



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Papel do exercício físico na prevenção
do défice cognitivo e da demência:
o que sabemos sobre o tema?**

Ana Filipa Couto Amorim

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

Covilhã, maio de 2016

Dedicatória

Dedico o presente trabalho a todos os que fizeram de mim a pessoa que sou hoje, principalmente aos meus pais, irmão, restante família e amigos.

Agradecimentos

À minha orientadora, professora Graça Baltazar, por me ter sugerido o tema desta tese e por se ter mostrado sempre disponível para me ajudar a realizá-la, encorajando-me a enfrentar cada etapa deste demorado processo.

Ao Hugo por me incentivar a ir sempre mais além e a nunca desistir por muito que algo me pareça difícil.

Aos meus pais por me permitirem sonhar sem restrições e por todo o apoio incondicional.

À Ana Isabel por nunca me deixar perder o rumo e me despertar para a realidade sempre que preciso.

A toda a minha família por toda a ajuda e confiança ao longo dos últimos seis anos.

Aos meus amigos por estarem sempre lá.

Às minhas colegas de casa, que me ouviram falar deste trabalho, quase todos os dias, durante os últimos meses.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.”*

Ricardo Reis, in "Odes"

Resumo

Nos países desenvolvidos, tem-se observado um aumento acentuado da esperança média de vida com conseqüente envelhecimento da população. Esta situação torna pertinente o desenvolvimento de estratégias que permitam que este ganho, em anos de vida, corresponda a anos de vida saudável. O processo de envelhecimento é muitas vezes acompanhado pela perda de capacidades cognitivas ou até pelo aparecimento de doenças crônicas como a demência. O declínio cognitivo pode dificultar a execução das atividades diárias e, quando patológico, pode tornar os indivíduos dependentes de terceiros. Assim, é crucial o desenvolvimento de estratégias que possam prevenir o seu aparecimento ou retardar a sua evolução para quadros mais graves.

Têm sido desenvolvidos diversos estudos com o objetivo de avaliar a influência do exercício físico no declínio cognitivo, havendo dados que suportam que a prática de exercício físico parece retardar as alterações cognitivas associadas ao processo de envelhecimento. Este trabalho tem como objetivo geral analisar, de forma crítica, os dados existentes sobre a relação entre a prática de exercício físico e o desenvolvimento do défice cognitivo. No âmbito deste objetivo geral pretende-se explorar os seguintes pontos: 1. relação entre a intensidade/tipo de exercício físico e os seus efeitos ao nível da preservação das capacidades cognitivas; 2. influência do momento de início da prática de exercício físico na prevenção do défice cognitivo: 2.1 início da prática em pessoas saudáveis; 2.2 início da prática em pessoas com queixas cognitivas, não demência; 2.3 início da prática em pessoas com diagnóstico de demência; 3. mecanismos biológicos que medeiam a ação do exercício físico na preservação das capacidades cognitivas.

PALAVRAS-CHAVE

“Atividade física”; “Exercício físico”; “Défice Cognitivo”; “Demência”; “Prevenção”.

Abstract

In developed countries, a sharp increase on life expectancy is being observed, which leads to the aging of the population. This situation highlights the importance of developing strategies that may allow people to live a longer and healthier life. The aging process is often associated with loss of cognitive skills or even with the emergence of chronic diseases, such as dementia. Cognitive decline may cause trouble in daily living activities and, when pathologic, it can turn a person dependent on the help of others. Thus, it is crucial to develop strategies that could prevent this type of diseases or delay their onset and evolution to worse scenarios.

Several studies have been made to evaluate the influence of physical exercise on cognitive decline. The current evidence apparently supports that physical exercise delays the onset of cognitive complaints associated with the aging process. The main aim of this review is to study the connection between physical exercise and cognitive decline. On this subject, we will analyze the following aspects: 1. relation between the intensity/type of exercise and its cognitive effects; 2. importance of when to begin the practice of physical exercise in the prevention of cognitive impairment: 2.1 beginning the practice of physical exercise for healthy people; 2.2 beginning the practice of physical exercise for people with cognitive complaints, not dementia; 2.3 beginning the practice of physical exercise for people diagnosed with dementia; 3. biological mechanisms which mediate the effects of exercise on preserving cognitive skills.

Keywords

“Cognitive impairment”; “Dementia”; “Exercise”; “Physical activity”; “Prevention”.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vi
Índice	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
Contextualização.....	1
Objetivos	4
Metodologia	5
Desenvolvimento	7
I - Relação entre a intensidade/tipo de exercício físico e os seus efeitos ao nível da preservação das capacidades cognitivas	7
Intensidade	8
Tipo	11
II - Influência do momento de início da prática de exercício físico na prevenção do défice cognitivo.....	13
Início da prática em pessoas saudáveis.....	14
Início da prática em pessoas com queixas cognitivas, sem demência	15
Início da prática em pessoas com diagnóstico de demência.....	15
III - Mecanismos biológicos envolvidos na influência do exercício físico na preservação das capacidades cognitivas.....	17
Neurogénese do hipocampo	17
Angiogénese	18
Fatores Neurotróficos e Neuroplasticidade	18
Conclusões Finais	20
Perspetivas futuras	21
Limitações do presente trabalho	22
Bibliografia.....	24

Lista de Acrónimos

6-CIT - *The Six Item Cognitive Impairment Test*

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro (*Brain-derived Neurotrophic Factor*)

DCL - Défice Cognitivo Ligeiro

DGS - Direção Geral da Saúde

DLW - *Doubly-Labeled Water*

DSM-5 - *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (Fifth Edition)*

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)

INVADE - *Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in Community of Ebersberg*

IMC - Índice De Massa Corporal

MAX - *The Mental Activity and eXercise trial*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MMSE - *Mini-Mental State Exam*

LZTFL1 - *Leucine Zipper Transcription Factor-Like Protein 1*

VEGF - Fator De Crescimento Do Endotélio Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

VIH - Vírus Da Imunodeficiência Humana

VO₂Max - Consumo máximo de Oxigénio

Introdução

Contextualização

Segundo o relatório “*World Population Prospects - the 2015 Revision*”(1), existem no mundo, 7,3 mil milhões de pessoas, das quais cerca de 12% têm idade superior a 60 anos. Na Europa, o continente com maior proporção de idosos (24%), prevê-se que esse número continue a crescer.(1) A esperança de vida ao nascer tem vindo a aumentar globalmente, sendo atualmente de 77 anos na Europa.(1)

No caso concreto de Portugal, em 2015, a sua população correspondia a 10 milhões e 350 mil habitantes(1), dos quais 20,8% têm idade superior a 65 anos e a esperança de vida ao nascer corresponde a 80,5 anos.(1) Embora se preveja que, em 2050, a população portuguesa diminua para aproximadamente 9 milhões de pessoas, a esperança média de vida estima-se que aumente para 86,7 anos e que a proporção de idosos no nosso país ultrapasse 30% da população.(1)

Tendo em conta esta tendência para o envelhecimento populacional, é previsível que exista uma diminuição da população ativa e conseqüentemente novos desafios para a sustentabilidade do estado-social com a diminuição da força de trabalho e aumento da despesa relativa aos sistemas de pensões e cuidados de saúde a longo prazo. Assim, será imperiosa a adoção de modos de vida e comportamentos para um envelhecimento saudável e ativo da população em geral, de modo a ser possível retardar a dependência económica e social dos indivíduos.(2)

A tendência demográfica demonstrada previamente, que evidencia o envelhecimento populacional em Portugal, é o resultado da conjugação dos seguintes fatores: aumento da esperança média de vida, queda da fecundidade e aumento de emigração.(3)

Esta mudança implica novas preocupações com a qualidade de vida dos portugueses e com as suas despesas em saúde.(2)

Uma particularidade que advém da possibilidade de se ter uma vida mais longa é a observação do aumento da prevalência de doenças crónicas, degenerativas e do declínio cognitivo. O envelhecimento normal é acompanhado por muitas alterações psicológicas e físicas que são, na sua maioria, o resultado da acumulação, ao longo da vida, de danos ao nível celular e molecular que muitas vezes se associam a distúrbios vasculares, sarcopenia, osteoporose, disfunção hepática e ao declínio cognitivo.(4) No entanto, embora um certo grau de declínio cognitivo seja inerente à progressão da idade e seja considerado como parte integrante do processo de envelhecimento normal, há pessoas em que esse declínio implica uma diminuição acentuada das capacidades cognitivas. Ainda que estes indivíduos não se enquadrem na definição de demência, referida mais à frente neste trabalho, também não podemos considerar que se trate de uma condição normal. Dizemos então que possuem défice cognitivo ligeiro (DCL).(5)

O DCL, também denominado por distúrbio neurocognitivo ligeiro na quinta edição do *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5)*(6), caracteriza-se por um estado em que há um comprometimento modesto num ou mais domínios cognitivos, nomeadamente, atenção, funções executivas, aprendizagem, memória, linguagem, percepção motora e cognição social. Este diagnóstico é feito com base nas preocupações expressas pelo próprio ou por outra pessoa confiável, através da observação clínica ou ainda por um comprometimento modesto demonstrado, objetivamente, numa prova de avaliação cognitiva. Uma particularidade do DCL é o facto de os indivíduos realizarem, de forma independente, as suas atividades diárias, embora possam precisar de mais tempo, esforço, acomodação ou estratégias compensatórias. Estas características, ainda segundo o DSM-5(6), não devem ser manifestadas apenas durante o *delirium* ou não podem ser melhor explicadas por outro distúrbio mental.

O DCL, tal como a demência, pode ter como causa: doença de *Alzheimer*, doença cerebrovascular, degeneração frontotemporal, demência associada à deposição de corpos de *Lewy*, doença de *Parkinson*, doença de *Huntington*, traumatismo crânio-encefálico, infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), doença dos priões, outras condições médicas ou múltiplas causas conjugadas.(6) Esta entidade pode ser ainda classificada consoante os seus subtipos: amnésico ou não-amnésico consoante a memória está ou não afetada; e domínio-único ou domínio-múltiplo quando um ou mais domínios cognitivos estão afetados, respetivamente.(5, 7)

O DCL afeta 10-20% dos indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos e a sua prevalência parece aumentar com a idade.(8) Afeta mais o sexo masculino, sujeitos com menor nível educacional, pessoas com fatores de risco cardiovasculares (por exemplo, hipertensão e diabetes), portadores de genótipo e4 de Apolipoproteína E, indivíduos com deficiência de vitamina D ou problemas respiratórios durante o sono ou doentes considerados previamente em estado crítico (por exemplo, sépsis).(8)

Atualmente, pensa-se que o DCL pode progredir para demência, mas isso nem sempre acontece. Segundo Kidd P., o subtipo amnésico acarreta um alto risco de progressão para demência.(7) Já Rosenberg e Lyketsos(5), embora reconheçam que alguns investigadores concluíram que este subtipo é um pródromo da doença de *Alzheimer*, afirmam que a relação de risco associada à progressão de certos subtipos de DCL para determinados subtipos de demência ainda não está plenamente esclarecida. Langa e Levine(8) sugerem que essa possível progressão depende dos critérios específicos usados no diagnóstico e do local onde este foi feito, isto é, nos cuidados de saúde primários ou numa consulta de especialidade.

A demência, também denominada por distúrbio neurocognitivo *major* no DSM-5(6), requer um comprometimento substancial de um ou, mais frequentemente, múltiplos domínios cognitivos. Neste caso, os sujeitos já manifestam alguma dependência para realizar as suas atividades diárias.

O diagnóstico pode ser feito com base nas preocupações de perda significativa das capacidades cognitivas expressas pelo próprio doente ou por outro de confiança, na

observação clínica ou na constatação de um comprometimento significativo numa prova documentada de avaliação da cognição.

A demência pode ser consequência de várias patologias, como já referido anteriormente, sendo a mais prevalente, a doença de *Alzheimer*.

Em Portugal, são escassos os estudos publicados quanto à epidemiologia e não há dados diretos da prevalência das várias formas de demência. No entanto, Santana I. *et al.* (9), em 2015, publicaram estimativas da prevalência e dos encargos financeiros com medicação da doença de *Alzheimer* e da demência em Portugal, onde estimaram que, em 2013, 160 287 portugueses com mais de 60 anos tinham demência (5,91% da população nesta faixa etária) e que 76 250 doentes estavam diagnosticados e a receber medicação anti-demencial o que correspondia a um encargo financeiro de 37 milhões de euros por ano.(9)

A demência tem um grande impacto a nível nacional, tanto a nível económico como social, mas esta patologia afeta principalmente a vida diária das pessoas com este diagnóstico bem como a vida dos seus familiares ou cuidadores. Sabe-se, hoje, que os cuidadores de tais pacientes têm mais problemas de saúde, como por exemplo, depressão.(10)

Não há, presentemente, um tratamento efetivo para este tipo de patologias degenerativas.(11) Embora haja grande investigação direcionada para esse fim, nenhum medicamento efetivamente tem como alvo os substratos patogénicos destas doenças e, por conseguinte, nenhuma medicação reduz comprovadamente o risco de demência ou o declínio cognitivo associado à idade.(12)

É, portanto, importante reverter ou retardar os efeitos deletérios associados a este tipo de patologias e preservar a autonomia destes doentes. Alguns tratamentos farmacológicos têm mostrado resultados muito promissores, em ensaios clínicos, em termos de atrasar ou reverter o declínio cognitivo. Contudo, estes ensaios são recentes e a maioria da informação existente vem de estudos com animais.(13)

Além disso, existem procedimentos não farmacológicos, que parecem conservar as capacidades cognitivas, para os quais a evidência científica vem estudando a sua eficácia na abordagem terapêutica nestes casos, entre eles, a atividade física e o treino cognitivo.(5, 7, 13, 14)

Este trabalho pretende focar-se no efeito protetor do exercício físico nas capacidades cognitivas. O exercício físico aparentemente é a abordagem atual mais efetiva, menos dispendiosa e menos tecnologicamente exigente que permite o envelhecimento saudável e, por isso, tem potencial para representar uma estratégia terapêutica capaz de atrasar ou prevenir as doenças neurodegenerativas associadas à idade.(11)

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo geral analisar, de forma crítica, os dados existentes sobre a relação entre a prática de exercício físico e o desenvolvimento do défice cognitivo.

No âmbito deste objetivo geral pretende-se explorar os seguintes pontos:

1. relação entre a intensidade/tipo de exercício físico e os seus efeitos ao nível da preservação das capacidades cognitivas;
2. influência do momento de início da prática de exercício físico na prevenção do défice cognitivo:
 - 2.1 em pessoas saudáveis;
 - 2.2 em pessoas com queixas cognitivas, sem demência;
 - 2.3 em pessoas com diagnóstico de demência;
3. os mecanismos biológicos que medeiam a ação do exercício físico na preservação das capacidades cognitivas.

Metodologia

O presente trabalho foi realizado através de uma pesquisa de artigos científicos na *PubMed*.

A bibliografia usada no desenvolvimento desta monografia, especificamente no âmbito da prática de exercício físico associada à prevenção do défice cognitivo e da demência, foi recolhida a 26 e 27 de Setembro de 2015 e foram consultados os artigos publicados nos últimos dez anos.

A pesquisa foi realizada em momentos diferentes. Num primeiro momento, foram utilizados termos *MeSH (Medical Subject Headings)*, de modo a ser possível consultar todos os artigos indexados na *MEDLINE-PubMed* relacionados com os temas “*exercise*” e “*cognition disorders/prevention and control*”. Foram encontrados 112 artigos e com base no conteúdo presente nos seus títulos foram selecionados 100 para posterior leitura dos seus resumos. Em seguida, utilizando ainda a mesma base de dados, e de forma a não excluir artigos relevantes que pudessem ainda não estar indexados sob os termos mencionados anteriormente, foram introduzidas as palavras “*exercise*”, “*cognitive impairment*” e “*prevention*”. Foram encontrados 207 itens dos quais, novamente com base no conteúdo presente nos títulos dos artigos, foram selecionados 110. Dos 210 artigos encontrados foram excluídos 28: 10 por não se encontrarem escritos em língua inglesa ou portuguesa e 18 por não ter sido possível encontrar o artigo completo. No total foram então consultadas 182 referências bibliográficas que após posterior leitura dos seus resumos ou texto completo se selecionaram por relevância para inclusão nesta monografia. Esta seleção deu prioridade aos seguintes critérios: artigos indexados com termos *MeSH*, artigos associados a publicações com fator de impacto superior a 3,000 e artigos classificados como “*clinical trials*” ou “*reviews*”.

A partir dos artigos encontrados pelo método atrás descrito, foram consultados outros neles referenciados.

Foram ainda utilizados para contextualização o relatório “*World populations Prospects - the 2015 Revision*” das Nações Unidas(1), a publicação “Portugal/ Idade maior em números - 2014/ A saúde da população portuguesa com 65 ou mais anos de idade” da Direção Geral da Saúde (DGS)(2), a *press-release* “População residente em Portugal com tendência para diminuição e envelhecimento” do Instituto Nacional de Estatística(3) e os artigos: “*The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review*” (8); “Epidemiologia da Demência e da doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação”(9) publicado na revista “*Acta Médica Portuguesa*”; “*Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis and Treatment*”(10).

Adicionalmente, para o desenvolvimento do presente trabalho, houve também necessidade de consultar outras referências, para além das 182 encontradas, para melhor explicitação dos assuntos abordados. Para isso foi ainda consultado: o DSM-5(6), a publicação “*Atividade física e o desporto: um meio a melhorar*” da DGS(15) e os artigos intitulados:

“Exercise and physical activity for older adults”(16); “Atividade Física e Saúde Pública: Recomendações para a prescrição de Exercício”(17); “Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: a Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials” (18), “Effects of a Physical Training Programme on Cognitive Function and Walking Efficiency in Elderly Persons with Dementia” (19), “The Six Item Cognitive Impairment Test (6-CIT) as a screening test for dementia: comparison with Mini-Mental State Examination (MMSE)”(20) e “Six-item cognitive impairment test (6CIT): pragmatic diagnostic accuracy study for dementia and MCI”(21).

Desenvolvimento

I - Relação entre a intensidade/tipo de exercício físico e os seus efeitos ao nível da preservação das capacidades cognitivas

Como já foi referido, a população portuguesa está cada vez mais sedentária, isto é, tendo um estilo de vida que não exige grande atividade física. A atividade física é todo o tipo de atividades que envolvam aumento do gasto de energia por movimento do corpo através da contração dos músculos esqueléticos (16), como por exemplo, realizar tarefas domésticas, ir a pé para o trabalho, etc.(22) Já o exercício físico corresponde especificamente à atividade física organizada, programada e repetitiva, com o objetivo de manter ou melhorar uma ou várias características físicas.(16) Este último exige atividades de intensidade moderada a vigorosa, com gasto energético maior, como correr, nadar, andar de bicicleta, entres outros.(22)

Vários estudos correlacionam a prática de exercício físico com o declínio cognitivo, revelando uma influência positiva do exercício físico na conservação ou atraso da perda das capacidades cognitivas.

Nesta secção analisaremos alguns estudos publicados nesta área, dando ênfase aos vários tipos ou intensidades de exercício físico estudados. Entenda-se como tipos de exercício os seguintes: aeróbio, de flexibilidade e de resistência. O exercício aeróbio tem as seguintes características: é praticado utilizando os grandes músculos, de forma rítmica e durante longos períodos de tempo. Este tipo de exercício pode ser praticado quando caminhamos, corremos, nadamos ou remamos.(17) O exercício de flexibilidade aumenta ou preserva a amplitude dos movimentos em torno de uma articulação.(17) Finalmente, o exercício de resistência tem como finalidade fortalecer o aparelho músculo-esquelético, através dos movimentos contra uma força ou carga externa. Neste caso podem ser utilizadas máquinas de musculação, o peso do próprio corpo ou ainda outros objetos.(17)

Embora estejamos conscientes da distinção destes dois conceitos, os estudos encontrados muitas vezes não a fazem falando apenas em atividade física ou em exercício físico. Por essa razão, neste trabalho daremos mais importância a estudos com exercício físico, ainda que compreendamos que estaremos a assumir que os autores dos estudos utilizam estes termos de acordo com as definições acima explicitadas.

A investigação nesta área teve início há alguns anos, tendo começado por estudos observacionais. Recentemente, houve necessidade de estudar mais objetivamente esta matéria, através de ensaios clínicos randomizados. Ainda que estes últimos tenham mais validade científica, para já não há estudos desenhados de forma a controlar todos os fatores que podem influenciar, além do exercício físico, a preservação das capacidades cognitivas em humanos.

Para além disso, também não poderemos comparar estudos entre si porque em muitos deles a população estudada é distinta, os métodos de avaliação cognitiva e as modalidades

desportivas são diferentes e, muitas vezes, a duração dos estudos também não coincide. Ainda assim, achamos que individualmente estes estudos parecem de extrema importância para a matéria que pretendemos aqui abordar, sendo que muitos destes estudos parecem inspirar outro tipo de investigação que, futuramente, nos poderá elucidar quanto à melhor forma de prevenir, se possível, através do exercício físico, o declínio cognitivo e a progressão da demência.

Intensidade

K. Yaffe *et al.*, em 2009, a partir de um estudo coorte, propuseram-se a determinar a proporção de idosos que mantinham a sua função cognitiva por um certo período de tempo analisando, também, os fatores psicossociais, biológicos e relacionados com a saúde que pareciam prever essa manutenção da função cognitiva.(23) A população estudada foi selecionada criteriosamente a partir dos participantes do *Health ABC study*: indivíduos provenientes de duas cidades norte-americanas com idades compreendidas entre os 70 e os 79 anos na altura do recrutamento (1997). Após 7 anos, isto é, em 2004, verificou-se que, na população observada (2509 indivíduos), 30% mantiveram a sua função cognitiva enquanto 53% manifestaram uma diminuição *minor* e 16% uma diminuição *major* das suas capacidades cognitivas. Da sua análise observacional, os investigadores concluíram que existem vários fatores potencialmente modificáveis preditivos de envelhecimento associado a uma função cognitiva ótima, nomeadamente: o exercício físico, a cessação tabágica e o voluntariado. Especificamente em relação ao exercício, os autores observaram que os participantes que mantinham as suas capacidades cognitivas provavelmente praticavam mais exercício físico de intensidade moderada a intensa quando comparados aos participantes em que se observou uma diminuição *minor* das funções cognitivas. Para além disso, ainda concluíram que os fatores preditores de uma diminuição *major* das capacidades cognitivas diferiam dos fatores preditores de manutenção das mesmas capacidades, afirmando, como exemplo, que os fatores comportamentais como trabalho/voluntariado, prática de exercício físico moderado a intenso e não fumar pareciam prever mais a manutenção do que o declínio cognitivo.(23) Este achado pode indicar que as estratégias preventivas relacionadas com a cognição poderão ser diferentes das estratégias de tratamento das patologias com compromisso dessa mesma função, sendo que, segundo os autores anteriores, o exercício, bem como os outros fatores mencionados, parecem ser mais efetivos na preservação das capacidades cognitivas quando ainda não há défice instalado do que quando já há.

Em 2010, Etgen T. e Poppert H. publicaram os resultados de um estudo coorte prospetivo, usando os dados do estudo *INVADE (Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in Community of Ebersberg)*. (24) O objetivo era averiguar a relação entre a atividade física e a função cognitiva, dando ênfase ao declínio cognitivo precoce. Os participantes foram divididos em 3 grupos consoante o seu nível de atividade física: os que não a realizavam regularmente, os que a realizavam de forma moderada (< 3 vezes por semana) e os que a realizavam de forma intensa (≥ 3 vezes por semana).

Ainda que os autores se refiram a atividade física e não a exercício físico consideramos importante este artigo nesta secção porque a atividade física foi determinada questionando os participantes sobre o número de dias, por semana, que realizavam atividade física vigorosa, isto é, caminhar, escalar, andar de bicicleta, nadar, jardinar ou outro tipo de exercício. Sendo o nível de atividade considerado vigoroso e havendo um propósito ou pelo menos um momento específico para a realizar, sendo este programado e repetitivo, podemos assumir que este padrão tem, na definição acima explicitada, muitas semelhanças com os critérios de exercício físico.

Para avaliação cognitiva, foi utilizado o 6-CIT (24), também conhecido como “*Short Blessed Test*”, uma versão simplificada da escala “*The Blessed Information Memory Concentration Scale*” uma vez que os autores defendem que este método de avaliação da cognição, para além de ser simples e correlacionar-se bem com o MMSE(20), é melhor que este último na identificação dos indivíduos com demência ligeira(21). Nos resultados obtidos, os autores observaram que, no início do estudo, 10,7% dos participantes tinham défice cognitivo e que as taxas de prevalência de défice cognitivo por grupo eram: inativos = 21,4%, atividade moderada = 10,5% e atividade física intensa = 7,3%. Isto é, os grupos com menor nível de atividade física demonstraram taxas de prevalência de défice cognitivo superiores.

Por considerarem que existem certos fatores que podem condicionar a relação entre a atividade física e as capacidades cognitivas, os autores analisaram ainda os resultados obtidos através de um modelo ajustado para as variantes idade, sexo, IMC, depressão, consumo de álcool, diabetes, história prévia de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio, dislipidemia, hipertensão arterial, doença renal crónica e o hábito de fumar. No início do estudo, constatou-se que havia menor risco de défice cognitivo entre os participantes com hábitos de atividade física moderada e intensa do que nos inativos, quer para o modelo ajustado quer para o modelo não ajustado. Na análise subsequente dos dados observados, após cerca de 2 anos, as taxas de incidência de défice cognitivo *de novo* foram 13,9%, 6,7% e 5,1% para os grupos que reportaram, no início do estudo, não realizar atividade física ou realizá-la de forma moderada e intensa, respetivamente. Esta análise permite concluir então que, para o modelo ajustado, as taxas de incidência de défice cognitivo foram superiores nos grupos que reportaram menor nível de atividade física.

Este estudo, em que a amostra populacional era composta por 3 903 idosos, demonstrou que os indivíduos que não praticavam atividade física regular tinham risco significativo de manifestar défice cognitivo após 2 anos. Para além disto, outra conclusão importante foi que não se encontrou relação clara entre a intensidade da atividade física e os efeitos na incidência de défice cognitivo uma vez que nenhum benefício foi observado entre o grupo que praticava atividade física moderada e o grupo que praticava atividade física intensa.

Os dois estudos descritos são, portanto, um exemplo de estudos observacionais realizados. Este último estudo relatado teve grande importância pelo seu desenho e pelo tamanho da amostra populacional analisada. Contudo, teve alguns pontos em que pode ter

ocorrido enviesamento, nomeadamente: só participaram no estudo pessoas que tivessem um seguro de saúde numa determinada companhia de seguros alemã e, para além disso, a participação era voluntária. Outro ponto a considerar é o facto de os participantes reportarem os seus padrões de prática atividade física através de um questionário e não eram analisadas medidas mais objetivas do nível ou intensidade de atividade física praticada como, por exemplo, a utilização de sensores de mobilidade ou o método de *doubly-labeled water (DLW)*. Por último, outro fator que não foi levado em conta, foi o facto de haver uma possível reversibilidade causal uma vez que se sabe que a diminuição da prática de atividade física relacionada com a demência pode ocorrer anos antes que as pessoas atinjam o limiar estabelecido para definir diagnóstico de demência.(24)

Quanto aos métodos de avaliar o nível ou intensidade de atividade física, vários estudos utilizam métodos mais objetivos do que o simples relato ou resposta a um questionário pelos participantes. Alguns usam métodos de quantificação da energia despendida, como sejam a quantificação através do método *DLW*(22), mencionado anteriormente, ou a monitorização da frequência cardíaca através do consumo máximo de oxigénio (VO_2 Max)(25). O método *DLW* (26) avalia a energia total despendida por determinação isotópica e é o método “*gold standard*” para a avaliação deste parâmetro em pessoas independentes.

Miller *et al.* (25), em 2012, parecem ter resumido a evidência científica, até àquela data, referente ao tipo e intensidade de atividade física e a sua relação com a cognição. No âmbito da intensidade, os autores assumem que há vários estudos que sugerem que o exercício moderado está mais fortemente correlacionado com a preservação da função cognitiva. Contudo, a falta de acordo quanto aos métodos de quantificar a intensidade leva a que ainda não haja *guidelines* ou um protocolo específico de exercício que inclua a duração/intensidade ótima e mínima para se alcançar benefícios na cognição.

Um estudo randomizado publicado em 2015 estudou o efeito, ao nível cognitivo, de um programa de atividade física durante 24 meses *versus* um programa de educação para a saúde em adultos idosos e sedentários (27). A recruta de participantes foi voluntária tendo sido utilizado o correio e meios de comunicação social para divulgação do ensaio. Os critérios de seleção compreendiam: idade entre os 70 e os 89 anos, sedentários, com risco para desenvolver incapacidade motora, mas que conseguissem caminhar pelo menos 400 metros, sem assistência, em 15 minutos, no início do estudo. Ainda que os autores denominem a intervenção de atividade física e não exercício físico, a sua intervenção incluía caminhar, exercícios de força e treino de flexibilidade e equilíbrio. O intuito do grupo intervencionado era que as sessões fossem progredindo até que se atingisse o objetivo de caminhar 30 minutos, com intensidade moderada, seguidos de 10 minutos de treino de força dos membros inferiores e 10 minutos de treino de equilíbrio e flexibilidade por sessão. Estas sessões eram realizadas tanto no centro quanto no domicílio e repetiam-se cerca de 5 a 6 vezes por semana. O grupo de controlo recebeu educação para a saúde, sem grande probabilidade desta aumentar a atividade física destes participantes. No final da investigação, concluiu-se que a

intervenção não resultou em melhor cognição do grupo intervencionado em relação ao grupo de controlo, sendo estes resultados sobreponíveis aos resultados de outras investigações. Uma das razões apontadas para a falha na comprovação da relação positiva entre o exercício físico e a cognição deste estudo é o facto de a atividade física implementada no grupo intervencionado não ter sido suficiente para produzir efeitos significativos. Esta análise é de facto pertinente para enfatizar a importância de se estabelecer concretamente o nível/intensidade de exercício implicada no benefício desta atividade para a cognição.

Assim, um estudo que compare um grupo sem qualquer atividade física com outros grupos que praticassem diferentes intensidades de atividade física será de extrema relevância para se definir a quantidade de exercício físico eficaz para a obtenção de efeitos positivos nas capacidades cognitivas. Contudo, não nos podemos esquecer que tal quantificação deverá ser o mais objetiva possível, não se podendo basear somente em relatos do próprio paciente.

Além disto, no último estudo mencionado, mais de 2/3 dos participantes tinham frequentado o ensino superior. Isto pode ter condicionado os resultados obtidos uma vez que estes indivíduos podem ter uma alta reserva cognitiva contribuindo para a manutenção das capacidades cognitivas da população estudada. (27)

Uma revisão abrangente (28), publicada em 2015, que se propôs avaliar a efetividade da atividade física aeróbia na função cognitiva em idosos sem défice cognitivo, também concluiu que não houve evidência de benefício de um programa de exercício aeróbio em nenhum domínio cognitivo, em todas as seguintes situações:

- ensaios clínicos analisados em que haveria um grupo que praticava exercício físico aeróbio *versus* um grupo de controlo ativo;
- ensaios clínicos analisados em que se comparava um grupo com prática de exercício físico aeróbio *versus* um grupo sem intervenção;
- ensaios clínicos analisados em que se comparava o exercício aeróbio com exercício de flexibilidade e equilíbrio.

Estes autores reconhecem que não foi possível comparar intervenções aeróbias com exercícios de força, pois só lhes foi possível encontrar um artigo neste âmbito.

Outras revisões, por eles mencionadas, concluem que o exercício físico pode ser benéfico em algumas capacidades cognitivas específicas e em indivíduos com características particulares como parece ser o caso da revisão de 2010, publicada por Smith(18). Esta última concluiu que o exercício físico promove melhoria modesta na função cognitiva em idosos saudáveis, nomeadamente ao nível da função executiva, na velocidade de processamento, na atenção e na memória. Ainda assim, nenhuma diferença significativa foi encontrada quando se compararam diferentes níveis de intensidade de exercício físico praticado.

Tipo

Em relação aos tipos de exercício os estudos encontrados são mais escassos.

A revisão de 2010, publicada por Smith(18), concluiu que a combinação de exercício aeróbio com exercício de força parece ter melhores resultados na memória de trabalho,

velocidade de processamento e na atenção do que o exercício aeróbio isoladamente. Para além disto, os artigos analisados demonstram evidência preliminar de que os pacientes com défice cognitivo beneficiam mais do exercício físico ao nível da memória do que os indivíduos que não são cognitivamente débeis. (18)

Segundo outro trabalho, parece haver um consenso entre estudos intervencionais de que o exercício aeróbio está associado a melhor *performance* cognitiva, quando comparado isoladamente com exercício de resistência ou flexibilidade. (25)

Em 2012, um grupo de investigadores chineses comparou a influência do *Tai Chi* com exercícios de alongamentos e de tonificação na função cognitiva de indivíduos idosos em risco de desenvolver declínio cognitivo. (29) Estes autores identificam o *Tai Chi* como um tipo de exercício que parece estimular não só a componente física mas também a cognitiva, pois exige coordenação motora, treino de equilíbrio e atenção. Apesar da duração do estudo ter sido de apenas 1 ano e de apenas 54% (92 participantes) dos elementos do grupo intervencionado terem concluído o estudo, os resultados sugerem que os elementos do grupo que realizava as sessões de *Tai Chi* (pelo menos 30 minutos por dia e não menos do que 3 dias por semana), apresentava menor risco de progressão para demência. Contudo, ambos os grupos apresentaram, no final da investigação, melhores resultados nos testes de cognição. Os autores propõem por isso que o *Tai Chi* pode ser benéfico na memória se for praticado por longo período de tempo, já que, na avaliação aos 5 meses, os participantes não mostravam diferenças a este nível entre os 2 grupos analisados, mas na avaliação final o grupo intervencionado apresentou melhores resultados que o de controlo.

Por último, uma meta-análise mais recente (30), publicada em 2014, estudou o impacto do exercício aeróbio, de treino de força/flexibilidade e do *Tai Chi* na função cognitiva de idosos sem défice cognitivo. Na análise realizada, os autores compararam os tipos de exercício acima mencionados. Os seus principais resultados foram os seguintes:

- O treino de resistência melhora significativamente o desempenho cognitivo quando comparado com um grupo de controlo que realizou apenas exercícios de flexibilidade.
- O *Tai Chi*, quando comparado com um controlo, que não realizou qualquer tipo de atividade física, mostrou-se mais eficaz na melhoria das *performances* ao nível da atenção e na velocidade de processamento.

Os resultados desta revisão associada a dados de outros estudos semelhantes anteriores, permitiram aos autores concluir que as intervenções que combinam exercício do tipo aeróbio com treino de resistência, como o *Tai Chi*, podem ser mais proveitosos para promover a função cognitiva nos idosos, com particular efeito na função executiva.

II - Influência do momento de início da prática de exercício físico na prevenção do défice cognitivo.

Ao nível do exercício físico é conhecido que em qualquer altura da vida, à exceção de condições específicas que o contradigam, todos os indivíduos devem praticar algum tipo de exercício de forma adequada para as suas necessidades, sendo este essencial para manter um estilo de vida saudável e o bem-estar de cada um.

A prática regular de exercício físico é um método muito eficaz de prevenção de vários tipos de doenças e para, além disso, traz benefícios ao nível social e mental parecendo que estes efeitos abrangem toda a população e são notórios em qualquer idade.

Por isso, é recomendado pela DGS(15) que as pessoas pratiquem pelo menos 30 minutos de atividade física de forma cumulativa e de intensidade moderada, diariamente, para haver ganho em saúde. Para efeitos benéficos adicionais, a atividade física de intensidade moderada deve ser praticada durante um período de tempo maior ou de forma mais intensa durante o mesmo período de tempo. Exemplo disso são as crianças e os adolescentes. Este grupo, devido às suas características particulares, precisa de mais dispêndio de energia para alcançar os mesmos objetivos que os adultos saudáveis e, portanto, devem praticar 20 minutos adicionais de atividade física vigorosa, cerca de 3 dias por semana. Já para se obterem resultados positivos ao nível do controlo do peso corporal, a atividade deve ser praticada pelo menos 60 minutos de forma diária e com uma intensidade moderada a intensa.

As indicações acima aplicam-se a toda a população e são as recomendações para que se mantenha um estilo de vida saudável havendo grande proveito ao nível da saúde quando estas são conjugadas com uma alimentação equilibrada.

Mas, qualquer intervenção em saúde tem um momento ótimo para ser realizada. Esse momento é a altura em que o indivíduo mais beneficiará dela. Ainda que a atividade física seja benéfica em qualquer altura da vida, um dos objetivos deste trabalho é averiguar o que se sabe atualmente sobre a relação entre a prática de exercício físico e as capacidades cognitivas.

Neste capítulo abordaremos, de forma breve, a seguinte problemática: quando é que a intervenção, ao nível da prática de exercício físico, pode trazer maiores benefícios cognitivos? Para isso, e pela informação recolhida, existem três grupos distintos em que se avaliou a eficácia deste tipo de intervenção. Nenhum dos ensaios clínicos encontrados comparou, simultaneamente, os grupos abaixo descritos, sendo as análises realizadas referentes a diversas faixas etárias dentro do mesmo grupo.

Desta forma, descreveremos os efeitos demonstrados em cada grupo individualmente, não havendo possibilidade de estabelecer uma comparação entre os efeitos denotados entre eles.

Os três grupos definidos serão: pessoas saudáveis; indivíduos com queixas cognitivas não completando os critérios para diagnóstico de demência e doentes com diagnóstico de

demência estabelecido. Maioritariamente, estes estudos abordam populações com idades superiores a 50 anos pois sabe-se que, com o avançar da idade, as pessoas vão perdendo, naturalmente algumas das suas capacidades cognitivas, sendo portanto esperado que os maiores benefícios de uma intervenção deste género advenham de populações mais velhas, uma vez que são estas as que estão sujeitas a maior risco.

Início da prática em pessoas saudáveis

Grande parte dos artigos publicados neste âmbito integram-se neste grupo. Como vimos no capítulo anterior, muitos dos estudos realizados têm por base uma população saudável mas envelhecida e por isso sob maior risco para problemas cognitivos.

Miller *et al.* na sua revisão(25) mencionam vários estudos de forma a analisar qual a idade em que a associação entre a prática de exercício e a cognição é mais evidente em indivíduos saudáveis. Embora admitam que os estudos não são concordantes entre si, estes autores declaram que há pelo menos um trabalho que relata benefício cognitivo com tendência crescente até aos 70 anos. A partir dessa idade, ainda se registam efeitos positivos, mas de menor dimensão. Ainda assim, e perante outros estudos que não demonstraram qualquer efeito benéfico da prática de exercício regular ou em que os resultados não são comparáveis aos mencionados anteriormente, os autores admitem ser necessária mais investigação neste âmbito de forma a estabelecer claramente esta relação.

Uma outra revisão(31) também encontrou evidências de que o exercício físico é neuroprotetor em pessoas idosas saudáveis, tendo sido constatada uma diminuição do risco de défice cognitivo e de demência, ao fim de 5 anos, num estudo prospetivo com uma amostra populacional de dimensão significativa sem patologia cognitiva associada.

Há mesmo investigações que afirmam que adultos de meia-idade que praticam atividade física ou desporto regularmente têm um risco significativamente menor de manifestarem demência ou défice cognitivo anos mais tarde.(12) Estes resultados são, contudo, provenientes de estudos observacionais que não permitem excluir que este efeito não se deva a uma causalidade reversa, como já foi explicitado anteriormente.

Ainda assim, na meta-análise de grande dimensão mencionada no capítulo anterior(28), em que foram analisados cerca de 12 ensaios clínicos relacionados com o tema, não foi constatada evidência suficiente que comprove que o exercício aeróbio tem efeito positivo sobre a função cognitiva em pessoas idosas saudáveis.

Muitos são também os artigos que mencionam efeitos benéficos do exercício físico em algumas funções cognitivas específicas. Contudo, muitos deles falham em demonstrar efeito benéfico ao nível da memória em pessoas mais velhas sem patologia cognitiva. Um exemplo disso é o ensaio clínico randomizado realizado por Maki *et al.* (32) Nesta pequena investigação os autores analisam a resposta a um programa de exercício estruturado aplicado durante 3 meses e observaram quais as respostas significativas ao nível de fluência verbal, capacidade funcional (incluindo interação social) e ao nível motor. Este estudo concluiu que a

aquisição do hábito de caminhar é eficaz na prevenção do declínio cognitivo para idosos sem demência.

Toda a informação acima descrita não permite afirmar que o exercício é, sem dúvida, benéfico para a cognição de indivíduos saudáveis. Contudo, podemos ver que há necessidade de se avaliar melhor esta temática de modo a podermos, caso seja isto cientificamente evidenciado, propor uma idade ideal para que se invista mais neste tipo de atividade com fim de melhorar ou preservar as capacidades cognitivas de todas as pessoas saudáveis em risco.

Início da prática em pessoas com queixas cognitivas, sem demência

Há estudos que sugerem que a atividade física pode diminuir o défice cognitivo pré-existente.(31) Uma revisão de 2011 (12), apresenta evidências de benefício cognitivo da prática de exercício físico em doentes com défice cognitivo. Esta revisão relata também resultados de investigações que, embora demonstrem melhoria nos resultados dos testes cognitivos em grupos com DCL associado à prática de exercício físico, falham em estabelecer esta relação de forma estatisticamente significativa.

Um dos artigos encontrados que aborda este assunto é o estudo “MAX” (*The Mental Activity and eXercise trial*) (33), publicado em 2013, que tinha como principal propósito avaliar os efeitos combinados da atividade física e mental na função cognitiva em idosos com dificuldades cognitivas. Este estudo foi desenhado na forma de 2x2, isto é, um grupo sem qualquer intervenção, um grupo em que apenas se interveio fisicamente, um terceiro grupo apenas sujeito a treino mental e um grupo em que se interveio em ambas as vertentes. Os resultados obtidos sugeriam que os idosos inativos, sem demência, mas com queixas ao nível cognitivo, parecem beneficiar tanto de treino mental quanto de treino físico e o que parece ter mais influência nos resultados obtidos não era o tipo de atividade mas sim a quantidade de atividade realizada. Os autores constataram que, embora os resultados dos testes cognitivos tivessem melhorado significativamente ao fim de 12 semanas de intervenção, estes não distinguiram com significância estatística o grupo de controlo e o grupo intervencionado. Aliás, os autores concluem mesmo que não foram observadas diferenças significativas ao nível da função cognitiva entre os grupos que realizaram exercício aeróbio e o grupo de controlo (alongamentos e tonicidade). As razões apontadas para justificar esta situação foram: o estudo pode não ter sido suficientemente longo ou intenso para produzir efeitos significativos a este nível e o grupo de controlo pode ter participado em atividades aeróbias fora do âmbito da investigação.

Início da prática em pessoas com diagnóstico de demência

A literatura analisada por Hopkins *et al.* (31) demonstrou que a atividade física está associada a melhoria das capacidades cognitivas em doentes com demência.

Um estudo que avaliou esta relação neste grupo específico foi publicado em janeiro de 2014 (34) e examinou os efeitos da estimulação cognitiva e física (*Tai Chi*) na função cognitiva. As intervenções, quer ao nível do estímulo mental quer ao nível físico, tiveram a

mesma duração, ou seja, 1 hora, três vezes por semana, durante 12 semanas consecutivas e os participantes (cerca de 110) foram selecionados a partir de 9 instituições, que por sua vez, foram randomizadas para que todos os participantes de cada lar realizassem a mesma atividade ou fizessem parte do grupo de controlo. No final do estudo, os investigadores registaram que ambas as variáveis demonstraram ser relativamente benéficas a longo-prazo ao nível cognitivo global, avaliado pelo MMSE. Contudo, estes progressos não foram registados em todos os domínios cognitivos específicos avaliados. O presente estudo foi desenhado para pessoas com diagnóstico de demência ou com resultados que correspondessem a este estado na avaliação cognitiva inicial, mas que nunca tivessem sido tratadas com inibidores de acetilcolinesterase e, ainda que a maior parte dos participantes tenha cumprido este requisito, houve quem estivesse medicado com este tipo de medicamento. Isto implica que, os autores não possam afirmar que os resultados do estudo sejam inteiramente devidos às intervenções por eles realizadas ou aos efeitos desse tratamento.

Um outro estudo, também efetuado neste âmbito, publicado em 2010 na revista *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, estudou os efeitos da estimulação física - que consistia em exercício aeróbio (caminhar), treino de equilíbrio e de resistência - nas capacidades cognitivas de pacientes com demência.⁽¹⁹⁾ Este estudo, um ensaio clínico randomizado, contou com a participação de 31 pessoas que padeciam de demência, o que traduz uma amostra populacional bastante reduzida. Para além disto, os autores desconheciam a medicação habitual dos participantes ou as suas co-morbilidades o que também pode ter influenciado os resultados encontrados. O grupo intervencionado participou num programa com sessões de 1 hora de exercício, três vezes por semana, durante 15 semanas, enquanto o grupo de controlo não praticou nenhuma atividade física durante esse período. No final, a avaliação cognitiva melhorou nos pacientes pertencentes ao grupo intervencionado e diminuiu no grupo de controlo. Por isso, os autores concluíram que a atividade física programada mostrou atrasar o declínio cognitivo em pacientes com demência.

Assim, perante estas evidências, podemos concluir que este ainda é um assunto em estudo e que embora haja investigações sugestivas de que o exercício físico pode ser benéfico para a cognição em qualquer idade, quer em pessoas saudáveis quer em pessoas cognitivamente débeis, a maioria dos estudos foram realizados com sujeitos sem patologia. Uma vez que o exercício físico traz benefícios além dos seus efeitos ao nível cognitivo, podemos assumir que, quanto mais cedo se iniciar um programa de exercício adequado às características de cada indivíduo, maiores serão os ganhos em saúde individual e global.

III - Mecanismos biológicos envolvidos na influência do exercício físico na preservação das capacidades cognitivas

Na tentativa de perceber os complexos mecanismos biológicos envolvidos na preservação das capacidades cognitivas, através do exercício físico, fazemos agora uma breve revisão do que se sabe acerca deste assunto.

Os mecanismos que influenciam a preservação das capacidades cognitivas através do exercício ainda não estão plenamente demonstrados, embora a evidência científica atual demonstre que o declínio cognitivo associado a várias patologias degenerativas pode ser prevenido, travado ou até revertido.(13)

A principal fonte de informação nesta área são estudos com animais, pois só com estes modelos se consegue controlar fatores genéticos e ambientais e a quantidade de atividade física aplicada, independentemente de outras variáveis que também possam influenciar os resultados, como por exemplo, os estímulos cognitivos externos e os estímulos sensoriais.(13) Em humanos, os métodos de estudo são ainda escassos e podem ser aplicados em seres humanos em vida ou após a sua morte. Os métodos baseiam-se fundamentalmente na análise de marcadores imunológicos em tecidos cerebrais *posmortem* ou em biópsias de tecido no qual se isolam células progenitoras de neurónios humanos.(11) Os poucos dados apurados em indivíduos vivos parecem basear-se essencialmente em investigação imagiológica (31), o que não permite, para já, esclarecer definitivamente os mecanismos envolvidos. Ainda assim, os resultados mostram aumento do volume de certas áreas cerebrais em indivíduos fisicamente mais ativos.(11) Por isso, pensa-se que estas áreas possam estar envolvidas nestes processos biológicos - como é o caso do hipocampo.(31)

A atividade física isolada parece trazer benefícios ao nível da cognição, inicialmente, por mudanças periféricas como aumento do fluxo sanguíneo, modulação endócrina e fatores metabólicos, que, podem posteriormente interferir na estrutura e função cerebrais.(13) Os processos biológicos que mais provavelmente estão inerentes à preservação da cognição através da atividade física são: neurogénese do hipocampo, angiogénese, aumento da expressão de fatores neurotróficos e neuroplasticidade.(4, 31)

Neurogénese do hipocampo

O processo de neurogénese é o mecanismo através do qual, diariamente, há formação de novos neurónios. Este processo parece ocorrer não só no cérebro em desenvolvimento mas, também, no cérebro adulto.(35) O exercício não afeta o cérebro uniformemente, havendo seletividade demonstrada pelo hipocampo anterior.(36)

De entre todas as regiões cerebrais, o exercício tem grande efeito no giro denteado, sendo esta a única sub-região do hipocampo adulto em que parece existir neurogénese.(37) O hipocampo está envolvido na consolidação da memória declarativa e nos processos de aprendizagem.(11) Esta estrutura é altamente responsiva aos efeitos do exercício físico e do

treino mental.(35) Durante o envelhecimento natural, há uma diminuição do volume do hipocampo - que não é inevitável e que pode ser prevenida com atividade física moderada a intensa(36), - e há diminuição do processo de neurogênese hipocampal.(13) A atividade física aumenta a proliferação de células neste local e a sobrevivência dos novos neurónios, melhorando assim as funções cognitivas, nomeadamente, a aprendizagem e a memória.(31)

Há autores que defendem que, após a neurogênese estimulada pelo exercício físico, aproximadamente metade dessas novas células sofrem apoptose, mesmo antes de se tornarem completamente funcionais, a não ser que se associe à atividade física uma componente de treino mental.(35)

O que se sabe acerca da neurogênese hipocampal é, maioritariamente, o resultado de investigação realizada essencialmente em animais de laboratório uma vez que ainda não é possível, atualmente, avaliar com precisão o número de células recém-formadas no cérebro humano vivo.(35) Pode, no entanto, correlacionar-se a neurogênese com o volume sanguíneo cerebral, sendo este um método de avaliação indireta, em humanos vivos, dos efeitos do exercício no processo de formação de novas células nervosas.(37) Embora a experiência tenha tido sucesso em animais, o mesmo não foi alcançado em humanos não tendo sido possível demonstrar uma relação precisa, através deste método, entre o exercício físico e a neurogênese.(35)

Outros dados apurados, que demonstram evidência de neurogênese no cérebro humano adulto, foram obtidos através da demonstração, *postmortem*, em secções cerebrais.(11) Os novos neurónios parecem contribuir para o funcionamento do hipocampo e há evidência que estejam envolvidos nos processos associados à aprendizagem espacial e que possuam propriedades particularmente importantes que os tornam muito suscetíveis à plasticidade sináptica.(11)

Ainda assim, o processo neurogênese parece estar dependente da idade do indivíduo e a produção de novas células nervosas demonstra uma tendência para diminuir progressivamente ao longo da vida.(11)

Angiogénese

A evidência científica aponta que a atividade física e, por conseguinte, o exercício físico aumentem os níveis dos elementos percursores da angiogénese e isso leva à formação de novos vasos sanguíneos. (31) Os fatores mais associados a esta função são o fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*) e as angiopoeitinas 1 e 2 que se mostram aumentados com a atividade física, não só ao nível periférico (38) mas também ao nível cerebral, ainda que se saiba que a proliferação de células endoteliais seja mínima no cérebro humano. (39)

Fatores Neurotróficos e Neuroplasticidade

A neuroplasticidade corresponde à capacidade que o cérebro humano tem para mudar, ao nível físico e funcional, adaptando-se às várias fases da vida.(40)

Alguns fatores neurotróficos envolvidos neste processo são, comprovadamente, aumentados pelo exercício.(31) O exercício físico parece ter efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes e inibir o sistema renina-angiotensina cerebral, aumentando os níveis de “*brain-derived neurotrophic factor*” (BDNF) no hipocampo, o que exerce um efeito protetor contra o declínio cognitivo.(41) Este aumento de BDNF relacionado com o exercício já foi comprovado em humanos e parece estar associado a maior volume hipocampal e melhoria na memória.(36) Este fator parece ser um modelador da neurogênese e contribui para a expansão dendrítica (36). Para além disso, outros fatores, como o “*insulin-like growth factor 1*” (IGF-1) e *Sinapsina 1* também parecem estar aumentados.(31) Os três fatores mencionados alegadamente estão envolvidos na plasticidade sináptica, na diferenciação neuronal e na sobrevivência das células nervosas, o que beneficia a aprendizagem e a memória.(31, 42)

Há pelo menos um estudo que refere que existe predominância do fator neurotrófico envolvido consoante o tipo de exercício, sendo que o aeróbio está mais associado ao aumento de BDNF, enquanto o exercício de resistência está mais associado a aumento dos níveis de IGF-1.(43)

Em 2011, Sakurai *et al.* estudaram o envolvimento de um outro agente, o “*leucine zipper transcription factor-like protein 1*” (LZTFL1), na atenuação do declínio cognitivo pelo exercício físico.(44) Os estudos realizados por esses investigadores indicaram que LZTFL1 promove o crescimento neuronal e que este fator pode ser regulado de forma positiva pelo treino físico. Embora acrescentem que haja necessidade de mais estudos, os autores afirmam que é possível que esta relação possa, parcialmente, compensar o declínio funcional do hipocampo associado à idade.(44)

Em síntese, ainda há muito para descobrir e analisar para decifrar os mecanismos biológicos envolvidos na influência da atividade física na função cognitiva de seres humanos adultos. Os dados provenientes de estudos com animais são muito importantes neste âmbito porque estes têm sido a maior fonte de informação recolhida até hoje sobre estes processos. Ainda assim, as informações resumidas acima são um bom ponto de partida para estudos futuros que possam elucidar melhor as vias através das quais o exercício exerce efeitos positivos nas funções cognitivas.

Conclusões Finais

Este trabalho permite concluir que a prática de exercício físico está correlacionada com o desenvolvimento de déficit cognitivo e de demência e com a preservação das capacidades cognitivas.

Várias são as áreas de investigação que ao longo dos anos têm abordado este tema de maneiras distintas. Inicialmente a investigação era baseada em estudos observacionais longitudinais prospetivos e retrospectivos bem como em estudos transversais. Neste tipo de investigações foi possível constatar que os indivíduos fisicamente ativos apresentavam maior conservação das capacidades cognitivas e tinham menos tendência para desenvolver déficit cognitivo e demência. Contudo, estes estudos, pelo seu desenho, não permitiam avaliar a causalidade entre as variáveis. Assim, foi necessário desenvolver ensaios clínicos para esse fim.

Os ensaios clínicos encontrados, pela sua natureza, permitem estudar com maior validade científica estas matérias, mas falham ao controlar todos os fatores de confundibilidade que podem estar associados. Ao tratar-se de intervenção ao nível comportamental vai ser sempre difícil controlar, em humanos, todos os pontos que influenciam este componente, sejam eles fatores genéticos, educacionais ou quaisquer outros, e vai ser sempre desafiante implementar estas mudanças, de forma permanente, no dia-a-dia de cada um.

Para além disto, foi possível constatar que não há, para já, uma uniformização dos métodos utilizados. Para avaliar as capacidades cognitivas são utilizados múltiplos testes, que embora estejam todos cientificamente comprovados para avaliar certos aspetos da cognição, podem não ser equivalentes entre si, podendo resultar em diferentes interpretações dos dados.

Quanto às formas de avaliar a quantidade de exercício físico envolvida, muitos investigadores utilizam apenas relatos dos participantes enquanto outros buscam usar métodos objetivos como é o caso dos que usam o método *DLW* ou o *VO₂ Max*.

Para além disso os estudos consultados também variam muito em relação à dimensão da população estudada e às suas características e à duração das intervenções realizadas.

Mesmo perante isto, a análise efetuada permite concluir que existe uma influência positiva aparente entre a prática de exercício físico e a manutenção das capacidades cognitivas

Quanto à intensidade da atividade física envolvida, embora haja vários estudos que apontem para que a realização de exercício de intensidade moderada a intensa obtenha mais benefícios ao nível da cognição do que a ausência de prática de exercício regular, não há ainda dados que permitam concluir qual a duração/intensidade ótima e mínima para os alcançar.

Quanto ao tipo de exercício, os dados encontrados são maioritariamente referentes a protocolos com exercício aeróbio, obtendo-se resultados promissores nesta área. Muitos são

os estudos que incluem este tipo de atividade física e a associação a melhores performances cognitivas. Ainda assim, parece haver alguns dados que suportam que os exercícios de resistência também trazem benefícios cognitivos quando comparados com um grupo de controlo fisicamente inativo. O *Tai Chi* é apontado por muitos autores como uma estratégia cognitivamente benéfica por associar à componente física, uma componente de estimulação mental.

Quanto à altura da vida em que se alcançam maiores efeitos a informação recolhida parece apontar para maiores benefícios quando se adquirem precocemente hábitos de atividade física regular. Em alguns artigos incluídos nesta monografia, foi evidente que o exercício parece proporcionar uma influência positiva tanto em pessoas saudáveis, como em pessoas com queixas cognitivas, com ou sem demência.

Por último, os mecanismos envolvidos nesta influência parecem basear-se em três processos: neurogénesse do hipocampo, angiogénese e na expressão aumentada de fatores neurotróficos como o BDNF e o IGF-1.

Posto isto, são necessários mais estudos, nestas áreas pois existem ainda muitas incongruências e pontos a melhorar em todos os estudos encontrados.

De modo geral, é inegável o benefício global de manter um modo de vida saudável e ativo ao longo de toda a vida, quer para prevenção de doenças que afetam as capacidades cognitivas quanto para outras como são o exemplo das doenças cardiovasculares.

Perspetivas futuras

Atualmente, ainda não se conhecem tratamentos curativos para o défice cognitivo ou para a demência. Estas são patologias com grande impacto na vida diária dos doentes e dos seus cuidadores e, portanto, a sua prevenção ou o atraso da sua progressão parece ser essencial.

A maioria dos participantes de um estudo de 2011 percecionavam a demência como uma condição grave e as suas maiores preocupações relacionadas com esta doença incluíam a perda da independência individual e o facto de se tornarem um peso para os amigos e para a família.(45) Os investigadores constataram também que muitos participantes estavam hesitantes para recomendar quantidades específicas de atividade física necessária à promoção de saúde cognitiva e mesmo os que recomendavam uma quantidade de atividade física pareciam não ter o conhecimento adequado da intensidade de atividade física necessária para alcançar benefícios ao nível cognitivo nem ao nível da saúde em geral.

Assim, vemos que existe uma necessidade pública de *guidelines* que possam orientar a prevenção do declínio cognitivo uma vez que a população parece já estar alerta para os efeitos deletérios deste tipo de patologias.

Além disso, uma estratégia como a implementação de hábitos de exercício físico diário e adequado às necessidades de cada um pode alcançar efeitos benéficos não só ao nível da cognição mas também ao nível da saúde geral e do bem-estar individual.

Como se trata de uma intervenção bastante atraente a nível custo-benefício espera-se que a investigação nesta área seja realmente incentivada para que se possa obter cada vez mais resultados que suportem estes métodos de medicina preventiva.

O estudo *FINGER*, publicado em 2015, é um exemplo de um estudo recente, de abordagem em múltiplos domínios simultaneamente, onde se inclui uma abordagem ao nível do exercício físico.(46) Neste estudo, os autores analisaram, por um período de dois anos, a influência de intervir ao nível da dieta, exercício físico, treino cognitivo e controlo/monitorização do risco vascular na prevenção do défice cognitivo em doentes idosos em risco. O programa de exercício incluía treino progressivo de força muscular durante 1 a 3 vezes por semana e exercício aeróbio 2 a 5 vezes por semana. No final do estudo, registou-se, para além de outros parâmetros analisados, os efeitos ao nível do risco de declínio cognitivo. A performance cognitiva foi significativamente melhor no grupo intervencionado do que no grupo controlo, sendo a melhoria registada especificamente para as funções executivas e na velocidade de processamento. O risco de declínio cognitivo registado foi significativamente maior no grupo de controlo.

Ainda que o estudo referido não se foque apenas nos efeitos do exercício físico, este tipo de investigação é importante porque revela mais uma estratégia para prevenir ou atrasar os sintomas relacionados com o défice cognitivo e a demência.

Os autores deste estudo preveem que (46), a prevalência mundial da doença de *Alzheimer* poderá reduzir-se em cerca de 8,3%, até 2050, com reduções relativas de 10% por década na prevalência de cada fator de risco para a esta patologia, nomeadamente: educação precária, inatividade física, obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo e depressão. Por análise, podemos ver que o exercício pode influenciar estes parâmetros direta e indiretamente, isto é, contrariando só por si a inatividade física e contribuindo para o controlo de outros fatores como é o caso da obesidade, da hipertensão e da diabetes.

Os estudos neste âmbito, que utilizam uma estratégia com várias componentes simultaneamente, como é exemplo o estudo *FINGER*, englobam quase sempre uma atitude interventiva ao nível do exercício físico o que parece apoiar que este componente é realmente importante para se obter ganhos ao nível da cognição em adultos, o que mais uma vez reforça a importância de intervenções preventivas, a nível cognitivo, utilizando como arma um programa bem definido de exercício físico.

Ainda que se possam realizar mais estudos, como muitos dos artigos sugerem, será praticamente impossível desenhar um estudo perfeito onde se consiga realmente avaliar isoladamente a influência do exercício físico na cognição. Isto porque se trata de uma componente comportamental que pode ser influenciada por outros fatores biopsicossociais e éticos de difícil controlo.

Limitações do presente trabalho

A metodologia utilizada teve como finalidade analisar de forma resumida e objetiva a relação entre o exercício físico e o desenvolvimento de declínio cognitivo e demência.

Contudo, não podemos deixar de assumir que o método utilizado para seleccionar a bibliografia que compôs esta monografia pode ter excluído outros artigos também pertinentes para este estudo. O facto de ter havido limitações linguísticas e temporais, termos utilizado termos MeSh, artigos somente publicados em revistas com fator de impacto superior a três e ter sido nosso critério subjetivo escolher, de entre todos os artigos encontrados, os que mais se enquadrariam no âmbito deste trabalho pode ter condicionado as conclusões obtidas.

Bibliografia

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2015 Revision, Volume II: Demographic Profiles. http://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2015_Volume-II-Demographic-Profiles.pdf ((accessed April 26,2016).).
2. Portugal, Direção-Geral da Saúde, Direção de Serviços. Portugal, Idade Maior em números - 2014, A Saúde da População Portuguesa com 65 ou mais anos de idade. Direção-Geral da Saúde, Lisboa. 2014.
3. Instituto Nacional de Estatística, (2014). População residente em Portugal com tendência para diminuição e envelhecimento. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=218629052&DESTAQUESmodo=2 ((accessed April 26, 2016).).
4. Kaliman P, Parrizas M, Lanza JF, Camins A, Escorihuela RM, Pallas M. Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing research reviews*. 2011;10(4):475-86.
5. Rosenberg PB, Lyketsos C. Mild cognitive impairment: searching for the prodrome of Alzheimer's disease. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2008;7(2):72-8.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed. Arlington, VA. 2013.
7. Kidd PM. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2008;13(2):85-115.
8. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*. 2014;312(23):2551-61.
9. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho A. [The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs]. *Acta medica portuguesa*. 2015;28(2):182-8.
10. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(3):421-42.
11. Yau SY, Gil-Mohapel J, Christie BR, So KF. Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? *BioMed research international*. 2014;2014:403120.
12. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(9):876-84.

13. Pang TY, Hannan AJ. Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*. 2013;64:515-28.
14. Jedrzejewski MK, Ewbank DC, Wang H, Trojanowski JQ. Exercise and cognition: results from the National Long Term Care Survey. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2010;6(6):448-55.
15. Portugal, Direção-Geral da Saúde. A actividade física e o desporto: um meio para melhorar a saúde e o bem-estar. Lisboa. Direção-Geral da Saúde, 2007 Aug 7 [cited 2016 Apr 26]. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/a-actividade-fisica-e-o-desporto-um-meio-para-melhorar-a-saude-e-o-bem-estar.aspx>.
16. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(7):1510-30.
17. Mendes R, Sousa N, Barata JT. Actividade física e saúde pública. Recomendações para a Prescrição de Exercício. *Acta medica portuguesa*. 2011;24(6):1025-30.
18. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(3):239-52.
19. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, Carette P, Albinet C, Toussaint L, Paccalin M, Dugue B. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010;29(2):109-14.
20. Upadhyaya AK, Rajagopal M, Gale TM. The Six Item Cognitive Impairment Test (6-CIT) as a screening test for dementia: comparison with Mini-Mental State Examination (MMSE). *Current aging science*. 2010;3(2):138-42.
21. Abdel-Aziz K, Lerner AJ. Six-item cognitive impairment test (6CIT): pragmatic diagnostic accuracy study for dementia and MCI. *International psychogeriatrics / IPA*. 2015;27(6):991-7.
22. Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tylavsky F, Brach JS, Everhart JE, Yaffe K. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Archives of internal medicine*. 2011;171(14):1251-7.
23. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rubin SM, Ayonayon HN, Harris TB. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology*. 2009;72(23):2029-35.
24. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Forstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Archives of internal medicine*. 2010;170(2):186-93.
25. Miller DI, Taler V, Davidson PS, Messier C. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of aging*. 2012;33(3):622.e29-43.

26. Blanc S, Colligan AS, Trabulsi J, Harris T, Everhart JE, Bauer D, Schoeller DA. Influence of delayed isotopic equilibration in urine on the accuracy of the (2)H(2)(18)O method in the elderly. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2002;92(3):1036-44.
27. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, Guralnik J, Hendrie HC, Jennings J, Katula J, Lopez OL, McDermott MM, Pahor M, Reid KF, Rushing J, Verghese J, Rapp S, Williamson JD. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *Jama*. 2015;314(8):781-90.
28. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;4:Cd005381.
29. Lam LC, Chau RC, Wong BM, Fung AW, Tam CW, Leung GT, Kwok TC, Leung TY, Ng SP, Chan WM. A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (Tai Chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(6):568.e15-20.
30. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2014;16:12-31.
31. Hopkins RO, Suchyta MR, Farrer TJ, Needham D. Improving post-intensive care unit neuropsychiatric outcomes: understanding cognitive effects of physical activity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(12):1220-8.
32. Maki Y, Ura C, Yamaguchi T, Murai T, Isahai M, Kaiho A, Yamagami T, Tanaka S, Miyamae F, Sugiyama M, Awata S, Takahashi R, Yamaguchi H. Effects of intervention using a community-based walking program for prevention of mental decline: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):505-10.
33. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, Yaffe K. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA internal medicine*. 2013;173(9):797-804.
34. Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu EC, Chan AC, Lee TM, Lam JH. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2014;22(1):63-74.
35. Curlik DM, 2nd, Shors TJ. Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*. 2013;64:506-14.
36. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(7):3017-22.

37. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. 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*. 2007;104(13):5638-43.

38. Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2001;6:D75-89.

39. Ding YH, Luan XD, Li J, Rafols JA, Guthinkonda M, Diaz FG, Ding Y. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. *Current neurovascular research*. 2004;1(5):411-20.

40. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1337:1-6.

41. Kishi T, Sunagawa K. Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2012;2012:6764-7.

42. Liu-Ambrose T, Donaldson MG. Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? *British journal of sports medicine*. 2009;43(1):25-7.

43. van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M, Adam JJ, Hiddink GJ, van Loon LJ, de Groot LC. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mechanisms of ageing and development*. 2014;136-137:85-93.

44. Sakurai T, Ogasawara J, Kizaki T, Ishibashi Y, Fujiwara T, Akagawa K, Izawa T, Oh-ishi S, Haga S, Ohno H. Involvement of leucine zipper transcription factor-like protein 1 (Lztl1) in the attenuation of cognitive impairment by exercise training. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;416(1-2):125-9.

45. Price AE, Corwin SJ, Friedman DB, Laditka SB, Colabianchi N, Montgomery KM. Older adults' perceptions of physical activity and cognitive health: implications for health communication. *Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education*. 2011;38(1):15-24.

46. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Backman L, Hanninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindstrom J, Mangialasche F, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9984):2255-63.

