Artigo original Recebido em: 26/12/2017 Parecer emitido em: 20/02/2018

BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOENÇA DE ALZHEIMER E ATIVIDADE FÍSICA

Juliana Cristina Viola[1]
Thiago Augusto Rochetti Bezerra[2]
Rodrigo Romero Faria Santos[3]
Grace Guindani Vidal[2]
Carla Manuela Crispim Nascimento[4]

[1]Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.
[2]Universidade da Força Aérea, Programa de Pós graduação em Desempenho Humano Operacional.
[3]Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Programa de Pós Graduação em Ortopedia Traumatologia e Reabilitação do aparelho locomotor.
[4]Universidade Federal de São Carlos – UFSCAR.

RESUMO

A incidência da Doença de Alzheimer (DA) vem crescendo devido ao processo de transição demográfica, que resultou num aumento da longevidade e, veio acompanhado de alterações no perfil epidemiológico, em que as doenças crônico degenerativas passaram a ocupar um lugar de destaque em detrimento às condições infectocontagiosas. Há evidências que sugerem a importância da atividade física para funções cognitivas e do cérebro, porém existem poucos estudos que relacionem essas adaptações. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, e a seleção do material teve como critérios de inclusão artigos que tinham relação e relevância com o tema. Foram selecionados estudos longitudinais, randomizados; amostras constituídas por indivíduos com diagnóstico provável de DA e indivíduos cognitivamente preservados em que se utilizava a atividade física como variável, e tem como objetivo revisar os mecanismos inflamatórios precursores da doença de Alzheimer, e destacar a importância do exercício físico como estratégia de proteção e prevenção, através de análise de trabalhos já publicados e descrever as evidências encontradas da literatura. O estudo concluiu que a prática regular de exercícios físico de maneira sistematizada, parece contribuir para a proteção de mediadores inflamatórios que contribuem para o avanço da Doença de Alzheimer, e pode proporcionar melhora na preservação das funções cognitivas nos pacientes com DA, nos sintomas neuropsiquiátricos, na capacidade funcional, capacidade cardiorrespiratória, além de aumento na longevidade.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; inflamação; biomarcadores inflamatórios; exercício físico; envelhecimento.

INFLAMMATORY BIOMARKERS, ALZHEIMER'S DISEASE AND PHYSICAL ACTIVITY

ABSTRACT

The incidence of Alzheimer's disease (AD) has increased due to the demographic transition process, which resulted in increased longevity and which was accompanied by changes in the epidemiological profile, in which chronic degenerative diseases have come to occupy a prominent place to the detriment the infectious conditions. There is evidence suggesting the importance of physical activity for cognitive and brain functions, but there are few studies that relate these adaptations. This study is a review of literature, and the selection of the material had as inclusion criteria articles that had relation and relevance with the theme. Longitudinal, randomized studies were selected; samples consisting of individuals with a probable diagnosis of AD and cognitively preserved individuals in which physical activity was used as a variable and whose, objective is to review the inflammatory mechanisms precursors of Alzheimer's disease and to highlight the importance of physical exercise as a protection and prevention strategy, through an analysis of previously published papers and to describe the evidences found in the literature. The study concluded that regular practice of physical exercises in a systematized manner seems to contribute to the protection of inflammatory mediators that contribute to the progression of Alzheimer's disease and may provide improvement in the preservation of cognitive functions in patients with AD in neuropsychiatric symptoms, functional capacity, cardiorespiratory capacity, and increased longevity.

Keywords: Alzheimer's disease; inflammation; inflammatory biomarkers; physical exercise; aging.

INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica, que resultou num aumento da longevidade, veio acompanhado de alterações no perfil epidemiológico, em que as doenças crônico-degenerativas passaram a ocupar um lugar de destaque, em detrimento às condições infectocontagiosas. Uma das consequências do envelhecimento populacional foi uma maior prevalência de condições crônicas, dentre as quais, podemos destacar as demências (CHARCHAT-FICHMAN *et al.*, 2005). Dados do IBGE estimam que no Brasil haverá cerca de 64 milhões de pessoas idosas em 2050 (IBGE, 2008). Estima-se que, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa (SERENIKI; VITAL 2008). Estes dados são de extrema importância para os pesquisadores, pois, sabendo que a população idosa aumenta a cada ano, é de grande necessidade compreender as causas e tratamentos para a Doença de Alzheimer (DA).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, os transtornos mentais representam cerca de 15% da carga global de doença, sendo a DA a forma mais prevalente de demência em idosos, estima-se haver cerca de 35,6 milhões de pessoas com demência no mundo e este número poderá chegar a 115,4 milhões em 2050 (WHO, 2012).

Acredita-se que os casos de demência estejam diretamente relacionados com o avanço da idade, e segundo Herrera Júnior *et al.*, (2003) aproximadamente 55% dos diagnósticos de demências em um ambulatório psiquiátrico foram atribuídos à DA. Além disso, a inatividade física é outro fator que influencia no desenvolvimento da DA, podendo ser modificável (PORTO *et al.*, 2015). Com bases nessas estatísticas, há evidências de que a prevalência da DA dobre a cada cinco anos a partir dos 65 anos de idade, até os 90 (NITRINI; CARAMELLI; HERRERA, 2004). Com base nessas afirmações, nos últimos anos, vários estudos vêm sendo realizados sobre a DA e suas possíveis causas, assim, como formas de prevenção por meio de biomarcadores inflamatórios.

A DA é uma doença neurodegenerativa, com múltiplos déficits cognitivos, de progressão contínua e irreversível de etiologia desconhecida que se manifesta principalmente por queixas relatadas de memória (INOUYE; PEDRAZZANI; PAVARINI, 2010). As principais alterações histopatológicas que caracterizam este processo são decorrentes do acúmulo de proteína beta-amilóide, formando as placas senis e os emaranhados neurofibrilares, formados a partir da hiperfosforilação da proteína-tau que ocorrem principalmente nas regiões do lobo temporal (NITRINI; CARAMELLI; HERRERA, 2004).

Durante o processo de envelhecimento, algumas alterações metabólicas frequentemente resultam em alterações da ação do sistema imunológico, caracterizando um quadro de inflamação sistêmica de baixo-grau. Associado a este quadro, o processo degenerativo pode se intensificar. "A neuroinflamação que ocorre em resposta ao depósito de peptídeo beta-amilóde (βAP) na DA, parece ser um dos principais componentes da patologia da doença" (ROCHA *et al.*, 2011, p. 301).

Todavia, a atividade física pode ser utilizada como uma abordagem não farmacológica de prevenção da DA e tem demonstrado grande influencia no controle da doença (PEREIRA, 2013). A liberação de alguns hormônios possui ação imunomodulatória, inibindo a ação de citocinas que podem interferir no processo degenerativo.

Além disso, a pratica de exercício físico de forma regular pode diminuir o risco de doenças crônicas e metabólicas, isto ocorre devido ao efeito anti-inflamatório que o exercício produz devido a redução do tecido adiposo visceral que em consequência gera uma diminuição na liberação de adipocinas, e induz o organismo a um ambiente anti-inflamatório (GLEESON *et al.*, 2011). Portanto, este estudo trata-se de uma revisão de literatura, e tem como objetivo, revisar os mecanismos inflamatórios precursores da doença, e qual a importância do exercício físico na sua prevenção, por meio de revisão de trabalhos já publicados e descrever as evidências encontradas da literatura.

METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura, que se consistiu por busca e análise de artigos, com o objetivo de revisar os mecanismos inflamatórios precursores da doença de Alzheimer e relacionar os efeitos da atividade física na sua prevenção, por meio de um levantamento bibliográfico nas bases de dados de sites e revistas indexadas do Portal de Periódicos CAPES de 2003 a 2017, utilizando como descritores: Doença de Alzheimer, *Alzheimer's disease*, Biomarcadores inflamatórios, *Inflammatory biomarkers*, Exercício Físico, *Physical Exercise* e Envelhecimento*, Aging*.

A seleção do material foi embasada no objetivo proposto pelo estudo, tendo como critérios de inclusão artigos que tinham relação e relevância com o tema. Foram selecionados estudos longitudinais, randomizados; amostras constituídas por indivíduos com diagnóstico provável de DA e indivíduos cognitivamente preservados em que se utilizava a atividade física como variável. Foram excluídos os artigos que o título não se relacionava com o tema proposto e, quando necessário, pelo resumo e pelos métodos do trabalho. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da instituição, Nº de inscrição no CEP: 241/2015.

REVISÃO DE LITERATURA

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Casella Filho *et al.*, (2003) define marcador sendo uma variável mensurável encontrada em uma amostra biológica, por exemplo no sangue, ou detectada por imagem, capaz de predizer a fisiopatologia de uma doença, podendo também ser utilizado como respostas às intervenções terapêuticas. Os marcadores quando analisados e devidamente mensurados por meio de analises clinicas, servem como medidas laboratoriais capazes de refletir os processos patogênicos (KATZ, 2004).

Devido ao desafio de encontrar um diagnóstico precoce para a DA, pesquisadores desenvolveram inúmeros biomarcadores que identificam seus aspectos patológicos. A identificação de alterações nas concentrações de marcadores inflamatórios centrais (líquor) e periféricos (plasma/soro) vem se mostrado uma estratégias eficiente no auxílio da identificação precoce de processos histopatológicos. Foram identificados no líquido cefalorraquidiano dosagens das proteínas Tau (TAU), Tau-fosforilada (pTAU) e amiloide (Aβ) sendo considerados os marcadores mais fidedignos da doença de Alzheimer, estas proteínas refletem as patologias Tau e amiloide. A análise desses biomarcadores possibilita diagnosticar pacientes com DA em estágios precoce e até mesmo antes do desenvolvimento da demência, além de diferenciar a DA de outras demências degenerativas (SOUZA *et al.*, 2014).

Estudos *in vitro* comprovaram que a ativação da micróglia gera uma redução do acúmulo de proteína β-amilóide, entretanto, para a realização deste processo, há uma exposição prolongada do sistema nervoso central (SNC) às citocinas pró-inflamatórias envolvidas nesta cascata, que resulta em neurotoxicidade e acelera o processo degenerativo (LEE *et al.*, 2013). O mecanismo de ativação da resposta inflamatória não é suficiente para conter a agregação do peptídeo β-amilóide e a hiperfosforilação da proteína *tau* em situações de patologias neurodegenerativas, podendo assim, agravar o processo da doença em decorrência do desencadeamento da cascata inflamatória (AGOSTINHO; CUNHA; OLIVEIRA, 2010).

O processo de inflamação na DA, é complexo e necessita de mais pesquisas para ser melhor entendido e sua compreensão é de grande importância. Por este fato, a necessidade de estabelecer o diagnóstico da doença de Alzheimer na fase inicial, levou a estudos de biomarcadores inflamatórios seguros capazes de identificar os aspectos patológicos da doença, assim, como na sua prevenção e tratamento, pois sabemos que uma vez instalada, esta doença é irreversível.

NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Evidências crescentes sugerem que a patogênese da doença de Alzheimer não se restringe ao compartimento neuronal, mas inclui fortes interações com mecanismos imunológicos no cérebro, a inflamação é uma resposta aguda do sistema imune que pode resultar no aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias no sistema circulatório, e a exposição a essas citocinas por um período prolongado, parece estar ligado a efeitos degenerativos que podem predispor a uma variedade de doenças crônicas (ROUBENOFF, 2003). A inflamação ocorre em resposta a um dano celular como um efeito positivo, pois é uma resposta de defesa do organismo, entretanto, quando a inflamação é prolongada, pode causar danos aos tecidos.

Em resposta aos danos causados pelos sinais histopatológicos da DA, especialmente pelo depósito de proteína amiloide, ocorre a ativação das células da glia e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em longo prazo, esta é uma via envolvida no processo neurodegenerativo que pode intensificar o processo degenerativo, contribuindo para o processo patológico da doença de Alzheimer (NASCIMENTO, 2013).

Embora se tenha conhecimento que ativação das células da glia e a produção de citocinas pró-inflamatórias estejam relacionadas com os processos neurodegeneretivos, ainda permanecem inconclusivo

os mecanismos de inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a redução dos danos degenerativos que ocorrem em consequência da superativação das células da glia, por meio do exercício físico (FOSTER; ROSENBLATT; KULJIS, 2011; KOHMAN, 2012). Uma possível explicação para esta via pode estar ligada a proteína interleucina 6 (IL-6) que é sintetizada pelas células musculares durante a contração muscular que promove a liberação de citocinas que modulam processos metabólicos em outros tecidos (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2005).

ATIVIDADE FÍSICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os benefícios do exercício físico para reduzir a inflamação de baixo grau, e melhorar a função cognitiva se tornou um campo de interesse crescente. Pesquisas epidemiológicas, tem demostrado que o sedentarismo intensifica os processos de incapacidade e dependência, e também aumenta a incidência de doenças crônicas (CHRISTENSEN *et al*., 2006). Segundo Nunes e Dall'Ago (2008) o exercício físico, tem sido inversamente associada com altos níveis de diferentes marcadores inflamatórios. O mesmo exerce um papel neurotrófico, capaz de promover a redução do acúmulo de peptídeo β-amilóide e a hiperfosforilação da proteína tau, sendo uma importante via alternativa para a redução do processo degenerativo, que não resulta na liberação dos fatores pró-inflamatórios (MAESAKO *et al*., 2012), além de auxiliar na redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e melhorar as concentrações periféricas de BNDF (NASCIMENTO *et al.,* 2014).

O exercício pode ser considerado como um fator anti-inflamatório, pois inibe a produção de fatores pró-inflamatórios como TNF-α e IL-1B, estimula a produção de IL-1ra e IL-10, além de induzir a liberação de receptores solúveis de TNF-α e também a expressão de diversas proteínas com propriedades anti-inflamatórias, a longo prazo pode proporcionar uma resposta anti-inflamatória, a qual é mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético (VOLTARELLI *et al*., 2010). Sendo assim, a prática regular de exercícios físicos é capaz de induzir mecanismos que retardam e/ou previnem o desenvolvimento de inúmeras doenças crônicas e degenerativas, incluindo a DA, sendo assim, um fator de grande relevância para pesquisa, pois contribui para manter e melhorar a aptidão física e funcional de maneira geral, além de promover um aumento da longevidade.

Bullain *et al*., (2010) desenvolveram um estudo longitudinal epidemiológico onde o objetivo era avaliar a correlação entre funções cognitivas e capacidade funcional de idosos longevos, como resultado da pesquisa encontram uma alta correlação entre baixo desempenho físico, sugerindo que a demência pode além de afetar as funções cognitivas, afetar a capacidade funcional, o que justifica que o desempenho físico pode interferir nesta variável.

Voss *et al*., (2014) analisaram como um programa de exercícios aeróbicos randomizado realizado durante um ano com 65 idosos saudáveis com idade média de 66 anos, poderia afetar os níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), marcadores de fator de crescimento de tipo 1 (IGF-1), e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Também foi analisado se a mudança na concentração destes fatores de crescimento foi associada a alterações na conectividade funcional por meio do exercício, e a medida que os níveis de fator de crescimento pré-intervenção foram associados a alterações relativas à formação na conectividade funcional. Ao final das intervenções os resultados mostraram que embora não tenha ocorrido mudanças no nível de fatores de crescimento, foi associado uma maior conectividade do lobo temporal entre a parahippocampus bilateral e o giro temporal bilateral médio com o aumento de BDNF, o IGF-1, VEGF no grupo que realizou o programa de exercícios aeróbicos, no entanto, estes resultados não foram encontrados no grupo controle.

Liang *et al*., (2010) realizaram um estudo, onde foram recrutados pelo Centro de Pesquisa de Doenças da *Washington University Alzheimer*, 69 idosos (17 homens, 52 mulheres) com idades entre 55 à 88, sendo todos cognitivamente normal. O objetivo da pesquisa foi mostrar a associação entre exercício físico e a doença de Alzheimer em humanos utilizando biomarcadores de imagem e centrais a partir do liquor *(Pittsburgh Compoundo* B (PIB), β - amilóide (Aβ), tau, e tau - fosforilado (ptau). Os dados foram cruzados a partir de um questionário sobre os níveis de exercício físico realizado na última década. Os resultados demonstraram que houve uma diferença significativa entre indivíduos fisicamente ativos com relação à carga de proteína amiloide avaliada por neuroimagem (p=. 030), bem como as concentrações de proteína tau (p=.040) e ptau (p=.044). Os resultados foram similares para o PIB após o controle para co-variáveis; tau (p = 0,115) e fosfo-Tau (p = 0,123) as diferenças foram reduzidas a tendências não-significativas. Análises adicionais demonstraram também que os indivíduos ativos que realizam exercícios dentro das normas estabelecidas pelo *American*

Heart Association (30 minutos de exercício moderado 5 dias por semana) tiveram PIB significativamente menor e níveis mais elevados de β – amiloide com e sem controle para co-variáveis (PIB: p = .006 e p =. 001; Aβ: p =.042 e p =.046). Conclui-se que estes resultados são favoráveis a uma associação entre exercício físico e biomarcadores da doença de Alzheimer, esta pesquisa sugere que o exercício físico pode ter efeitos benéficos sobre a DA, a análise dos gráficos de exercício em relação aos níveis de biomarcadores sugere forte associação que o exercício físico interfere nos biomarcadores, incluindo a deposição de amilóide medido com níveis de Aβ, tau, fosfo-Tau em idosos cognitivamente normais.

Nascimento *et al.,* (2015) em um estudo com o objetivo de analisar os efeitos de um programa de exercício físico multimodal sobre os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) periféricas e funções cognitivas em indivíduos idosos com comprometimento cognitivo leve (MCI). Os participantes foram genotipados para o polimorfismo BDNF e as funções cognitivas foram analisadas pela Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA) antes e após a intervenção. Participaram da pesquisa 45 pessoas que foram divididos em grupos controle e treinados. O grupo treinado participou de um treinamento físico multimodal por um período de 16 semanas. Os resultados mostraram uma significativa interação entre sujeitos (p <0,05), o que indica uma contribuição benéfica nas funções cognitivas, independentes do genótipo. No entanto, apenas participantes com genótipos (BDNF-met) apresentaram melhorias significativas nos níveis periféricos de BDNF. Os resultados encontrados demonstraram que o genótipo BDNF parece modular os efeitos do exercício físico sobre a secreção de BDNF, mas provavelmente existam vias alternativas envolvidas na melhora da cognição e que são estimuladas pelo exercício. Podemos então, concluir por meio deste estudo que o programa de exercício físico multimodal de 16 semanas melhorou os níveis periféricos de BDNF e a função cognitiva em idosos, que os não portadores do alelo BDNF Met. mostrou melhoras mais acentuadas e significativas nos níveis de BDNF periférico após as 16 semanas do programa de exercício comparado com os portadores do alelo BDNF Met., além disso, houve melhoras cognitivas independentes do genótipo e o programa de exercícios induzido significativamente causou melhora no perfil lipídico para ambos os grupos, não-portadores e portadores do alelo BDNF Met.

Nascimento *et al.,* (2014) em outro estudo, onde o objetivo era analisar os efeitos de um programa de exercício físico multimodal com duração de 16 semanas sobre os níveis periféricos de BDNF e no Tumor de Necrose (TNF), interleucina-6 (IL-6) como marcadores pró-inflamatórios com 30 idosos cognitivamente saudáveis e 37 com transtorno cognitivo leve (MCI) que faziam parte do grupo controle (GC) e grupos treinados (TG). Os resultados mostraram uma interação significativa entre os sujeitos, o que indica a contribuição benéfica na redução das TNF, IL-6 e na melhora do BDNF, além das funções cognitivas que também apresentaram melhoras para o grupo treinado MCI, podendo concluir que o exercício físico foi eficaz para reduzir citocinas pró-inflamatórias e para melhorar os níveis periféricos de BDNF, com reflexos positivos sobre a cognição.

Hoffmann *et al.*, (2016) realizou uma pesquisa com o objetivo de avaliar os efeitos de um programa de exercícios aeróbicos de intensidade moderada a alta em pacientes com DA leve. A análise foi realizada por meio de um ensaio controlado randomizado, onde participaram 200 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer leve e um grupo controle. As sessões de exercícios foram supervisionadas e realizadas durante 16 semanas, três vezes por semana, por 60 minutos. O resultado mostrou que os sintomas neuropsiquiátricos diminuíram significativamente, também houve um possível efeito sobre a cognição, o que sugere que o exercício físico pode influenciar neste resultado.

Morris *et al.*, (2017) realizou um estudo randomizado sobre o efeito de 26 semanas de um programa de exercícios aeróbicos supervisionados sobre memória, função executiva, capacidade funcional e depressão no início da DA, comparado a um treino de alongamento não aeróbio e tonificação, participaram do estudo 68 idosos. O exercício aeróbio apresentou um ganho significativo na capacidade funcional, em comparação ao segundo grupo. Não houve efeito claro quanto a benefícios da memória, função executiva ou sintomas depressivos. No entanto, os resultados, demostraram melhora na condição cardiorrespiratória, que por sua vez foi correlacionada de forma positiva com a mudança no desempenho da memória e no volume bilateral do hipocampo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o presente estudo, podemos concluir que a prática regular de exercícios físico de maneira sistematizada, parece contribuir para a proteção de mediadores inflamatórios que contribuem para

o avanço da Doença de Alzheimer, pode proporcionar melhora na preservação das funções cognitivas nos pacientes com DA, nos sintomas neuropsiquiátricos, na capacidade funcional, capacidade cardiorrespiratória, além de aumento na longevidade. Embora muitos estudos tenham contribuído para elucidar os mecanismos inflamatórios da doença de Alzheimer, ainda há uma lacuna nos mecanismos de inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a redução dos danos degenerativos que ocorrem em consequência da superativação das células da glia, por meio de exercício físico, e também no detalhamento dos programas de exercícios, intensidade, frequência e duração para a prática de atividade física sistematizada nesta população, fato este, que gera a necessidade de mais pesquisas acerca do assunto.

REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, P.; CUNHA, R.A.; OLIVEIRA, C. "Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease". **Current Pharmaceutical Design**, v.16, n.25, p.2766–2778, http://doi.org/10.2174/138161210793176572, 2010.

BULLAIN, S.S.; et al. Poor physical performance and dementia in the oldest old: the 90+ study. **JAMA Neurology**, Chicago, v.70, n.01, p.107-13, 2010.

CASELLA FILHO, A.; ARAÚJO, R.G.; GALVÃO, T.G.; CHAGAS, A.C.P. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Rev. Bras. Cardiol. Invas.,** v.11, n.3, p.14-19, 2003.

CHARCHAT-FICHMAN, H.; CARAMELLI, P.; SAMESHIMA, K.; NITRINI, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.12, p.79-82, 2005.

CHRISTENSEN, U.; STOVRING, N.; SCHULTZ-LARSEN, K.; SCHROLL, M.; AVLUND, K. "Functional ability at age 75: is there an impact of physical inactivity from middle age to early old age?" **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v.16, n.4, p.245–51. http://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2005.00459.x, 2006.

FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. "Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?" **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.33, n.3, p. 114-119, 2005.

FOSTER, P.P.; ROSENBLATT, K.P.; KULJIS, R.O. "Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease". **Frontiers in Neurology**, v.May. http://doi.org/10.3389/fneur.2011.00028, 2011.

GLEESON, M.; BISHOP, N.C.; STENSEL, D.J.; LINDLEY, M.R.; MASTANA, S.S.; NIMMO, M.A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v.11, n.9, p.607-615, 2011.

HERRERA JÚNIOR, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A.S.B.; NITRITI, R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**. Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia. v.16, n.2, p.103-108, 2003.

HOFFMANN, K.; SOBOL, N.A.; FREDERIKSEN, K.S.; BEYER, N.; VOGEL, A.; VESTERGAARD, K.; BRAENDGAARD, H.; GOTTRUP, H.; LOLK, A.; WERMUTH, L.; JACOBSEN, S.; LAUGESEN, L.P.; GERGELYFFY, R.G.; HOGH, P.; BJERREGAARD, E.; ANDERSEN, B.B.; SIERSMA, V.; JOHANNSEN, P.; COTMAN, C.W.; WALDEMAR, G.; HASSELBALCH, S.G. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.50, n.2, p.443-453, 2016.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980- 2050 - Revisão 2008**. Rio de Janeiro, 2008.

INOUYE, K.; PEDRAZZANI, E.S.; PAVARINI, S.C.I. Influência da doença de Alzheimer na percepção de qualidade de vida do idoso. **Rev. Esc. Enferm** USP, São Paulo, v.44, n.4, p.1093–1099, dez, 2010.

KATZ, R. "Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. **NeuroRx,** v.1, n.2, p.189-195, 2004.

KOHMAN, R.A. Aging microglia: relevance to cognition and neural plasticity. **Methods Mol Biol**, v.934, p.193-218, 2012.

LEE, D.C.; RIZER, J.; HUNT, J.B.; SELENICA, M.L.; GORDON, M.N.; MORGAN, D. "Review: experimental manipulations of microglia in mouse models of Alzheimer's pathology: activation reduces amyloid but hastens tau pathology. **Neuropathol Appl Neurobiol,** v.39, n.1, p.69-85, 2013.

LIANG, K.Y.; MINTUN, M.A.; FAGAN, A.M.; GOATE, A.M.; BUGG, J.M.; HOLTZMAN, D.M.; MORRIS, J. C.; HEAD, D. Exercise and Alzheimer's Disease Biomarkers in Cognitively Normal Older Adults. **ARTICLE in ANNALS OF NEUROLOGY**. From the Program in Neuroscience, Division of Biology and Biomedical Sciences, Washington University, St. Louis, MO 63130, USA. Annals of Neurology (Impact Factor: 9.98); v.68, n.3, p.311-318. DOI: 10.1002/ana.22096, September/2010, Source: PubMed.

MAESAKO, M.; UEMURA, K.; KUBOTA, M.; KUZUYA, A.; SASAKI, K.; HAYASHIDA, N.; ASADA-UTSUGI, M.; WATANABE, K.; UEMURA, M.; KIHARA, T.; TAKAHASHI, R.; SHIMOHAMA, S.; KINOSHITA, A. "Exercise is more effective than diet control in preventing high fat diet-induced beta-amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice." **Journal of Biological Chemistry**, v.287, n.27, p.23024-23033, 2012.

MORRIS, J.K.; VIDONI, E.D.; JOHNSON, D.K.; SCIVER, V.A.; MAHNKEN, J.D.; HONEA, R.A.; WILKINS, H.M.; BROOKS, W.M.; BILLINGER, S.A.; SWERDLOW, R.H.; BURNS, J.M. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. **PLoS ONE,** v.12, n.2, http://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547, 2017.

NASCIMENTO, C.M.C**. Exercício físico, marcadores inflamatórios e genótipo da APOE em idosos com comprometimento cognitivo leve e idosos cognitivamente preservados**. 2013, 74 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro. 2013.

NASCIMENTO, C.M.; PEREIRA, J.R.; PIRES DE ANDRADE, L.; GARUFFI, M.; AYAN, C.; KERR, D.S.; TALIB, L.L.; COMINETTI, M.R.; STELLA, F. 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**: JAD (Impact Factor: 4.15), v.43, n.1, p.81-91, 2015. DOI: 10.3233/JAD-140576 Source: PubMed.

NASCIMENTO, C.M.C.; PEREIRA, J.R.; PIRES DE ANDRADE, L.; GARUFFI, M.; TALIB, L.L.; FORLENZA, O.V.; CANCELA, J.M.; COMINETTI, M.R.; STELLA, F. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels**. Current Alzheimer Research**, v.11, n.8, p.799-805, 2014.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E.J. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects two tests of long-term memory. **Journal of the International Neuropsycholical Society**. Albuquerque, v.10, n.4, p.634-638, 2004.

NUNES, R.B.; DALL'AGO, P. A resposta funcional e o efeito antiinflamatório do exercício físico na insuficiência cardíaca. **ConScientiae Saúde**. v.7, n.1, p.15-22, 2008.

PEREIRA, J.R. **Treinamento Aeróbico na aptidão funcional, cognitiva e Biomarcadores da doença de Alzheimer em idosos sem demência: um estudo controlado**. 2013, 59 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Rio Claro. 2013.

PORTO, F.H. de G.; SOUZA, J.A. de; MENEZES, S.L.S.; LEITE, M.A.A.; CÂMARA, V.D.; ORSINI, M. Effects of aerobic physical exercise on cognition. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.51, n.3, p.69-72, 2015.

ROCHA, N.P.; MARTINS, L.C.A.; TEIXEIRA, A.L.; REIS, H.J. Processo Inflamatório e neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura**. Revista de Neurociências**, v.19, n.2, p.300-313, 2011.

ROUBENOFF, R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care,** v.6, n.3, p.295-9, 2003.

SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v.30, n.1, (suppl). http://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002, 2008.

SOUZA, L.C.; SARAZIN, M.; TEIXEIRA JÚNIOR, A.L.; CARAMELLI, P.; SANTOS, A.E.; DUBOIS, B. Biological markers of Alzheimer's disease. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.72, n.3, p. 227-23, mar, 2014.

VOLTARELLI, F.A.; GARCIA, A.; ARAUJO, M.B.; MOURA, L.P. Exercício físico e processos Inflamatórios. **Rev. da educação física / UEM**, v.21, n.4, p.721-729, 2010.

VOSS, M.W.; ERICKSON, K.I.; PRAKASH, R.S.; CHADDOCK, L.; KIM, J.S.; ALVES, H.; SZABO, A.; WHITE, S.M.; WÓJCICKI, T.R.; MAILEY, E.L.; OLSON, E.A.O.; GOTHE, N.; POTTER, V.V.; MATIN, S.A.; PENCE, B.D.; COOK, M.D.; WOODS, J.A.; MCAULEY, E.; KRAMER, A. F. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults**. Brain Behav Immun**.; v.28, p.90–99, February 2014. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.021.

WHO, World Health Organization. **Dementia cases set to triple by 2050 but still largely ignored**. Publicação, 2012. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/dementia_20120411/en/. Acesso em: 14 Fev. 2015.

Universidade Metodista de Piracicaba - Campus Taquaral
Rodovia do Açúcar, 7000, Km 156 (SP-308)
Piracicaba/SP
13423-170