

# **O PAPEL DA PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROINFLAMATÓRIAS <sup>1</sup>**

**Erin John Rieger de Almeida<sup>2</sup>, Guilherme Lopes Dornelles<sup>3</sup>, Andreia Machado Cardoso<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Maria

<sup>2</sup> Aluno no Programa de Pós-Graduação em Educação Física - nível mestrado (UFSM), erinjohnra@gmail.com, Santa Maria/RS/BR

<sup>3</sup> Professor Co-orientador, Doutor em Patologia Clínica, Curso Medicina Veterinária (URI-Erechim), guilhermedornelles@uricer.edu.br, Erechim/RS/BR

<sup>4</sup> Professor Orientador, Doutora em Bioquímica Toxicológica, Professora no Programa de Pós-Graduação em Educação Física (UFSM), deiaa.mc@gmail.com, Santa Maria/RS/BR

## **RESUMO**

A neuroinflamação é um processo inflamatório que ocorre no sistema nervoso central (SNC), a qual está associada a diversas patologias tais como a doença Alzheimer e doença de Parkinson. Como uma alternativa capaz de atuar como adjuvante ao tratamento farmacológico e de fácil acesso, o exercício físico vem sendo muito explorado para o auxiliar na prevenção e no tratamento da neuroinflamação, demonstrando benefícios em diversas funções cerebrais, como a cognitiva. O objetivo da presente revisão é salientar a importância da prática regular de exercício físico na prevenção e/ou tratamento de doenças originadas por um processo de neuroinflamação, tais como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson. O exercício físico é capaz de melhorar os comportamentos cognitivos, comportamentos motores, oxidantes e inflamatórios dessas doenças, podendo-se observar que ele demonstra resultados benéficos dos danos causados pelo processo inflamatório no sistema nervoso central.

Palavras-chaves: Inflamação, doença de Alzheimer e doença de Parkinson

## **INTRODUÇÃO**

A inflamação é um processo biológico fundamental em resposta a lesões, traumas e infecções sofridos por células ou tecidos. Em relação ao cérebro, pode ser um fator contribuinte negativo para distúrbios cerebrais crônicos e agudos. (SHABAB *et al.*, 2017). A inflamação pode ser vista como uma resposta imunológica que serve para lidar com uma ameaça ao microambiente neuronal. Desse modo, a neuroinflamação refere-se a resposta inflamatória que envolve as células presentes no sistema nervoso central (SNC),

incluindo os neurônios, macroglia e micróglia (HANISCH; KETTENMANN, 2007).

A interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e a interleucina 6 (IL-6), possuem um papel fundamental na mediação da neuroinflamação e foi reconhecida por estar envolvida em diversas doenças do SNC. Diante disso, diversos autores sugerem que a neuroinflamação é um importante componente em diversas desordens do SNC, incluindo depressão, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e entre outras doenças. Isso se dá, aparentemente, devido às vias de comunicação entre o sistema imune e o cérebro (DORNELLES *et al.*, 2020).

Tendo em vista que essas doenças neuroinflamatórias não possuem cura, buscam-se alternativas para auxiliar na prevenção e tratamento farmacológico que apresentem pouco ou nenhum efeito adverso. Dessa maneira, o exercício físico (EF) demonstra ter efeito na regulação do processo inflamatório, desse modo, ele reforça a capacidade antioxidante, reduz o estresse oxidativo e tem efeitos anti-inflamatórios (MAŁKIEWICZ *et al.*, 2019). Tendo em vista isso, sabe-se que o EF afeta o corpo todo, incluindo o SNC, pois ele age no sistema de estresse oxidativo, o qual envolve os efeitos antioxidantes, metabolismo energético, anti-inflamatórios (Mee-Inta *et al.*, 2019). Os exercícios aeróbicos e resistidos, os quais são realizados como uma ou mais resistência externa, são considerados os mais comuns, pois sabe-se que o exercício aeróbico é responsável por apresentar um maior consumo de oxigênio (DE SOUSA *et al.*, 2021).

Sabendo-se da importância do EF na prevenção e no tratamento de doenças que afetam o comportamento motor, cognitivo e emocional, reforça-se a importância deste trabalho, pois não há na literatura revisões atuais que abrange as patologias como a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP). Tendo em vista isso, o objetivo da presente revisão é salientar a importância da prática regular de exercício físico na prevenção e/ou tratamento de doenças originadas por um processo de neuroinflamação, tais como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

## EXERCÍCIO FÍSICO E NEUROINFLAMAÇÃO

A neuroinflamação é uma reação imune que ocorre no em vários sinais como infecção, lesões cerebrais traumáticas, metabólicos tóxicos ou autoimunidade, os quais ocorrem dentro do sistema nervoso central (SNC). Vale ressaltar, que a neuroinflamação é conhecida como um mediador patológico de diversas doenças neurodegenerativas (SEO *et al.*, 2019). O hipocampo é uma das estruturas mais investigadas do cérebro, suas principais funções são com o desempenho da memória, cognição, componentes emocionais e aprendizagem. Algumas pesquisas já demonstraram que mudanças

estruturais e funcionais no hipocampo está relacionado com a gravidade das doenças neurodegenerativas e diretamente associado ao declínio cognitivo (BETTIO *et al.*, 2017). No entanto, o exercício físico tem demonstrado apoiar a saúde e função do cérebro, como reduzindo o processo neuroinflamatório, além de melhorar a função cognitiva (LEARDINI-TRISTÃO *et al.*, 2020).

O termo neuroproteção ganhou destaque no mundo científico pela busca de novas terapias que podem ajudar a preservar o tecido cerebral. A partir disso, o EF apresenta a possibilidade de provocar o efeito neuroprotetor no SNC, evidências mostram que o EF também pode ocasionar o efeito neuroprotetor no sistema nervoso periférico (SNP) (INTLEKOFER; COTMAN, 2013). Desse modo, o EF vem sendo estudado como uma terapia não medicamentosa contra inúmeros tipos de doenças, como as doenças metabólicas, doenças cardiovasculares, doenças psiquiátricas e doenças neurológicas. Desse modo, o EF é um fator de estilo de vida modificável e capaz de apresentar benefícios para a vida da população por ser considerado uma importante alternativa terapêutica para condições de demência, por exemplo, tendo em vista seu potencial terapêutico como antioxidante, respostas ao estresse oxidativo, neurogênese e sinalização neurotrófica (PHILLIPS, 2017).

Diante disso, o exercício já é conhecido como capaz de retardar o processo de neurodegeneração. É importante salientar, que a prática regular de exercício físico modula os fatores de risco de demência e de doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) (MAHALAKSHMI *et al.*, 2020). Segundo o estudo realizado por (DAUWAN *et al.*, 2021), sugerem que o exercício é superior ao tratamento usual na qualidade de vida diante dos sintomas depressivos, atenção, psicomotora e memória. A figura 1 demonstra alguns dos benefícios do exercício na saúde do cérebro.

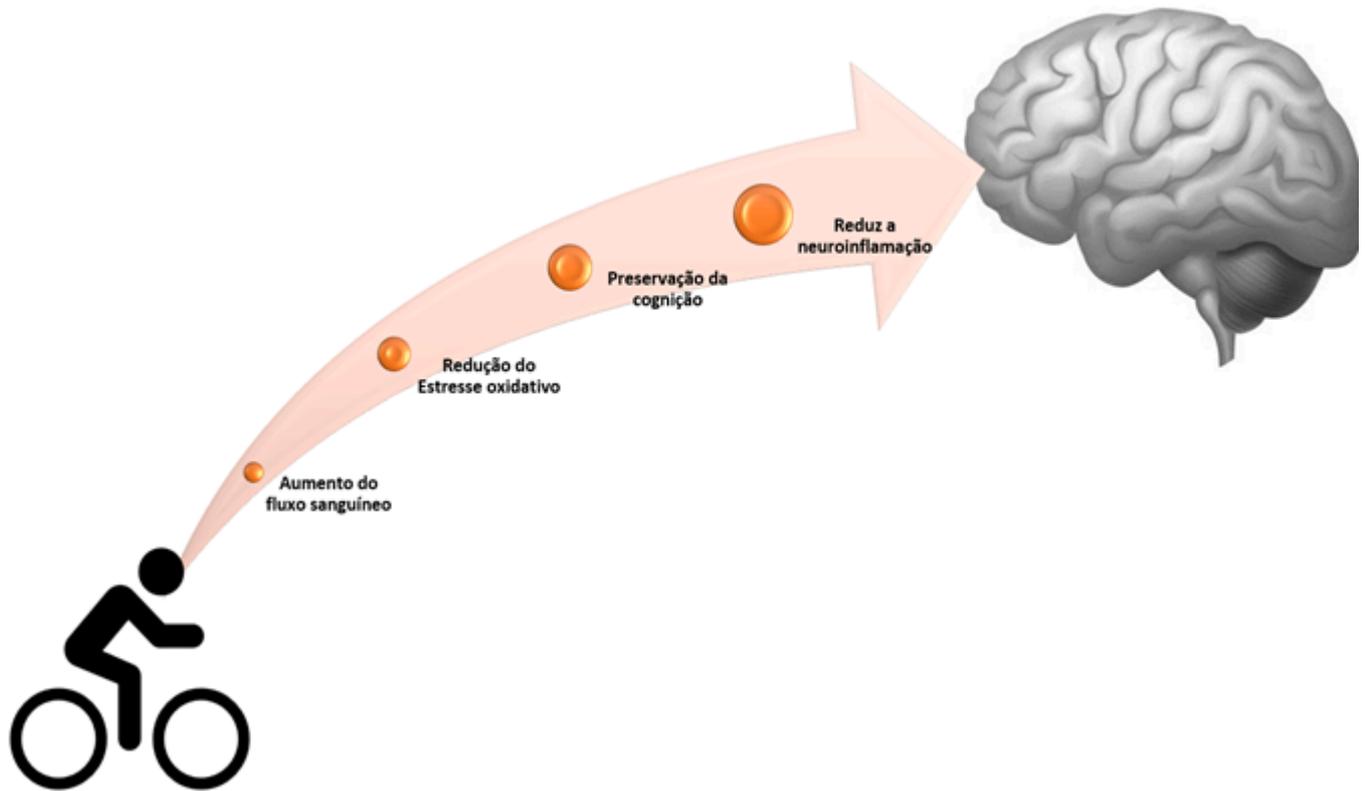


Figura 1: A figura demonstra a importância da prática de exercício físico no processo de neuroinflamação. O EF tem a capacidade de aumentar o volume do fluxo sanguíneo no organismo, especialmente no cérebro. Além disso, o exercício regular pode diminuir o estresse oxidativo e como consequência fortalece as defesas antioxidantes. A respeito da preservação cognitiva, o EF melhora as condições da memória em pessoas que apresentam deficiência cognitiva leve. Portanto, os exercícios aeróbicos podem reduzir a resposta inflamatória aguda, o qual se mostra como um excelente antioxidante natural.

## EXERCÍCIO FÍSICO E DOENÇA DE ALZHEIMER

A neuroinflamação na Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e com desordem progressiva, caracterizada pelos depósitos intraneuronais de emaranhados neurofibrilares e placas extracelulares de beta amiloide, que desencadeia em um processo neuroinflamatório (CALSOLARO; EDISON, 2016; WILKINS *et al.*, 2015). O hipocampo contém células progenitoras neurais, responsáveis por gerar novos neurônios, um processo conhecido como neurogênese. Entretanto, a DA desencadeia

na morte neuronal e como consequência desenvolve o declínio de funções cognitivas, de memória e motoras (BUCHMAN; BENNETT, 2011; ERIKSSON *et al.*, 1998; JAHN, 2013). A DA é definida pelas características neuropatológicas que inclui placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares, formados principalmente pela proteína TAU hiperfosforilada. Sabe-se que essas desordens em conjunto são as grandes responsáveis pela atrofia cerebral com consequente decréscimo das funções cognitivas e de memória (JAHN, 2013).

Tabela 1: Artigos referente ao exercício físico e doença de Alzheimer incluídos na revisão

Autor/ Ano	Modelos	Duração	Tipo	Resultados
Lu et al., (2017)	Animal	4 semanas	Exercício físico com protocolo em esteira	Os efeitos do exercício físico em relação a DA apresentaram resultados benéficos. É importante salientar que o estudo obteve uma redução significativa no processo neuroinflamatório, além de reduzir os danos oxidativos ocasionado pela doença e houve melhora no desempenho cognitivo. Desse modo, os autores reforçam os efeitos neuroprotetor da prática regular do exercício aeróbico.
Morris et al., (2017)	Humanos	26 semanas	Exercício físico aeróbico versus Protocolo de Alongamentos e tonificação não aeróbicos	O estudo demonstrou uma melhora significativa com a capacidade cardiorrespiratória dos pacientes com DA e que foram submetidos ao protocolo de exercício aeróbico. Além disso, apresentou melhora na função cognitiva e demonstrou uma redução na atrofia do hipocampo. Desse modo, os autores afirmam que o exercício aeróbico é fundamental para a capacidade funcional e cognitiva dos pacientes com DA.
Sobol et al., (2018)	Humanos	16 semanas	Exercício aeróbico (Grupo intervenção e grupo controle, sem a prática de exercício)	Os autores relacionaram a importancia da capacidade respiratória, através do exercício com o processo inflamatório no SNC. Os resultados obtidos demonstrou efeitos positivos ao grupo que foi submetido ao treinamento físico com a melhora da neurodegeneração, além de apresentar uma redução no estresse oxidativo. Portanto, os autores também salientam o papel neuroprotetor do exercício físico na DA.

Existe uma necessidade para tratamentos alternativos incluindo os não farmacológicos. Sendo assim, o EF na meia idade protege contra o declínio cognitivo e demência da velhice, além de preservar a capacidade de realizar as atividades diárias (KULMALA *et al.*, 2014; SHAH *et al.*, 2012). Um estudo realizado por Lu *et al.*, (2017) teve como o objetivo analisar o efeito de EF em esteira nas respostas neuroinflamatórias e estresse oxidativas no hipocampo usando modelo de indução de Alzheimer em ratos através da administração de streptozotocina (STZ). Sendo assim, o estudo mostrou que a injeção intracerebroventricular (ICV) de STZ é capaz de assemelhar a patologia da DA (LU *et al.*, 2017). Os animais foram divididos em quatro grupo (grupo controle, grupo controle submetidos ao exercício, grupo ICV STZ e o grupo ICV STZ submetidos ao EF), o protocolo de EF em esteira era realizado 5 vezes por semana, durante 4 semanas.

Os resultados encontrados por (LU *et al.*, 2017), mostrou que houve diferença significativa nos animais que receberam a ICV STZ e praticaram o protocolo de EF na cognição quando comparado ao grupo controle ICV STZ. Além disso, os animais foram submetidos a protocolos para avaliar os parâmetros comportamentais, e os resultados encontrados mostrou que também houve melhora significativa na memória dos animais que foram submetidos a um modelo de DA e praticaram exercício quando comparados ao grupo controle com DA. Desse modo, é importante destacar os efeitos neuroprotetores e de preservação cognitiva ocasionado pela prática de exercício de EF na DA, tendo em vista que os resultados encontrados pelos autores foram capaz de reduzir a supressão da neuroinflamação, redução no estresse oxidativo, redução da amiloidogênese e tauopatia e além de preservar a função energética metabólica do hipocampo (LU *et al.*, 2017).

Morris *et al.*, (2017) realizaram um estudo piloto com o intuito de estabelecer a eficácia para uma intervenção de exercício aeróbico com intensidade moderada em indivíduos com comprometimento cognitivo ocasionados pela DA. A partir disso, os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo que realizou EF aeróbico e o grupo de exercícios não aeróbico (ioga modificado, Tai Chi modificado e outros) e além de avaliar as funções cognitivas da memória, foram avaliadas as capacidades cardiorrespiratórias, que é determinada pelo consumo de oxigênio de pico (VO<sub>2</sub>pico). Os resultados encontrados demonstraram melhora na aptidão cardiorrespiratória, os autores sugerem que essa melhora também está relacionada com os benefícios do desempenho da memória e na alteração do volume do cérebro. Desse modo, os autores concluíram que o EF aeróbico é benéfico na capacidade funcional de indivíduos com DA em estágio inicial, além disso a capacidade cardiorrespiratória pode ser importante para o desempenho positivo da memória e reduzir a atrofia do hipocampo (MORRIS *et al.*, 2017). Para ressaltar os dados encontrados, estudos anteriores já evidenciavam a importância da relação da aptidão cardiorrespiratória decorrente do EF aeróbico com os benefícios cerebrais

(BILLINGER *et al.*, 2017).

Um estudo recente também aborda a relação do EF aeróbico com a capacidade cardiorrespiratória em pacientes diagnosticados com DA em estágio leve. Segundo (SOBOL *et al.*, 2018) existe uma associação positiva entre a mudança de VO<sub>2</sub> pico e os sintomas neuropsiquiátricos o que sugere um efeito mútuo da cognição nos sintomas neuropsiquiátricos e conseqüentemente apresenta o efeito positivo do treinamento físico em relação aos sintomas e a capacidade de cognição da DA. Ainda é incerto direto da patologia da DA e do VO<sub>2</sub>pico, no entanto, diversas pesquisas sugerem que o alto VO<sub>2</sub> pico pode ter um impacto na neurodegeneração, o que está relacionado com a melhora cerebrovascular e a função endotelial, redução do estresse oxidativo e neuroinflamação, melhora da função metabólica, o que pode contribuir para melhoria da função neuronal (PHILLIPS *et al.*, 2015). Com isso, os resultados encontrados sobre os efeitos do exercício físico em relação a DA, foram bastante significativos, em especial o exercício aeróbico, e podemos observar que os estudos mostram bons resultados na preservação cognitiva, no consumo de oxigênio, na redução do estresse oxidativo e desse modo, o EF desempenha um papel de neuroproteção de pessoas com DA.

## EXERCÍCIO FÍSICO E DOENÇA DE PARKINSON

O exercício apresenta grandes benefícios a saúde sendo capaz de retardar o envelhecimento, prevenindo e reduzindo a morbidade e a mortalidade de doenças crônicas. Um estudo realizado por Sasco *et al.*, (1992) foi o pioneiro a investigar os benefícios do EF para a prevenção da DP, nesse estudo foi verificado que homens que praticavam esportes apresentaram menores chances de desenvolver a doença. Tendo em vista isso, a prática regular de exercício pode reduzir o risco de DP e melhorar os sintomas motores, além de melhores a cognição, sono e humor (XU *et al.*, 2019).

Tabela 2: Artigos referente ao exercício físico e doença de Parkinson incluídos na revisão

<b>Autor/Ano</b>	<b>Modelos</b>	<b>Duração</b>	<b>Tipo</b>	<b>Resultados</b>
Schlenstedt et al. (2015)	Humanos	8 a 12 semanas de treinamento	Treinamento resistência e Treinamento de equilíbrio	Os autores observaram que nenhum dos dois treinamentos apresentou muita diferença significativa. No entanto, ambos os tipos de treinamento apresentaram bons resultados para a melhora postura e cognição desses pacientes.
Monir et al., (2020)	Animais	4 semanas	Treinamento aeróbico em	Os animais que receberam o tratamento com exercício aeróbico, apresentaram uma melhora

		esteira ergométrica	significativa no desempenho locomotor e na exploração. Além disso, é necessário reforçar a redução nos parâmetros oxidativos, o que reafirma a capacidade antioxidante do exercício físico na DP.
Stožek et al., (2017)	Humanos 4 semanas	Teste de desempenho físico e atividades motoras	O exercício de alongamentos apresentou melhora na cognição e no desempenho motor dos pacientes com DP. Os resultados encontrados demonstraram melhora na capacidade física, no equilíbrio e na função motora, ressaltando a importância da prática para benefícios na saúde.

Um estudo realizado por (SCHLENSTEDT *et al.*, 2015) comparou o treinamento resistência e o treinamento de equilíbrio como melhoria do controle postural de pessoas com DP. Participaram do estudo 40 pessoas diagnosticadas com DP, as quais foram divididas em dois grupos, o grupo do treinamento de resistência, o qual tinha como objetivo melhorar a força muscular dos membros inferiores e o treinamento de equilíbrio visava em tarefas posturais e de marcha. Os resultados encontrados não mostraram diferença significativa entre os dois tipos de treinamento, os autores acreditam que pode ser em decorrência do pequeno número da amostra e objetivo do estudo não era comparar qual o melhor tipo de treinamento, mas sim avaliar a eficácia de ambos os treinamentos. Porém, os resultados demonstraram que ambos os treinamentos podem trazer benefícios para os pacientes com Parkinson (SCHLENSTEDT *et al.*, 2015).

As espécies reativas de oxigênio são um dos principais mecanismo para os danos dopaminérgicos e assim o surgimento da DP . Nesse contexto, (MONIR *et al.*, 2020) realizaram um estudo em animais com o objetivo de investigar os efeitos do exercício físico em esteira como uma intervenção terapêutica complementar ao tratamento farmacológico da DP, para isso foi utilizado a Rotenona, que é um inibidor do complexo I da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e assim, permite um acúmulo de espécies reativas de oxigênio, ocasionando dano na célula. Os animais foram submetidos ao protocolo de exercício físico em esteira, cinco vezes ao dia, durante quatro semanas. A partir disso, os resultados encontrados pelos autores demonstraram que os animais que receberam Rotenona apresentaram uma diminuição significativa na exploração, locomoção, comprometimento na marcha e um declínio significativo na coordenação motora, evidenciando que a administração de Rotenona apresentou sintomas semelhante a DP. Além disso, os animais que foram tratados com exercício físico demonstraram um aumento significativo na exploração e locomoção, da mesma forma que corrigiu o comprometimento

da marcha e além de melhorar a coordenação motora. Já nos parâmetros oxidativos, os animais que foram submetidos ao EF apresentaram uma ativação no fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), sendo considerado um regulador das respostas antioxidante do organismo. Desse modo, podendo salientar que o exercício em esteira quando combinado com fármacos apresentaram bons resultados nos comportamentos motores e não motores da DP (MONIR *et al.*, 2020).

A DP está associada com o mau funcionamento na vida diária das pessoas e conseqüentemente relacionada uma maior probabilidade de quedas em decorrência aos déficits posturais e motores. Os autores (STOŽEK *et al.*, 2016) tiveram o intuito de avaliar a marcha, desempenho motor e rotação do tronco sob a prática de um treinamento de reabilitação em pessoas com DP. Para isso, os participantes do estudo foram submetidos a exercícios de marcha, controle postural, funções motoras e equilíbrio. Dessa maneira, os resultados encontrados indicaram melhora significativa no treinamento físico em relação as funções motoras, equilíbrio, mobilidade e flexibilidade (STOŽEK *et al.*, 2016). No entanto, estudo em idosos com DP (CONRADSSON *et al.*, 2015) investigou que efeitos de um exercício de 10 semanas com ênfase em exercícios coordenação motora e cognitivo, mostrou que o treinamento de equilíbrio melhorou significativamente o controle de equilíbrio. Desse modo, o EF é relativamente seguro para melhorar a função cognitiva e motora e até mesmo do funcionamento dopaminérgicos de pessoas com Parkinson (CHEN *et al.*, 2018). A partir disso, é evidente os benefícios do exercício tanto para a prevenção como para o tratamento da DP, pois o exercício físico demonstrou melhoras na coordenação motora, melhora função cognitiva, na função postural e no estudo realizado em animais, fica claro os efeitos positivos nos parâmetros oxidativos.

## CONCLUSÃO

O EF é uma abordagem econômica, prática e segura para o desenvolvimento da prevenção e do tratamento para a DA e DP, capaz de regular positivamente diversos mecanismos, tais como: antioxidantes, inflamatórios, motores e cognitivos. Dessa maneira, a prática regular de exercício de exercício é capaz de reduzir os danos oxidativos ocorridos no SNC, melhora o comprometimento motor e cognitivo, desempenha um papel antioxidante no cérebro e melhora a capacidade cardiorrespiratória. É importante salientar que o EF executa um papel muito importante para prevenção ou para atuar como tratamento de doenças originadas de um processo neuroinflamatório, e diante de todos os resultados encontrados, podemos afirmar que o exercício atua como efeito de neuroproteção e assim ser considerado como adjuvante no tratamento não farmacológico de doenças como o Alzheimer e o Parkinson.

## REFERÊNCIAS

BETTIO, L. E. B.; RAJENDRAN, L.; GIL-MOHAPEL, J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. **Neurosci Biobehav Rev**, 79, p. 66-86, Aug 2017.

BILLINGER, S. A.; VIDONI, E. D.; MORRIS, J. K.; THYFAULT, J. P. *et al.* Exercise Test Performance Reveals Evidence of the Cardiorespiratory Fitness Hypothesis. **J Aging Phys Act**, 25, n. 2, p. 240-246, Apr 2017.

BUCHMAN, A. S.; BENNETT, D. A. Loss of motor function in preclinical Alzheimer's disease. **Expert Rev Neurother**, 11, n. 5, p. 665-676, May 2011.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimers Dement**, 12, n. 6, p. 719-732, Jun 2016.

CHEN, Y. H.; KUO, T. T.; KAO, J. H.; HUANG, E. Y. *et al.* Exercise Ameliorates Motor Deficits and Improves Dopaminergic Functions in the Rat Hemi-Parkinson's Model. **Sci Rep**, 8, n. 1, p. 3973, Mar 5 2018.

CONRADSSON, D.; LÖFGREN, N.; NERO, H.; HAGSTRÖMER, M. *et al.* The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Neurorehabil Neural Repair**, 29, n. 9, p. 827-836, Oct 2015.

DAUWAN, M.; BEGEMANN, M. J. H.; SLOT, M. I. E.; LEE, E. H. M. *et al.* Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Neurol**, 268, n. 4, p. 1222-1246, Apr 2021.

DE SOUSA, R. A. L.; IMPROTA-CARIA, A. C.; ARAS-JÚNIOR, R.; DE OLIVEIRA, E. M. *et al.* Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. **Neurol Sci**, p. 1-10, Jan 25 2021.

DORNELLES, G. L.; DE OLIVEIRA, J. S.; DE ALMEIDA, E. J. R.; MELLO, C. B. E. *et al.* Ellagic Acid Inhibits Neuroinflammation and Cognitive Impairment Induced by Lipopolysaccharides. **Neurochem Res**, 45, n. 10, p. 2456-2473, Oct 2020.

ERIKSSON, P. S.; PERFILIEVA, E.; BJÖRK-ERIKSSON, T.; ALBORN, A. M. *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. **Nat Med**, 4, n. 11, p. 1313-1317, Nov 1998.

HANISCH, U. K.; KETTENMANN, H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. **Nat Neurosci**, 10, n. 11, p. 1387-1394, Nov 2007.

INTLEKOFER, K. A.; COTMAN, C. W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. **Neurobiol Dis**, 57, p. 47-55, Sep 2013.

JAHN, H. Memory loss in Alzheimer's disease. **Dialogues Clin Neurosci**, 15, n. 4, p. 445-454, Dec 2013.

KULMALA, J.; SOLOMON, A.; KÅREHOLT, I.; NGANDU, T. *et al.* Association between mid- to late life physical fitness and dementia: evidence from the CAIDE study. **J Intern Med**, 276, n. 3, p. 296-307, Sep 2014.

LEARDINI-TRISTÃO, M.; ANDRADE, G.; GARCIA, C.; REIS, P. A. *et al.* Physical exercise promotes astrocyte coverage of microvessels in a model of chronic cerebral hypoperfusion. **J Neuroinflammation**, 17, n. 1, p. 117, Apr 16 2020.

LU, Y.; DONG, Y.; TUCKER, D.; WANG, R. *et al.* Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 56, n. 4, p. 1469-1484, 2017.

MAHALAKSHMI, B.; MAURYA, N.; LEE, S. D.; BHARATH KUMAR, V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. **Int J Mol Sci**, 21, n. 16, Aug 16 2020.

MAŁKIEWICZ, M. A.; SZARMACH, A.; SABISZ, A.; CUBAŁA, W. J. *et al.* Blood-brain barrier permeability and physical exercise. **J Neuroinflammation**, 16, n. 1, p. 15, Jan 24 2019.

MONIR, D. M.; MAHMOUD, M. E.; AHMED, O. G.; REHAN, I. F. *et al.* Forced exercise activates the Nrf2 pathway in the striatum and ameliorates motor and behavioral manifestations of Parkinson's disease in rotenone-treated rats. **Behav Brain Funct**, 16, n. 1, p. 9, Nov 6 2020.

MORRIS, J. K.; VIDONI, E. D.; JOHNSON, D. K.; VAN SCIVER, A. *et al.* Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. **PLoS One**, 12, n. 2, p. e0170547, 2017.

PHILLIPS, C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. **Neural Plast**, 2017, p. 3589271, 2017.

PHILLIPS, C.; BAKTIR, M. A.; DAS, D.; LIN, B. *et al.* The Link Between Physical Activity and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Disease. **Phys Ther**, 95, n. 7, p. 1046-1060, Jul 2015.

SCHLENSTEDT, C.; PASCHEN, S.; KRUSE, A.; RAETHJEN, J. *et al.* Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's Disease: A Randomized Rater Blinded

Controlled Study. **PLoS One**, 10, n. 10, p. e0140584, 2015.

SEO, D. Y.; HEO, J. W.; KO, J. R.; KWAK, H. B. Exercise and Neuroinflammation in Health and Disease. **Int Neurolog J**, 23, n. Suppl 2, p. S82-92, Nov 2019.

SHABAB, T.; KHANABDALI, R.; MOGHADAMTOUSI, S. Z.; KADIR, H. A. *et al.* Neuroinflammation pathways: a general review. **Int J Neurosci**, 127, n. 7, p. 624-633, Jul 2017.

SHAH, R. C.; BUCHMAN, A. S.; LEURGANS, S.; BOYLE, P. A. *et al.* Association of total daily physical activity with disability in community-dwelling older persons: a prospective cohort study. **BMC Geriatr**, 12, p. 63, Oct 16 2012.

SOBOL, N. A.; DALL, C. H.; HØGH, P.; HOFFMANN, K. *et al.* Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 65, n. 1, p. 137-145, 2018.

STOŹEK, J.; RUDZIŃSKA, M.; PUSTUŁKA-PIWNIK, U.; SZCZUDLIK, A. The effect of the rehabilitation program on balance, gait, physical performance and trunk rotation in Parkinson's disease. **Aging Clin Exp Res**, 28, n. 6, p. 1169-1177, Dec 2016.

WILKINS, H. M.; CARL, S. M.; WEBER, S. G.; RAMANUJAN, S. A. *et al.* Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells. **J Alzheimers Dis**, 45, n. 1, p. 305-318, 2015.

XU, X.; FU, Z.; LE, W. Exercise and Parkinson's disease. **Int Rev Neurobiol**, 147, p. 45-74, 2019.

