mild cognitive impairment (MCI) have been largely studied, its biochemical effect is still poorly explored. The aim of this systematic review is to investigate the effects of PE on inflammatory, oxidative and neurotrophic biomarkers of subjects with MCI or dementia. Six electronic databases, (Pubmed, Cochrane Central, Embase, PEDro, PsycINFO and SportDiscus) were searched for randomized controlled trials assessing the effects of PE on serum/plasma biomarkers of elderly with MCI or dementia. After selection process, eight studies were included. Meta-analysis was performed by comparison of changes from baseline, using the random effects method. Meta-analysis showed a significant effect of aerobic exercise on IL-6 and TNF- α decrease and positive effects on BDNF expression. As only one study was included with oxidative biomarker assessment, the effects of PE on oxidative process remains unclear. Finally, even though it was possible to observe positive effects of PE on some biomarkers of MCI and dementia individuals, current evidence does not allow drawing specific practical recommendations such as type, frequency, intensity or duration of PE in these population. Further researches aiming to estimate the PE effectiveness on biomarkers of MCI and AD are needed.

Keywords: Alzheimer's disease, oxidative stress, neuroinflammation, brain-derived neurotrophic factor, physical exercise.

1. Introduction

Natural aging is non-pathological process of deterioration of a mature organism changing their ability to react environment's stress (1; 2). Due to prolonged life expectancy, the number of individuals with overall gradual decline in cognitive functioning have increased (3; 4).

It is observed that the risk of developing dementia in individuals who present some cognitive impairment or memory deficit, as Mild Cognitive Impairment (MCI) is accentuated. (5). As the prevalence of MCI and dementia is high in advanced aged individuals, with Alzheimer's disease being the most common (6; 7; 8).

Studies suggest that DCL is a clinical condition that precedes AD due to presence of neurobiological markers of β -amyloid deposition, and of apolipoprotein (APOE) and inflammatory markers such as interleukin 1, interleukin 6 and TNF alpha, known to be associated with dementia, may be increased early in the symptoms of cognitive decline (9; 10; 11; 12). Mainly, elevated levels of interleukin 6 were associated with poor cognitive performance in a cohort study.

One of the hypotheses of the pathogenesis of Alzheimer's disease is the oxidative stress generated through mitochondrial dysfunction and increased apoptosis. Because the increase of the microglial activation, generated by the neuronal lesions, causes the excessive production of superoxides. From this, studies show that the superoxide anion plays a major role in the neurodegeneration of Alzheimer's disease. Nevertheless, the reduction of the antioxidant defenses, the low rate of regeneration and the great metabolic demand potentiate the damages caused by the oxidative stress (13).

At this time there is no cure for these conditions, and, considering that there is no currently effective pharmacological intervention, interventions that contribute to delay the onset of clinical deficiencies can have a significant impact on health care planning (14; 15; 16; 17). Recent studies have tried understand the mechanisms of physical exercise underlie cognitive decline associated dementia and its pathophysiology (18; 19; 20). Expression of neurotrophic factors (i.g Brain Derived Neurotrophic Factor, Insulin Like Growth Factor), inflammatory cytokines (i.g IL-6, TNF α) and free radicals (i.g. reactive oxygen species) are altered in the elderly with MCI and dementias, including Alzheimer's disease (21; 22; 23). It's hypothesized that physical exercise have a beneficial effects in those biomarkers.

Studies show that exercise increases the production of BDNF molecule, which has an important participation in learning, memory and neurogenesis As well as the

increase in plasma and peripheral IGF-1 levels in response to moderate-intensity aerobic exercise in individuals with MCI (24; 17; 25).

With regard to oxidative stress, it is possible to observe the reduction of reactive oxygen species of different tissues after physical exercise. Because the exercise provided an improvement in the mitochondrial density in the muscle and consequently the energetic capacity of the cell, leading to a greater cellular and anti-oxidant efficiency (26). studies show that moderate to high intensity physical exercise, such as running on the treadmill, leads to an increase in anti-oxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in the hippocampus and striatum. Additionally also exerts an inhibitory effect on the neuronal apoptosis involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease (27).

The effect of inflammatory cytokines on cognitive performance has been widely studied. It is known that, just like the antioxidant defenses, the anti-inflammatory reactions also present imbalance in the elderly with cognitive deficits. In fact, elevated TNF levels have been associated with the risk of AD.

Evidence indicates that regular aerobic exercise leads to a reduction in the plasma concentration of TNF α and an increase in the IL-10 cytokine, which exerts anti-inflammatory function (28; 29).

In contrast, one of the cytokines known as proinflammatory also exerts a positive regulation stimulating effect of the BDNF neurotrophin. IL-6 and TNF α , when stimulated, would aid in the upregulation of BDNF, which would be released during muscle contraction, playing the role of myocin. Nonetheless, studies indicate that the acute response to IL-6 caused by physical exercise may have an anti-inflammatory effect. This effect is a consequence of the release of the IL-1 receptor antagonist and IL-10, which in turn is an anti-inflammatory cytokine. In short, IL-6 is not only an inflammatory cytokine, but is considered mixed, since it behaves as a stimulator of anti-inflammatory cytokines (30; 31).

From this, it is noted that literature reviews have analyzed the results obtained in studies on the effects of physical exercise on biomarkers in individuals with AD and MCI. One of the literature reviews published recently, presented results of a limited research, because it used few databases and low methodological rigor that makes the results unreliable (32). In another study, in addition to the low methodological rigor, the inclusion criteria were presented in a confusing way. Both Jansen and Assis and Almondes, (32; 33) included not only ECR as well as bias risk analysis. Therefore, it

was not possible to conduct meta-analysis in any of the two studies. Thus, the efficacy of PE in biomarkers still remains doubtful for this population.

The aim of this search was to investigate, through a systematic review, the effects of physical exercise in biomarkers of subjects with MCI and dementia, and discuss the recommendations of physical exercise protocol.

2. Methods

This systematic review was performed in accordance with the Cochrane Collaboration (34) and is presented as suggested the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (35). The protocol of the present study was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO, on October 6h 2016, under the identification CRD42016037688 and can be integrally accessed online (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016037688).

2.1. Study selection criteria

Studies included in this review had to be characterized as randomized clinical trials (RCTs) with the aim to determining the effects of exercise on inflammatory, oxidative and/or neurotrophic biomarkers in elderly (mean age >60 years) diagnosed with Mild Cognitive Impairment or any type of dementia by any available criteria (e.g Petersen Criteria, Global Deterioration Scale, NINCDS/ADRD) (36; 37). Studies had to have at least one intervention group and one control group. In addition, control group should receive no aerobic or strength exercise intervention. Studies that applied of any type, frequency or intensity of exercise were included in this study. The exclusion criteria were studies without a comparator and studies that not attempt the diagnosis for MCI or Dementia.

2.2. Data collection, extraction and quality assessment

Six electronic databases, including Pubmed, Cochrane Central, Embase, PEDro, PsycINFO and SportDiscus from their inception to February 2017, written in English, were searched. The search terms, used individually or combined, included: ‘Exercise (mesh and entry terms)’, ‘Exercise Therapy (mesh and entry terms)’, ‘Exercise

Movement Techniques (mesh and entry terms)', 'Aged (mesh and entry terms)', 'Dementia (mesh and entry terms)', 'Mild cognitive impairment (mesh and entry terms)', 'Oxidative stress (mesh and entry terms)', 'reactive oxygen species (mesh and entry terms)', 'nitrogen reactive species (mesh and entry terms)', 'nitric oxide Therapy (mesh and entry terms)', 'antioxidants (mesh and entry terms)', 'Neurogenic inflammation (mesh and entry terms)', 'Interleukins (mesh and entry terms)', 'tumor necrosis factor (mesh and entry terms)', 'brain derived neurotrophic factor (mesh and entry terms)', 'nerve growth factor (mesh and entry terms)', 'Neurothrophin 3 (mesh and entry terms)' and a string of words previously proposed, which yielded a high sensibility in the search for RCTs (38). Additional trials were found through the reference lists of all retrieved articles. The detailed strategy for PubMed is shown on. According to table 1: The complete search strategy including Cochrane Central, Embase, PEDro, PsycINFO and SportDiscus are available upon request.

2.3. Outcome measures

Literature search, study selection and data extraction were conducted between October 2016 and April 2017. All searched records were imported into the reference management software (EndNote X7.7.1). Two investigators (KP and MZ), in duplicate, have independently evaluated titles and abstracts of all articles identified by the initial search strategy. Studies that did not meet the criteria according to the titles or abstracts were excluded. Full text versions of the remaining studies, including those that were potentially eligible and uncertain studies, were retrieved for a second review by authors to determine eligibility. Disagreements with regard to study eligibility were further discussed among reviewers. If disagreement persisted, a third reviewer (FS) got the ultimate decision. For studies without sufficient information to evaluate their eligibility, the study authors were contacted via email twice to obtain their clarifications. From the studies selected using the criteria of eligibility, both reviewers (KP and MZ) independently conducted the following data extraction: methodological design and information of study quality, number of subjects, comparison groups, intervention protocol and results of the outcomes. Interventions were detailed with regard to type of exercise/activity, intensity, and frequency. Primary outcomes were inflammatory, oxidative and neurotrophic biomarkers assessed by serum/plasma levels.

2.4. Statistical analysis

All included studies were carefully evaluated and classified independently by two reviewers (KP and MZ) according to the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias within and across randomized trials (34) and its domains: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and other bias. The overall judgment of each item for each study was characterized as 'low', 'high' and 'unclear' according to the levels of bias. Divergences between reviewers were determined by the third reviewer (FS).

3. Results

3.1. Study Identification

The preliminary searches according to the predetermined search strategy identified a total of 3798 studies. A second search was conducted from February to April 2017 and found 517 new studies. In all, 4,315 studies were found, of which 29 Full-text articles assessed, 6 studies ultimately full filled the inclusion criteria. 5 it was possible to perform a meta-analysis of the data (**Figure 1**) (39; 40; 24; 41; 42; 43;44).

3.2. Characteristics of Included Studies

The characteristics of each of the included studies are summarized in Table 2. Five RCTs involving 193 participants with MCI (male 111 and female 130), one RCT involving 40 participants with Alzheimer's Disease were included for review. The majority of included studies involved community-dwelling individuals over 65 years old (mean age 70.13). Three of the experiments analyzed were conducted in the United States of America (40; 24; 41), one from Thailand (46), one from Saudi Arabia (2) and one from Iran (31).

Aerobic exercise was used in five of the six studies included in this review (39; 40; 24; 41; 42). Although aerobic exercise was observed in most of the included studies it varied in styles. Regular walking alone was used in only one study (41). Aerobic exercise including running was used alone in only study (42). Multicomponent aerobic exercises including treadmill walking/jogging/running was also combined to stair-stepping (40) or stationary bicycle (24) both additional to elliptical training. Aerobic

exercise in treadmill was also combined to range motion and stretching exercise (39). One study used the Arm Swing a traditional Chinese exercise as intervention (43).

The frequency of exercise varied from two to five sessions weekly and intervention varied from 30 to 90 min per session. The majority of the studies performed six months of intervention (40; 24; 41). The remaining 3 studies, one were performed at 2 months (39), another between 5 and 12 weeks (43) and another at 12 weeks (42). Of these 6 studies, two compared the proposed exercise intervention to with stretching (40; 24), two to non-intervention (ie, no training, usual physical activity) (39; 41). One study compared aerobic exercise to lavender (42). Only one of the included studies did not described comparator (43). Control of the intensity of intervention programs were based on VO₂Max (40; 43), heart rate reserve (24) and % maximum heart rate (41; 39; 42). Moderate (39; 40) to high (24; 41; 42) intensity were used in most of the studies analyzed and only one study (43) used a low intensity program.

There was a limited variety of biomarkers assessed within studies. Considering neurotrophic factors, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was the outcome of three of six selected studies (40; 24; 42), while IGF-I only by one (6). Two studies had as outcomes markers of inflammatory process (41; 39). Serum cytokine levels included interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Plasma 8-iso-PGF_{2 α} concentration was used once as the only oxidative marker (43).

3.3. Risk of Bias of Included Studies

According to the risk of bias assessment, four present high risk of bias for at least two criteria. One study showed low risk of bias for random sequence generation. Allocation concealment description was insufficient in all studies. Also, a high risk of bias due to lack of blinding of participants and personal was observed in all studies. Blinding of outcome assessment showed low risk of bias in half of the studies. Considering incomplete outcome data, two studies showed low risk of bias, while the remaining four studies showed high risk. One study presented high risk for selective outcome reporting. None was judged to present other risk of bias source (**Figure 2**).

3.4. Effect of interventions

3.4.1. Effect of physical exercise on Inflammatory

The inflammatory markers IL-6 and TNF- α were analyzed in two studies with a total of 82 participants (41; 39). Aerobic exercise compared to non-intervention showed significant decrease in IL-6 levels (MD - 0.71 [95%CI = -0.88; -0.54]; I² 0%; p<.0001 – **Figure 3**). Meta-analysis for TNF- α included three studies with 102 participants. Exercise showed a significant decrease in TNF- α compared to control groups, with high heterogeneity (MD -1.00 [95%CI = -1.90; -0.10]; I² 90%; p<.05 – Figure 4).

3.4.2. Effect of physical exercise on Oxidative markers

It was not possible to perform meta-analysis of oxidative markers due to the number of studies. The 8-iso-PGF2 α was used to measure the oxidative stress in elderly woman with MCI and results showed a decrease at baseline in plasma 8-iso-PGF2 α concentration (P<0,01) in the arm swing exercise compared with the control period (45).

3.4.3. Effect of physical exercise on Neurotrophics markers

The meta-analyses of BDNF included three studies with a total 71 participants, showed no significant increase in BDNF levels compared to control groups and a high heterogeneity (MD – 23.82 [95% CI= -69,98; 117.62]; I²82%; p= 0.619 - Figure 5). To explore the heterogeneity, sensitivity analysis without the study with different comparator (placebo lavender) was performed. It does not change the result, with no significant difference in BDNF levels, but explained the heterogeneity. (MD -20.82 [95%CI= -60.03;18.39]; I² 0,0%; p=0.298- Figure 5b). The results showed a significant increase in plasma IGF-I for men (P=0,02), compared to the control group.

4. Discussion

The objective of this systematic review and meta-analysis was to analyze the effect of physical exercise on the inflammatory, oxidative and neurotrophic markers of individuals with MCI and dementia. Our main hypothesis was that physical exercise could positively regulate oxidative, inflammatory and neurotrophic process in elderly. If confirmed, it would imply that regular physical exercise practice could delay or even prevent onset of age-related conditions such MCI and AD by attenuating potentially

harmful oxidative damage, suppressing inflammatory process and promoting neuroplasticity.

To our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis considering oxidative, inflammatory and neurotrophic biomarkers in elderly with MCI and AD. However, two systematic reviews without meta-analysis published data based on very similar hypothesis. Jansen et al., (32) systematically reviewed and evaluate the scientific literature regarding the biochemical effect of exercise in MCI and dementia disorders. Similar to our results, Jansen's review reported a decrease IL-6 levels after exercise. Besides IL-6, TNF- α levels after a period of training was also observed. In addition, most of included studies resulted in a significant up-regulation in BDNF. This review included participants without specific MCI criteria, not all included trial were RCT and acute effect of exercise, what differs from our methodology thus making it difficult to compare results. In the other hand, Assis and Almondes (33) explored studies using exercise interventions to evaluate changes in BDNF for aging individuals undergoing process of cognitive decline. Although authors assumed positive effects of exercise on BDNF and executive function, there are some issues that should be addressed. The main issues of Assis and Almondes (33) review are related to the definition and pursuit of the research question, also they failed to meet established eligibility criteria and lack of methodological quality assessment of the included studies and thus, result in questionable conclusion about physical exercise effectiveness on BDNF expression (43).

Although increasing evidence shows the benefits of physical exercise for health and as a protective measure of diseases, there are still few studies that demonstrate the mechanisms by which exercise is effective in biomarkers of subjects with MCI and AD, as well as the intensity and frequency of real activities.

The results of the present study indicated, through meta-analysis of two studies, that moderate to high intensity physical exercise provides reduction in IL-6 levels in individuals with MCI and AD. After 2 months with 3 weekly sessions, IL-6 levels showed reduction in response to moderate intensity aerobic exercise training (60-70% max HR) on 20 subjects with cognitive impairment (39). It was also possible to observe a reduction in IL-6 levels after 6 months of aerobic exercise on treadmill, 60 minutes, 3 times a week, with high intensity (80-85% max HR) on 17 subjects with mild cognitive impairment (41). In a study by Santos et al. (28), after 6 months of aerobic exercise in

the running mode, with a 3-fold weekly cycle for 60 minutes, it was observed that IL-6 and TNF- α levels in healthy elderly showed a significant decrease (28).

Similar findings are in agreement with studies that obtained decrease in IL-6 levels in the elderly who practiced physical activity since adulthood compared to the sedentary elderly, showing the effects of physical exercise in the long term, with an average of four sessions per week (46). The effects of physical exercise can also be observed in the anti-inflammatory balance of 33 individuals with MCI undergoing resistance exercise for 7 months, 3 times a week for 45 minutes (29). Studies have suggested that the mechanisms of exercise in cytokines happens to promote angiogenesis and vascular regeneration. From revascularization generated by exercise and the loss of adipose tissue, where there is a production of cytokines, there is a reduction in levels of inflammation. Thus, one increases the body injuries resistance, neurogenesis and, consequently, synaptic plasticity, particularly in the hippocampus (47; 48; 49; 50; 51; 52; 53), reduction on serum IL-6 concentrations could be in part responsible for the positive effects, already demonstrated of exercise on cognitive performance of individuals with MCI and AD. Furthermore in individuals with chronic renal dysfunction, in other with nonalcoholic steatohepatitis, the physical exercise also provided decrease on inflammatory markers (54; 55).

The 8-iso-PGF 2α , a biomarker of oxidative stress commonly meeting in brain injury, was used to measure the oxidative stress in elderly woman with MCI and results showed a decrease in baseline plasma 8-iso-PGF 2α concentration ($P < 0.01$) in the arm swing exercise compared to the control period (43). However, it was not possible to perform meta-analysis of oxidative markers due to the low number of studies.

Exercise increase the expression of enzymes involved in the production of aerobic energy, such as the complex protein of ATP synthase. There may leads to increased cellular respiration and reduction of mitochondrial oxy-reduction reactions thus, reducing oxidative stress (27). Another possible mechanism by which physical exercise may exert a protective effect on brain function due to mitochondrial alteration.

In addition to inflammatory cytokines, the present study evaluated through meta-analysis the effects of physical exercise on the BDNF levels of 71 individuals. Three studies evaluated serum BDNF levels in individuals with MCI (24; 40; 42). However, the results of the meta-analysis showed no significant difference after intervention, probably due to the sample number.

The intensity was different between the three studies. Allard et al. (40) used moderate intensity (50-70% of VO₂ max), during 6 months of aerobic activity, 3 times a week for 40 minutes. While in the study by Backer et al. (24) individuals were submitted to high intensity (75-85% HR reserve). As with Allard et al., (40), the study by Backer et al. (24) was carried out in 6 months, but with frequency of 4 times a week, during 40-60 minutes. Unlike the others, the study of Kohanpour et al. (42) lasted only three months. Also with high intensity, subjects performed activities at 75-85% HRR max, three times a week for approximately 20min. Currently, the major brain growth factors are used for exercise or BDNF and IGF-I.

Different from our results, Briken et al. (56), detect an acute increase in BDNF serum concentration after stepwise bicycle ergometry in patients with progressive multiple sclerosis. The acute effect of exercise on BDNF expression was also observed after aerobic exercise in healthy and AD individuals (57; 58). Although exercise was demonstrated to increase the expression of BDNF, it seems that the time-point in which blood samples were collected could partially be involved results. Thirty minutes after exercise, BDNF levels significantly decreased below resting baseline levels (56). This is in line with previous published by Castellano and White (2008), who speculate that the BDNF disappearance in serum might reflect the rapid transport of BDNF into the CNS. Considering the included studies, Kohanpour et al. (59) collected blood sample 24 and 48 hours after intervention. Allard et al., (40) instructed subjects to refrain from exercise for 72 hours prior to testing and Baker et al., (24) did not reported sample collection, with may lead us to consider, that BDNF increase after exercise might not be long lasting and thus, not observed in those studies, at least at high concentrations. In addition, one of the included studies used placebo group (42), which is why a meta-analysis pointed to great heterogeneity. Therefore, we performed a sensitivity analysis excluding this study (42). Still, the result is not shown for BDNF levels but heterogeneity has been completely resolved. It is important to highlight that BDNF levels of active individuals are higher than those with inactive lifestyle (60). And thus, systematic BDNF up regulation through exercise would be expected to have positive effects on brain health, particularly neuroplasticity and neuron survival increased and consequently improve cognitive performance (60).

Conflict of interest

We declare no conflicts of interest

Acknowledgments

We would like to thank to Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

References

1. Panza, F.; D'Introno, A; Colacicco, AM.; et al., Current Epidemiology of Mild Cognitive Impairment and Other Predementia Syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13:8.
2. Ruiz, JR., Gil-Bea, F., Bustamante-Ara, N. et al. Resistance Training Does not have an Effect on Cognition or Related Serum Biomarkers in Nonagenarians: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med.*, 2015; 36: 54-60.
3. Santos, RVT., Viana, VAR., Boscolo, RA., et al.; Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine*, 2012, 60: 731-735.
4. Ballesteros, S, Mayas, J., Prieto, A., et al.; A randomized controlled trial of brain training with non-action video games in older adults: results of the 3-month follow-up. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 45.
5. Petersen, RC, Stevens, MD, Ganguli, M. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 2001; 56:1133-1142.
6. Peltz, CB., Corrada, MM., Berlau, DJ., Kawas, CH. Incidence of dementia in oldest-old with amnesic MCI and other cognitive impairments *Neurology*, 2011, 77:1906–1912.
7. Kohanpour, MA., Peeri, M., Azarbayjani, MA. The effects of aerobic exercise with lavender essence use on cognitive state and serum brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with mild cognitive impairment. *J Herbmed Pharmacol.* 2017; 6: 80-84.
8. Zembron-Lancy A, Dziubek W, Rynkiewicz, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor is related to cardiovascular risk factor in active and inactive elderly men. *Braz J Med Biol res.* 2016; 49 (7).
9. Gemma, C. e Bickford, P.C. Interleukin-1 β and Caspase-1: Players in the Regulation of Age-related Cognitive Dysfunction. *Reviews in the Neurosciences*, 18:137-148, 2007.
10. Viana-George, JL., Kosmadakis, C., Watson, EL., et al., Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 2121–2130.
11. Dolcos, S., McDonald, S.W.S., Braslavsky, A., et al., Mild Cognitive Impairment is Associated with Selected Functional Markers: Integrating Concurrent, Longitudinal, and Stability Effects. *Neuropsychology*, 26: 209–223, 2012.
12. Adamns, H., Bruijn, R., Hofman, A., et al. Genetic risk of neurodegenerative diseases is associated with mild cognitive impairment and conversion to dementia. *Alzheimer's & Dementia* 11, 1277-1285, 2015.
13. Marques-Aleixo, I., Oliveira, PJ., Moreira, PI., Magalhães, J., Ascensão, A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in Neurobiology* 2012, 99:149–162.

14. Nascimento, CMC.; Pereira, JR.; Andrade, LP.; et al. Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Elderly Mild Cognitive Impairment Individuals with Different BDNF Val66Met Genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015, v.1,81-91.
15. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(5):754-60. doi: 10.1017/S1355617710000706.
16. Manoharan S., Guillemin GJ., Abiramasundari RS., et al. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2016.
17. Nascimento, CMC.; Pereira, JR.; Andrade, LP.; et al., Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Current Alzheimer Research*. 2014, 11:799-805.
18. Gligoroska, JP., Manchevska, S. The Effect of Physical Activity on Cognition – Physiological Mechanisms, Review • *Mat Soc Med*. 2012 Sep; 24(3): 198-202.
19. Bherer, L., Erickson, KI., Liu-Ambrose, T. A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *Journal of Aging Research*, 2013.
20. Gajewski, PD, & Falkenstein, M. Physical activity and neurocognitive functioning in aging - a condensed updated review. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2016; 13:1.
21. Holsinger, D., Schnarr, J., Henry, P., et al. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease R.M. *Molecular Brain Research*, 2000, 76:347–354.
22. Lovatell, GA, Elsner, VR, Bertoldi, K., et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2013, 101, 94–102.
23. Simpson, RJ., Lowder, TW., Spielmann, G., et al.; Exercise and the aging immune system. *Ageing Research Reviews*, 2012, 11:404–420.
24. Baker, LD., Frank, LL., Foster-Schubert, K, et al.; Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.*, 2010, 67: 71–79.
25. Nishida Y, Tanaka K, Hara M, et al. Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):443-451. doi: 10.1016/j.archger.2015.06.017.
26. Stigger F, Marcolino MAZ, Plentz RDM. Commentary: Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. *Front Psychol.* 2017;8:1858. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01858.

27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS med.* 2009; 6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
28. Serrano-pozzo, A., Frosch, MP., Masliah, E., Hyman, BT. *Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease.* Cold Spring Harb Perspect Med, 2011.
29. Chupel, MU, Direito, F, Furtado, GE, et al., Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. *Front. Physiol.*, 2017,8:377.
30. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607–615. doi: 10.1038/nri3041.
31. Reisberg, BB; Ferris,SH, Leon, MJ. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. The global deterioration scale. *Am J Psychiatry*, 1982, 39:9.
32. Jansen, CS.; Hasselbach, SG.; Waldemar, G.; Simonensen, AHS. Biochemical markers of physical exercise on mild cognitive impairment and dementia: systematic review and perspectives. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6:187.
33. Assis, GG and Almondes, KM. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. *Front. Psychol.* 2017 8:584.
34. Higgins, JP., Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* [place unknown]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
35. Nagamatsu, LS., Handy, C.T., Liang Hsu, C. et al., Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012, 172(8): 666–668.
36. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-153.
37. Castellani, RJ., Rolston, RK. & Smith, MA. *Alzheimer Disease. Dis Mon.*, 2011 56, 484–546.
38. Rodrigues, MAS. *Estudo da associação da proficiência em habilidades motoras / coordenação motora com a independência funcional em adultos idosos.* Bragança, 2016.
39. Abd El-Kader, SM., Al-Jiffri, OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *Afri Health Sci*, 2016;16(4): 1045-1055
40. Allard, JS., Ntekim, O., Johnson, SP.; APOEε4 impacts up-regulation of brain-derived neurotrophic factor after a six-month stretch and aerobic exercise intervention in mild cognitively impaired elderly African Americans: A pilot study. *Experimental Gerontology*, 2017, 87 :129–136.

41. Hildreth, KL., Van Pelt, RE, Moreau, KL., et al. Effects of Pioglitazone or Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Insulin Resistance: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2015, 5:51–63.
42. Komulainen, P., Pedersen, M., Hänninen, T., et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA Study. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2008, 90:596–603.
43. Quintana A. and Hidalgo J., Erta M. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *International Journal of Biological Sciences*. 2012; 8(9):1254-1266.
44. Phoemsapthawee, J., Ammawat, W., Leelayuwat, N., et al; The Benefit of Arm Swing Exercise on Cognitive Performance in Older Women with Mild.
45. Trollora, JN., Bernhard ES, Baune T., et al. Systemic Inflammation Is Associated with MCI and Its Subtypes: The Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:569–578.
46. Gonzalo-Calvo, D., Fernández-García, B., Luxán-Delgado, B., et al., Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *AGE*, 2012, 34:761–771.
47. Cotman, CW., & Berchtold, NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *TRENDS in Neurosciences*, 2002, 25:6.
48. Cotman, CW., Berchtold, NC and Christie, LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *TRENDS in Neurosciences*, 2007, 30: 9.
49. World Health Organization. *Relatório mundial de envelhecimento e saúde*, 2010.
50. Soares, J.P., Silva, A.M., Oliveira, M.M., Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes et al., *AGE*. 37: 61, 2015.
51. Braskie, M.N., Boyle, CP., Rajagopalan, P., et al.; Physical activity, inflammation, and volume of the aging brain. *Neuroscience*. 2014, 273: 199–209.
52. Hayashino, Y, Jackson, JL., Hirata, T., et al.; Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism clinical and experimental*, 2014, 63:431–440.
53. Organización Panamericana de la Salud. *Guía Clínica para Atención Primaria a las Personas Mayores*. 3ª ed. Washington: OPAS, 2003.BRASIL, 2006.
54. Wardyna, GG., Rennarda, SI., Brusnahanb, SK., et al.; Effects of exercise on hematological parameters, circulating side population cells, and cytokines. *Experimental Hematology*, 2008, 36:216–223.
55. Abd El-Kader, M., Al-Jiffri, O, Al-Shreef, F. Markers of liver function and inflammatory cytokines modulation by aerobic versus resisted exercise training for nonalcoholic steatohepatitis patients. *African Health Sciences*, 2014, 14 :3.
56. Briken, S., Rosenkranz, S.C., Keminer, O., Patra, S., Ketels, G., Heesen, C., Hellweg, R., Pless, O., Schulz, K.H., Gold, S.M. Effect of exercise on Irisin,

- BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2016, 15 299:53-58.
57. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Lanctôt, K.L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci.* 2017, 46: 1635-1646.
 58. Coelho, FG., Vital, TM., Stein, AM., Arantes, FJ., Rueda, AV., Camarini, R., Teodorov, E., Santos- Galduróz, RF., Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014, 39:401-8.
 59. Castellano, V., White, L.J. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neuro Sci.* 2008 15; 269:85-91.
 60. Goekint M, De Pauw k, Roelands B, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur j Appl Physiol.* 2010; 110(2): 285-93.

Appendix 1

Table 1. Search Strategy on Literature used for Database Medline accessed on PubMed

<p>(#1) Patient</p>	<p><i>“Aged” [Mesh] OR “Elderly” OR “Mild Cognitive Impairment” [Mesh] OR “Cognitive Impairment, Mild” OR “Cognitive Impairments, Mild” OR “Impairment, Mild Cognitive” OR “Impairments, Mild Cognitive” OR “Mild Cognitive Impairments” OR “Dementia” [Mesh] OR “Dementias” OR “Amentia” OR “Amentias” OR “Senile Paranoid Dementia” OR “Dementias, Senile Paranoid” OR “Paranoid Dementia, Senile” OR “Paranoid Dementias, Senile” OR “Senile Paranoid Dementias” OR “Familial Dementia” OR “Dementia, Familial” OR “Dementias, Familial” OR “Familial Dementias”</i></p>
<p>(#2) Intervention</p>	<p><i>“Exercise” [Mesh] OR “Exercises” OR “Exercise, Physical” OR “Exercises, Physical” OR “Physical Exercise” OR “Physical Exercises” OR “Exercise, Isometric” OR “Exercises, Isometric” OR “Isometric Exercises” OR “Isometric Exercise” OR “Exercise, Aerobic” OR “Aerobic Exercises” OR “Exercises, Aerobic” OR “Aerobic Exercise” OR “Exercise Therapy” [Mesh] OR “Therapy, Exercise” OR “Exercise Therapies” OR “Therapies, Exercise” OR “Exercise Movement Techniques” [Mesh] OR “Movement Techniques, Exercise” OR “Exercise Movement Technics” OR “Pilates-Based Exercises” OR “Exercises, Pilates-Based” OR “Pilates Based Exercises” OR “Pilates Training” OR “Training, Pilates”</i></p>
<p>(#3) Outcome</p>	<p><i>“Oxidative Stress” [Mesh] OR “Oxidative Stresses” OR “Stresses, Oxidative” OR “Stress, Oxidative” OR “Reactive Oxygen Species” [Mesh] OR “Oxygen Species, Reactive” OR “Active Oxygen” OR “Oxygen, Active” OR “Oxygen Radicals” OR “Pro-Oxidants” OR “Pro Oxidants” OR “Reactive Nitrogen Species” [Mesh] OR “Species, Reactive Nitrogen” OR “Nitrogen Species, Reactive” OR “Nitric Oxide” [Mesh] OR “Antioxidants” [Mesh] OR “Antioxidant Effect” OR “Effect, Antioxidant” OR “Anti-Oxidant Effects” OR “Anti Oxidant Effects” OR “Effects, Anti-Oxidant” OR “Antioxidant Effects” OR “Effects, Antioxidant” OR “Anti-Oxidant Effect” OR “Anti Oxidant Effect” OR “Effect, Anti-Oxidant” OR “Neurogenic Inflammation” [Mesh] OR “Inflammation, Neurogenic”</i></p>

	OR "Inflammations, Neurogenic" OR "Neurogenic Inflammations" OR "Interleukins" [Mesh] OR "Interleukin" OR "Tumor Necrosis Factors" [Mesh] OR "Necrosis Factors, Tumor" OR "TNF Receptor Ligands" OR "Receptor Ligands, TNF" OR "Tumor Necrosis Factor Superfamily Ligands" OR "Cytokines" [Mesh] OR "Brain-Derived Neurotrophic Factor" [Mesh] OR "BDNF" OR "Nerve Growth Factor" [Mesh] OR "NGF" OR "Neurotrophin 3" [Mesh] OR "Insulin-Like Growth Factor I" OR "IGF-I" OR "IGF-1"
(#3) Type of Study	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos [mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design [mh: noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR crossover studies [mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]).
Search	#1 AND #2 AND #3

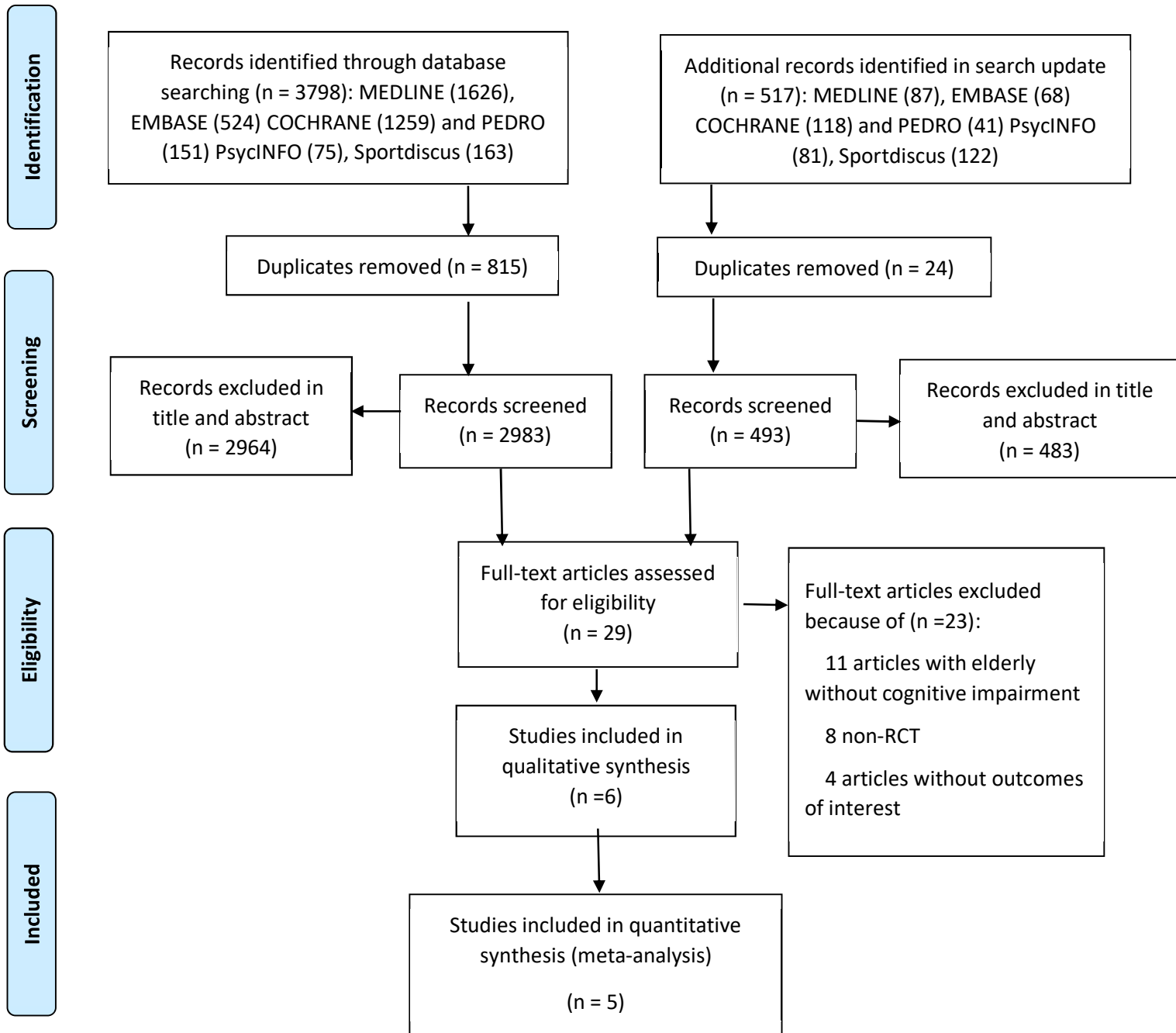
Table 2- Study Characteristics.

Characteristics of the studies included on Systematic Review							
Author, Year	Participants	Intervention (I)	Comparators (C)	N (I/C)	Age +- SD	Biomarkers Outcomes	Protocol
Abd El-Kader e Al-Jiffri 2016	Elderly with Alzheimer disease	Treadmill aerobic exercise	No training intervention	40	65-75	IL-6 TNF-a	<p>Aerobic Exercise: 5 min. warming-up: range motion and stretching exercises, 10–30 minutes of aerobic exercise training 10 min. cooling down: treadmill with low speed and without inclination.</p> <p>Intensity 60–70% of maximum heart rate</p> <p>Frequency 3 sessions/week for</p> <p>Duration: 2 months</p> <p>Control group: No training</p>

Allard <i>et al.</i> , 2017	Adults with MCI	Aerobic Exercise	Stretching	22 / 13 / 9	72	Serum BDNF levels	<p>Aerobic Exercise: treadmill walking or jogging; stair-stepping, and elliptical training. Intensity: 50%, increased to 70% VO₂max. Frequency: 40 minutes, 3 days/week Stretching: static stretch positions 15-30 second intervals ins hamstrings, hip flexors, calves and chest. Frequency: 3 times on each body side, 3days/week. Duration: 6 months</p>
Baker <i>et al.</i> ; 2010	adults com MCI	1) aerobic exercise	2) stretching	29 / 19 / 10	55-85 years	IGF-I BDFN	<p>Aerobic Exercise: Treadmill, stationary bicycle or elliptical trainer, Intensity: 75% to 85% HR reserve Stretching: stretching and balance exercise Instensity: below 50% HR reserve Frequency: 45 to 60 minutes, 4days/week Duration: 6 months.</p>

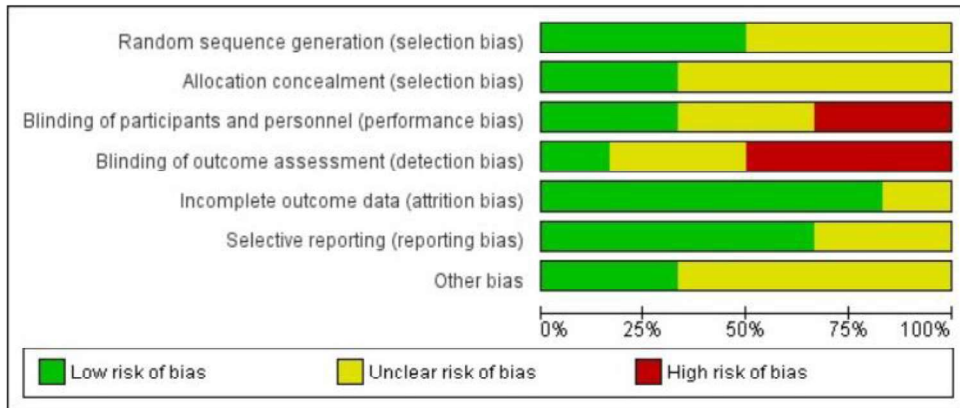
Hildreth et al., 2015	Sedentary Adults with MCI	Aerobic exercise	Placebo	66 17/25 24	65±7 year	IL-6 and TNF- α	Aerobic Exercise: Treadmill walking Intensity: 80% to 85% HR max. Frequency: 60 minutes, 3 days/week. Control: instructed to maintain their current level of physical activity Duration: 6 months
Kohanpour et al; 2017	Male with MCI	Aerobic exercise	Aerobic exercise + Lavender Lavender Placebo	40 10/10/10/10	67.85 ± 3.89 years	serum level of BDNF	Aerobic Exercise: The first exercise session included 8-minute warm-up and 8-minute running, 5 min cool down Intensity: 75%-85% of HRR Max Duration: 12-week aerobic exercise of 3 weekly sessions. Lavender: 2 dose twice a day Placebo: concentration of 1/10000 any therapeutic effect.
Phoemsaphawee et al; 2016	women with MCI	Arm Swing Exercise (ASE)	Control	24 24/24	65-87 years	8-iso-PGF2 α	ASE group- Arm Swing exercise; Speed First week was 20 times . minute progressed to - 30 times .minute in week Intensity: 23% peak oxygen (VO2 peak). Control- not described Duration: 5 - 12 weeks

Figure 1: Flow of studies



Fonte: PRISMA 2009 Flow Diagram

Figure 2: Bias Risk



Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

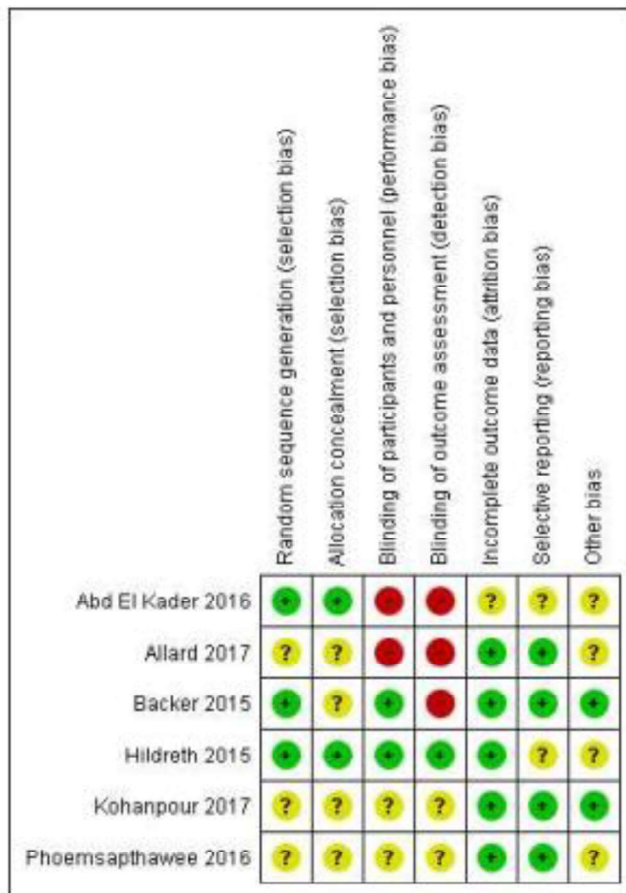


Figure 3 - Metanalyses of IL-6

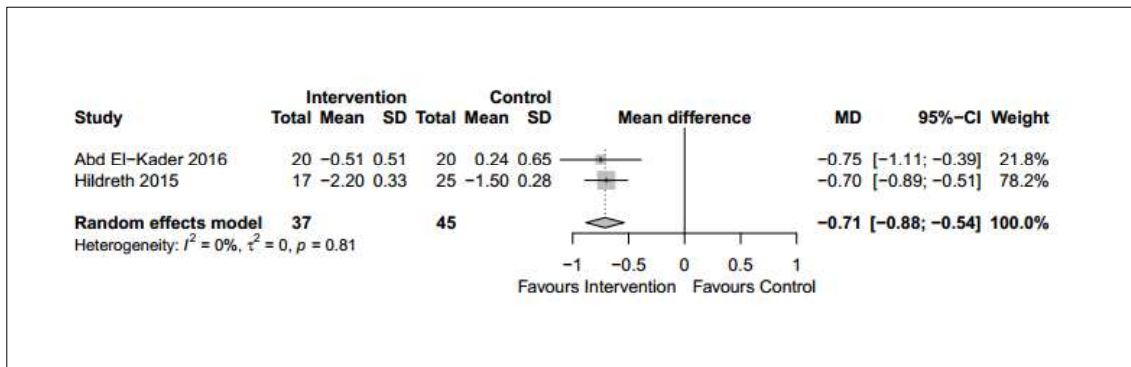


Figure 4 – Metanalysis TNF- α

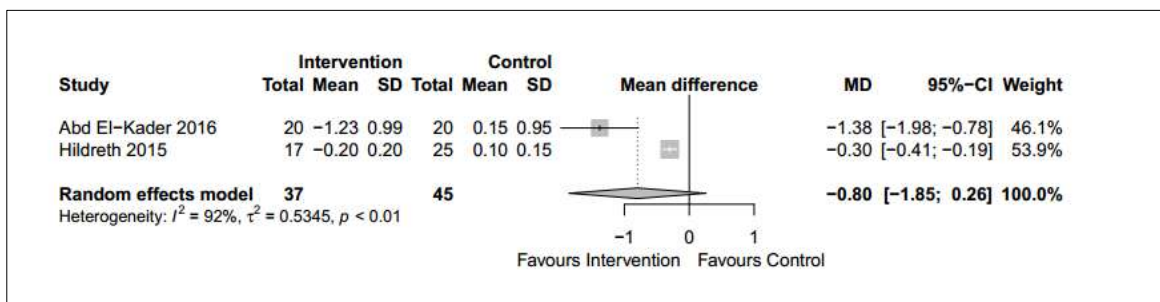


Figure 5- Metanalysis BDNF

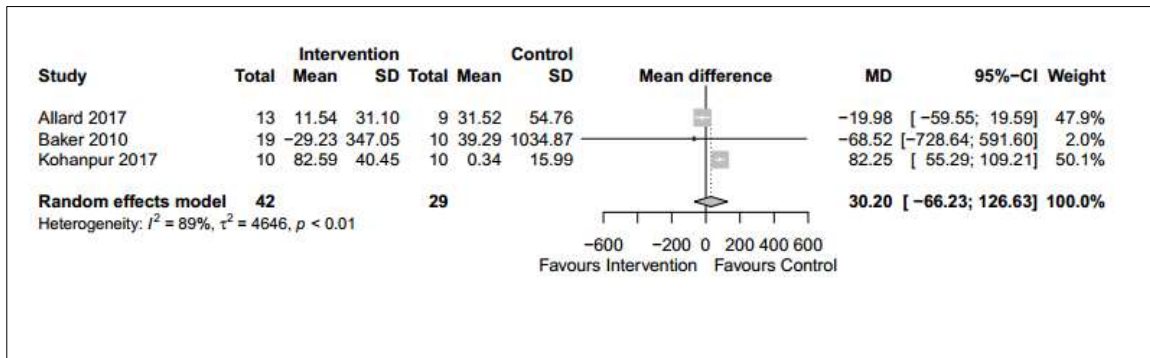
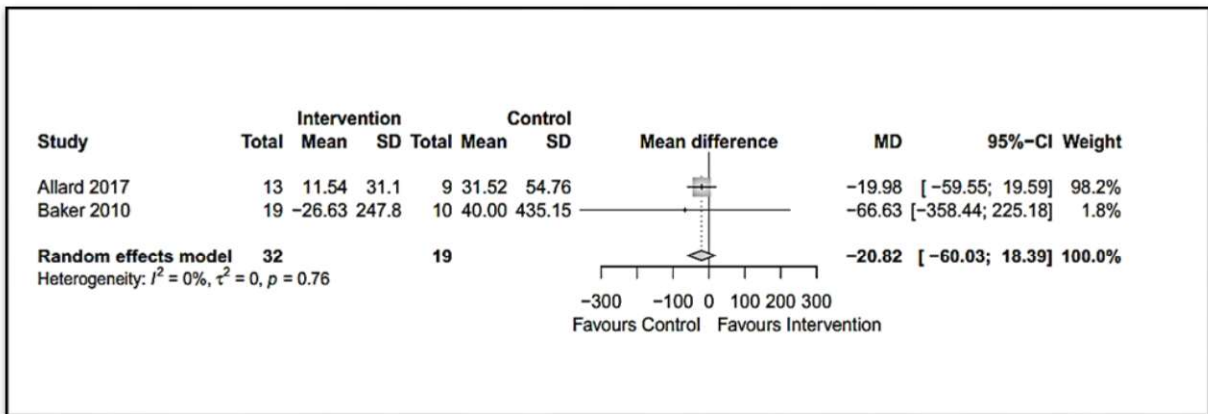


Figure 5b- Sensitivity analysis BDNF



3. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo, baseado em resultados obtidos em uma revisão sistemática com meta-análise, demonstra, que o exercício físico pode ser uma opção viável para auxiliar na regulação da expressão de IL-6 em idosos com déficit cognitivo leve e Doença de Alzheimer. Embora o exercício físico não tenha demonstrado melhora nos demais desfechos inflamatórios e neurotróficos, a regulação nos níveis séricos de IL-6 indica um possível benefício com que se refere ao processo inflamatório crônico já descrito na população de idosos com DCL e DA.

Contudo, a observação de efeitos do exercício físico, nos parâmetros neurotróficos pode ter sido prejudicada pelo alto risco de viés apresentado pela maioria dos estudos e pela alta heterogeneidade apresentada entre os estudos, portanto recomendamos cautela na interpretação e aplicação desses resultados. Neste sentido recomenda-se e estimula-se a elaboração de estudos com qualidade metodologia mais rigorosas, com maior número de participantes a fim de projetarmos conclusões mais definitivas.

Esperamos num futuro próximo atualizar a busca de referenciais com intuito de acrescentar novos estudos e refazer a meta-análise.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ADAMNS, H.; BRUIJN, R.; HOFMAN, A.; et al. Genetic risk of neurodegenerative diseases is associated with mild cognitive impairment and conversion to dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, 1277-1285, 2015.
- ADLARD, P.A.; PERREAU, V.M.; COTMAN, C.W.; The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. **Neurobiology of Aging**, v. 26, 511- 520, 2005.
- AGOSTINHO, P., CUNHA, R., OLIVEIRA, C. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v.16, 2766-2778, 2010.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Guidelines for the Evaluation of Dementia and Age Related Cognitive Change. **American Psychologist**. V. 67, 1–9, 2012.
- ANDERSEN, J. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? **Nature Reviews Neuroscience**. California USA, 2004
- APRAHAMIAN, I., MARTINELLI, J.E., e YASSUDA, M.S., Doença de Alzheimer: revisão a epidemiologia e diagnóstico. **Revista Brasileira de Ciência Médica**, v.7,27-36, 2009.
- ASSIS, G.G. & ALMONDES, K.M. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. **Frontiers in Psychology**, v.8, 584, 2017.
- BACKMAN, K.B & AMES, B.N. The Free Radical Theory of Aging Matures. **Physiological Reviews**, 78, 1998.
- BAKER, L.D.; FRANK, L.L.; FOSTER-SCHUBERT, K., et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. **Arch Neurol.**, v.67, 71–79, 2010.
- BECK., K.D., POWELL-BRAXTON, L., WINDNER, H.R. et al., Igfl Gene Disruption Results in Reduced Brain Size, CNS Hypomyelination, and Loss of Hippocampal Granule and Striatal Parvalbumin-Containing Neurons. **Neuron**,14, 717-730, 1995.
- BERNHARDI., R.V, BERNHARDI, L.E.V e EUGENIN, J. et al., Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. **Front. Aging Neurosci.** v.7,124, 2015.
- BORGES, A.S.; MARQUES, C.S.; BRITO, L.P.G.; et al. Projeções populacionais no brasil: subsídios para seu aprimoramento. **Anais do XV Encontro Nacional de Estudos Populacionais**, 2016.
- CANÇADO, F.A.X. E HORTA, M.L. Envelhecimento cerebral In **E.V. Freitas., L. Py.,A.L. Néri., F.A.X. Cançado., M.L. Gorzoni, M.L e S.M. Rocha (Eds), Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.112-127, 2002.

- CANINEU, P.R.; BASTOS, A. Transtorno cognitivo leve. In **E.V. Freitas.**, L. Py., A.L. Néri., F.A.X. Cançado., M.L. Gorzoni, e S.M. Rocha (Eds), **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.128-132, 2002.
- CANNIZZO, E.S; CLEMENT, C.C.; SAHU., R., et al., Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. **Journal of proteomics** 74: 2313 –2323, 2011.
- CARNEIRO, A.J.C., IOZZI, R., e SANTOS, L.H., Causa Mortis: um panorama das doenças por faixa etária na Cidade do Rio de Janeiro, 1980 a 2009. XVIII Encontro Nacional de Estudos Populacionais, ABEP, realizado em Águas de Lindóia/SP – Brasil, de 19 a 23 de novembro de 2012.
- CASPERSEN, C.J., POWELL, K.E., e CHRISTENSON, G.M. Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. **Public Health Reports**, v.100, 1985.
- CASTELLANI, R.J., ROLSTON, R.K. & SMITH, M.A. ROLSTON. Alzheimer Disease. **Dis Mon.** 56, 484–546, 2010.
- CECHETTI, F.; WORN, P.V.; LOVATEL, G.; et al., Environmental enrichment prevents behavioral deficits and oxidative stress caused by chronic cerebral hypoperfusion in the rat. **Life Sciences**, v.91, 29–36, 2012.
- CELERI, M.J.;CARMO, J.A.; & SILVA, R.D.; Envelhecimento populacional na galícia: o caso do município de lugo na espanha. **Caminhos de Geografia**, v.18: 125–140, 2017.
- CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, 31, 184-200, 2015.
- CHAPMAN, D.P.; WILLIAMS, S.M.; STRINE,T. ANDA, R.F.; & MOORE, M.J. Dementia and its implications for public health. **Prev. chronic Dis.** 2006.
- CHEPKOVA, A.N; SCHÖNFELD, S. e SERGEEVA, O.A. Age-Related Alterations in the Expression of Genes and Synaptic Plasticity Associated with Nitric Oxide Signaling in the Mouse Dorsal Striatum. **Neural Plasticity**, 2015.
- COELHO, F.M.G.; GOBBI, S.; ANDREATTO, C.A.A.; et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.56, 10-15, 2012.
- COELHO, F.M.G.; VITAL, T.M.; STEIN, A.M. et al. Acute Aerobic Exercise Increases Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer’s Disease. **Journal of Alzheimer’s Disease**, 2013.
- COLCOMBE, S.J., & KRAMER, A.F., et al. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. **Psychol Sci.** v2,125-30, 2003.
- DAO, A.T.; ZAGAR, M.A.; LEVINE, A.T. et al. Treadmill exercise prevents learning and memory impairment in alzheimer’s disease-like pathology. **Curr Alzheimer Res.** v.10, 507– 515.

DAVALLI, P.; MITIC, T.; CAPORALI, A.; et al., ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

DING, X.Q., MEUDSLEY, A.A., SABATI, M., et al., Physiological neuronal decline in healthy aging human brain — An in vivo study with MRI and short echo-time whole-brain 1H MR spectroscopic imaging. **Neuroimage**. 2016

DOI, T., SHIMADA, H., MAZIAKO, H., et al., Cognitive Activities and Instrumental Activity of Daily Living in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. **Dement Geriatr Cogn Disord Extra**;3:398–406, 2013.

DOLCOS, S., McDONALD, S.W.S., BRASLAVXKY, A., et al., Mild Cognitive Impairment is Associated with Selected Functional Markers: Integrating Concurrent, Longitudinal, and Stability Effects. **Neuropsychology**, 26: 209–223, 2012.

DORSZEWSKA, J. & ADAMCZEWSKA-GONCERZEWICZ, Z. Oxidative damage to DNA, p53 gene expression and p53 protein level in the process of aging in rat brain. **Respiratory hysiology & Neurobiology**, 139:227–236, 2004.

DRÖGE, W.; & SCHIPPER, H.M. et al., Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline. **Aging Cell**. v.361-70, 2007.

FECHINE, B.R.A. & TOMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Revista Científica Internacional**, v.1, 106-132, 2012.

FERNANDEZ, A.M. & ALEMÁN,I.T., The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. **Nature reviews neuroscience**, v.13, 225-239, 2012.

FJELL, A.M., & WALHOVD, K.B. Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences. **eviews in the Neurosciences**, v.21:187-221, 2010.

FJELL, A.M.; WALHOVD, K.B., FENNEMA-NOTESTINE, C., et al., One year brain atrophy evident in healthy aging. **J Neurosci.**, v.29: 15223–15231, 2009.

FORTI, L.N.; NJEMINI, R.; BEYER, I. et al., et al., Strength training reduces circulating interleukin-6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals. **AGE**. v.36:9704, 2014.

FOSTER, P.P.; ROSENBLATT,K.P. e KULJIS, R.O. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. **Frontiers in Neurology**. v.1, 2011.

FRANCESCHI, C. & CAMPISI, J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. **Journals of Gerontology: biological sciences**. v.69,S4–S9, 2014.

FRANCESCHI, C.; BONAFÉ, M.; VALENSIN, S.; et al., Inflamm-aging- An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. **Annals New York academy of sciences**, 2014.

- GEMMA, C. e BICKFORD, P.C. Interleukin-1 β and Caspase-1: Players in the Regulation of Age-related Cognitive Dysfunction. *Reviews in the Neurosciences*, 18:137-148, 2007.
- GLIGOROSKA, J.P. e MANCHEVSKA, S. The Effect of Physical Activity on Cognition – Physiological Mechanisms. *Mat Soc Med*. 24: 198-202, 2012.
- GLISKY, E.L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*, 2007.
- GUBANDRU, M.; MARGINA, D.; TSITSIMPIKOU, C.; et al., Alzheimer's disease treated patients showed different patterns for oxidative stress and inflammation markers. *Food Chem Toxicol*. V. 61:209-14, 2013.
- HEYN, P.C., JOHNSON, K.E., KRAMER, A.F. Endurance and strength training outcomes on cognitively impaired and cognitively intact older adults: a meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 6:401-9, 2008.
- HIGGINS, J.P., GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. [place unknown]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
- HOLSINGER, R.M.D.; SCHNARR, J.; HENRY, P. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Molecular Brain Research*. 76:347–354, 2000.
- HOOZEMANS, J.J.M.; VEERHUIS, R.; ROZEMULLER, J.M. e EIKELENBOOM, P. Neuroinflammation and regeneration in the early stages of Alzheimer's disease pathology. *Int. J. Devl Neuroscience*. v.24: 157–165, 2006.
- HUANG, T.T.; LEU, D. e ZOU, Y. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions. *Arch Biochem Biophys.*, 576: 2–7, 2015.
- BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Sinopse do Censo demográfico- 1.12- População residente , por sexo e grupos de idade, segundo as Grandes Regiões e as Unidades da Federação-2010**. Disponível em <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12>. Acessado em 12/04/2017.
- IYALOMHE, O.; CHEN, Y.; ALLARD, J. A. et al. Standardized Randomized 6-Month Aerobic Exercise-Training Down-regulated Pro-inflammatory Genes, but Up-regulated Anti-inflammatory, Neuron Survival and Axon Growth-Related Genes. *Exp Gerontol*. v.69 159–169, 2015.
- JANSEN, C.S.; HASSELBACH, S.G.; WALDEMAR, G.; SIMONSEN, A.H.S. Biochemical markers of physical exercise on mild cognitive impairment and dementia: systematic review and perspectives. *Frontiers in Neurology*. v.6:187, 2015.
- JURAKIC, Z.G.; KRIZANIC, V.; SARABON, N.; MARKOVIC, G.; Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. Pilates training on cognitive functions in older women with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*, 2017.

- KAPOGIANNIS, D.; & MATTSON, M.P.; Perturbed Energy Metabolism and Neuronal Circuit Dysfunction in Cognitive Impairment. **Lancet Neurol.** v.2, 187–198, 2011.
- KELLEY, B.J. & PETERSEN, R.C. Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. **Neurol Clin.** v.25, 2007.
- KONG, Y., TRABUCCO, S., ZHANG, H. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and the Mitochondria Theory of Aging. **Interdiscipl Top Gerontol. Basel, Karger.** 39: 86–107, 2014.
- KRAL, V.A. Differential diagnosis of the dementias of unknown origin: a clinician's view. **Can J Neurol Sci.** v.13,381-2. 1986.
- LAUTENSCHLAGER, N.T.; COX, K.; CYARTO, E.V. The influence of exercise on brain aging and dementia. **Biochimica et Biophysica Acta.** v.1822, 474–481, 2008.
- LENT, R. Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.
- LOVATEL, G.A.; ELSNER, V.R.; BERTOLDI, K., et al., Treadmill exercise induces gerelated changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. **Neurobiology of Learning and Memory.** v.101:94–102, 2013.
- LOVELL, M. & MARKESBERY, W.R. Oxidative Damage in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. **Journal of Neuroscience Research.** v.85,3036–3040, 2007.
- LYNCH, M. Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function. *Frontiers in Aging Neuroscience.* Vol. 1:6, 2010.
- MAAS, A.; DUZEL, S.; BRIGADSKI, T., et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage.* 131:142–154, 2016
- MANGIALASCHE, F.; POLIDORI, M.C.; MONASTERO, R., et al., Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Ageing Research Reviews.** v.8, 285–305, 2009.
- MARQUES-ALEIXO, I., OLIVEIRA, P.J., MOREIRA, P.I., MAGALHÃES, J., ASCENSÃO, A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. **Progress in Neurobiology.** 99:149–162, 2012.
- MARTIN, E.; BOUCHER, C.; FONTAINE, B. & DELARASSE, C. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models: effects of aging and amyloid pathology. **Ageing Cell.** v.16:27–38, 2017.
- MATTHEWS, B.R. Memory Dysfunction. *Continuum (Minneap Minn).* 21:613–626, 2015. MAYEUX, R.; & STERN, Y.; Epidemiology of Alzheimer Disease. **Cold Sprinh Harbor Perspective in Medicine,** 2012.

- MAVROS, Y.; GATES, N.; WILSON, G.C; Mediation of Cognitive Function Improvements by Strength Gains After Resistance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Outcomes of the Study of Mental and Resistance Training. **JAGS**, 2016.
- MICHAUD, M.M.; BALARDY, L.; MOULIS, G.; et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. **JAMDA**. xxx:1-6, 2013.
- MINCIULLO, P.L.; CATALANO, A.; MANDRAFFINO, G., et al. Inflammaging and Anti Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. **Arch. Immunol. Ther. Exp**, 2015.
- MUCKE, L. Neuroscience: Alzheimer's disease. **Nature**. V.15, 895-7, 2009.
- MURPHY, M.P. e LEVINE, H. Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide. **J Alzheimers Dis**. 19: 311, 2010.
- NAGAMATSU, L.S.; CHA, A., DAVIS, J.C. et al., Physical Activity Improves Verbal and Spatial Memory in Older Adults with Probable Mild Cognitive Impairment: A 6-Month Randomized Controlled Trial. **Journal of Aging Research**. v. 2013, 2013.
- NAGAMATSU, L.S.; HANDY, T.C.; LIANG HSU, C.; et al., Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. **Arch Intern Med**. v.8: 666–668, 2012.
- NASCIMENTO, C.M.C.; PEREIRA, J.R.; ANDRADE, L.P.; et al., Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. **Current Alzheimer Research**. v.11:799-805, 2014.
- NASCIMENTO, C.M.C.; PEREIRA, J.R.; ANDRADE, L.P.; et al. Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Elderly Mild Cognitive Impairment Individuals with Different BDNF Val66Met Genotypes. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.1,81-91, 2015.
- NERI, A.L. **Palavras-chave em gerontologia**. 4ªed. Campinas: Alinea, 2014.
- NEWTON, K. & DIXIT, V.M. Signaling in Innate Immunity and Inflammation. **Cold Spring arb Perspect Biol**. v3, 2012.
- UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Population Ageing**, New York, 2015.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guia Clínica para Atención Primaria a las Personas Mayores. 3ª ed. Washington: OPAS, 2003.
- OSTROWSKI, K.; HERMANN, C.; BANGASH, A.; et al., A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. **Journal of Physiology** . V.513.3, 889—894,1998.

- PACKER, N., PERVAIZ, N. e HOFFMAN-GOETZ, L. Does exercise protect from cognitive decline by altering brain cytokine and apoptotic protein levels? A systematic review of the literature. *Exerc Immunol. Rev.*16:138-62, 2010.
- PANZA, F.; D'INTRONO, A.; COLACICCO, A.M.; et al., Current Epidemiology of Mild Cognitive Impairment and Other Predementia Syndromes. **Am J Geriatr Psychiatry**. v.13,8, 2005.
- PASCUAL-LUCAS, M.; SILVA, S.V.; SCALA, M.D.; et al., Insulin-like growth factor 2 reverses memory and synaptic deficits in APP transgenic mice. **EMBO Mol Med**. v. 6: 1246– 1262, 2014.
- PEREIRA, A. C., HUDDLESTON, D. E., BRICKMAN, A. M. et al. “An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus,” .Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 104: 5638–5643, 2007.
- PEREIRA, D.S., MATEO, E.C.C., QUEIROZ., et al., TNF- α , IL6, and IL10 polymorphisms and the effect of physical exercise on inflammatory parameters and physical performance in Elderly women. **AGE**. 35:2455–2463, 2013.
- PERRY, H.V. & TELLING, J.; Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. **Semin Immunopathol** . v.35:601–612, 2013.
- PETERSEN, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*. 256: 183–194, 2004.
- PETERSEN, R.C.; DOODY, R.; KURZ, A.; et al., Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. **Arch Neurol**. v.58,1985-1992, 2001.
- PETERSEN, R.C.; STEVENS, J.C.; GANGULI, M., et al., Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). **NEUROLOGY**. v.56,1133-1142, 2001
- PETTERSON,S.L. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticit. **Neuropharmacology**. V.96,11–18, 2015.
- PRICK, A.E.; LANGE, J.; SCHERDE, E.; TWISK, J.; POT, A.M.; The Effects of a multicomponent Dyadic Intervention With Physical Exercise on the Cognitive Functioning of People With Dementia: A Randomized Controlled Trial. **J Aging Phys Act**. v.25,539-552, 2017.
- RAZ, N. Ageing and the Brain. **Encyclopedia of life science**, 2001.
- RAZ, N. &RODRIGUE, K.M. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. 2006.
- REITZ, C.; & MAYEUX, R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. **Biochem Pharmacol**. v.4, 640–651, 2014.

- REVEL, F., GILBERT, T., ROCHE, S., et al., Influence of Oxidative Stress Biomarkers on Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2:553-60, 2015.
- ROUBENOFF, R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 6:295–299, 2003.
- SCHAIE, K.W. & WILLIS, S.L. Learning and memory: Acquiring and retaining information. In K. W. Schaie; S.L. Willis (Ed.), **Adult Development and Aging** . New York: Harper collins Publishers, p.326-359, 1996.
- SCHELINI, P.W. Teoria das inteligências fluida e cristalizada: início e evolução. **Estud. psicol.** V.11, 2006.
- SCHMITTER-EDGECOMBE, M., & PARSEY, M.S. Assessment of Functional Change and Cognitive Correlates in the Progression from Healthy Cognitive Aging to Dementia. **Neuropsychology.** v.6, 881–893, 2014.
- SERRANO-POZZO, A., FROSCHE, M.P., MASLIAH, E., e HYMAN, B.T. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harb Perspect Med,** 011.
- SILVA, H.S.; LIMA, A.M.M.; & GALHARDONI; Envelhecimento bem-sucedido e vulnerabilidade em saúde: aproximações e perspectivas. **Interface - Comunic., Saude, Educ.** 2010.
- SIMPSON, E.E.A., HODKINSON, C.F., MAYLOR, E.A., Intracellular cytokine production and cognition in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology.* 38: 2196—2208, 2013.
- SOARES, J.P.; SILVA, A.M.; OLIVEIRA, M.M.; Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes et al., **AGE.**v. 37: 61, 2015.
- SOBOL, N.A., HOFFMANN, K., FREDERIKSEN, K.S., et al., Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia,* 1-8, 2016.
- SONNTAG, W.E.; DEACK, F.; ASHPOLE, N.; et al., Insulin-like growth factor-1 in CNS and cerebrovascular aging. *Frontiers in Aging Neuroscience.* v.5, 1-14, 2013.
- SUNGKARAT, S.; BORIPUNTAKUL, S.; CHATTIPAKORN., et al., Effects of Tai Chi on Cognition and Fall Risk in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. **AGS,** 2016.
- TAPIA-ROJAS, C.; ARANGUIZ, F.; VARELLA-NALLAR.; INESTROSE, N.C. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer’s disease. **Brain Pathol.** v.26,62-74, 2016.
- TENG, E.; TASSNIYIOM, K., LU, P.H. & PSY, D. Reduced Quality of Life Ratings in Mild Cognitive Impairment: Analyses of Subject and Informant Responses. **Am J Geriatr Psychiatry.** v.12,1016–1025, 2012.

- THOMPSON, W., Population. **The american journal of sociology**. Miami University, 1929. THIELEN, J.W.; KARGEK, C.; BERNHARD, W.; et al.; Aerobic Activity in the Healthy Elderly Is Associated with Larger Plasticity in Memory Related Brain Structures and Lower Systemic Inflammation. **Front. Aging Neurosci.** v.8,319, 2016.
- TOM, S.E.; HUBBAND, R.; CRANE, P.K.; et al. Characterization of Dementia and Alzheimer's Disease in an Older Population: Updated Incidence and Life Expectancy With and Without Dementia. **American Journal of Public Health.** v.105, 2015.
- TRIPATHY, D., YIN, X., SANCHEZ, A., et al., Cerebrovascular expression of proteins related to inflammation, oxidative stress and neurotoxicity is altered with aging. **Journal of Neuroinflammation.** 7:63, 2010.
- VASCONCELOS, A.M.N., & GOMES, M.M.F., Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde,** v.4,539-548, 2012.
- VAUGHAN, S., MORRIS, N., SHUM, D., et al., Study protocol: a randomised controlled trial of the effects of a multi-modal exercise program on cognition and physical functioning in older women. **BMC Geriatrics** 12:60, 2012.
- VENKATARAMAN, K.; KHURANA, S.; TAI, T.C.; Oxidative Stress in Aging-Matters of the Heart and Mind. **Int. J. Mol. Sci.** v. 17897-17925,2013.
- VILELA, A.B.A.V.; CARVALHO, P.A.L.; & ARAÚJO, R.T., Envelhecimento bem sucedido: representação de idosos. **Rev.Saúde.Com,** v.2: 101-114, 2006.
- VITALE, G.; SALVIOLI, S.; FRANCESCHI, C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. **Nat Rev Endocrinol.** v.4, 228-40 2013.
- WERNER, P.; & KORCZYN, A.D. Mild cognitive impairment: Conceptual, assessment, ethical, and social issues. **Clinical Interventions in Aging.** v.3,413-420, 2008.
- WERNER, H.; & LEROITH, D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. **Eur Neuropsychopharmacol.** v.12,1947-53, 2014.
- WINBLAD, B., PALMER, K., KIVIPELTO, M., et al., Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med.** v.3,240-6, 2004.
- WONG, L.L.R.; & CARVALHO, J.A., O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **R. bras. Est. Pop.** v.23,5-26, 2006.
- YAU, S.Y.; GIL-MOHAPEL, J.; CHRISTIE, B.R., SO, K.F. Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? **BioMed research international,** 2014.
- YE, S.M., e JOHNSON, R.W., Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. **J Neuroimmunol.** 93(1-2):139-48, 1999.

ZIEGENHORN, A.A., SCHULTE-HERBRÜGGEN, O., DANKER-HOPFE, H., et al.,
Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old
age sample. *Neurobiol Aging*. 9:1436-45, 2007.