

Universidade de Évora - Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano

Provas de Agregação

Lição

Impacto da atividade física sobre o cérebro e o funcionamento cognitivo em pessoas idosas

Lição de síntese elaborada em conformidade com o estipulado na alínea c) do artigo 5º do Decreto-Lei no 239/2007 publicado no Diário da República 1ª série, no 116 de 19 de junho, para obtenção do título académico de Agregado

José Francisco Filipe Marmeleira

Abril de 2025



Índice

1	Contextualização	3
2	Introdução	4
3	Exercício, cérebro e cognição: uma visão global	5
4	“Use it or lose it”, neuroplasticidade e reserva cognitiva	7
5	Exercício e funcionamento cognitivo	9
5.1.	Intervenções de exercício em adultos idosos	11
5.1.1	Exercício multimodal	13
5.2	Atividade física ao longo da vida e cognição na velhice	16
6	Mecanismos responsáveis pelo efeito da atividade física e exercício sobre a cognição	18
6.1	Nível molecular e celular	19
6.1.1	Fatores neurotróficos	19
6.1.2	Inflamação	23
6.1.3	Stress oxidativo	25
6.1.4	Neurotransmissores	26
6.2	Nível estrutural e funcional do cérebro	27
6.2.1	Morfologia cerebral	27
6.2.2	Redes cerebrais, função cerebral e cognição	30
6.2.3	Fluxo Sanguíneo Cerebral	32
6.3	Nível Comportamental/Socioemocional	35
6.3.1	Stress, ansiedade e depressão	35
6.3.2	Sono	37
6.3.3	Relações sociais	38
7	Conclusão	38
	Referências	41

1 Contextualização

A lição de síntese que apresento para cumprimento do disposto legal referente à admissão a provas de agregação na área Científica de Motricidade Humana, enquadra-se no estipulado no Decreto-Lei n.º 239/2007, publicado em Diário da República de 19 de junho, e é intitulada “**Impacto da atividade física sobre o cérebro e o funcionamento cognitivo em pessoas idosas**”.

A lição apresentada está alinhada com:

- 1) a investigação que tenho desenvolvido, incluindo a orientação de dissertações de mestrado e teses de doutoramento.
- 2) os objetivos e conteúdos programáticos da UC “Fisiologia e Prescrição do Exercício em Populações Idosas”.
- 3) os “Trabalhos mencionados no currículo considerados pelo candidato como os mais relevantes”.

Esta lição centra-se na análise da relação entre a prática de atividade física (nas suas diversas expressões), o cérebro e a cognição em pessoas idosas. Procuro adotar nesta lição uma visão histórica e compreensiva da atividade física como fator protetor da saúde cerebral e da cognição, e demonstrar que a prática de exercício se repercute de forma positiva no bem-estar cerebral e em diversas habilidades cognitivas, bem como na proteção de doenças neurológicas associadas à idade.

Para além de assumir uma perspetiva de saúde pública – de cariz *lifespan* –, nomeadamente ao nível da promoção da saúde e da prevenção da doença, nesta lição tenho em boa consideração a dimensão terapêutica do exercício, incluindo o seu potencial na reabilitação funcional e cognitiva de pessoas idosas com comprometimento neurológico ou cognitivo.

Ao longo das próximas páginas, apresento evidências empíricas sobre os benefícios da atividade física e do exercício sobre o cérebro e a cognição e procuro descortinar os principais mecanismos que estão na base desses benefícios. Nesta lição são consideradas diversas formas de exercício, com destaque para o exercício multimodal (motor-cognitivo), sobre o qual tenho desenvolvido investigação apreciável.

Com base numa revisão compreensiva da literatura, sistematizo os mecanismos responsáveis pelo efeito da atividade física na saúde cerebral e no funcionamento cognitivo de pessoas idosas, em três grandes grupos: (i) mecanismos moleculares e celulares, (ii) mecanismos funcionais e estruturais, e (ii) mecanismos comportamentais e socioemocionais.

Dada a sua relevância para o tema em discussão, ao longo da lição procuro integrar conhecimentos provenientes de várias áreas da neurociência (molecular/celular,

conexão, cognitiva e afetiva), procurando alicerçar as evidências, perspectivas e hipóteses em métodos de estudo atuais do cérebro humano.

Palavras-chave: Exercício, Cérebro, Cognição, Envelhecimento, Mecanismos, Neurociência, Prevenção, Reabilitação.

2 Introdução

Com o crescimento da população idosa torna-se cada vez mais importante encontrar estratégias eficazes que ajudem a manter a saúde e a qualidade de vida durante o envelhecimento. Neste contexto, o estudo do impacto da atividade física sobre a saúde cerebral e o funcionamento cognitivo emerge como um tópico relevante. De facto, a investigação desenvolvida nas últimas décadas tem demonstrado que a prática regular de atividade física não melhora apenas a saúde física das pessoas idosas, mas tem também um papel crucial na promoção da sua saúde cerebral, mental e cognitiva e na mitigação do risco de défice cognitivo e de demência.

A atividade física tem sido associada a diversos benefícios neurobiológicos, incluindo o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, a estimulação da neurogénese e angiogénese e a libertação de neurotrofinas (proteínas que promovem a sobrevivência e o crescimento das células nervosas). É sabido que a prática de atividade física pode reduzir a inflamação e o stress oxidativo, fatores que estão ligados ao declínio cognitivo e ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. Estes e outros mecanismos contribuem para a manutenção da plasticidade cerebral e para a estimulação da reserva funcional e cognitiva, qualidades fundamentais para a manutenção da capacidade funcional.

A dimensão cognitiva beneficia substancialmente da prática de atividade física regular, e isso acontece em diversos domínios, entre eles a função executiva, a memória e a velocidade de processamento da informação. Estes ganhos têm reflexos na vida das pessoas, uma vez que se traduzem numa maior capacidade de realização das tarefas diárias, na manutenção da independência e na melhoria da qualidade de vida. Como teremos oportunidade de constatar nesta lição, diversos programas de exercício têm mostrado resultados promissores na saúde cerebral e na cognição. O treino aeróbio, o treino de resistência, o treino multicomponente, o exercício mente-corpo e o exercício multimodal (em particular, motor-cognitivo) estão entre as formas de exercício mais estudadas. Merece particular destaque nesta lição, o treino multimodal, que inclui situações recorrentes de dupla tarefa (especialmente do tipo motor-cognitivo). Esta análise é reforçada pela apresentação de evidências da minha própria investigação.

O estudo da relação entre a atividade física, o cérebro e a cognição, ajuda a desvendar os principais mecanismos de proteção contra o declínio cognitivo e facilita a adoção de estratégias para a promoção de um envelhecimento saudável. Este último aspeto é particularmente relevante para os estudantes de mestrado em

Exercício e Saúde, assim como para a UC “Fisiologia e Prescrição do Exercício em Populações Idosas”, sobre a qual foi realizado o relatório no âmbito destas provas de agregação. Ao encorajar a adesão a programas de exercícios regulares, ajudamos as pessoas a preservarem não só a sua saúde física, mas também a função cognitiva, ajudando-as a manterem-se autónomas e independentes na velhice. O tema desta lição – “Impacto da atividade física sobre o cérebro e o funcionamento cognitivo em pessoas idosas” – abre horizontes sobre o potencial da atividade física e do exercício no domínio da saúde pública e do envelhecimento saudável. Este tema ganhou muita relevância nos últimos anos e deverá continuar a ser um *hot topic* de investigação nos próximos anos.

3 Exercício, cérebro e cognição: uma visão global

Talvez muitas pessoas não tenham noção disso, mas durante a maior parte do século XX considerou-se que o cérebro adulto era muito pouco suscetível a mudanças, com exceção daquelas caracterizadas por perdas a nível fisiológico e cognitivo. Acreditava-se que, após o período de rápido desenvolvimento na infância e adolescência, o cérebro praticamente perdia a capacidade de se modificar. Esta perspetiva estava alicerçada na noção de que, uma vez estabelecidas, as ligações neuronais permaneciam praticamente inalteráveis ao longo da vida, exceto aquelas resultantes de deterioração ou lesão. Perante este cenário, penso que não surpreende o facto de, durante largos, o foco da investigação ter sido colocado nas perdas fisiológicas observadas com o envelhecimento ou decorrentes de condições neurodegenerativas.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Para ilustrar a perspetiva (incorreta) que vigorou ao longo de grande parte do século XX de que o cérebro adulto é (praticamente) inalterável, é frequente recuperar-se uma afirmação de Santiago Ramón y Cajal, prémio nobel da Fisiologia/Medicina em 1906 e considerado um dos fundadores da neurociência moderna.



“Once the development was ended, the founts of growth and regeneration of the axons and dendrites dried up irrevocably. In the adult centers, the nerve paths are something fixed, ended, and immutable. Everything may die, nothing may be regenerated. It is for the science of the future to change, if possible, this harsh decree” (Santiago Ramón y Cajal, 1928; citado por Fuchs & Flügge, 2014, p2).

Quando em 1962, Joseph Altman apresentou evidências na revista Science de que a neurogénese também ocorre em cérebros de mamíferos adultos, especificamente no hipocampo e no bulbo olfativo, muitos cientistas mostraram grande ceticismo (Triarhou & Manto, 2022). A ideia de que o cérebro adulto também possui propriedades adaptativas e é modificável apenas começou a ganhar maior credibilidade científica já último quarto do século XX, essencialmente quando se assistiu ao desenvolvimento de técnicas de investigação mais sofisticadas (por exemplo, a microscopia de alta resolução) validando o trabalho de Joseph Altman e de outros pioneiros (Tardif et al., 2016; Triarhou & Manto, 2022). O avanço

extraordinário das técnicas de neuroimagem no final do século XX e início do século XXI abriu uma nova janela para se observar o cérebro humano, incluindo a capacidade de se reorganizar em resposta a experiências, aprendizagem e até mesmo lesões (Tardif et al., 2016).

É hoje aceite pela comunidade científica que o cérebro mantém a capacidade de adaptação ao longo da vida, propriedade conhecida como neuroplasticidade. Como teremos oportunidade de constatar nesta lição, o cérebro pode adaptar-se a nível molecular/celular, mas também a nível funcional e estrutural, levando a alterações comportamentais, incluindo melhor desempenho cognitivo e menor risco de doenças neurológicas, em particular da demência (Castells-Sánchez et al., 2019; **Marmeleira**, 2013, 2018).

A ciência tem identificado vários fatores (e.g., exercício, stress, aprendizagem) capazes de induzir alterações morfológicas em áreas do cérebro, mudanças na morfologia dos neurónios, alterações nas redes neuronais, incluindo alterações na conectividade neuronal, formação de novos neurónios (neurogénese) e alterações bioquímicas (Fuchs & Flügge, 2014; Toricelli et al., 2021). Estes mecanismos serão revistos nesta lição, em especial na sua relação com a atividade física e com o exercício.

O exercício é uma das estratégias mais acessíveis e com maior potencial para se conseguir um envelhecimento cerebral mais saudável e melhor funcionamento cognitivo, o que é particularmente relevante se atendermos à evolução demográfica. Assiste-se, atualmente, a um aumento pronunciado da percentagem e número absoluto de pessoas idosas a nível mundial, com os dados atuais a indicar que a maioria das pessoas poderá viver para lá dos 70 anos (World Health Organization, 2015). A OMS estima que entre 2020 e 2050 o número de pessoas com 60 anos ou mais duplique para 2.1 mil milhões e o número de pessoas com 80 anos ou mais triplique para 426 milhões (World Health Organization, 2024).

O aumento da esperança média de vida, certamente uma das grandes conquistas da civilização, proporciona às pessoas idosas novos desafios e oportunidades. No entanto, há que reconhecer que estas novas oportunidades dependem em grande medida do estado de saúde durante os anos adicionais de vida, uma vez que as pessoas idosas são muito vulneráveis a doenças e incapacidades (Xi et al., 2022). Neste contexto, urge então encontrar respostas efetivas que diminuam o peso da doença relacionado com o envelhecimento (World Health Organization, 2024). Estou convicto de que a promoção da prática de atividade física e de exercício é uma delas, como terei oportunidade de demonstrar ao longo deste lição.

A demência é uma das patologias mais frequentes entre a população idosa e a sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade. A demência caracteriza-se pelo comprometimento de diversas funções cognitivas, incluindo a memória, a linguagem, o raciocínio, e por dificuldades na realização das atividades da vida diária; estas perdas podem dever-se a diversas etiologias, incluindo a doença de Alzheimer e doenças vasculares (Quigley et al., 2020; Santos Henriques, Tomas-

Carus & **Marmeleira**, 2023). Estima-se que, em 2019, cerca de 57 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência, e projeta-se que esse número cresça para 153 milhões em 2050 (Livingston et al., 2024).

Declínio cognitivo

A perspetiva geralmente aceite sobre o declínio cognitivo é que este compreende uma síndrome em que os indivíduos podem situar-se num continuum de fases pré-clínicas, prodrómicas ou de demência (Boa Sorte Silva et al., 2024; Santos Henrique, Tomas-Carus, & **Marmeleira**, 2023).

Fase pré-clínica. Inclui indivíduos sem comprometimento cognitivo evidente, mas que podem vir a apresentar declínio com o avanço da idade ou acumulação de patologias. Pode incluir indivíduos que não apresentam comprometimento objetivo, mas relatam, subjetivamente, uma diminuição no desempenho cognitivo

Défice cognitivo ligeiro. Fase prodrómica em que os indivíduos apresentam um desempenho cognitivo inferior em comparação com controlos ajustados em função da idade, sexo e nível de escolaridade.

Demência. Comprometimento cognitivo grave e perda de autonomia. A doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência com corpos de Lewy e as demências mistas são os tipos de demência mais comuns.

O exercício tem um efeito positivo em qualquer uma das fases, embora com mais evidências nas fases pré-demência, podendo inclusive contribuir para que a fase de demência seja retardada ou que não seja sequer atingida (Erickson et al., 2022)



O défice cognitivo ligeiro corresponde a uma fase intermédia no *continuum* entre a cognição normal e a demência; estima-se que 60 a 65% das pessoas com défice cognitivo ligeiro desenvolverão demência clínica ao longo da sua vida (Henriques, Tomás-Cárus, & **Marmeleira**, 2023). A possibilidade de retardar ou mesmo interromper esta progressão tem implicações para a qualidade de vida e para a redução dos custos em cuidados de saúde (Quigley et al., 2020). De acordo com a comissão para a demência da prestigiada revista *Lancet*, existem catorze fatores de risco modificáveis, os quais são responsáveis por quase metade dos casos de demência, entre eles um baixo nível de educação, isolamento social, perda de visão não tratada, colesterol LDL, perda auditiva, hipertensão, tabagismo, obesidade, depressão, inatividade física, diabetes, traumatismo craniano, consumo excessivo de álcool e poluição atmosférica (Livingston et al., 2024). O relatório da referida comissão destaca que a atividade física, particularmente o exercício aeróbio, está associada a uma menor perda de matéria cinzenta e branca ao longo do envelhecimento e a uma redução de fatores neurotóxicos.

4 “Use it or lose it”, neuroplasticidade e reserva cognitiva

O ser humano tem uma grande capacidade de adaptação. É reconhecido que, sob condições adequadas, a saúde cerebral e a cognição podem ser fomentadas ao longo da vida, atenuando o declínio cognitivo que está associado ao envelhecimento. Neste particular, há fortes evidências de (i) que os percursos de vida influenciam a saúde cerebral e têm impacto no nível de resiliência cerebral com que se atingem idades avançadas, mas também (ii) que a estimulação adequada em idades avançadas pode influenciar o cérebro e a cognição,

repercutindo-se na funcionalidade e qualidade de vida das pessoas idosas (Marmeleira, 2013, 2018, 2020).

Elejo aqui três conceitos/propriedades relacionados/as com o envelhecimento saudável e otimização de capacidades na pessoa idosa e que estão diretamente relacionados com a prática de exercício, não só depois dos 65 anos, mas ao longo de toda a vida:

> **Hipótese “use it or lose it”** (“usa-o ou perde-o”). Esta ideia, frequentemente aplicada ao envelhecimento, propõe que a participação em atividades de caráter intelectual, físico e social leva a um efeito de proteção sobre o declínio de diversas capacidades e sistemas (Bielak & Gow, 2023; Marmeleira, 2013).

> **Neuroplasticidade.** Este mecanismo biológico é referente à capacidade do cérebro em modificar-se do ponto de vista estrutural e funcional em resposta a acontecimentos intrínsecos (e.g., lesões cerebrais) ou extrínsecos (e.g., treino cognitivo ou motor). Pode referir-se a alterações morfológicas em áreas cerebrais, a modificações de redes neuronais, incluindo alterações na conectividade neuronal, bem como à formação de novos neurónios (neurogénese) e a alterações neurobioquímicas (Fuchs & Flügge, 2014; Marmeleira, 2018).

> **Reserva cognitiva.** Diz respeito à capacidade do cérebro em responder e compensar danos (atrofia, lesões), minimizando, por exemplo, a manifestação de sintomas clínicos resultantes da ocorrência de processos neurodegenerativos (Cheng, 2016). Recentemente, a comissão para a demência da revista *Lancet* enfatizou que a reserva cognitiva atua como um mecanismo de proteção contra os efeitos do declínio relacionado com idade e danos patológicos; em particular, a estimulação cognitiva e a atividade física contribuem para essa reserva, protegendo a função cerebral contra o declínio cognitivo (Livingston et al., 2024).

Os três conceitos apresentados em cima estão interrelacionados. Um cérebro que é colocado sob desafios (*use it or lose it*), adequa a sua função e estrutura (neuroplasticidade), melhorando a sua capacidade de mobilização dos recursos necessários para enfrentar adversidades (reserva cognitiva) – torna-se, em consequência, um cérebro mais resiliente e mais saudável. Neste contexto, considero que um desafio importante na área da gerontologia é precisamente a identificação dos fatores que fortalecem a reserva cognitiva e funcional, que permitem aumentar a capacidade do cérebro em resistir à manifestação de sintomas psicopatológicos. Entre os fatores candidatos a desempenhar esse papel, o exercício físico e a estimulação cognitiva parecem desempenhar um papel crucial na neuroplasticidade adaptativa e na resiliência cerebral (Marmeleira, 2020; Rosado, ...Marmeleira, et al. 2021; Tomas-Carus, ...Marmeleira et al., 2020).

Há atualmente evidências consistentes de que o exercício modifica e mantém a função cerebral e promove a saúde do cérebro, aspetos cruciais para a manutenção da saúde mental e prevenção do declínio cognitivo na velhice (Farrukh et al., 2023). Estilos de vida ativos, caracterizados pela prática regular de exercício físico, boa nutrição e um ambiente estimulante, ajudam a ativar diversos

mecanismos de defesa neuroprotetores conduzindo ao desenvolvimento da reserva cognitiva, assim como a uma melhor saúde global (Toricelli et al., 2021).

The nun-study

Este estudo seminal, de caráter longitudinal, cruzou medidas biológicas (autópsia) e comportamentais. Foi o primeiro estudo de coorte a recrutar e acompanhar uma população numerosa e bem definida, incluindo participantes com neuropatologia, que doaram os seus cérebros para investigação. Foram reunidos dados de 678 freiras da congregação religiosa School Sisters of Notre Dame ao longo de mais de duas décadas (início nos anos 80 do séc XX), incluindo avaliações físicas e cognitivas realizadas anualmente. Foram também recolhidos dados sobre fatores de risco ao longo da vida e características neuropatológicas do cérebro após a morte (Snowdon, 1997, 2003). O estudo demonstrou que a manifestação de sintomas de demência está relacionada tanto com o grau de patologia cerebral (confirmado por autópsia), quanto com a resistência individual à expressão clínica dessas alterações neuropatológicas (reserva cognitiva). Estilos de vida ativos a nível físico social e cognitivo, contribuem para aumentar a reserva cognitiva.



5 Exercício e funcionamento cognitivo

Esta lição dá particular relevância à cognição, pelo que interessa compreender o que a mesma significa. Juntamente com o afeto e a conação (dimensão motivacional), a cognição é um dos três componentes tradicionalmente identificados da mente. Assim, e de acordo com a *American Psychological Association* (<http://www.apa.org/topics/cognition-brain>), a cognição engloba todas as formas de conhecimento e consciência, incluindo recordar, raciocinar, julgar, perceber, conceber, imaginar e resolver problemas.

O desempenho cognitivo é tipicamente conceptualizado em termos de domínios de funcionamento. Estes domínios são de natureza hierárquica, com a base referindo-se a processos sensoriais e percetivos mais básicos e o topo referindo-se a habilidades cognitivas mais complexas, como, por exemplo, a função executiva e o pensamento abstrato (Marmeleira & Duarte Santos, 2019). Não existindo uma proposta universal de organização de domínios da cognição, deixo aqui aquela avançada por Harvey (2019), que me parece bem sistematizada e completa: sensação, percepção, habilidades motoras e construção, atenção e concentração, memória, função executiva, velocidade de processamento e linguagem/skills verbais. Saliento que estes domínios não são independentes entre si; por exemplo, a função executiva exerce controlo sobre a utilização de processos mais básicos (Harvey, 2019).

Dado o campo complexo que é a cognição e o vasto alcance do próprio conceito, o estudo dos efeitos da atividade física sobre a cognição é, por consequência, uma tarefa exigente e inacabada; do mesmo modo, estudar os efeitos do exercício sobre todos os domínios cognitivos é um objetivo irrealizável (Marmeleira, 2018; Printes,

Costa, **Marmeleira**, & Carús, 2016). Que provas ou tarefas experimentais são capazes de abranger todos os processos, funções (e interações) associadas ao cérebro e à cognição? É evidente que não existem. Para contornar esta questão, pelo menos de forma parcial, alguns autores têm procurado investigar construtos teóricos *de banda larga* (e.g., funções executivas e velocidade de processamento da informação) que, de algum modo, dependem da mobilização coincidente de várias estruturas cerebrais, de diversos níveis hierárquicos de funcionamento e de diversas destrezas cognitivas. Em outros casos, tem-se elegido a análise de domínios específicos da cognição quando se estuda os efeitos resultantes da prática de atividade física (**Marmeleira**, 2018; Printes, Costa, **Marmeleira**, & Carús, 2016).

Existe também uma diversidade assinalável nas metodologias utilizadas nos estudos sobre atividade física e cognição (**Marmeleira**, 2020; Stillman et al., 2020) no que se refere às características dos participantes (e.g., funcionalidade, idade, estado cognitivo), ao desenho dos estudos (observacional ou experimental), ao tipo de exercício (aeróbio, resistência muscular, yoga, tai-chi, programas com vários tipos de exercício, motor-cognitivo, etc.) e às habilidades cognitivas avaliadas. Onde estão as boas notícias? Apesar de toda esta diversidade de métodos de investigação, os resultados indicam de forma consistente que há uma relação positiva entre a prática de atividade física e a cognição, sobretudo em pessoas idosas (**Marmeleira**, 2020).

O estudo de Waneen Spirduso sobre exercício e velocidade de processamento da informação

Este estudo (Spirduso, 1975) foi fundamental para lançar o debate científico sobre a relação entre a prática de exercício e a velocidade de processamento de informação em idosos. A autora comparou medidas de velocidade de resposta entre praticantes de desporto e indivíduos pouco ativos. Os tempos de reação do grupo de desportistas (entre eles, praticantes de ténis há várias décadas) foram muito melhores do que os do grupo de idosos pouco ativos e situaram-se ao nível do grupo de adultos jovens pouco ativos. A prática de exercício ao longo da vida parece ser capaz de influenciar a velocidade a que se desenrolam os processos mentais que suportam a resposta motora.

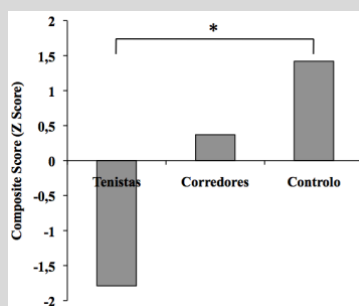


Apesar de ser comum observarem-se declínios nas habilidades cognitivas e um aumento do risco de doenças neurológicas à medida que envelhecemos, a verdade é que este processo não é igual para todas as pessoas. Há, de facto, uma variabilidade assinalável entre indivíduos, o que tem despertado o interesse da comunidade científica. Nesta linha de pensamento, nos últimos anos o campo de estudo do envelhecimento tem evoluído consideravelmente, passando de um foco exclusivamente no declínio / deterioração, para um foco progressivamente maior na identificação do que pode ser feito para se conseguir um envelhecimento mais saudável. Neste contexto, Erickson et al. (2022) destaca três aspetos importantes que se procuram identificar:

- (a) quais os fatores que explicam a variabilidade individual ou moderam a trajetória do declínio neurocognitivo geralmente associado com a idade?
- (b) quais os mecanismos responsáveis pela variabilidade no envelhecimento cognitivo?
- (c) quais as formas de mitigar, atrasar, prevenir ou reverter o declínio cognitivo relacionado com a idade?

Condutores idosos e prática de exercício

Marmeleira et al. (2013) investigaram a associação entre a prática de exercício e a velocidade psicomotora em condutores com mais de 55 anos (média = 63.2 anos). Participaram 36 condutores divididos em três grupos: jogadores de ténis, corredores de fundo e indivíduos sedentários. Foi calculado um *composite score* a partir dos tempos de reação (TR) obtidos em quatro tarefas de condução. Os tenistas apresentaram um desempenho significativamente melhor do que o grupo de controlo, provavelmente devido às exigências cognitivas e perceptivas do ténis. Em baixo, a imagem à esquerda ilustra uma das quatro tarefas – TR periférico – onde seis LEDs (círculos) se iluminavam aleatoriamente, exigindo uma resposta motora imediata com o polegar esquerdo. O gráfico à direita mostra os resultados do *composite score*, revelando TR significativamente mais rápidos nos tenistas (valores mais baixos indicam TR inferiores).



Esta mudança de paradigma reflete a crescente consciencialização de que uma visão limitada do envelhecimento cognitivo como mero declínio é superficial e oculta as complexidades, trajetórias e potencialidades do envelhecimento neurocognitivo. Construtos como reserva cognitiva e neuroplasticidade tentam explicar a variabilidade individual no envelhecimento, sugerindo que alguns indivíduos apresentam declínios cognitivos lentos ou mínimos, enquanto outros experimentam perdas mais rápidas (Erickson et al., 2022; **Marmeleira et al.**, 2012).

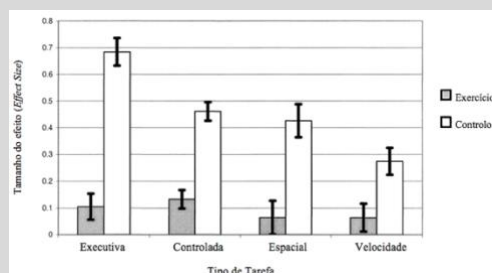
5.1. Intervenções de exercício em adultos idosos

Nesta seção são apresento diversas evidências de que os programas de exercício melhoram a cognição em adultos idosos, e que tal sucede tanto em pessoas sem défice cognitivo como naquelas com algum tipo de comprometimento cognitivo e/ou doença neurológica associada. Um número assinalável de estudos mostram que isto acontece em diversos tipos de exercício, incluindo aeróbio, de resistência, combinação de ambos (treino multicomponente), motor-cognitivo ou mente-corpo (Quigley et al., 2020).

Entre os vários estudos disponíveis sobre o assunto, começo por apresentar aquele efetuado há cerca de 20 anos por Colcombe e Kramer (2003; ver destaque em baixo). Este artigo foi a primeira meta-análise a apresentar evidências consistentes de que o exercício melhora o desempenho cognitivo de pessoas idosas.

A meta-análise de Colcombe and Kramer (2003)

Que seja do meu conhecimento, esta foi a primeira meta-análise a avaliar o efeito do treino físico na cognição de idosos, desempenhando um papel pioneiro neste campo de estudo. Com mais de 3000 citações na base de dados Scopus, continua a ser frequentemente citada. As principais conclusões apontam para: (i) um efeito positivo do treino aeróbio no funcionamento cognitivo de idosos; e (ii) efeitos mais acentuados em tarefas que exigem funções executivas.



Um conjunto assinalável de estudos de revisão e meta-análise tem vindo a confirmar que o exercício pode ser um importante aliado da saúde cognitiva. Por exemplo, na meta-análise de Northey et al. (2018), que incluiu 36 estudos de intervenção, foram demonstradas melhorias na função cognitiva na sequência da prática de exercício aeróbio, treino de resistência, treino multicomponente ou tai chi. Os autores indicaram que as sessões de exercícios de 45 a 60 minutos, com intensidade moderada ou superior, foram aquelas que obtiveram maiores efeitos, isto independentemente do domínio cognitivo considerado ou do estado cognitivo dos participantes no início das intervenções.

Mais recentemente, a revisão de Yan et al. (2023) colocou em destaque o efeito do exercício multicomponente (combina exercícios aeróbios, de resistência, de equilíbrio e de flexibilidade) na cognição, função física e atividades da vida diária em pessoas com demência e défice cognitivo ligeiro. Assinalam os autores, que para além dos benefícios em diversas componentes da aptidão física e na marcha, o exercício multicomponente leva a um impacto positivo na cognição global e na função executiva em pessoas com défice cognitivo ligeiro.

Também Quigley et al. (2020) reportaram efeitos benéficos na cognição de pessoas idosas (sem défice cognitivo) resultantes da prática de exercício, nomeadamente aeróbio, de resistência, combinado (aeróbio + resistência) e mente-corpo (e.g., tai chi e yoga). Também neste estudo foi destacado o maior potencial do exercício multicomponente em comparação com modalidades de exercício isoladas.

Um excelente trabalho, publicado recentemente, sintetizou as evidências sobre o impacto do exercício na saúde cerebral e cognitiva, tanto no envelhecimento saudável como no patológico (Boa Sorte Silva et al., 2024). Apresento aqui as principais conclusões do estudo:

>Em pessoas saudáveis, o exercício leva a melhorias na cognição global, na função executiva e na memória.

>Em pessoas com *défice cognitivo ligeiro*, o exercício pode ajudar a reduzir a progressão clínica e a neuropatologia subjacente, sendo que algumas meta-análises revelam um efeito positivo, embora modesto, na cognição global e em domínios como fluência verbal e memória. Relativamente a este grupo é necessária mais investigação para determinar a eficácia do exercício em retardar os sintomas clínicos e prevenir a progressão para a demência.

>Em pessoas com *demência*, embora ocorra um pequeno efeito positivo do exercício na cognição global, os resultados em domínios cognitivos específicos parecem menos consistentes.

O exercício mente-corpo tem vindo a ganhar popularidade no trabalho com pessoas idosas. Numa revisão sistemática e meta-análise com 32 RCTs, Wu et al. (2019) documentaram benefícios do mesmo – em especial tai chi e dança – na cognição global e em vários domínios cognitivos, entre eles flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, fluência verbal e aprendizagem.

No contexto desta lição, é interessante o estudo de Netz (2019), que analisou o impacto de dois tipos de exercício na cognição, a saber:

>treino físico (aeróbio e força) – caracterizado por movimentos repetitivos e automáticos com elevada exigência energética

>treino motor (equilíbrio, coordenação e flexibilidade) – caracterizado por maior exigência neuromuscular.

Netz (2019) concluiu que ambos os tipos de exercício influenciam a neuroplasticidade e a cognição, mas de formas distintas. Assim, o treino físico parece melhorar a cognição pela mediação da aptidão cardiovascular, enquanto o treino motor parece ter uma ação mais direta sobre as funções cognitivas. O autor conclui, ainda, que o treino de dupla tarefa tem maior impacto na cognição do que o treino (físico ou motor) isolado. O treino multimodal é precisamente um dos tipos de exercício que mais tenho estudado e que se enquadra dentro da “ideia” de exercício multimodal, que desenvolvo na próxima seção.

5.1.1 Exercício multimodal

Na última década cresceu substancialmente o interesse da comunidade científica quanto ao impacto do exercício multimodal na função cognitiva. As intervenções multimodais combinam exercício físico e cognitivo, sequencialmente ou simultaneamente, frequentemente em tarefas de dupla tarefa motor-cognitivas (Law et al., 2014; **Marmeleira**, 2020). Há fortes evidências, algumas delas providenciadas pela minha própria investigação, de que o treino multimodal, especialmente o motor-cognitivo, tem benefícios no funcionamento cognitivo de pessoas idosas (Levin et al., 2017; **Marmeleira**, 2020; **Marmeleira**, Godinho, & Vogelaere, 2009; Vaughan et al., 2014).

A inatividade física e a falta de estimulação cognitiva são, precisamente, dois dos fatores de risco de demência mais modificáveis (Cheng, 2016). O exercício multimodal tem mostrado ser benéfico para pessoas com e sem défice cognitivo (Law et al., 2014; **Marmeleira**, Godinho, & Fernandes, 2009; Suzuki et al., 2012). A

combinação de exercício físico regular com estimulação cognitiva parece ser especialmente adequada para aumentar a reserva cognitiva, ou seja, a resistência a processos degenerativos do cérebro (Herold et al., 2018).

Tal como aponte anteriormente, a combinação de intervenções motoras e cognitivas produz frequentemente benefícios cognitivos superiores aos do treino aeróbio isolado, melhorando as funções executivas, a memória visual de longo prazo e a velocidade de processamento em idosos saudáveis (Eggenberger et al., 2015). Isso mesmo foi confirmado na revisão sistemática de Levin et al. (2017), que observou melhorias simultâneas em variáveis físicas e cognitivas em 75% dos grupos experimentais que realizaram treino físico-cognitivo combinado, comparativamente a apenas 35% dos grupos que realizaram treino físico isolado.

Tipos de treino motor-cognitivo (TMC)

De acordo com Herold et al. (2018), o TMC pode ser categorizado em:

(I) TMC sequencial (treino motor e cognitivo são realizados em tempos separados)

(II) TMC simultâneo (treino motor e o cognitivo são realizados no mesmo tempo)

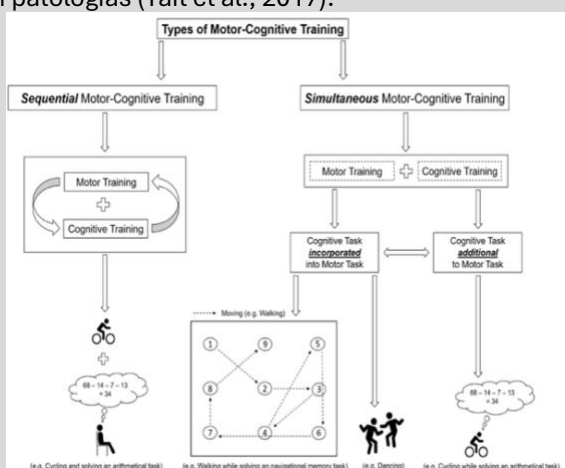
Os estudos com TMC simultâneo são mais frequentes (Levin et al., 2017) e parecem ter melhores resultados em pessoas idosas saudáveis e com patologias (Tait et al., 2017).

O TMC simultâneo pode ainda ser subdividido com base na tarefa cognitiva:

(IIa) TMC com tarefa cognitiva adicional (a resolução da tarefa cognitiva não é essencial para concluir a tarefa motora)

(IIb) TMC com tarefa cognitiva incorporada (a tarefa cognitiva é pré-requisito para concluir a tarefa motora); de acordo com Herold et al. (2018), tem maior validade ecológica e potencial para induzir a neuroplasticidade.

Retirado de Herold et al. (2018)



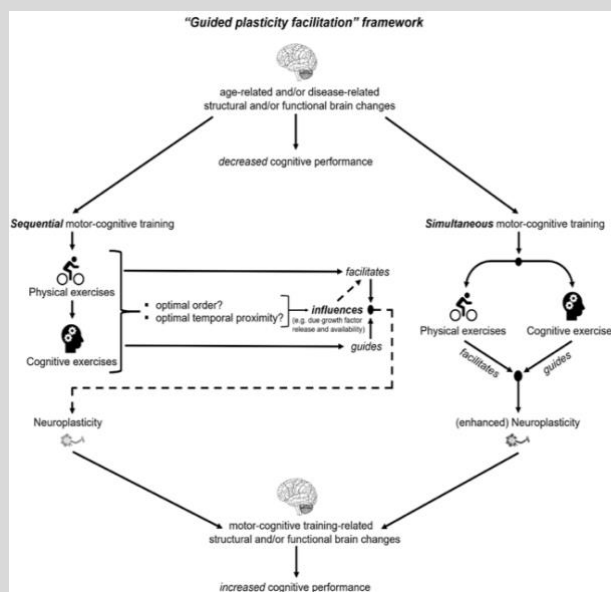
Vários dos estudos em que estive envolvido têm mostrado, precisamente, o potencial do exercício multimodal ao nível de variáveis físicas e cognitivas (e.g., Ferreira, ...**Marmeleira** et al., 2024; **Marmeleira** et al., 2018; Pereira, Rosado, Cruz-Ferreira & **Marmeleira**, 2018; Rosado, Bravo, Raimundo, Carvalho, **Marmeleira** & Pereira, 2021). Num estudo que realizámos na cidade de Évora com pessoas idosas a viver em instituições, encontramos melhorias em componentes da aptidão física e em vários domínios cognitivos (atenção visual, funcionamento executivo e velocidade de processamento da informação) após 16 sessões (2 x semana) de intervenção (**Marmeleira** et al., 2018). Também me parece importante destacar, que umas das vantagens do exercício multimodal prende-se com o seu potencial ao nível da satisfação e motivação dos participantes, decorrente das características de algumas das suas atividades, que são novas e desafiantes para os participantes (de Souto Barreto et al., 2016; Galhardas, Raimundo, & **Marmeleira**, submitted).

Teoria da "facilitação da plasticidade guiada"

Segundo esta teoria (Fissler et al., 2013; Herold et al., 2018) a atividade física promove a plasticidade cerebral através de mecanismos como a produção de fatores neurotróficos (e.g., BDNF), enquanto a atividade cognitiva orienta essas alterações plásticas. Esta orientação ocorre através de dois mecanismos:

- (1) promovendo a sobrevivência de novos neurónios gerados pelo exercício;
- (2) regulando as alterações sinápticas através da atividade neuronal dependente do tempo, direcionando as melhorias para áreas específicas como a memória ou a resolução de problemas.

Retirado de Herold et al. (2018)



Os benefícios do treino multimodal resultam provavelmente de um efeito sinérgico entre exercício físico e cognitivo. Ou seja, a combinação de ambos num único programa pode mobilizar mecanismos como o fluxo sanguíneo cerebral, a neuroplasticidade e a aprendizagem, levando a benefícios cerebrais e cognitivos superiores aos obtidos com cada tipo de treino isoladamente (Ferreira, Raimundo,...**Marmeleira** et al. 2024; **Marmeleira** et al., 2013; Tait et al., 2017).

Cheng (2016) propõe que, ao passo que a atividade física sustenta a estrutura neuronal e o volume cerebral ('hardware'), a atividade cognitiva reforça a eficiência e a adaptabilidade dos circuitos neuronais ('software'), contribuindo para a reserva cognitiva. A teoria da facilitação da plasticidade guiada (Fissler et al., 2013; Herold et al., 2018) explica como a interação entre atividades físicas e cognitivas beneficia a saúde cerebral e a performance cognitiva (Fissler et al., 2013; Herold et al., 2018).

Estudos com modelos animais – Paradigmas de enriquecimento ambiental

Estes estudos têm permitido desvendar alguns dos principais mecanismos biológicos implicados no treino multimodal. Num estudo altamente citado, Black et al. (1990) mostraram que, em roedores, o treino "acrobático" (ambiente enriquecido com obstáculos e brinquedos) aumentou o número de sinapses cerebelares, enquanto o exercício aeróbio aumentou a densidade capilar nessa região, comparativamente a um grupo de controlo inativo. Outros estudos com mamíferos em ambientes enriquecidos mostraram diversas alterações cerebrais: ramificação dendrítica, novas sinapses, alterações nas células gliais, expansão da rede capilar, neurogénese e alterações moleculares (Cotman & Berchtold, 2002; Dustman & White, 2006; Segovia et al., 2009; Winter et al., 2007). Foi ainda observado que roedores com atrofia e perda de tecido neuronal recuperaram grande parte da sua capacidade de aprendizagem, incluindo a memória a longo prazo, quando expostos a um ambiente enriquecido (Fischer et al., 2007).



Concluo esta seção, destacando três linhas de investigação que temos vindo a desenvolver na Universidade de Évora e que me parecem ter um potencial assinalável e deverem continuar a ser desenvolvidas nos próximos anos:

>**Utilizar as novas tecnologias em intervenções multimodais.** Recentemente, obtivemos resultados promissores em diversos domínios cognitivos com a utilização de uma Plataforma de Exergames Portátil para Idosos (PEPE) e outras tarefas de realidade aumentada (Ferreira, Raimundo,...**Marmeleira** et al., 2024). Já tínhamos utilizado *tablets* numa intervenção anterior, em que o treino motor-cognitivo foi realizado de forma sequencial (Raimundo, Ferreira, Leite, Soares, & **Marmeleira**, 2019).

>**Focar o treino motor-cognitivo num domínio particular da cognição – a velocidade de processamento de informação.** De acordo com a literatura, o trabalho neste domínio pode induzir benefícios em outros domínios cognitivos (Ball et al., 2007; Harvey et al., 2024; **Marmeleira** et al., 2011; Takeuchi & Kawashima, 2012). Os resultados encontrados numa intervenção concluída recente são promissores (Galhardas, Yoshida, Raimundo, & **Marmeleira**, submitted): após um programa de 8 semanas, foram observadas melhorias significativas ($p < 0.05$) em diversos parâmetros cognitivos (tempo de reação, atenção visual, funções executivas e velocidade de processamento) e parâmetros de aptidão física (força, resistência cardiorrespiratória, flexibilidade e equilíbrio).

>**Individualizar as intervenções multimodais.** Estudos de caso permitem adaptar as atividades (tipo, complexidade, progressão) às características de cada participante. Uma intervenção exploratória recente (quatro semanas, oito sessões) num lar de idosos (cinco utentes, 82-87 anos) mostrou elevada aceitabilidade e melhorias na cognição (memória e tempo de reação) e na aptidão física (Galhardas, Raimundo, & **Marmeleira**, submitted).

5.2 Atividade física ao longo da vida e cognição na velhice

A manutenção de estilos de vida ativos do ponto de vista físico e cognitivo, juntamente com a adoção de uma dieta equilibrada, é recomendada para a saúde cerebral e para a construção de uma boa reserva cognitiva. Nesta lição, a nossa atenção recai sobre a atividade física e o exercício. Sobre esta dimensão comportamental, são vários os estudos observacionais que mostram que a prática de atividade física ao longo da vida está associada com uma melhor cognição na velhice e com a redução do risco de défice cognitivo (Vercambre et al., 2011; Weuve et al., 2004).

No estudo de Barnes et al. (2003) com adultos com mais de 55 anos, a aptidão cardiorrespiratória avaliada no início do estudo associou-se de forma positiva com o desempenho cognitivo seis anos depois. Isto sucedeu em diversos domínios cognitivos, nomeadamente velocidade de processamento, memória de trabalho, atenção e estado cognitivo geral. Na mesma linha de análise, Middleton et al. (2010) conduziram um estudo transversal com 1344 mulheres ≥ 65 anos (média = 71.6 anos), as quais reportaram a atividade física que realizavam na adolescência,

aos 30 anos, aos 50 anos e depois dos 65 anos. Através de regressão logística, os autores determinaram a associação entre a prática de atividade física em cada idade e a probabilidade de déficit cognitivo, tendo o cuidado de controlar diversos fatores, entre eles a idade, a educação e a condição de saúde. O estudo mostrou que a atividade física na adolescência foi aquela mais associada a uma menor probabilidade de déficit cognitivo após os 65 anos. Os autores concluíram ainda que as mulheres que eram pouco ativas na adolescência, mas que se tornaram mais ativas posteriormente, apresentaram menor risco de déficit cognitivo do que aquelas que se mantiveram inativas.

Encontram-se diversos trabalhos que confirmam o efeito protetor do exercício sobre o funcionamento cognitivo e as patologias que lhe estão associadas. Por exemplo, num estudo que acompanhou 1740 pessoas (≥ 65 anos sem déficit cognitivo) ao longo de 6 anos, Larson et al. (2006) reportaram uma redução de 32% no risco de demência entre o grupo que praticou exercício ≥ 3 vezes por semana, em comparação com o grupo que praticou exercício < 3 vezes por semana. Por sua vez, Tan et al. (2017) conduziram uma investigação longitudinal de 10 anos com 3714 adultos (idade média = 70 anos), tendo verificado que aqueles com menor nível de atividade física no início do estudo apresentaram um aumento do risco de demência de aprox. 50%.

Cito agora duas meta-análises que confirmam um papel robusto da atividade física na prevenção da demência. Beckett et al. (2015) incluiu dados longitudinais de 9 estudos, envolvendo no total 20326 participantes ≥ 65 anos na *baseline*, concluindo que a atividade física se associa a uma redução significativa do risco de doença de Alzheimer. Por sua vez, Iso-Markku et al. (2022) confirmaram que existe uma diminuição do risco de demência de todas as causas (RR 0.80; IC95% 0.77–0.84) e de doença de Alzheimer (RR 0.86; IC95% 0.80–0.93) associada à prática de atividade física. Este artigo incluiu 257983 participantes de 58 estudos.

Apesar dos resultados positivos encontrados em diversos estudos observacionais, deve-se ter em conta que os mesmos apresentam limitações que podem influenciar os resultados. Por exemplo, em estudos observacionais não é claro se eventuais declínios iniciais na função cognitiva, ou sinais de neurodegeneração, podem influenciar a mobilidade, o equilíbrio, a motivação e os objetivos relacionados com a prática de atividade física (Loprinzi et al., 2013). Neste cenário, é possível que a redução da atividade física possa ser uma consequência, ou um marcador precoce, do declínio cognitivo, em vez de uma causa (Loprinzi et al., 2013). De qualquer modo, se “cruzarmos” os resultados dos estudos observacionais com as evidências provenientes de RCTs (ver seção anterior 5.1), parece-me bastante seguro considerar que há uma relação próxima entre a prática de atividade física e a função cognitiva.

6 Mecanismos responsáveis pelo efeito da atividade física e exercício sobre a cognição

Parecer-me-ia incompleta uma lição de agregação que se “limitasse” a apresentar provas de que o exercício melhora a saúde cerebral / cognição na pessoa idosa, mas não estudasse os mecanismos que estão na base dessa melhoria. Neste sentido, esta parte da lição debruça-se sobre esse aspeto.

Antes de avançar na lição, parece-me importante reconhecer que a compreensão de como o exercício físico influencia a cognição é, em si, um desafio exigente. Desde logo, a relação entre exercício e cognição não é linear, e envolve uma intrincada interação de mecanismos em múltiplos níveis – desde as alterações moleculares e celulares até às mudanças estruturais no cérebro e consequentes efeitos no comportamento. Por outro lado, existem diversas perspetivas possíveis para abordar este tema, incluindo algumas de cariz molecular, focadas em fatores neurotróficos e processos celulares, e outras de cariz mais holístico e que integram diversos aspetos estruturais, funcionais e comportamentais.

Nesta segunda parte da lição procuro então sistematizar os mecanismos relacionados com o exercício que têm impacto sobre o cérebro e a cognição, fazendo uso de vários níveis de análise, e procurando estabelecer ligações entre os mesmos de modo a obter uma compreensão mais aprofundada do tema. É importante ressaltar que os mecanismos apresentados em cada nível de análise não são mutuamente exclusivos, existindo interações bidirecionais entre os mesmos. Com base na literatura (e.g., **Marmeleira**, 2013, 2018, 2020; Stillman et al., 2016; Stillman et al., 2020), optei por categorizar os mecanismos em **três grandes grupos/níveis** que, por sua vez, incluem diversos fatores.

A. Nível molecular e celular

Fatores neurotróficos

BDNF

IGF-1

VEGF

Inflamação

Stress oxidativo

Neurotransmissores

B. Nível estrutural e funcional do cérebro

Morfologia cerebral

Redes cerebrais, função cerebral e cognição

Fluxo sanguíneo cerebral

C. Nível Comportamental/Socioemocional

Stress, ansiedade e depressão

Sono

Relações sociais

6.1 Nível molecular e celular

6.1.1 Fatores neurotróficos

Os fatores de crescimento mais estudados na relação entre exercício físico, cérebro e cognição têm sido o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (Dadkhah et al., 2023; **Marmeleira**, 2013). É sabido que atividade física leva ao aumento dos níveis periféricos do BDNF e do IGF-1 e que estes conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, estimulando depois a angiogénese e a neurogénese no cérebro (Maass et al., 2016). Outro fator que tem recebido uma atenção crescente por parte da comunidade científica é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), existindo evidências consistentes sobre o seu papel mediador na relação entre exercício e cognição (Tyndall et al., 2018).

BDNF

O BDNF tem recebido muita atenção por parte da comunidade científica quando se discutem os efeitos do exercício. O BDNF é expresso em muitas áreas cerebrais, com destaque para o hipocampo, córtex cerebral e cerebelo, sendo que 70-80% do BDNF plasmático tem origem cerebral (Dadkhah et al., 2023; Rasmussen et al., 2009). Nos tecidos periféricos pode ser produzido nos músculos, fígado, tecido adiposo, células endoteliais e células imunitárias (Walsh et al., 2020). O BDNF desempenha um papel importante no crescimento, diferenciação e plasticidade neuronal (Farrukh et al., 2023; Kang et al., 2020; **Marmeleira**, 2018), promovendo a aprendizagem, a memória e a função cognitiva (Tanila, 2017).

Um aspeto importante a considerar no contexto da presente lição, é que os níveis de BDNF diminuem com o envelhecimento e têm uma expressão menor na doença de Alzheimer, e que isto tem início em fases relativamente precoces da doença (Tanila, 2017; Tapia-Arancibia et al., 2008). Esta diminuição dos níveis de BDNF, associa-se a perda sináptica/neuronal, bem como às perdas cognitivas associadas ao processo de envelhecimento e à própria doença de Alzheimer (Kang et al., 2020; Tanila, 2017).

São boas notícias o facto de o exercício aumentar os níveis de BDNF, tanto na periferia como em várias regiões cerebrais, com alterações mais robustas e duradouras no hipocampo (Duzel et al., 2016; Voss et al., 2013). A literatura publicada nos últimos anos tem tentado explicar a forma como isto acontece, sendo que a contração muscular associada à atividade física parece desempenhar um papel importante.

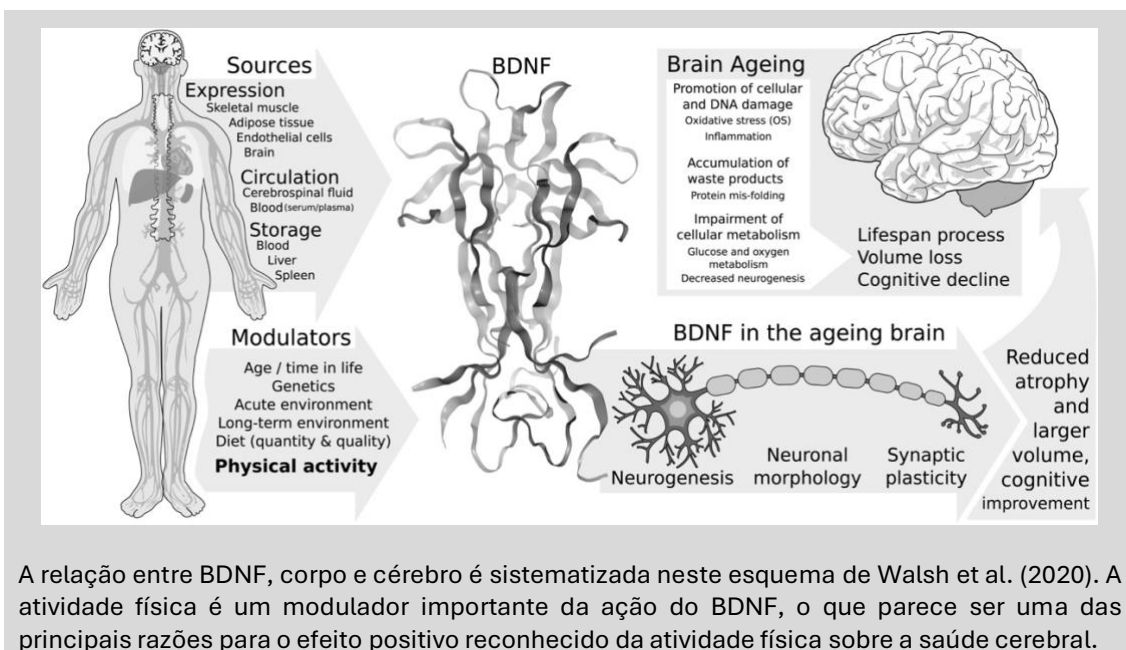
Heisz e Waddington (2024) referem que moléculas de sinalização derivadas do músculo, ou miocinas, ativam o BDNF no cérebro. Em particular, o l-lactato produzido no músculo, desloca-se através da corrente sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica até ao hipocampo, onde ativa o BDNF (El Hayek et al.,

2019a). O facto de ocorrer uma maior produção de l-lactato nos músculos durante a atividade física de intensidade moderada ou vigorosa, pode ser o motivo pelo qual os exercícios de maior intensidade se associam com níveis mais elevados de BDNF e melhor performance em tarefas de memória (Kovacevic et al., 2020). Para além do l-lactato, há ainda outras miocinas que atuam sobre o cérebro, incluindo a IL-6 (Interleucina-6) e a FNDC5/Irisina, as quais também têm um efeito positivo ao nível da neuroprotecção e da neuroplasticidade (Pedersen, 2019).

O BDNF tem também um papel importante a nível clínico, aspeto que tem vindo a ser valorizado na procura de respostas terapêuticas apropriadas (e acessíveis) para determinadas psicopatologias. A este propósito, uma revisão de literatura relativamente recente (Dadkhah et al., 2023) concluiu, com base em investigação animal e humana, que (i) o exercício físico pode aumentar a eficácia de terapias convencionais para défices cognitivos, através do aumento dos níveis cerebrais de BDNF; e que (ii) o exercício tem um papel modulador na relação entre as alterações nos níveis de BDNF e a função cognitiva em doenças neuropsiquiátricas. Sabe-se, por exemplo, que ocorre uma diminuição do BDNF plasmático em quadros depressivos, e que o aumento dos níveis de BDNF no hipocampo permite atenuar os sintomas depressivos (Dadkhah et al., 2023; El Hayek et al., 2019b).

Ainda em relação ao BDNF, a prática de exercício multicomponente parecer ser uma mais-valia. Veja-se o estudo de Vaughan et al. (2014), que avaliou os efeitos de um programa de exercício de 16 semanas (2 x semana) em mulheres idosas (65-75 anos) sem declínio cognitivo. O programa incluiu treino cardiovascular, de força e neuromotor, e resultou no aumento dos níveis plasmáticos de BDNF, em paralelo com melhor desempenho em vários testes neurocognitivos (velocidade de processamento e funcionamento executivo). Neste trabalho, os autores sugerem que a neurogénese pode ser um dos mecanismos responsáveis pelas melhorias cognitivas observadas após o programa de exercício.

Encontram-se mais exemplos na literatura sobre a relação entre exercício, BDNF e cognição. É o caso de um estudo sobre o impacto de um programa de exercício aquático de 16 semanas (3 x semana), em que a participação no programa resultou no aumento dos níveis de BDNF, IGF-1 e melhorias na função cognitiva de mulheres idosas (Kang et al., 2020). Um outro estudo com pessoas idosas, neste caso centrado na função executiva, reportou que a idade e o aumento do BDNF mediarão as melhorias observadas na flexibilidade cognitiva e no controlo inibitório após a participação num programa de 12 meses de marcha (Leckie et al., 2014).



A relação entre BDNF, corpo e cérebro é sistematizada neste esquema de Walsh et al. (2020). A atividade física é um modulador importante da ação do BDNF, o que parece ser uma das principais razões para o efeito positivo reconhecido da atividade física sobre a saúde cerebral.

IGF-1

Passamos agora à análise das propriedades relevantes do IGF-1 e da relação do mesmo com o envelhecimento e com a prática de atividade física. O IGF-1 é uma proteína crucial na plasticidade sináptica, na neurotransmissão e até mesmo na neurogênese no adulto (Gökçe et al., 2024; **Marmeleira**, 2013; Stein et al., 2018). Acredita-se que níveis elevados de IGF-1 mediem a indução de BDNF no hipocampo e, juntos, são considerados fatores-chave no efeito do exercício sobre a aprendizagem e a memória (Arazi et al., 2021).

Têm também sido atribuídas propriedades relevantes ao IGF-1 ao nível da manutenção e remodelação vascular (Arazi et al., 2021), sendo que a sua redução no envelhecimento foi associada com a diminuição da densidade vascular cerebral e do fluxo sanguíneo cerebral (Arazi et al., 2021). Ainda sobre o envelhecimento, existem evidências da existência de uma associação positiva entre os níveis de IGF-1 e a função cognitiva em idosos saudáveis (Arwert et al., 2005). Embora esta lição se centre no cérebro e na cognição, importa assinalar que o IGF-1 também tem efeito sobre os músculos, sendo que o declínio de IGF-1 ao longo do envelhecimento contribui para a atrofia muscular e sarcopenia (Bian et al., 2020), o que pode levar a perdas funcionais e a estados de pré-fragilidade ou fragilidade (Ungvari et al., 2023).

Se o IGF-1 é importante na fisiologia humana, e pode contribuir para um envelhecimento mais saudável, interessa olhar para a investigação relacionada na área do exercício. Cassilha et al. (2007) foram dos primeiros investigadores a documentar um aumento significativo nos níveis séricos de IGF-1 em resultado do exercício, que no caso consistiu em 24 semanas de treino de resistência de

intensidade moderada ou de alta intensidade. Este RCT contou com 62 idosos do sexo masculino.

Vários estudos posteriores apontam tendências similares, embora não sejam perentórios nos resultados encontrados. Começo por destacar a revisão sistemática realizada por Stein et al. (2018), na qual foram incluídos sete RCTs (pessoas idosas), quatro com exercício aeróbio, dois com exercício de resistência e um com exercício Multicomponente. Esta revisão confirmou o aumento dos níveis de IGF-1 em três estudos, a sua manutenção em três estudos, e a sua redução num dos estudos. Em relação ao desempenho cognitivo, em cinco dos estudos registaram-se melhorias significativas. Consideraram os autores que a heterogeneidade nos tipos de exercício físico, protocolos e características das amostras dificultou a obtenção de um consenso sobre a relação entre exercício físico, IGF-1 e cognição.

Na mesma linha, a revisão narrativa de Quigley et al. (2020) também aponta complexidade na relação entre exercício e IGF-1 em pessoas idosas. De acordo com os autores, embora alguns estudos indiquem um aumento de IGF-1 com a prática de exercício, especialmente treino de força, outros não demonstram uma relação clara ou apresentam resultados inconsistentes.

Por último, faço referência a um estudo recente que analisou retrospectivamente o papel da força muscular e do IGF-1 como mediadores da relação entre a idade e a função cognitiva em 1255 participantes (25 a 74 anos) (Gökçe et al., 2024). Controlando para aspetos sociodemográficos, estado de saúde e estilo de vida, os resultados deste trabalho revelam que a força muscular e os níveis de IGF-1 mediam parcialmente a associação entre o envelhecimento e a performance em testes de flexibilidade cognitiva, memória (imediata e diferida) e raciocínio indutivo.

VEGF

Várias proteínas são conhecidas por promoverem ou inibirem a angiogénese, a qual diz respeito à formação de novos vasos sanguíneos. Entre essas proteínas, o VEGF desempenha um papel importante na indução da angiogénese, o que acontece através da ligação aos seus recetores de tirosina quinase, ativando vias de sinalização no interior da célula que facilitam a sobrevivência, proliferação, migração das células endoteliais e permeabilidade vascular (Abhinand et al., 2016; Song et al., 2024)

Há evidências de que o exercício aeróbio leva ao aumento da expressão do VEGF no cérebro, o que conduz à estimulação da angiogénese e ao consequente incremento do fluxo sanguíneo cerebral (Morland et al., 2017). O aumento da vascularização cerebral e do fluxo sanguíneo permite a entrega de mais oxigénio, nutrientes e fatores de crescimento que ajudam a manter a saúde celular e apoiam o crescimento de novos neurónios em regiões como o hipocampo (Morland et al., 2017).

Tal como tínhamos constatado na seção anterior para o IGF-1, os estudos também não são unânimes quanto aos efeitos do exercício físico sobre o VEGF em pessoas idosas. Uma revisão sistemática realizada em 2014 em que foram incluídos dez estudos, reportou que quatro mostraram um aumento nas concentrações de VEGF após a prática de exercício físico, enquanto seis não verificaram qualquer alteração na sua concentração (Vital et al., 2014). Os autores atribuem esta inconsistência nos resultados às diferenças entre estudos nas populações estudadas e nos protocolos de exercício utilizados.

Mais recentemente, Song et al. (2024) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise em que examinaram as alterações induzidas pelo exercício em diversos marcadores sanguíneos de angiogénese, incluindo o VEGF. O efeito do exercício sobre o VEGF foi identificado apenas no exercício aeróbio. Também neste estudo é considerado que é necessária mais investigação para esclarecer a efetividade do exercício sobre alterações no VEGF periférico e cerebral, e quais os mecanismos responsáveis. Os estudos com animais parecem ser mais esclarecedores neste aspeto, mostrando que a contração dos músculos esqueléticos durante o exercício pode induzir o VEGF e a angiogénese cerebral através da ativação dos recetores de lactato (Ballard, 2017; Morland et al., 2017).

6.1.2 Inflamação

A inflamação é um tema que tem ganho um *momentum* considerável nos últimos anos na área do envelhecimento. À medida que envelhecemos, o sistema imunitário sofre um processo de senescência, que é acompanhado pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, uma condição subclínica crónica denominada 'inflammaging' (Deleidi et al., 2015). Note-se que na língua portuguesa é comum traduzir-se 'inflammaging' para 'inflamação crónica de baixo grau'.

O aumento da produção de marcadores pró-inflamatórios durante o envelhecimento acarreta diversas consequências, com destaque para alterações na permeabilidade vascular, na função das células endoteliais e na estrutura microvascular, resultando em danos neuronais (Quigley et al., 2020). Os marcadores pró-inflamatórios no plasma circulante incluem, de forma geral, citocinas inflamatórias (como a interleucina-6, IL-6, e o fator de necrose tumoral alfa, TNF α), proteínas de fase aguda (como a proteína C-reativa, PCR) e fatores de coagulação (Tyndall et al., 2018).

A inflamação crónica de baixo grau associa-se a um maior risco de patologias relacionadas com a idade, incluindo doenças cardiovasculares (Tyndall et al., 2018). O cérebro e, por acréscimo, o funcionamento cognitivo, também sofrem consequências negativas relacionadas com a 'inflammaging'. Evidências provenientes de modelos animais e humanos sugerem que a senescência imunológica contribui para disfunções neuronais no SNC, com particular ênfase em indivíduos com inflamação sistémica crónica, como ocorre frequentemente na diabetes tipo 2, aterosclerose, esclerose múltipla e demência (Quigley et al., 2020). De acordo com Quigley et al. (2020), o hipocampo e os núcleos cinzentos de base

estão entre as regiões cerebrais mais vulneráveis a danos provados por processos inflamatórios.

Encontram-se diversas evidências na literatura científica que apontam para uma associação entre o declínio neurocognitivo – incluindo a doença de Alzheimer – e a inflamação crónica de baixo grau (Tyndall et al., 2018). Veja-se, por exemplo, um estudo longitudinal realizado com 3031 adultos idosos, no qual os indivíduos com maiores concentrações de IL-6 e PCR tiveram um risco 24% maior de défice cognitivo ligeiro em comparação com indivíduos com baixa inflamação (Yaffe et al., 2003). Um outro estudo (transversal), com uma amostra de 3298 adultos, estabeleceu uma associação negativa entre os níveis séricos de IL-6 e o estado cognitivo global (avaliado pelo MMSE), após ajustamento para idade, escolaridade e fatores de risco vascular (Wright et al., 2006).

Mecanismos neurobiológicos como a morte neuronal, a desregulação de neurotransmissores e a disfunção da barreira hematoencefálica parecem estar na base dos efeitos negativos da inflamação crónica de baixo grau sobre a saúde cognitiva (Tyndall et al., 2018). Mais ainda, a inflamação, tanto aguda como crónica, pode facilitar a libertação de espécies reativas de oxigénio e outros fatores neurotóxicos (Quigley et al., 2020). Refira-se que o stress oxidativo será alvo de análise no próximo ponto (6.1.3) desta lição.

Tal como acontece noutros fatores de risco para a saúde no idoso, também no que toca à 'inflammaging', a investigação tem demonstrado um efeito protetor da atividade física, levando a níveis reduzidos de marcadores inflamatórios (Tyndall et al., 2018). Cito aqui uma revisão sistemática de 13 RCTs, que demonstrou que adultos sedentários saudáveis que fazem exercício aeróbio ou exercício de resistência experienciam uma redução nos biomarcadores inflamatórios (Cronin et al., 2017). É importante notar que esta revisão observou efeitos mais acentuados da prática de exercício em adultos idosos, sendo o exercício aeróbio de alta intensidade o mais eficaz na redução da inflamação.

Alguns estudos examinaram o impacto de exercício multicomponente sobre a inflamação crónica de baixo grau. Numa intervenção de 16 semanas dirigida a pessoas idosas, a participação num programa com treino aeróbio, de resistência e neuromotor levou a uma redução significativa nos níveis de TNF e IL-6 e a um aumento nos níveis periféricos de BDNF (Nascimento et al., 2014). Em simultâneo, verificaram-se melhorias significativas na função executiva e na atenção de um sub-grupo com défice cognitivo ligeiro que realizou o programa de exercício. Outro estudo de intervenção, que combinou treino aeróbio e de resistência (durante 12 semanas), documentou um aumento na aptidão cardiorrespiratória e uma redução de 11% nos níveis de PCR em adultos idosos previamente inativos (Stewart et al., 2007).

No seu conjunto, a investigação disponível confirma que a atividade física leva a uma redução da inflamação crónica de baixo grau associados à idade, o que pode ter efeitos benéficos no envelhecimento do cérebro e na cognição. Tal como

referido por Quigley et al. (2020), acredita-se que o exercício físico leva à libertação de substâncias anti-inflamatórias derivadas dos músculos, reduzindo assim a função das citocinas pró-inflamatórias. No entanto, apesar dos avanços científicos verificados nos últimos anos, há ainda um desconhecimento generalizado sobre os mecanismos que medeiam a ação do exercício sobre os processos inflamatórios.

6.1.3 Stress oxidativo

Historicamente, o stress oxidativo é, provavelmente, um dos aspetos mais discutidos quando se fala da relação entre atividade física e saúde. Nesta seção definimos o que é o stress oxidativo, procuramos perceber quais as suas consequências nas funções cerebrais, e estudamos a sua relação com a prática de exercício, especialmente no envelhecimento.

As espécies reativas de oxigénio (ROS) são compostos químicos altamente reativos produzidos durante o metabolismo normal (Militello et al., 2024). Em excesso, as ROS danificam as macromoléculas (lípidos, proteínas e DNA), levando a disfunção e possivelmente à morte celular (Lohr & Browning, 1995). Por sua vez, o sistema antioxidante neutraliza as ROS, prevenindo, removendo e reparando danos. O stress oxidativo é o resultado de um desequilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante, com predomínio dos processos pró-oxidantes (Barbosa et al., 2010; Salim, 2017).

O stress oxidativo afeta negativamente as funções normais do SNC e tem sido associado a diversas doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças de Alzheimer, Huntington e Parkinson (Salim, 2017). Ao mesmo tempo, o seu papel em perturbações neuropsiquiátricas, nomeadamente perturbações de ansiedade e depressão, tem vindo a ser alvo de maior atenção (Salim, 2017).

Apesar do exercício físico poder levar a um aumento transitório das ROS, o seu efeito global em pessoas idosas é geralmente antioxidante (Tyndall et al., 2018). Este efeito pode ser explicado por vários mecanismos inter-relacionados. Estes incluem o aumento da produção de enzimas antioxidantes e da biogénese mitocondrial (criação de novas mitocôndrias, resultando em mitocôndrias mais saudáveis que produzem menos ROS), o aumento da disponibilidade de óxido nítrico e a modificação das alterações relacionadas com a idade na tensão de cisalhamento endotelial (Pialoux et al., 2009; Verhaegen et al., 2022).

Uma revisão recente de literatura confirma que a atividade física regular pode melhorar os mecanismos de defesa antioxidante, incluindo a atividade de enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase (Militello et al., 2024). Os autores anotam, no entanto, que o exercício intenso ou prolongado pode levar a um aumento temporário na produção de ROS, resultando em 'stress oxidativo induzido pelo exercício'. Salientam, ainda, que a relação entre a atividade física e o stress oxidativo no envelhecimento é complexa e depende de vários fatores, tais como o tipo, intensidade, duração e frequência do exercício, bem

como de diferenças individuais na capacidade antioxidante e na adaptação ao exercício.

Encontramos outros estudos que confirmam o efeito positivo da atividade física ou da aptidão física sobre fatores oxidativos. No estudo de Pialoux et al. (2009) foi demonstrado que mulheres idosas com maior $VO_2\text{max}$ apresentavam uma atividade mais intensa das enzimas antioxidantes e níveis mais baixos de stress oxidativo. Os autores referem que a vasculatura mais saudável observada nas mulheres com maior $VO_2\text{max}$ pode ser atribuída em parte a reduções no stress oxidativo. Outro estudo concluiu que uma intervenção de 16 semanas de exercício combinado (aeróbio + resistência) teve um efeito protetor do DNA em linfócitos, o que, possivelmente, terá sido mediado pelo aumento da capacidade antioxidativa (Soares et al., 2015).

Há ainda a considerar que alguns autores documentam uma relação inversa entre níveis de BDNF e stress oxidativo, sugerindo um efeito neuroprotetor do BDNF contra danos oxidativos (He & Katusic, 2012). Atendendo às evidências que apresentei na seção 6.1.1, de que a atividade física aumenta a produção de BDNF, esta poderá ser uma das vias através das quais o exercício reduz o stress oxidativo.

Por último, documento aqui uma intervenção motora–cognitiva (24 semanas, 2 x semana) com pessoas com défice cognitivo ligeiro a viver em contexto de lar, que levou a uma diminuição significativa de danos oxidativos (Rondão et al., 2022). Note-se que, nas pesquisas realizadas para a preparação desta lição, este foi o único estudo encontrado diretamente relacionado com o exercício e o stress oxidativo em pessoas idosas com algum tipo de comprometimento cognitivo.

6.1.4 Neurotransmissores

São vários os neurotransmissores que têm sido associados à prática de atividade física. Entre eles, destacam-se a dopamina e a serotonina (Chen & Nakagawa, 2023; **Marmeleira**, 2013, 2018), cuja libertação associada à atividade física tem sido confirmada em várias regiões do cérebro, incluindo o hipocampo, o córtex pré-frontal (PFC), o estriado e o mesencéfalo.

Estes neurotransmissores têm papeis específicos consoante as zonas específicas do cérebro em que atuam. A dopamina tem um papel importante no PFC, ao nível da memória de trabalho e da flexibilidade cognitiva (Ott & Nieder, 2019), enquanto a sua ação no hipocampo é essencial para a potenciação de longa duração e memória de longo prazo (McNamara et al., 2014). Por sua vez, a serotonina e os seus recetores parecem desempenhar um papel crucial na regulação da neurogénese adulta no hipocampo (Kraus et al., 2017).

Alguns estudos têm-se debruçado sobre a relação entre atividade física, neurotransmissores, cérebro e/ou cognição. Vários desses estudos, incluindo com pessoas idosas, confirmam que a atividade física estimula a libertação de serotonina, o que, por sua vez, promove a neurogénese e a plasticidade neuronal

(Alenina & Klempin, 2015; Klempin et al., 2013; Melancon et al., 2014). Encontrei duas revisões de literatura que fornecem informação relevante sobre este assunto: >Basso e Suzuki (2017) indicam que o exercício físico desencadeia a liberação de (i) dopamina – associada à motivação, concentração e aprendizagem; (ii) serotonina – que melhora o humor; e (iii) noradrenalina – importante para a atenção, percepção e motivação.

>Bhattacharya et al. (2023) destacam o efeito do exercício sobre a dopamina, serotonina e noradrenalina, com reflexo na capacidade de atenção, memória de trabalho e respostas cognitivas rápidas. Salientam, ainda, a relação do exercício com a liberação de endorfinas, as quais funcionam como analgésicos naturais, contribuindo para a redução da dor e para estados de humor positivos.

6.2 Nível estrutural e funcional do cérebro

Nesta seção adoto um nível macroscópico de análise. Para facilitar esta análise, optei por separar aspectos morfológicos e funcionais cerebrais, embora seja importante reconhecer a sua influência recíproca.

6.2.1 Morfologia cerebral

Diversos estudos longitudinais têm identificado de forma consistente a redução do volume cerebral total com o avanço da idade, embora as alterações estruturais documentadas não sejam uniformes em todas as regiões cerebrais ou entre indivíduos (Hedman et al., 2012). Também os estudos transversais indicam que muitas regiões cerebrais são menos volumosas em adultos idosos em comparação com adultos jovens, entre elas o córtex pré-frontal, neocórtex, hipocampo e cerebelo (Tyndall et al., 2018).

Várias regiões cerebrais começam a atrofiar ainda durante a terceira década de vida em resultado de mecanismos genéticos, fisiológicos e relacionados com doenças (Hedman et al., 2012). Em adultos idosos saudáveis observa-se uma diminuição anual no volume do hipocampo de cerca de 1% a 2% (Tyndall et al., 2018). Recorde-se que o hipocampo é vital para a memória, a qual é geralmente a primeira função cognitiva afetada em pessoas com défice cognitivo ligeiro (Erickson et al., 2011).

Num dos estudos mais citados sobre o efeito do exercício sobre a estrutura cerebral em pessoas idosas, foi demonstrado que 12 meses de treino aeróbio resultaram num aumento do volume do hipocampo anterior em 2%, revertendo em aproximadamente um a dois anos a perda de volume associada com a idade (Erickson et al., 2011). Este aumento no volume do hipocampo foi associado a níveis séricos mais elevados de BDNF, um mediador da neurogénese no giro dentado do hipocampo. É importante assinalar que este estudo documentou melhorias significativas concomitantes em testes de memória espacial; ou seja, as medidas comportamentais (memória) tiveram, neste caso, um correlato neurofisiológico (BDNF).

● Lição: Impacto da atividade física sobre o cérebro e o funcionamento cognitivo em pessoas idosas

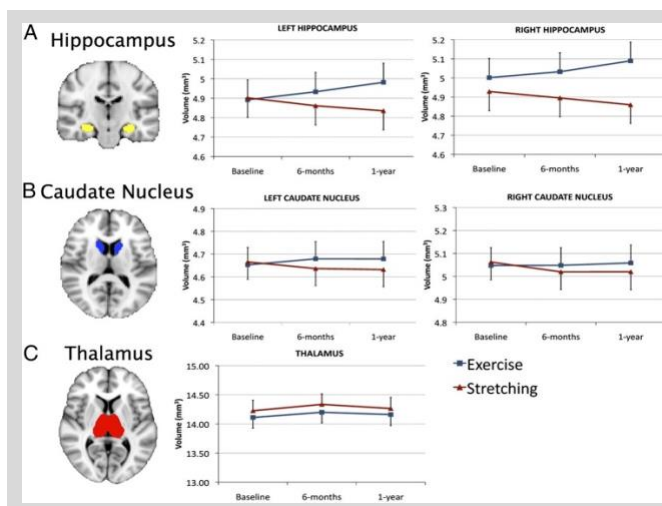


Imagem retirada de Erickson et al. (2011) sobre o aumento do volume do hipocampo e melhoria da memória na sequência de 12 meses de exercício aeróbico

(A) Hipocampo. Aumento do volume no grupo de exercício aeróbico e diminuição do volume no grupo de controle. Interação significativa Tempo \times Grupo, $p < 0.001$) para as regiões esquerda e direita.

(B) Núcleo caudado. O grupo de exercício teve uma atenuação do declínio, embora não significativa (ambos $p > 0.1$).

(C) Tálamo. As alterações não foram significativas.

Também Smith et al. (2014) mostraram que pessoas idosas com risco genético elevado de desenvolver a doença de Alzheimer, beneficiaram da prática de atividade física. Neste estudo, com 97 adultos idosos, o volume do hipocampo foi medido através de ressonância magnética estrutural (MRI) na linha de base e após 18 meses. Durante este período, a realização regular de atividade física inibiu a atrofia do hipocampo, preservando o seu volume e protegendo o funcionamento da memória episódica (Smith et al., 2014).

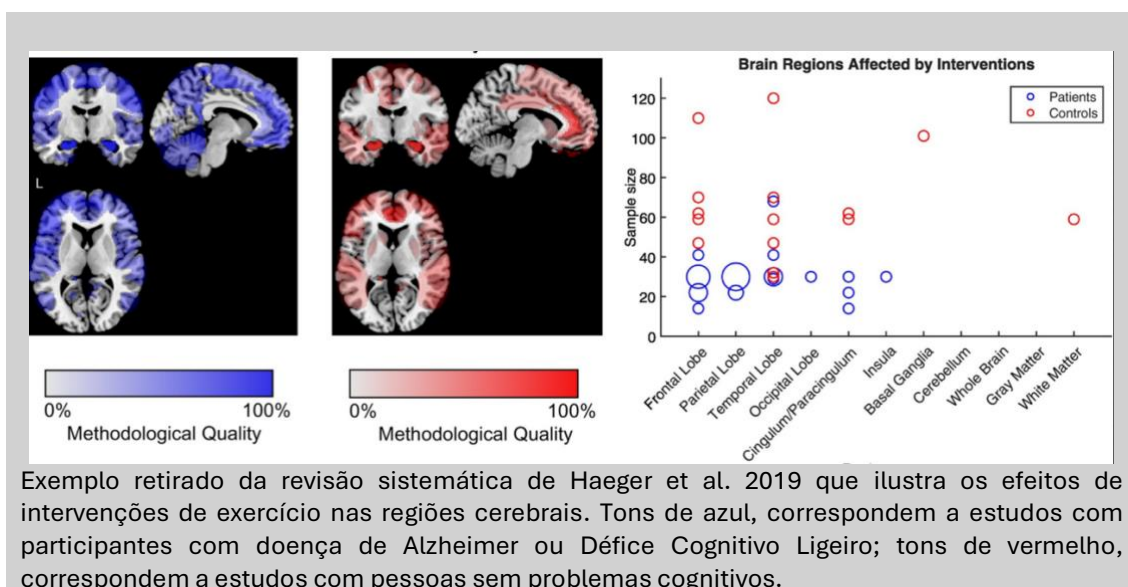
Várias revisões de literatura e meta-análises ajudam-nos a ter um quadro global sobre o impacto do exercício na morfologia cerebral em pessoas idosas. Apresento nos próximos parágrafos as principais conclusões de seis revisões de literatura relacionadas com este tema, um número que me parece revelador da importância que o mesmo tem entre a comunidade científica.

Ji et al. (2021) conduziram uma meta-análise que tinha como objetivo identificar regiões cerebrais com sinais de neuroplasticidade induzida pelo exercício e correlacionar os mesmos com eventuais alterações cognitivas. Vinte e dois artigos cumpriram os critérios de inclusão. No geral, o exercício físico resultou em alterações estruturais e funcionais na região do hipocampo/para-hipocampo e num *cluster* no cerebelo. Embora as alterações no córtex pré-frontal não tenham atingido o limiar de significância estatística, foram também associadas a alterações cognitivas.

Na revisão sistemática de Haeger et al. (2019) foi analisada a forma como a atividade física e a condição física influenciam a arquitetura cerebral (avaliada por MRI) em pessoas com défice cognitivo ligeiro e doença de Alzheimer. A revisão reuniu intervenções com exercício aeróbico, de coordenação e de resistência, bem como estudos observacionais sobre condição física e atividade física. O exercício aeróbico foi o mais frequente (9 em 12 estudos) entre as intervenções incluídas na análise. Haeger et al. (2019) concluíram que o exercício aeróbico tem um impacto positivo especialmente em estruturas cerebrais sensíveis à neurodegeneração. Os autores destacaram as regiões frontais, temporais e parietais, como a região

hipocampal/para-hipocampal, o pré-cúneo, o cíngulo anterior e o córtex pré-frontal.

Outra revisão sistemática analisou o impacto do exercício na estrutura e função cerebral de pessoas com déficit cognitivo ligeiro (Xu et al., 2024). A análise de 24 estudos (principalmente RCTs, MRI) revelou que o exercício levou a aumentos no volume do hipocampo e na matéria cinzenta, com uma tendência para o aumento da espessura cortical e da melhoria da integridade da matéria branca.



Exemplo retirado da revisão sistemática de Haeger et al. 2019 que ilustra os efeitos de intervenções de exercício nas regiões cerebrais. Tons de azul, correspondem a estudos com participantes com doença de Alzheimer ou Déficit Cognitivo Ligeiro; tons de vermelho, correspondem a estudos com pessoas sem problemas cognitivos.

Uma revisão de RCTs que utilizaram neuroimagem estrutural centrou-se na análise do efeito do treino de resistência muscular em estruturas cerebrais afetadas pela doença de Alzheimer e na sua correlação com a função cognitiva (Nicola et al., 2024). Os resultados sugerem que o treino de resistência induz alterações estruturais cerebrais que podem reduzir o risco de doença de Alzheimer ou atenuar a sua progressão. Nesta revisão foi documentado que o impacto do treino de resistência parece seguir um efeito dose-resposta, sendo particularmente bem-sucedido se realizado pelo menos duas vezes por semana e durante pelo menos seis meses. Os efeitos parecem ser maiores em indivíduos que já têm algum grau de declínio cognitivo.

Uma revisão anterior, também sobre o treino de resistência, confirmou alterações cerebrais funcionais significativas, especialmente no lobo frontal, acompanhadas por melhorias nas funções executivas (Herold et al., 2019). Do ponto de vista estrutural, o treino de resistência levou a uma menor atrofia da substância branca e a menores volumes de lesões na mesma. Por último, uma revisão sistemática concluiu que a prática de formas de exercício mente-corpo parece levar a aumentos no volume de matéria cinzenta, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal (Han et al., 2023).

6.2.2 Redes cerebrais, função cerebral e cognição

Com o avanço da tecnologia (especialmente da imagiologia cerebral) e do interesse no estudo do cérebro, foi possível detetar que diferentes áreas do cérebro trabalham/disparam em conjunto (coordenadas) aquando da realização de atividades complexas, como a linguagem, controlo executivo, processamento sensório-motor ou regulação das emoções (Sporns et al., 2005)

A saúde e a integridade das redes têm sido estudadas essencialmente com recurso à Ressonância Magnética Funcional (fMRI). A fMRI pode ser utilizada durante o desempenho de tarefas, refletindo a atividade de diferentes regiões cerebrais, ou em repouso para calcular a magnitude da conectividade entre as regiões cerebrais (Huang et al., 2016).

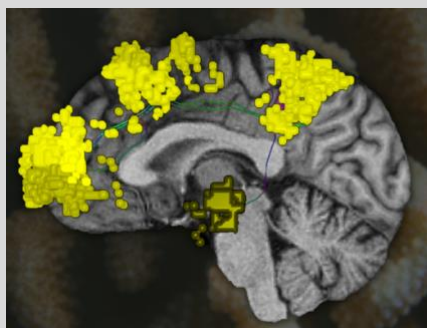
Considera-se que a conectividade funcional em estado de repouso é uma medida valiosa de saúde cerebral, uma vez que a mesma se degrada ao longo do envelhecimento típico e é um biomarcador da doença de Alzheimer, afetando a atividade cognitiva (Andrews-Hanna et al., 2007; Voss et al., 2016). A conectividade funcional das redes cerebrais refere-se a regiões neuronais que são anatomicamente distintas, mas que comunicam e se sincronizam temporalmente (Bray et al., 2021).

Usando fMRI em repouso, Voss et al. (2010) mostraram que uma intervenção de caminhada de 12 meses com pessoas idosas aumentou a conectividade funcional entre regiões dentro de duas grandes redes cerebrais: a Rede de Modo Padrão e a Rede Executiva Frontal, com esta última a ser associada a melhor controlo executivo. Estes resultados corroboram aqueles encontrados num dos primeiros estudos publicados sobre o efeito do exercício na cognição em idosos, no qual foram documentadas mudanças no funcionamento e no recrutamento da Rede Executiva Frontal após uma intervenção de exercício de seis meses (Colcombe et al., 2004). O córtex pré-frontal, região muito relacionada com as funções executivas, é precisamente uma das que mais beneficia da prática de exercício, contribuindo para a manutenção de um bom nível de funcionamento global do indivíduo (Boa Sorte Silva et al., 2024).

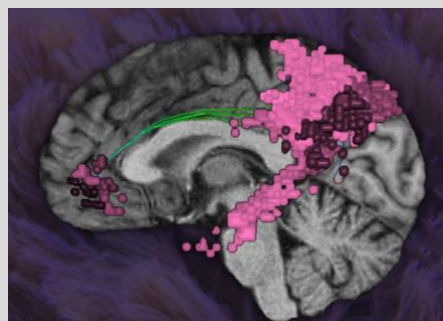
Uma revisão sobre os efeitos neurobiológicos do exercício mente-corpo (tai chi chuan, qigong e yoga) verificou que este modula a atividade de várias redes cerebrais, particularmente as envolvidas no controlo da atenção (aumento da atividade na Rede de Atenção Frontal) e na consciência de si (ativação na Rede de Modo Padrão - associada à autorreflexão e à introspeção) (Han et al., 2023). Esta revisão incluiu artigos com participantes de várias idades, entre eles pessoas idosas.

A Rede de Modo Padrão, tem sido, provavelmente, a rede cerebral mais estudada no que concerne à relação com a prática de exercício. Voss et al. (2016) mostraram que a aptidão cardiorrespiratória tem uma forte associação positiva com a conectividade funcional, especialmente na Rede de Modo Padrão. Na mesma

linha, havia sido mostrado anteriormente que a conectividade funcional da Rede de Modo Padrão pode mediar a relação entre a aptidão cardiorrespiratória e a cognição em pessoas idosas (Voss, Erickson, et al., 2010).



Rede Executiva Central



Rede de Modo Padrão

A Rede Executiva Central e a Rede de Modo Padrão são as duas redes cerebrais que mais parecem beneficiar da prática de exercício em pessoas idosas.

Imagens obtidas em <https://www.o8t.com/blog/brain-networks>

Karamacoska et al. (2023) conduziram uma revisão sistemática para avaliar os efeitos do exercício (aeróbico, de resistência ou mente-corpo) com duração ≥ 4 semanas na cognição e na função cerebral em pessoas com declínio cognitivo. Os autores encontraram vários estudos com fMRI e/ou Potenciais Evocados em que ocorreram melhorias na cognição global, memória ou funções executivas, e sugerem que os mesmos resultam de maior atividade metabólica, mecanismos cerebrovasculares e neuroplasticidade (Karamacoska et al., 2023). Outra revisão sistemática, reportou que a prática de exercício alterou o fluxo sanguíneo cerebral e a conectividade funcional em repouso e durante tarefas de memória em pessoas com déficit cognitivo ligeiro (Xu et al., 2024).

Na pesquisa bibliográfica que realizei para preparar esta lição, encontrei dois estudos com pessoas com déficit cognitivo ligeiro, os quais também encontraram resultados positivos do exercício:

>Smith et al. (2013) observaram (fMRI) uma diminuição na ativação do hipocampo durante uma tarefa de memória semântica, isto após a participação em 12 semanas de treino cardiorrespiratório de intensidade moderada;

>já Won et al. (2021) documentaram uma melhoria da conectividade funcional do hipocampo após 12 semanas de treino cardiorrespiratório. Neste estudo, foram ainda encontradas melhorias na memória episódica.

A fechar esta seção, considero importante registrar que, apesar de diversos estudos com adultos idosos (com e sem déficit cognitivo) evidenciarem que a conectividade cerebral melhora por influência do exercício, nem todas as alterações funcionais cerebrais (e também estruturais) observadas foram diretamente correlacionadas com as melhorias cognitivas (Bray et al., 2021; Xu et

al., 2024). Este facto realça a complexidade existente na interação entre exercício, cérebro e cognição, e como continua a ser necessária a realização de mais investigação sobre o tema.

6.2.3 Fluxo Sanguíneo Cerebral

Ainda que pesando apenas cerca de 2% do peso corporal, o cérebro utiliza aproximadamente 20 a 25% da quantidade oxigénio e de glucose disponível no nosso corpo de modo a responder às suas necessidades energéticas (Friedland, 1990). Apesar desta elevada taxa metabólica, o cérebro contém apenas 3–4 $\mu\text{mol/g}$ de glicogénio intracelular, em comparação, por exemplo, com o fígado, que contém 200–400 $\mu\text{mol/g}$ (Öz et al., 2007). Note-se que o oxigénio e a glucose são disponibilizados ao cérebro através do aporte sanguíneo, pelo que a atividade cerebral e cognitiva está dependente do mesmo.

O envelhecimento está associado a um declínio progressivo do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) que pode estar relacionado com a diminuição da taxa metabólica cerebral e a disfunção cerebrovascular (Tarumi & Zhang, 2018). É conhecido que a taxa de renovação do glicogénio é lenta no cérebro e apenas fornece glucose em situações de hipoglicemia crónica (Tarumi & Zhang, 2018). Perante este panorama, é o FSC que permite a distribuição apropriada de oxigénio, glucose e outros nutrientes, pelo que tem um papel crítico na saúde cerebral e performance cognitiva (De Silva & Faraci, 2016). De facto, vários estudos confirmam que há uma correlação positiva entre a cognição e a perfusão cerebral (Kleinloog et al., 2023; Wightman et al., 2015).

Parece que a taxa de diminuição do FSC é relativamente constante, embora não exista um consenso quanto à sua amplitude. Se considerarmos a proposta de Parkes et al. (2004), essa diminuição rondará ~40% por ano ao longo da vida adulta. Embora os motivos para a diminuição do FSC ao longo do envelhecimento não estejam totalmente esclarecidos, alguns mecanismos possíveis são as alterações na densidade e elasticidade dos vasos sanguíneos cerebrais, a degeneração neuronal e a redução da atividade dos pericitos (Zhang et al., 2017).

O FSC é crucial para manter a homeostase metabólica e a função neuronal e a sua regulação envolve uma complexa interação de mecanismos locais e sistémicos. O exercício físico influencia vários destes mecanismos, levando a alterações no FSC. Efetivamente, vários estudos suportam a ideia de que o exercício físico pode melhorar a perfusão cerebral e a saúde cognitiva em pessoas idosas. Chapman e col. (2013) reportaram que três meses de exercício aeróbio levaram a melhorias na função cerebral (FSC regional em repouso) e cognição (memória) em pessoas idosas. Um outro artigo, com atletas idosos, mostrou que a prática de exercício aeróbio ao longo da vida ajuda a preservar o FSC no córtex cingulado posterior/precuneus (Thomas et al., 2013). Tal como vimos anteriormente (ver seção 6.2.2.), esta região cerebral é considerada chave na Rede Modo Padrão e parece ser bastante sensível à idade e à demência.

Recentemente, Tomoto and Zhang (2024) sistematizaram evidências de que o envelhecimento leva ao aumento da rigidez arterial central, que, por sua vez, está associado com a disfunção cerebrovascular e o envelhecimento cerebral. De acordo com os autores, o treino aeróbio é uma das estratégias que previne essas perdas, melhorando o FSC e contribuindo para a função cerebrovascular. Ainda de acordo com Tomoto e Zhang (2024), o efeito positivo do exercício aeróbio resulta da redução da resistência cerebrovascular, da rigidez arterial central e da pulsação arterial, o que pode levar a melhorias no desempenho cognitivo.

Encontram-se mais evidências na literatura sobre a relação entre exercício, FSC e cognição. Na revisão de Kleinloog et al. (2023) foram analisados os efeitos do exercício físico no FSC, a partir de dados de 45 estudos. Os autores referem um aumento consistente do FSC no córtex cingulado anterior e no hipocampo em resultado da prática de exercício. Assinalam também uma correlação entre melhorias na aptidão física, alterações regionais no FSC e desempenho cognitivo. Apesar de concluírem que o exercício melhora a função cerebrovascular através de alterações no FSC regional, Kleinloog et al. (2023) ressaltam a necessidade de estudos adicionais para confirmar a sustentabilidade a longo prazo destes efeitos do exercício e a sua relação com a performance cognitiva.

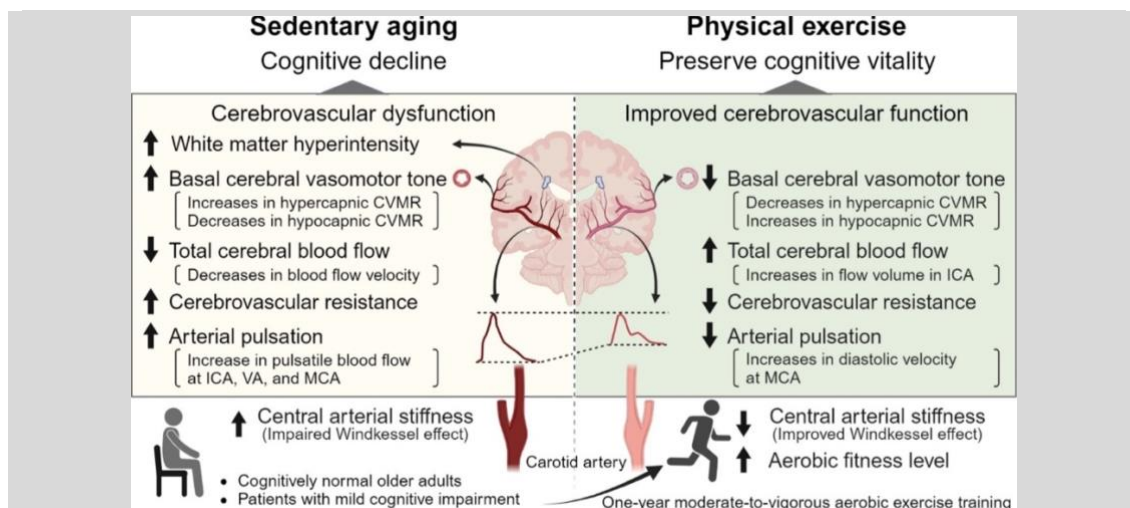
Por sua vez, Tomoto et al. (2023) investigaram os efeitos de um ano de treino aeróbio progressivo (moderado a vigoroso). Setenta e três idosos foram aleatoriamente distribuídos por um grupo de treino aeróbio e um grupo de controlo (alongamentos e tonificação). Destaco três resultados importantes deste estudo experimental: (i) no grupo de treino aeróbio o VO_{2pico} e o FSC aumentaram, e a resistência cerebrovascular e o índice de rigidez carotídea diminuíram; (ii) o aumento do VO_{2pico} correlacionou-se positivamente com o FSC e negativamente com a resistência cerebrovascular e a rigidez carotídea; e, por último, (iii) melhor performance em tarefas de memória correlacionaram-se com a redução da resistência cerebrovascular e da rigidez carotídea. Estes resultados também confirmam o potencial do exercício aeróbio sobre o FSC e variáveis associadas.

Apesar do exercício aeróbio ser o mais referido quando se fala de exercício e FSC, outras formas de exercício tem também sido estudadas. Recentemente foi publicado um RCT sobre os efeitos de 24 semanas de treino de Baduanjin – uma forma de exercício mente-corpo – na hemodinâmica cerebral de idosos a viver na comunidade, embora com “fragilidade cognitiva” (Lin et al., 2023). Os resultados foram encorajadores, já que o grupo de exercício não só melhorou significativamente a sua hemodinâmica cerebral (nas artérias cerebral média, anterior direita e artéria basilar), mas também a sua pontuação no teste MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Este teste neurocognitivo faz uma avaliação do estado cognitivo geral, pelo que inclui questões direcionadas para vários domínios cognitivos (e.g., memória, cálculo, funções executivas).

Apesar das evidências apresentadas nos parágrafos anteriores, devemos reconhecer que nem todos os estudos são unânimes quanto aos efeitos do exercício sobre o FCS. Trago aqui uma revisão sistemática recente que incluiu 24

estudos com pessoas com défice cognitivo ligeiro. Xu et al. (2024) reportaram que alguns estudos detetaram aumentos significativos no FSC em regiões cerebrais específicas (como o córtex cingulado anterior e o hipocampo) logo após a participação nas sessões de exercício, mas que as alterações no FSC em repouso foram variáveis, com alguns estudos a indicarem aumentos e outros a não encontrarem diferenças significativas entre os grupos de exercício e de controlo. Para os autores, estes resultados sugerem que o impacto do exercício no FSC em repouso poderá ser mais subtil ou depender de fatores como o tipo de exercício praticado ou o estado de saúde dos participantes.

Viramos agora a nossa atenção para a angiogénese, um mecanismo que já foi falado anteriormente – especialmente no ponto 6.1.1, a propósito do fator de crescimento VEGF. Recordo que a angiogénese se refere ao processo de crescimento e formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existent. Devido à sua ação sobre os vasos sanguíneos, a angiogénese tem um papel importante no aumento do FSC e na manutenção da homeostase metabólica celular, contribuindo, em última instância, para a performance cognitiva (Morland et al., 2017; Song et al., 2024). A este propósito, Morland et al. (2017) referem que o aumento da densidade vascular e da perfusão no cérebro resultante da estimulação do exercício sobre a angiogénese é importante não só para manter o desempenho cognitivo durante o envelhecimento normal, mas também em quadros clínicos, como são o caso da demência e da doença de Parkinson (Morland et al., 2017). O efeito sobre estas condições clínicas, poderá dever-se ao facto destas se caracterizarem por menor capacidade metabólica, menor densidade de microvasos no cérebro e por hipoperfusão cerebral crónica (De Silva & Faraci, 2016; Iturria-Medina et al., 2016). Ao melhorar estas características, o exercício pode ajudar a contrariar o declínio das funções cognitivas observado tanto no envelhecimento saudável como no patológico (Paillard et al., 2015).



Proposta de Tomoto e Zhang (2024) sobre o envelhecimento arterial e a função cerebrovascular em idosos sedentários/ativos. O treino aeróbio pode prevenir ou atenuar os efeitos do envelhecimento arterial na função cerebrovascular e cognitiva. CVMR, reatividade vasomotora cerebral; ICA, artéria carótida interna; VA, artéria vertebral; MCA, artéria cerebral média.

6.3 Nível Comportamental/Socioemocional

6.3.1 Stress, ansiedade e depressão

Provavelmente, nunca se falou tanto de saúde mental como na atualidade. Em anos recentes assistimos a um grande crescimento na investigação sobre exercício e saúde mental, não só na perspetiva clínica, mas também do ponto de vista da prevenção e da saúde pública.

Saúde mental, saúde cerebral e cognição caminham lado a lado. De facto, ao reduzir os níveis de stress, ansiedade e sintomas depressivos, o exercício contribui para a criação de um ambiente cerebral mais saudável e propício ao funcionamento cognitivo. Não surpreende que estados de humor negativos, frequentemente avaliados por medidas de sintomatologia depressiva, estejam associados a desempenhos mais fracos em diversos domínios cognitivos, entre eles a função executiva, a atenção e a memória (Stillman et al., 2016). Muito importante no contexto desta lição, muitos destes domínios são precisamente aqueles em que a atividade física parece ter mais impacto, tal como tivemos oportunidade de constatar no início desta lição (em especial no ponto 5.).

Uma revisão recente de literatura refere que a depressão está associada a disfunções no sistema de recompensa, particularmente no córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal, núcleo accumbens e noutras regiões do estriado (Tian et al., 2025). Por exemplo, pacientes deprimidos têm uma atividade reduzida no hipocampo durante tarefas de memória. Num artigo publicado já este ano, Tian et al. (2025) assinalam que o exercício físico é eficaz na melhoria da memória, da função executiva e do processamento da recompensa em doentes com depressão, através do aumento da atividade em regiões cerebrais e do BDNF.

Quando se fala na relação entre exercício e saúde mental, o exercício mente-corpo tem merecido uma atenção especial. Neste tipo de exercício, cognição, emoção, corpo e movimento interagem de forma próxima e, frequentemente, são mobilizados em simultâneo. O exercício mente-corpo, aproxima-se bastante da abordagem conceptual de *embodiment*. Esta abordagem, à qual eu próprio tenho dedicado bastante atenção, destaca que a perceção, a cognição, a emoção, as relações sociais e o comportamento estão profundamente enraizados no corpo (Machorrinho, Veiga, Santos, & **Marmeleira** 2022; **Marmeleira** & Duarte Santos, 2019). É uma abordagem que, ao contrário da psicologia cognitiva, assume uma visão não dualista, em que o corpo e a mente estão intimamente relacionados e se influenciam mutuamente (Machorrinho, **Marmeleira**, Veiga, & Duarte Santos 2023). No domínio da motricidade humana, práticas como o yoga, pilates, tai chi, relaxação ou focados na consciência corporal (e.g., mindfulness) inserem-se dentro desta abordagem.

Apresento em seguida alguns estudos focados em prática mente-corpo. Um estudo experimental de oito semanas de prática de yoga com pessoas idosas documentou uma melhoria na memória de trabalho, mediada por uma resposta

atenuada ao stress, conforme medido por autoavaliações de stress e valores de cortisol salivar (Gothe et al., 2016). Neste estudo, os autores consideram que intervenções mente-corpo, como o yoga, podem ajudar na restauração do equilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em idosos, prevenindo o declínio cognitivo (Gothe et al., 2016).

Também encontramos várias meta-análises que destacam os efeitos benéficos do exercício mente-corpo na cognição em pessoas idosas (Wayne et al., 2014; Wu et al., 2019), sendo a regulação do eixo HPA e o equilíbrio entre o SN simpático e o SN parassimpático um dos mediadores mais considerados para justificar os efeitos positivos encontrados (Gothe et al., 2016; Quigley et al., 2020; Ross & Thomas, 2010).

O stress é uma das dimensões da vida diária mais estudada na sua relação com o bem-estar e a saúde mental. De uma forma geral, o stress pode levar à ansiedade e depressão, envolvendo a ativação crónica do sistema simpático e do eixo HPA. Encontramos diversos estudos que mostram que o yoga tem um efeito regulador tanto no SN simpático como no HPA na resposta ao stress (e.g., Ross & Thomas, 2010) e que outras técnicas mente-corpo, incluindo a redução de stress baseada em mindfulness (Marcus et al., 2003), tai-chi (Esch et al., 2007) e técnicas de relaxação (Veiga, Rodrigues, Guiose, Pereira, & **Marmeleira**, 2019) desencadeiam respostas de relaxamento sobre o SN simpático e o eixo HPA.

Numa revisão sistemática de 25 RCTs com participantes (de diversas idades) com e sem doenças crónicas, Pascoe and Bauer (2015) mostraram que o yoga melhora o funcionamento do SN simpático e a regulação do HPA. Nesta revisão foram consideradas diversas medidas objetivas, incluindo cortisol, frequência cardíaca e pressão arterial. Uma meta-análise em que a maioria dos participantes eram idosos, reportou efeitos positivos do tai chi na ansiedade e na depressão (Wang et al., 2010). Outro estudo, com 42 adultos de meia-idade e idosos, revelou que as pessoas que praticam tai chi ou yoga obtêm benefícios na saúde mental decorrentes dessas práticas (Siddarth et al., 2014). Além disso, vários RCTs com adultos idosos têm evidenciado que o exercício aeróbio promove melhorias significativas na saúde mental (Yao et al., 2021).

É sabido que a depressão afeta o funcionamento cognitivo (Aajami et al., 2020). Por exemplo, alguns estudos indicam que os sintomas depressivos estão associados a um aumento do risco de défice cognitivo ligeiro (e.g., Han et al., 2021). De acordo com Hossain et al. (2024), o exercício pode interferir sobre a depressão através de vários mecanismos, a saber:

- (1) reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias, o que alivia os sintomas depressivos associados à inflamação;
- (2) ajudando a regular os ritmos circadianos, os quais tendem a estar desregulados em pessoas com depressão;
- (3) melhorando a qualidade do sono, contribuindo para melhorar o humor e os níveis de energia.

De acordo com o que foi discutido anteriormente, incentivar a atividade física em pessoas idosas não só ajuda a reduzir a prevalência de sintomas depressivos, como contribui para melhorar o seu desempenho cognitivo. Encerro esta subsecção, fazendo referência a um estudo longitudinal com 3568 pessoas (> 50 anos) que reportou que a atividade física está associada de forma positiva com a função cognitiva e associada de forma negativa com os sintomas depressivos (Liu et al., 2023). Neste estudo foi ainda demonstrado que os sintomas depressivos têm um papel mediador na relação entre a atividade física e a função cognitiva, resultados que têm sido corroborados por outros trabalhos (e.g., Vance et al., 2016).

6.3.2 Sono

É certo que ao longo da nossa vida, passamos largos anos a dormir. Se atendermos a esta escala, facilmente percebemos que a quantidade e a qualidade do sono são importantes para uma função cognitiva saudável (Stillman et al., 2016). De facto, tanto a quantidade como a qualidade do sono são consideradas chave na consolidação da memória, nos processos de aprendizagem e no desempenho em diversas tarefas cognitivas (Ellenbogen, 2005; Walker & van der Helm, 2009).

Alterações no sono, como demorar muito tempo para adormecer, ter uma baixa eficiência do sono e despertar durante a noite, são comuns em pessoas idosas e podem prejudicar o funcionamento normal. O sono tem um papel reparador fundamental. Durante o sono são removidos resíduos neurotóxicos (e.g., peptídeo beta-amiloide, A β) que se vão acumulando ao longo do dia (Drogos et al., 2016). Tendo em conta que um dos marcadores patológicos da doença de Alzheimer é a agregação de depósitos de A β , tem sido proposto que um sono de qualidade pode ter um efeito protetor contra esta doença (Drogos et al., 2016). Ideia semelhante é partilhada por Dzierzewski et al. (2014), que salientam que qualidade do sono tende a diminuir à medida que envelhecemos, o que pode deixar o cérebro mais vulnerável a efeitos neurotóxicos e, por conseguinte, aumentar o risco de doença de Alzheimer.

Uma meta-análise que reuniu seis RCTs (adultos > 40 anos, incluindo muitos > 65 anos) (Yang et al., 2012), mostrou que a prática de exercício aeróbio e/ou de resistência, melhora a qualidade do sono e contribui para reduzir a medicação em pessoas com problemas de sono. Já Dzierzewski et al. (2014) encontraram uma associação inversa entre níveis de atividade física e o tempo acordado após o início do sono, bem como uma melhoria na qualidade do sono. Por sua vez, Wilckens et al. (2018) mostraram que a atividade física está positivamente associada com a eficiência do sono, funcionamento executivo e velocidade de processamento da informação. Os autores concluíram, ainda, que a eficiência do sono tem um papel mediador entre a atividade física e várias medidas de desempenho cognitivo.

6.3.3 Relações sociais

Muitos dos programas de exercício decorrem em grupo, o que abre espaço para o convívio, estabelecimento de novas relações sociais, o reforço de sentimentos de pertença e, consequentemente, a promoção do bem-estar psicológico (Netz et al., 2005; Zhou et al., 2020). De facto, a construção de conexões sociais durante a prática de exercício contribui para uma experiência positiva, bem como para a adesão aos programas de atividade física (Yoshida, Ferreira, **Marmeleira**, & Teixeira Fernandes, 2023). Este aspeto é particularmente relevante na população idosa, tendo em conta a elevada prevalência de solidão e isolamento social neste grupo da população (Gu et al., 2024).

Um estudo com 17104 participantes ≥ 65 anos evidenciou que a participação em atividade física vigorosa, aliada a redes sociais maiores, está associada com uma melhor função cognitiva (Litwin & Shaul, 2019). Esta associação foi mais forte em pessoas com redes sociais maiores (quatro a sete membros), levando os autores a concluir que o efeito da atividade física na função cognitiva é moderado pelo tamanho da rede social. Como referido em cima, os programas de exercício em grupo são uma ótima oportunidade para promover relações sociais positivas e significativas e sentimentos de pertença (Yoshida, Ferreira, **Marmeleira**, & Teixeira Fernandes, 2023). Isto é particularmente relevante para quem vive sozinho, situação que é relativamente frequente nos escalões etários mais velhos.

Vance et al. (2016) fizeram uma breve revisão da ‘hipótese da estimulação social’, que propõe que a participação em atividades sociais, como a realização de exercício em grupo, ajuda a promover ou a manter a função cognitiva. Os autores referem que estudos com modelos animais demonstram que roedores alojados em ambientes caracterizados por interação social apresentam maior densidade sináptica, maior espessura do córtex cerebral e melhor desempenho cognitivo. Os estudos em humanos também corroboram esta hipótese, mostrando que a maior participação em atividades sociais e laços sociais mais fortes estão associados a um menor declínio cognitivo e à preservação da cognição (Cohn-Schwartz, 2020; Newson & Kemps, 2005; Paiva et al., 2023). Muito provavelmente, o bem-estar psicológico resultante do estabelecimento de relações interpessoais positivas, desempenha um papel importante neste processo, criando condições favoráveis para um bom funcionamento cognitivo (Merten et al., 2022; Netz et al., 2005; Windle et al., 2010).

7 Conclusão

Nesta lição de síntese analisei o impacto da atividade física sobre o cérebro e o funcionamento cognitivo em pessoas idosas. Este é um tema de crescente relevância atendendo ao incremento da esperança média de vida e à prevalência de doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento.

Ao longo da lição ficou evidente que existe uma associação consistente e robusta entre a prática regular de atividade física e um melhor desempenho cognitivo em pessoas idosas. Este efeito positivo abrange diversos domínios cognitivos, incluindo atenção, memória, funções executivas e velocidade de processamento, e estende-se a diferentes tipos de exercício, desde o aeróbio e de resistência, até ao treino motor-cognitivo e a modalidades mente-corpo (como o tai chi e o yoga).

Um dos assuntos recorrentes desta lição foi o impacto da combinação de exercício físico e de estimulação cognitiva em intervenções multimodais – especialmente as que integram exercícios de dupla tarefa de natureza motor-cognitiva. Neste campo, foram avançados dados em várias seções da lição que indicam que o exercício multimodal tende a produzir benefícios superiores ao exercício tradicional, o que provavelmente se deve a um efeito sinérgico na mobilização de mecanismos neurobiológicos e comportamentais.

No que concerne aos mecanismos envolvidos na relação entre exercício físico e cognição, e com base numa pesquisa exaustiva da literatura, optei por sistematizar os mesmos em três níveis interdependentes: (i) molecular e celular (e.g., neurotrofinas, inflamação e stress oxidativo), (ii) estrutural e funcional (e.g., alterações na morfologia e conectividade cerebrais), e (iii) comportamental e socioemocional (e.g., humor e relações sociais). Reforço a ideia de que, apesar de ter tratado os diferentes mecanismos em seções separadas, procurei demonstrar ao longo do texto que os mesmos atuam em conjunto sobre a plasticidade cerebral e, consequentemente, sobre a saúde cognitiva.

Talvez uma das mensagens mais relevantes desta lição diga respeito à recente mudança de paradigma na abordagem ao envelhecimento. Nos anos recentes, o estudo do envelhecimento evoluiu de modelos teóricos, centrados no declínio e nas perdas, para modelos e perspetivas mais otimistas, que reconhecem e valorizam a presença da variabilidade individual, da capacidade adaptativa e da plasticidade cerebral ao longo de toda a vida. Esta mudança de paradigma tem vindo a abrir caminho para a identificação de estratégias de promoção do envelhecimento ativo e saudável. Entre essas estratégias, a atividade física e o exercício adquiriram uma relevância notável. Se, no passado, a atividade física era essencialmente associada com a aptidão física e com a saúde física, a investigação atual expandiu o seu alcance para outras dimensões, em especial a saúde mental e a cognição. É, muito provavelmente, na área do envelhecimento que este aumento do interesse científico tem sido mais notório.

Apesar dos grandes progressos registados, há ainda “muita ciência por fazer”, quer ao nível fundamental como aplicado. Investigações futuras devem procurar aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes aos benefícios do exercício físico na saúde cerebral e cognitiva de idosos, otimizando protocolos de intervenção, de modo a maximizar os seus benefícios na população idosa.

Tal como vimos em vários momentos desta lição, a combinação de exercício físico, estimulação cognitiva e promoção do bem-estar psicossocial em programas

multimodais é uma abordagem promissora para potenciar a reserva cognitiva, retardar o declínio cognitivo e promover um envelhecimento saudável. Tenho uma firme convicção de que a investigação sobre exercício multimodal, cérebro e cognição vai continuar a captar o interesse da comunidade científica nos anos vindouros. Considero também que, no futuro, se deve ter cada vez mais em consideração a variabilidade interindividual na população idosa. De facto, se é certo que é importante identificar padrões nos efeitos do exercício sobre o cérebro e a cognição, não é menos relevante estudar de que modo as trajetórias de envelhecimento e as repostas ao exercício diferem de pessoa para pessoa. Este conhecimento é fundamental para a prescrição individualizada do exercício.

Julgo que o conteúdo desta lição reforça a necessidade da inclusão do exercício físico nos planos de intervenção e prevenção dirigidos à saúde das pessoas idosas. O exercício é uma ferramenta acessível e com um custo-benefício altamente favorável na promoção da saúde cerebral, cognição e na qualidade de vida desta população. Para além do seu papel numa perspetiva de promoção da saúde e prevenção da doença, o potencial do exercício também é notável em condições clínicas como a fragilidade, o défice cognitivo ligeiro e a demência. Exercício, cérebro e cognição vão, certamente, continuar a ser palavras-chave na investigação na área das Ciências da Saúde e, em particular, das Ciências do Motricidade.

Referências

- Aajami, Z., Kazazi, L., Toroski, M., Bahrami, M., & Borhaninejad, V. (2020). Relationship between Depression and Cognitive Impairment among Elderly: A Cross-sectional Study. *J Caring Sci*, 9(3), 148-153. <https://doi.org/10.34172/jcs.2020.022>
- Abhinand, C. S., Raju, R., Soumya, S. J., Arya, P. S., & Sudhakaran, P. R. (2016). VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 10(4), 347-354. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>
- Alenina, N., & Klempin, F. (2015). The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, 277, 49-57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.038>
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135(3509), 1127-1128. <https://doi.org/10.1126/science.135.3509.1127>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, Marcus E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924-935. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Arazi, H., Babaei, P., Moghimi, M., & Asadi, A. (2021). Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC Geriatrics*, 21(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01937-6>
- Arwert, L. I., Deijen, J. B., & Drent, M. L. (2005). The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: A meta-analysis. *Growth Hormone & IGF Research*, 15(6), 416-422. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ghir.2005.09.001>
- Ball, K., Edwards, J. D., & Ross, L. A. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62 Spec No 1, 19-31. https://doi.org/10.1093/geronb/62.special_issue_1.19
- Ballard, H. J. (2017). Exercise makes your brain bigger: skeletal muscle VEGF and hippocampal neurogenesis. *J Physiol*, 595(17), 5721-5722. <https://doi.org/10.1113/jp274658>
- Barbosa, K., Costa, N., Alfenas, R., De Paula, S., Minim, V., & Bressan, J. (2010). Oxidative stress: Concept, implications and modulating factors. *Revista de Nutrição*, 23, 629-643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A Longitudinal Study of Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(4), 459-465. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x>
- Basso, J. C., & Suzuki, W. A. (2017). The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plasticity*, 2, 127-152. <https://doi.org/10.3233/BPL-160040>
- Beckett, M. W., Arden, C. I., & Rotondi, M. A. (2015). A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatrics*, 15(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0007-2>
- Bhattacharya, P., Chatterjee, S., & Roy, D. (2023). Impact of exercise on brain neurochemicals: a comprehensive review. *Sport Sciences for Health*, 19(2), 405-452. <https://doi.org/10.1007/s11332-022-01030-y>
- Bian, A., Ma, Y., Zhou, X., Guo, Y., Wang, W., Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03236-y>
- Bielak, A. A. M., & Gow, A. J. (2023). A Decade Later on How to "Use It" So We Don't "Lose It": An Update on the Unanswered Questions about the Influence of Activity Participation on Cognitive Performance in Older Age. *Gerontology*, 69(3), 336-355. <https://doi.org/10.1159/000524666>
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., & Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(14), 5568-5572. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.87.14.5568>
- Boa Sorte Silva, N. C., Barha, C. K., Erickson, K. I., Kramer, A. F., & Liu-Ambrose, T. (2024). Physical exercise, cognition, and brain health in aging. *Trends in Neurosciences*, 47(6), 402-417. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2024.04.004>
- Bray, N. W., Pieruccini-Faria, F., Bartha, R., Doherty, T. J., Nagamatsu, L. S., & Montero-Odasso, M. (2021). The effect of physical exercise on functional brain network connectivity in older adults with and without cognitive impairment. A systematic review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 196, 111493. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111493>
- Cassilhas, R. C., Viana, V. A., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S., & Mello, M. T. (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*, 39(8), 1401-1407. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán-Monserrat, P., Via, M., García-Molina, A., Tormos, J. M., Heras, A., Alzamora, M. T., Forés, R., Pera, G., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya,

- J. J., Cáceres, C., Montero-Alía, P., Montero-Alía, J. J., Jimenez-Gonzalez, M. M., Hernández-Pérez, M., . . . Mataró, M. (2019). Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol [Clinical Study Protocol]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216>
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbani, N., & Lu, H. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging [Original Research]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00075>
- Chen, C., & Nakagawa, S. (2023). Physical activity for cognitive health promotion: An overview of the underlying neurobiological mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 86, 101868. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101868>
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*, 18(9), 85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Cohn-Schwartz, E. (2020). Pathways From Social Activities to Cognitive Functioning: The Role of Physical Activity and Mental Health. *Innov Aging*, 4(3), igaa015. <https://doi.org/10.1093/geroni/igaa015>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults: A Meta-Analytic Study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., Webb, A., Jerome, G. J., Marquez, D. X., & Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 3316-3321. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.0400266101>
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02143-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02143-4)
- Cronin, O., Keohane, D. M., Molloy, M. G., & Shanahan, F. (2017). The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. *QJM: An International Journal of Medicine*, 110(10), 629-637. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx091>
- Dadkhah, M., Saadat, M., Ghorbanpour, A. M., & Moradikar, N. (2023). Experimental and clinical evidence of physical exercise on BDNF and cognitive function: A comprehensive review from molecular basis to therapy. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 3, 100017. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.100017>
- De Silva, T. M., & Faraci, F. M. (2016). Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(2), 241-258. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0308-1>
- de Souto Barreto, P., Morley, J. E., Chodzko-Zajko, W., H. Pitkala, K., Weening-Dijksterhuis, E., Rodriguez-Mañas, L., Barbagallo, M., Rosendahl, E., Sinclair, A., Landi, F., Izquierdo, M., Vellas, B., & Rolland, Y. (2016). Recommendations on Physical Activity and Exercise for Older Adults Living in Long-Term Care Facilities: A Taskforce Report. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(5), 381-392. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.01.021>
- Deleidi, M., Jäggle, M., & Rubino, G. (2015). Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases [Review]. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00172>
- Drogos, L. L., Gill, S. J., Tyndall, A. V., Raneri, J. K., Parboosingh, J. S., Naef, A., Guild, K. D., Eskes, G., Hanly, P. J., & Poulin, M. J. (2016). Evidence of association between sleep quality and APOE ε4 in healthy older adults: A pilot study. *Neurology*, 87(17), 1836-1842. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003255>
- Dustman, R., & White, A. (2006). Effects of exercise on cognition in older adults: A reexamination of proposed mechanisms. *Active living, cognitive functioning and aging. Human Kinetics, Champaign*, 51-74.
- Duzel, E., van Praag, H., & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, 139(3), 662-673. <https://doi.org/10.1093/brain/awv407>
- Dzierzewski, J. M., Buman, M. P., Giacobbi, P. R., Jr., Roberts, B. L., Aiken-Morgan, A. T., Marsiske, M., & McCrae, C. S. (2014). Exercise and sleep in community-dwelling older adults: evidence for a reciprocal relationship. *J Sleep Res*, 23(1), 61-68. <https://doi.org/10.1111/jsr.12078>
- Eggenberger, P., Schumacher, V., Angst, M., Theill, N., & de Bruin, E. D. (2015). Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clinical Interventions in Aging*, 10(null), 1335-1349. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87732>
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., El-Ghandour, R., Nasrallah, P., Bilen, M., Ibrahim, P., Younes, J., Abou Haidar, E., Barmo, N., Jabre, V., Stephan, J. S., & Sleiman, S. F. (2019a). Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, 39(13), 2369. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019>
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., El-Ghandour, R., Nasrallah, P., Bilen, M., Ibrahim, P., Younes, J., Abou Haidar, E., Barmo, N., Jabre, V., Stephan, J. S., & Sleiman, S. F. (2019b). Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, 39(13), 2369-2382. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1661-18.2019>

- Ellenbogen, J. M. (2005). Cognitive benefits of sleep and their loss due to sleep deprivation. *Neurology*, 64(7), E25-E27. <https://doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000164850.68115.81>
- Erickson, K. I., Donofry, S. D., Sewell, K. R., Brown, B. M., & Stillman, C. M. (2022). Cognitive Aging and the Promise of Physical Activity. *Annual Review of Clinical Psychology*, 18(Volume 18, 2022), 417-442. <https://doi.org/https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-014213>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1015950108>
- Esch, T., Duckstein, J., Welke, J., & Braun, V. (2007). Mind/body techniques for physiological and psychological stress reduction: Stress management via Tai Chi training—a pilot study. *Medical Science Monitor*, 13(11), CR488-CR497.
- Farrukh, S., Habib, S., Rafaqat, A., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., & Tariq, H. (2023). Association of exercise, brain-derived neurotrophic factor, and cognition among older women: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 114, 105068. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105068>
- Ferreira, S., Raimundo, A., Pozo-Cruz, J. D., Bernardino, A., Leite, N., Yoshida, H. M., & **Marmeleira, J.** (2024). Effects of Multimodal Exercise With Augmented Reality on Cognition in Community-Dwelling Older Adults [Article]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 25(6), Article 104954. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2024.01.023>
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L.-H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447(7141), 178-182. <https://doi.org/10.1038/nature05772>
- Fissler, P., Küster, O., Schlee, W., & Kolassa, I.-T. (2013). Chapter 16 - Novelty Interventions to Enhance Broad Cognitive Abilities and Prevent Dementia: Synergistic Approaches for the Facilitation of Positive Plastic Change. In M. M. Merzenich, M. Nahum, & T. M. Van Vleet (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 207, pp. 403-434). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00017-5>
- Friedland, R. P. (1990). Brain imaging and cerebral metabolism. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 197-211). Elsevier Science.
- Fuchs, E., & Flügge, G. (2014). Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. *Neural Plasticity*, 2014(1), 541870. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2014/541870>
- Galhardas, L., Raimundo A., & **Marmeleira, J.** Feasibility, acceptability, and effectiveness of a multimodal intervention program for nursing home residents: An exploratory case study. *Submitted for publication*.
- Galhardas, L., Yoshida, H., Raimundo, A., & **Marmeleira, J.** Effects of eight-week psychomotor processing speed program on physical and cognitive abilities in older adults' social center users. *Submitted for publication*.
- Gökçe, E., Kaushal, N., Fontanille, T., Vrinceanu, T., Saillant, K., Vints, W. A. J., Freret, T., Gauthier, A., Bherer, L., & Langeard, A. (2024). The mediating role of lower body muscle strength and IGF-1 level in the relationship between age and cognition. A MIDUS substudy. *Experimental Gerontology*, 189, 112399. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112399>
- Gothe, N. P., Keswani, R. K., & McAuley, E. (2016). Yoga practice improves executive function by attenuating stress levels. *Biological Psychology*, 121, 109-116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.10.010>
- Gu, S., Zhang, X., & Peng, Y. (2024). A serial mediation model of physical exercise and loneliness: the role of perceived social support and resilience. *BMC Geriatrics*, 24(1), 811. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05407-1>
- Haeger, A., Costa, A. S., Schulz, J. B., & Reetz, K. (2019). Cerebral changes improved by physical activity during cognitive decline: A systematic review on MRI studies. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101933. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101933>
- Han, F.-F., Wang, H.-X., Wu, J.-J., Yao, W., Hao, C.-F., & Pei, J.-J. (2021). Depressive symptoms and cognitive impairment: A 10-year follow-up study from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. *European Psychiatry*, 64(1), e55, Article e55. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2230>
- Han, Y. M. Y., Chan, M. M. Y., Choi, C. X. T., Law, M. C. H., Ahorsu, D. K., & Tsang, H. W. H. (2023). The neurobiological effects of mind–body exercise: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *Scientific Reports*, 13(1), 10948. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37309-4>
- Harvey, P. D. (2019). Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*, 21(3), 227-237. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>
- Harvey, P. D., Chirino, M., Mueller, A., Rivera-Molina, A., Zayas-Bazan, M., Kallestrup, P., & Czaja, S. J. (2024). Improvements in performance based measures of functional capacity and cognition after computerized functional skills training in older people with mild cognitive impairment and healthy comparators. *Psychiatry Research*, 334, 115792. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115792>
- He, T., & Katusic, Z. S. (2012). Brain-derived neurotrophic factor increases expression of MnSOD in human circulating angiogenic cells. *Microvascular Research*, 83(3), 366-371. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.01.001>

- Hedman, A. M., van Haren, N. E. M., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2012). Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 33(8), 1987-2002. <https://doi.org/10.1002/hbm.21334>
- Heisz, J. J., & Waddington, E. E. (2024). The Principles of Exercise Prescription for Brain Health in Aging. *Exercise, Sport, and Movement*, 2(1). https://journals.lww.com/acsm-esm/fulltext/2024/01000/the_principles_of_exercise_prescription_for_brain.2.aspx
- Herold, F., Hamacher, D., Schega, L., & Müller, N. G. (2018). Thinking While Moving or Moving While Thinking – Concepts of Motor-Cognitive Training for Cognitive Performance Enhancement [Perspective]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00228>
- Herold, F., Törpel, A., Schega, L., & Müller, N. G. (2019). Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements – a systematic review. *European Review of Aging and Physical Activity*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s11556-019-0217-2>
- Hossain, M. N., Lee, J., Choi, H., Kwak, Y. S., & Kim, J. (2024). The impact of exercise on depression: how moving makes your brain and body feel better. *Phys Act Nutr*, 28(2), 43-51. <https://doi.org/10.20463/pan.2024.0015>
- Huang, P., Fang, R., Li, B.-Y., & Chen, S.-D. (2016). Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment Brain [Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00047>
- Iso-Markku, P., Kujala, U. M., Knittle, K., Polet, J., Vuoksima, E., & Waller, K. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med*, 56(12), 701-709. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., Evans, A. C., Weiner, M. W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C. R., Jagust, W., Trojanowki, J. Q., Toga, A. W., Beckett, L., Green, R. C., Saykin, A. J., Morris, J., Shaw, L. M., Khachaturian, Z., Sorensen, G., . . . The Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications*, 7(1), 11934. <https://doi.org/10.1038/ncomms11934>
- Ji, L., Steffens, D. C., & Wang, L. (2021). Effects of physical exercise on the aging brain across imaging modalities: A meta-analysis of neuroimaging studies in randomized controlled trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(8), 1148-1157. <https://doi.org/10.1002/gps.5510>
- Kang, D.-w., Bressel, E., & Kim, D.-y. (2020). Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Experimental Gerontology*, 132, 110842. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110842>
- Karamacoska, D., Butt, A., Leung, I. H. K., Childs, R. L., Metri, N.-J., Uruthiran, V., Tan, T., Sabag, A., & Steiner-Lim, G. Z. (2023). Brain function effects of exercise interventions for cognitive decline: a systematic review and meta-analysis [Systematic Review]. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1127065>
- Kleinloog, J. P. D., Nijssen, K. M. R., Mensink, R. P., & Joris, P. J. (2023). Effects of Physical Exercise Training on Cerebral Blood Flow Measurements: A Systematic Review of Human Intervention Studies. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 33(1), 47-59. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2022-0085>
- Klempin, F., Beis, D., Mosienko, V., Kempermann, G., Bader, M., & Alenina, N. (2013). Serotonin Is Required for Exercise-Induced Adult Hippocampal Neurogenesis. *The Journal of Neuroscience*, 33(19), 8270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5855-12.2013>
- Kovacevic, A., Fenesi, B., Paolucci, E., & Heisz, J. J. (2020). The effects of aerobic exercise intensity on memory in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 45(6), 591-600. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0495> %M 31665610
- Kraus, C., Castrén, E., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 317-326. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Annals of Internal Medicine*, 144(2), 73-81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004>
- Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 15, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.008>
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., Phillips, S. M., Gothe, N. P., Mailey, E., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Lin, M., Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Fryxell, K. J., Woods, J. A., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention [Original Research]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00985>
- Levin, O., Netz, Y., & Ziv, G. (2017). The beneficial effects of different types of exercise interventions on motor and cognitive functions in older age: a systematic review. *European Review of Aging and Physical Activity*, 14(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s11556-017-0189-z>

- Lin, H., Ye, Y., Wan, M., Qiu, P., Xia, R., & Zheng, G. (2023). Effect of Baduanjin exercise on cerebral blood flow and cognitive frailty in the community older adults with cognitive frailty: A randomized controlled trial. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 21(1), 131-137. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jesf.2022.12.001>
- Litwin, H., & Shaul, A. (2019). The effect of social network on the physical activity—cognitive function nexus in late life. *International Psychogeriatrics*, 31(5), 713-722. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001059>
- Liu, J., Qiang, F., Dang, J., & Chen, Q. (2023). Depressive Symptoms as Mediator on the Link between Physical Activity and Cognitive Function: Longitudinal Evidence from Older Adults in China. *Clinical Gerontologist*, 46(5), 808-818. <https://doi.org/10.1080/07317115.2022.2077158>
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., . . . Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Lohr, J. B., & Browning, J. A. (1995). Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacology bulletin*, 31(1), 159-165. <http://europepmc.org/abstract/MED/7675980>
- Loprinzi, P. D., Herod, S. M., Cardinal, B. J., & Noakes, T. D. (2013). Physical activity and the brain: A review of this dynamic, bi-directional relationship. *Brain Research*, 1539, 95-104. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.004>
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H.-J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M., & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142-154. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084>
- Machorrinho, J., **Marmeleira, J.**, Veiga, G., & Santos, G. D. (2023). Feel-Own-Move: a psychomotor therapy program for victims of intimate partner violence living in shelter homes. Feasibility and effects on mental health, bodily dissociation, and quality of life [Original Research]. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1154385>
- Machorrinho, J., Veiga, G., Santos, G., & **Marmeleira, J.** (2022). Embodiment. In C. Martin, V. R. Preedy, & V. B. Patel (Eds.), *Handbook of Anger, Aggression, and Violence* (pp. 1-21). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98711-4_30-1
- Marcus, M. T., Fine, P. M., Moeller, F. G., Khan, M. M., Pitts, K., Swank, P. R., & Liehr, P. (2003). Change in Stress Levels Following Mindfulness-based Stress Reduction in a Therapeutic Community. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 2(3). https://journals.lww.com/addictiondisorders/fulltext/2003/02030/change_in_stress_levels_following.1.aspx
- Marmeleira, J.** (2013). An examination of the mechanisms underlying the effects of physical activity on brain and cognition: A review with implications for research [Review]. *European Review of Aging and Physical Activity*, 10(2), 83-94. <https://doi.org/10.1007/s11556-012-0105-5>
- Marmeleira, J.** (2018). Neuroplasticidade e funcionamento cognitivo: O impacto da atividade física ao longo da vida. In A. M. Abreu & J. Rato (Eds.), *NeuroPsicologia do desporto e do movimento humano: O que te faltava saber!* (pp. 163-177). Climepsi Editora.
- Marmeleira, J.** (2020). Exercício multimodal: Uma estratégia de intervenção no envelhecimento. In F. Mendes, C. Pereira, & J. Bravo (Eds.), *Envelhecer no Alentejo: Compreender para agir* (pp. 287-302). Universidade de Évora.
- Marmeleira, J.**, & Duarte Santos, G. (2019). Do Not Neglect the Body and Action: The Emergence of Embodiment Approaches to Understanding Human Development. *Perceptual and Motor Skills*, 126(3), 410-445. <https://doi.org/10.1177/0031512519834389>
- Marmeleira, J.**, Ferreira, I., Melo, F., & Godinho, M. (2012). Associations of physical activity with driving-related cognitive abilities in older drivers: An exploratory study [Article]. *Perceptual and Motor Skills*, 115(2), 521-533. <https://doi.org/10.2466/10.06.25.PMS.115.5.521-533>
- Marmeleira, J.**, Galhardas, L., & Raimundo, A. (2018). Exercise merging physical and cognitive stimulation improves physical fitness and cognitive functioning in older nursing home residents: a pilot study [Article]. *Geriatric Nursing*, 39(3), 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2017.10.015>
- Marmeleira, J.**, Godinho, M., & Fernandes, O. (2009). The effects of an exercise program on several abilities associated with driving performance in older adults [Article]. *Accident Analysis and Prevention*, 41(1), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2008.09.008>
- Marmeleira, J.**, Godinho, M., & Vogelaere, P. (2009). The potential role of physical activity on driving performance and safety among older adults [Review]. *European Review of Aging and Physical Activity*, 6(1), 29-38. <https://doi.org/10.1007/s11556-009-0044-y>
- Marmeleira, J.**, Melo, F., Tlemcani, M., & Fernandes, J. (2013). Tennis playing is related to psychomotor speed in older drivers [Article]. *Perceptual and Motor Skills*, 117(2), 457-469. <https://doi.org/10.2466/25.10.PMS.117x20z9>

- Marmeleira, J. F. F., De Melo, F. M. S., Tlemcani, M., & Godinho, M. A. B.** (2011). Exercise can improve speed of behavior in older drivers [Article]. *Journal of Aging and Physical Activity*, 19(1), 48-61. <https://doi.org/10.1123/japa.19.1.48>
- McNamara, C. G., Tejero-Cantero, Á., Trouche, S., Campo-Urriza, N., & Dupret, D. (2014). Dopaminergic neurons promote hippocampal reactivation and spatial memory persistence. *Nature Neuroscience*, 17(12), 1658-1660. <https://doi.org/10.1038/nn.3843>
- Melancon, M. O., Lorrain, D., & Dionne, I. J. (2014). Changes in markers of brain serotonin activity in response to chronic exercise in senior men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(11), 1250-1256. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0092> %M 25126826
- Merten, N., Pinto, A. A., Paulsen, A. J., Chen, Y., Dillard, L. K., Fischer, M. E., Ryff, C. D., Schubert, C. R., & Cruickshanks, K. J. (2022). The Association of Psychological Well-Being With Sensory and Cognitive Function and Neuronal Health in Aging Adults. *Journal of Aging and Health*, 34(4-5), 529-538. <https://doi.org/10.1177/08982643211046820>
- Middleton, L. E., Barnes, D. E., Lui, L.-Y., & Yaffe, K. (2010). Physical Activity Over the Life Course and Its Association with Cognitive Performance and Impairment in Old Age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(7), 1322-1326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02903.x>
- Militello, R., Luti, S., Gamberi, T., Pellegrino, A., Modesti, A., & Modesti, P. A. (2024). Physical Activity and Oxidative Stress in Aging. *Antioxidants (Basel)*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/antiox13050557>
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., Rinholm, J. E., Palibrk, V., Diget, E. H., Kennedy, L. H., Stølen, T., Hennestad, E., Moldestad, O., Cai, Y., Puchades, M., Offermanns, S., Vervaeke, K., Bjørås, M., Wisløff, U., . . . Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications*, 8(1), 15557. <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>
- Nascimento, C. M., Pereira, J. R., de Andrade, L. P., Garuffi, M., Talib, L. L., Forlenza, O. V., Cancela, J. M., Cominetti, M. R., & Stella, F. (2014). Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Curr Alzheimer Res*, 11(8), 799-805. <https://doi.org/10.2174/156720501108140910122849>
- Netz, Y. (2019). Is There a Preferred Mode of Exercise for Cognition Enhancement in Older Age?—A Narrative Review [Review]. *Frontiers in Medicine*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00057>
- Netz, Y., Wu, M.-J., Becker, B. J., & Tenenbaum, G. (2005). Physical Activity and Psychological Well-Being in Advanced Age: A Meta-Analysis of Intervention Studies. *Psychology and Aging*, 20(2), 272-284. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.2.272>
- Newson, R. S., & Kemps, E. B. (2005). General Lifestyle Activities as a Predictor of Current Cognition and Cognitive Change in Older Adults: A Cross-Sectional and Longitudinal Examination. *The Journals of Gerontology: Series B*, 60(3), P113-P120. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.3.P113>
- Nicola, L., Loo, S. J. Q., Lyon, G., Turknett, J., & Wood, T. R. (2024). Does resistance training in older adults lead to structural brain changes associated with a lower risk of Alzheimer's dementia? A narrative review. *Ageing Research Reviews*, 98, 102356. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102356>
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 52(3), 154. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- Ott, T., & Nieder, A. (2019). Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(3), 213-234. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.12.006>
- Öz, G., Seaquist, E. R., Kumar, A., Criego, A. B., Benedict, L. E., Rao, J. P., Henry, P.-G., Van De Moortele, P.-F., & Gruetter, R. (2007). Human brain glycogen content and metabolism: implications on its role in brain energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3), E946-E951. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00424.2006>
- Paillard, T., Rolland, Y., & de Souto Barreto, P. (2015). Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol*, 11(3), 212-219. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.3.212>
- Paiva, A. F., Cunha, C., Voss, G., & Delerue Matos, A. (2023). The interrelationship between social connectedness and social engagement and its relation with cognition: a study using SHARE data. *Ageing and Society*, 43(8), 1735-1753. <https://doi.org/10.1017/S0144686X2100129X>
- Parkes, L. M., Rashid, W., Chard, D. T., & Tofts, P. S. (2004). Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: Reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4), 736-743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mrm.20023>
- Pascoe, M. C., & Bauer, I. E. (2015). A systematic review of randomised control trials on the effects of yoga on stress measures and mood. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 270-282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.013>
- Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 383-392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- Pereira, C., Rosado, H., Cruz-Ferreira, A., & **Marmeleira, J.** (2018). Effects of a 10-week multimodal exercise program on physical and cognitive function of nursing home residents: A psychomotor intervention pilot study

- [Article]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(5), 471-479. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0803-y>
- Pialoux, V., Brown, A. D., Leigh, R., Friedenreich, C. M., & Poulin, M. J. (2009). Effect of cardiorespiratory fitness on vascular regulation and oxidative stress in postmenopausal women. *Hypertension*, 54(5), 1014-1020. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.138917>
- Printes, C., Costa, A., **Marmeleira, J.**, & Carús, P. (2016). *Gerontomotricidade: Programa de exercícios para pessoas idosas*. Self PT.
- Quigley, A., MacKay-Lyons, M., & Eskes, G. (2020). Effects of Exercise on Cognitive Performance in Older Adults: A Narrative Review of the Evidence, Possible Biological Mechanisms, and Recommendations for Exercise Prescription. *Journal of Aging Research*, 2020(1), 1407896. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2020/1407896>
- Raimundo, A., Ferreira, S., Leite, N., Soares, G., & **Marmeleira, J.** (2019). The effects of a multimodal exercise program plus brain games apps in cognitive parameters of nursing home residents. In V. Bunc & E. Tsolakidis (Eds.), *Book of Abstracts of the 24th Annual Congress of the European College of Sport Science* (pp. 266-267).
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., Secher, N. H., Pedersen, B. K., & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94(10), 1062-1069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>
- Rondão, C. A. d. M., Mota, M. P., Oliveira, M. M., Peixoto, F., & Esteves, D. (2022). Multicomponent exercise program effects on fitness and cognitive function of elderlies with mild cognitive impairment: Involvement of oxidative stress and BDNF [Original Research]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.950937>
- Rosado, H., Bravo, J., Raimundo, A., Carvalho, J., **Marmeleira, J.**, & Pereira, C. (2021). Effects of two 24-week multimodal exercise programs on reaction time, mobility, and dual-task performance in community-dwelling older adults at risk of falling: a randomized controlled trial [Article]. *BMC Public Health*, 21, Article 408. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10448-x>
- Ross, A., & Thomas, S. (2010). The Health Benefits of Yoga and Exercise: A Review of Comparison Studies. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(1), 3-12. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0044>
- Salim, S. (2017). Oxidative Stress and the Central Nervous System. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 201. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>
- Santos Henriques, R. P. d., Tomas-Carus, P., & Filipe **Marmeleira, J. F.** (2023). Association Between Neuropsychological Functions and Activities of Daily Living in People with Mild Cognitive Impairment. *Experimental Aging Research*, 49(5), 457-471. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2022.2133292>
- Segovia, G., Arco, A. d., & Mora, F. (2009). Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. *Journal of Neural Transmission*, 116(8), 1007-1016. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0214-0>
- Siddarth, D., Siddarth, P., & Lavretsky, H. (2014). An Observational Study of the Health Benefits of Yoga or Tai Chi Compared with Aerobic Exercise in Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(3), 272-273. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.065>
- Smith, J. C., Nielson, K. A., Antuono, P., Lyons, J.-A., Hanson, R. J., Butts, A. M., Hantke, N. C., & Verber, M. D. (2013). Semantic Memory Functional MRI and Cognitive Function after Exercise Intervention in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37, 197-215. <https://doi.org/10.3233/JAD-130467>
- Smith, J. C., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Seidenberg, M., Durgerian, S., Hazlett, K. E., Figueroa, C. M., Kandah, C. C., Kay, C. D., Matthews, M. A., & Rao, S. M. (2014). Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 6, 61. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00061>
- Snowdon, D. A. (1997). Aging and Alzheimer's Disease: Lessons From the Nun Study1. *The Gerontologist*, 37(2), 150-156. <https://doi.org/10.1093/geront/37.2.150>
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, 139(5_Part_2), 450-454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014
- Soares, J. P., Silva, A. M., Oliveira, M. M., Peixoto, F., Gaivão, I., & Mota, M. P. (2015). Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. *AGE*, 37(3), 61. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9799-4>
- Song, B. X., Azhar, L., Koo, G. K. Y., Marzolini, S., Gallagher, D., Swardfager, W., Chen, C., Ba, J., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2024). The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 135, 15-25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.004>
- Spiriduso, W. W. (1975). Reaction and Movement Time as a Function of age and Physical Activity Level1. *Journal of Gerontology*, 30(4), 435-440. <https://doi.org/10.1093/geronj/30.4.435>
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, 1(4), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>

- Stein, A. M., Silva, T. M. V., Coelho, F. G. d. M., Arantes, F. J., Costa, J. L. R., Teodoro, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2018). Physical exercise, IGF-1 and cognition A systematic review of experimental studies in the elderly. *Dementia & neuropsychologia*, 12(2), 114-122. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020003>
- Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Timmerman, K. L., McFarlin, B. K., Coen, P. M., & Talbert, E. (2007). The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc*, 39(10), 1714-1719. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31811e1ce1c>
- Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis [Review]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00626>
- Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends in Neurosciences*, 43(7), 533-543. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., Uemura, K., Lee, S., & Park, H. (2012). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 12, 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-128>
- Tait, J. L., Duckham, R. L., Milte, C. M., Main, L. C., & Daly, R. M. (2017). Influence of Sequential vs. Simultaneous Dual-Task Exercise Training on Cognitive Function in Older Adults [Mini Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00368>
- Takeuchi, H., & Kawashima, R. (2012). Effects of processing speed training on cognitive functions and neural systems. *Rev Neurosci*, 23(3), 289-301. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0035>
- Tan, Z. S., Spartano, N. L., Beiser, A. S., DeCarli, C., Auerbach, S. H., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2017). Physical Activity, Brain Volume, and Dementia Risk: The Framingham Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(6), 789-795. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw130>
- Tanila, H. (2017). The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 97, 114-118. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.008>
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201-220. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- Tardif, C. L., Gauthier, C. J., Steele, C. J., Bazin, P.-L., Schäfer, A., Schaefer, A., Turner, R., & Villringer, A. (2016). Advanced MRI techniques to improve our understanding of experience-induced neuroplasticity. *NeuroImage*, 131, 55-72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.047>
- Tarumi, T., & Zhang, R. (2018). Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *Journal of Neurochemistry*, 144(5), 595-608. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jnc.14234>
- Thomas, B. P., Yezhuvath, U. S., Tseng, B. Y., Liu, P., Levine, B. D., Zhang, R., & Lu, H. (2013). Life-long aerobic exercise preserved baseline cerebral blood flow but reduced vascular reactivity to CO₂. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(5), 1177-1183. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmri.24090>
- Tian, H., Wang, Z., Meng, Y., Geng, L., Lian, H., Shi, Z., Zhuang, Z., Cai, W., & He, M. (2025). Neural mechanisms underlying cognitive impairment in depression and cognitive benefits of exercise intervention. *Behavioural Brain Research*, 476, 115218. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115218>
- Tomas-Carus, P., Rosado, H., Pereira, C., **Marmeleira, J.**, Veiga, G., & Collado-Mateo, D. (2020). Differences between two types of dual tasks according to the educational level in older adults [Article]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 91, Article 104216. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104216>
- Tomoto, T., Verma, A., Kostroske, K., Tarumi, T., Patel, N. R., Pasha, E. P., Riley, J., Tinajero, C. D., Hynan, L. S., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Park, D. C., & Zhang, R. (2023). One-year aerobic exercise increases cerebral blood flow in cognitively normal older adults. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(3), 404-418. <https://doi.org/10.1177/0271678x221133861>
- Tomoto, T., & Zhang, R. (2024). Arterial Aging and Cerebrovascular Function: Impact of Aerobic Exercise Training in Older Adults. *Aging Dis*, 15(4), 1672-1687. <https://doi.org/10.14336/ad.2023.1109-1>
- Toricelli, M., Pereira, A. A. R., Souza Abrao, G., Malerba, H. N., Maia, J., Buck, H. S., & Viel, T. A. (2021). Mechanisms of neuroplasticity and brain degeneration: strategies for protection during the aging process. *Neural Regeneration Research*, 16(1). https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2021/16010/mechanisms_of_neuroplasticity_and_brain.10.aspx
- Triarhou, L. C., & Manto, M. (2022). Postnatal Neurogenesis Beyond Rodents: the Groundbreaking Research of Joseph Altman and Gopal Das. *The Cerebellum*, 21(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01314-y>
- Tyndall, A. V., Clark, C. M., Anderson, T. J., Hogan, D. B., Hill, M. D., Longman, R. S., & Poulin, M. J. (2018). Protective Effects of Exercise on Cognition and Brain Health in Older Adults. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 46(4). https://journals.lww.com/acsm-essr/fulltext/2018/10000/protective_effects_of_exercise_on_cognition_and.4.aspx

- Ungvari, Z., Fazekas-Pongor, V., Csiszar, A., & Kunutsor, S. K. (2023). The multifaceted benefits of walking for healthy aging: from Blue Zones to molecular mechanisms. *GeroScience*, 45(6), 3211-3239. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00873-8>
- Vance, D. E., Marson, D. C., Triebel, K. L., Ball, K. K., Wadley, V. G., & Cody, S. L. (2016). Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults: The Mediating Effect of Depressive Symptoms. *J Neurosci Nurs*, 48(4), E2-e12. <https://doi.org/10.1097/jnn.0000000000000197>
- Vaughan, S., Wallis, M., Polit, D., Steele, M., Shum, D., & Morris, N. (2014). The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing*, 43(5), 623-629. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu010>
- Veiga, G., Dias Rodrigues, A., Lamy, E., Guiose, M., Pereira, C., & **Marmeleira, J.** (2019). The effects of a relaxation intervention on nurses' psychological and physiological stress indicators: A pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 35, 265-271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.03.008>
- Vercambre, M.-N., Grodstein, F., Manson, J. E., Stampfer, M. J., & Kang, J. H. (2011). Physical Activity and Cognition in Women With Vascular Conditions. *Archives of Internal Medicine*, 171(14), 1244-1250. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.282>
- Verhaegen, D., Smits, K., Osório, N., & Caseiro, A. (2022). Oxidative Stress in Relation to Aging and Exercise. *Encyclopedia*, 2(3), 1545-1558. <https://www.mdpi.com/2673-8392/2/3/105>
- Vital, T. M., Stein, A. M., de Melo Coelho, F. G., Arantes, F. J., Teodorov, E., & Santos-Galduróz, R. F. (2014). Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 59(2), 234-239. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.011>
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Szabo, A., Phillips, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Olson, E. A., Gothe, N., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Cook, M. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 90-99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021>
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Malkowski, E., Alves, H., Kim, J. S., Morris, K. S., White, S. M., Wójcicki, T. R., Hu, L., Szabo, A., Klammer, E., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Functional connectivity: A source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? *Neuropsychologia*, 48(5), 1394-1406. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.005>
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E. L., Gothe, N., Olson, E. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Plasticity of Brain Networks in a Randomized Intervention Trial of Exercise Training in Older Adults [Original Research]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00032>
- Voss, M. W., Weng, T. B., Burzynska, A. Z., Wong, C. N., Cooke, G. E., Clark, R., Fanning, J., Awick, E., Gothe, N. P., Olson, E. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2016). Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *NeuroImage*, 131, 113-125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.044>
- Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological bulletin*, 135(5), 731-748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Walsh, E. I., Smith, L., Northey, J., Rattray, B., & Cherbuin, N. (2020). Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage. *Ageing Research Reviews*, 60, 101044. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101044>
- Wang, C., Bannuru, R., Ramel, J., Kupelnick, B., Scott, T., & Schmid, C. H. (2010). Tai Chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-23>
- Wayne, P. M., Walsh, J. N., Taylor-Piliae, R. E., Wells, R. E., Papp, K. V., Donovan, N. J., & Yeh, G. Y. (2014). Effect of Tai Chi on Cognitive Performance in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 25-39. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.12611>
- Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. E., Breteler, M. M. B., Ware, J. H., & Grodstein, F. (2004). Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA*, 292(12), 1454-1461. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1454>
- Wightman, E. L., Haskell-Ramsay, C. F., Thompson, K. G., Blackwell, J. R., Winyard, P. G., Forster, J., Jones, A. M., & Kennedy, D. O. (2015). Dietary nitrate modulates cerebral blood flow parameters and cognitive performance in humans: A double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Physiology & Behavior*, 149, 149-158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.035>
- Wilckens, K. A., Erickson, K. I., & Wheeler, M. E. (2018). Physical Activity and Cognition: A Mediating Role of Efficient Sleep. *Behavioral Sleep Medicine*, 16(6), 569-586. <https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1253013>
- Windle, G., Hughes, D., Linck, P., Russell, I., & Woods, B. (2010). Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *Ageing & Mental Health*, 14(6), 652-669. <https://doi.org/10.1080/13607861003713232>

- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F. C., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A., & Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(4), 597-609. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.11.003>
- Won, J., Callow, D. D., Pena, G. S., Jordan, L. S., Arnold-Nedimala, N. A., Nielson, K. A., & Smith, J. C. (2021). Hippocampal Functional Connectivity and Memory Performance After Exercise Intervention in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82, 1015-1031. <https://doi.org/10.3233/JAD-210051>
- World Health Organization (2015). *World Report on Ageing and Health*.
- World Health Organization (2024). *Ageing and health*. Retrieved 19 november 2024 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Wright, C. B., Sacco, R. L., Rundek, T., Delman, J., Rabbani, L., & Elkind, M. (2006). Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 15(1), 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.08.009>
- Wu, C., Yi, Q., Zheng, X., Cui, S., Chen, B., Lu, L., & Tang, C. (2019). Effects of Mind-Body Exercises on Cognitive Function in Older Adults: A Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 749-758. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.15714>
- Xi, J. Y., Lin, X., & Hao, Y. T. (2022). Measurement and projection of the burden of disease attributable to population aging in 188 countries, 1990-2050: A population-based study. *J Glob Health*, 12, 04093. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04093>
- Xu, J., Yu, J., Li, G., & Wang, Y. (2024). Exercise intervention on the brain structure and function of patients with mild cognitive impairment: systematic review based on magnetic resonance imaging studies [Systematic Review]. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1464159>
- Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B., Simonsick, E., Pahor, M., Kritchevsky, S., Launer, L., Kuller, L., Rubin, S., & Harris, T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76-80. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000073620.42047.D>
- Yan, J., Li, X., Guo, X., Lin, Y., Wang, S., Cao, Y., Lin, H., Dai, Y., Ding, Y., & Liu, W. (2023). Effect of Multicomponent Exercise on Cognition, Physical Function and Activities of Daily Life in Older Adults With Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 104(12), 2092-2108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.04.011>
- Yang, P.-Y., Ho, K.-H., Chen, H.-C., & Chien, M.-Y. (2012). Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 58(3), 157-163. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(12\)70106-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1836-9553(12)70106-6)
- Yao, L., Fang, H., Leng, W., Li, J., & Chang, J. (2021). Effect of Aerobic Exercise on Mental Health in Older Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Review]. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.748257>
- Yoshida, H. M., Ferreira, S. D. P., **Marmeleira, J. F. F.**, & Teixeira Fernandes, P. (2023). "Happines is a thing that the eyes transmit." Perceptions about social connections in older people who practice physical exercises [Article]. *Movimento*, 29, Article e29058. <https://doi.org/10.22456/1982-8918.127395>
- Zhang, N., Gordon, M. L., & Goldberg, T. E. (2017). Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 168-175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.023>
- Zhou, Z., Mao, F., Han, Y., Fu, J., & Fang, Y. (2020). Social Engagement and Cognitive Impairment in Older Chinese Adults: The Mediating Role of Psychological Well-Being. *Journal of Aging and Health*, 32(7-8), 573-581. <https://doi.org/10.1177/0898264319839594>