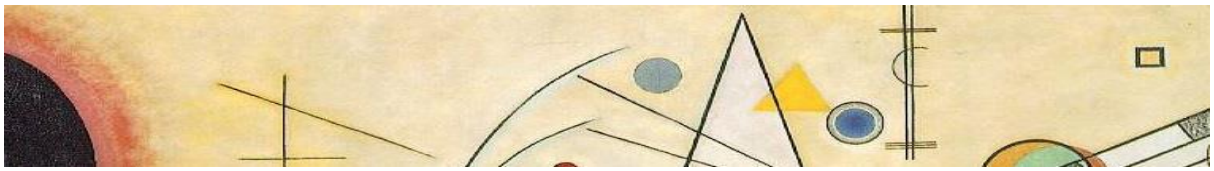


Contemporânea
Contemporary Journal
2(2): 384-406, 2022
ISSN: 2447-0961

Artigo

EXERCÍCIO FÍSICO NA MELHORA COGNITIVA DE PACIENTES COM ALZHEIMER

PHYSICAL EXERCISE IN THE COGNITIVE IMPROVEMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER

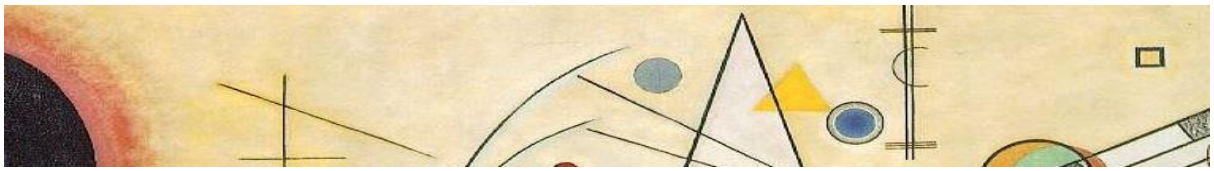
Carla Alves de Oliveira
Acadêmica de Medicina
Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil
E-mail: carlaoliveira@med.fiponline.edu.br
(Autor Correspondente)

Milena Nunes Alves de Sousa
Doutora em Promoção da Saúde
Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil
E-mail: minualsa@hotmail.com

Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira
Doutor em Ciências da Saúde- Farmacoquímica – UFPB
Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil
E-mail: tiagobssnprof@gmail.com

Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira
Doutora em Ciências da Saúde- Farmacoquímica – UFPB
Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil
E-mail: draraquelsa@gmail.com

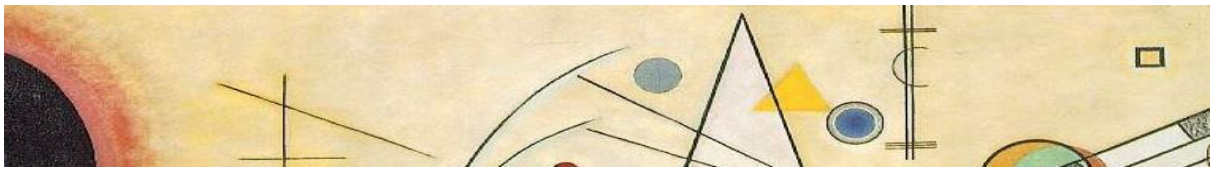
RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum entre idosos. É caracterizada pela deterioração progressiva das funções cognitivas e o tratamento é feito a base terapia medicamentosa, além disso, três fatores de estilo de vida podem diminuir a taxa de declínio cognitivo e prevenir a demência: uma rede socialmente integrada, atividade



cognitiva de lazer e atividade física regular. Assim, objetivou-se de analisar a influência do exercício físico na melhora cognitiva de pacientes acometidos com a Doença de Alzheimer. O estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura que tem o intuito de agrupar e resumir os resultados das pesquisas, a partir das evidências científicas, foram utilizadas as bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde*, Science Direct, Medical Publisher* (PUBMED), *ResearchGate*, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde "*Alzheimer disease*" *AND* "*cognition" AND* "*exercise*". Posteriormente foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, o que resultou em uma amostra de 14 artigos. Dos artigos encontrados, a maior parte estava disponível no PUBMED (71%; n=10), do ano de 2020 e 2021 (42%; n=6). Ademais, pode-se constatar a relação existente entre a Doença de Alzheimer e a prática de exercícios físicos, evidenciando que o exercício físico interfere nos mecanismos fisiopatológicos cognitivos em pacientes acometidos com Alzheimer, e, dessa forma, posterga sua deterioração, entretanto foi constatado que para obter resultados fidedignos é importante considerar as variantes existentes entres os pacientes estudados. Conclui-se que a prática exercício físico age na fisiopatologia da DA e tem efeito benéfico na prevenção e melhora do declínio cognitivo no início do agravo. Entretanto, estudos futuros mais abrangentes sobre determinadas características, visando uma elucidação mais completa sobre essa relação são necessários.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer. Exercício Físico. Cognição.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease most common in old age people. The main feature is the progressive decrease in the activity of cognitive functions, and the treatment is based on drug therapy, in addittion three lifestyle can slow the rate of cognitive decline and prevent dementia: an integrated network of leisure and regular physical activity. The objective was to analyze how the physical exercise could improve the cognitive of patients with Alzheimer's disease. The study is about an integrative Literature Review with the aim of grouping and summarizing that from evidence of scientific results, the following databases were used: Virtual Health Library, Science Direct, Medical Publisher (PUBMED), ResearchGate, using the following Descriptors in Health Sciences "Alzheimer disease" AND "cognition" AND "exercise". Subsequently, inclusion and exclusion were applied, which resulted in a sample of 14 articles. Of the articles analyzed, most were available in PUBMED (71%; n=10), from 2020 and 2021 (42%; n=6). In addition, there is an existing relationship between Alzheimer's disease and exercise,



evidencing that physical-pathological exercise in patients with Alzheimer's, and can have a physical, form, in this way it was found that reliable results for Alzheimer's are important, considered as variants existing among the patients studied. It is concluded that physical exercise and physical therapy in AD has a beneficial effect on the onset and improvement of cognitive decline. More comprehensive future studies on specific resources, aiming at a more complete action on this relationship, elucidation.

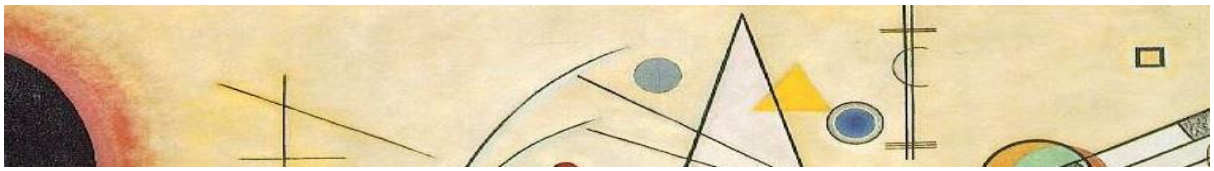
KEYWORDS: Alzheimer's Disease. Physical Exercise. Cognition.

Artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

A demência é um problema de saúde com enorme impacto econômico e social. A doença de Alzheimer (DA) é considerada a causa mais habitual de demência, a doença neurodegenerativa mais comum e uma das doenças neurológicas mais frequentes. Embora tenham ocorrido avanços consideráveis em nossa compreensão de suas bases moleculares e celulares nas últimas quatro décadas, a DA permanece incurável (POZO; GROWDON, 2019; OLIVEIRA et al., 2021; SILVA; SOUSA, 2022).

O risco de desenvolvimento de DA aumenta 14 vezes entre a idade de 65-85 anos e afeta quase 47% das pessoas com mais de 85 anos. Esta doença é caracterizada pela deterioração progressiva das funções cognitivas. Clinicamente, esses pacientes são caracterizados por um comprometimento da memória de curto prazo interferindo e complicando as atividades da vida diária, posteriormente seguido por comprometimento nos outros campos cognitivos, por exemplo, linguagem, compreensão lógica, orientação, função executiva, julgamento, comportamento e, finalmente, dificuldades motoras (VASIC; BARTHK; SCHIMIDT, 2019).

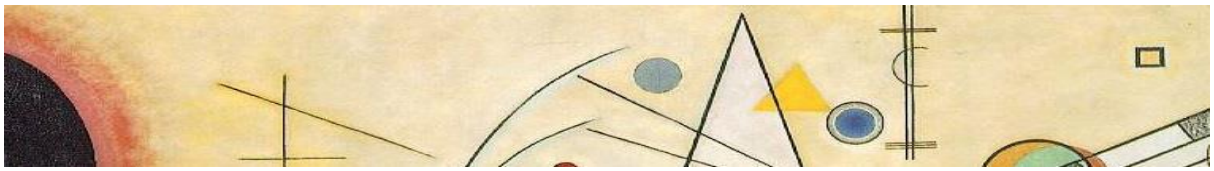


Os fatores de risco para DA incluem idade, histórico familiar, genótipo da apolipoproteína E 4, diabetes, hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia, lesão cerebral traumática e baixo nível de educação. Mutações nos genes presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e proteína precursora de amiloide, que estão associados à DA autossômica dominante de início precoce (CUMMINGS; TONG; BALLARD, 2018).

Embora ainda não haja consenso sobre a origem da DA, pode-se citar alguns fatores: a cascata amiloide-proteína A, ou seja, uma acumulação solúvel ou em placas; o acúmulo de proteína tau fosforilada na forma de emaranhados e uma degeneração que induz falha neurovascular. A DA está associada ao acúmulo e deposição de A, astrogliose, lesão oxidativa, formação de emaranhados neurofibrilares, morte celular e alterações da neurotransmissão que prejudicam a plasticidade sináptica (SP) e a cognição (MARTINÉZ *et al.*, 2021).

A hipótese da cascata amiloide (ACH) foi proposta como um modelo geral da patologia molecular da DA. Neste esquema, a proteína precursora de amiloide gene atua diretamente, já a presenilina (genes PSEN1/2), mais indiretamente, juntamente com fatores de risco genéticos, como a apolipoproteína E (APOE), e fatores ambientais, todos estes agem para aumentar a produção de peptídeos β-amiloides tóxicos (Aβ) levando a emaranhados neurofibrilares (NFT) com consequente perda neuronal e, em última instância, demência (ARMSTRONG, 2019).

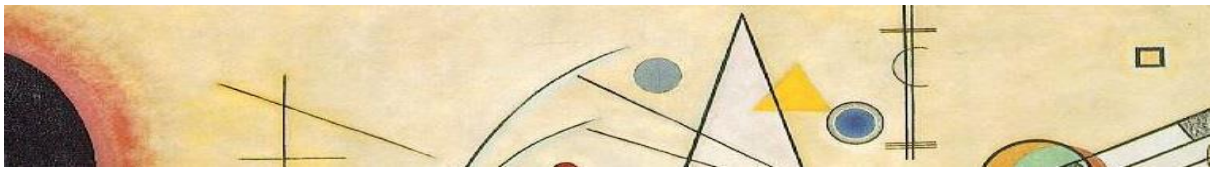
O tratamento é feito a base terapia medicamentosa (OLIVEIRA *et al.,* 2021), além disso, três fatores de estilo de vida podem diminuir a taxa de declínio cognitivo e prevenir a demência: uma rede socialmente integrada, atividade cognitiva de lazer e atividade física regular. A atividade física tem mais suporte como proteção contra os efeitos deletérios da idade sobre a saúde e cognição. Uma vez que a atividade física e os exercícios são um



tratamento alternativo atraente de baixo custo e baixo risco (POZO; GROWDON, 2019).

A prática de exercícios físicos libera mioquinas, por exemplo, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), bem como de metabólitos como o lactato na circulação; essas moléculas podem cruzar a barreira hematoencefálica (BBB) a nível dos capilares cerebrais e afetar as funções dos neurônios e das células gliais, modificando assim a neurotransmissão em diferentes regiões do cérebro. A neurotransmissão pode então ativar as vias que levam a modificações na expressão gênica. Evidências crescentes sugerem que a prática de atividade física, em grande parte devido a fatores liberados pelos músculos em contração pode melhorar as funções cerebrais, como memória e atenção (LIEGRO *et al*., 2019).

Diante do contexto, o estudo surgiu com o intuito de analisar a influência do exercício físico na melhora cognitiva de pacientes acometidos com a Doença de Alzheimer. Essa discussão torna-se oportuna por retratar a necessidade de considerar a prática da atividade física como aliado da cognição dos pacientes acometidos com a DA, visto que o exercício age no cérebro postergando a sua deterioração. Tal estudo se mostra importante uma vez que vai oferecer uma visão mais ampla acerca do benefício do exercício físico no desempenho cognitivo dos pacientes com DA, o que permitirá uma analisar mais cuidadosa sobre a importância da atividade física como tratamento coadjuvante para prevenir ou retardar a perda progressiva de cognição dos pacientes acometidos com Alzheimer, além de contribuir para o meio científico que ainda possui poucas pesquisas sobre o tema abordado.



METODOLOGIA

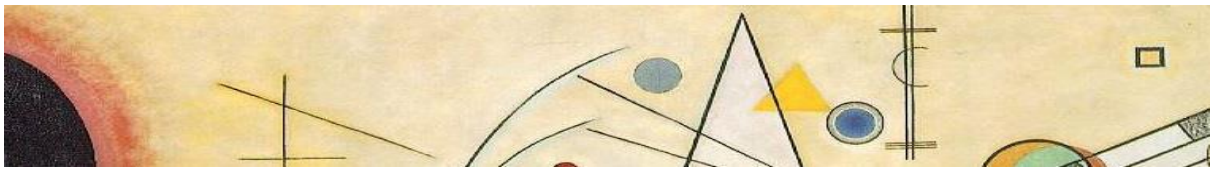
O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que tem o intuito de agrupar e resumir os resultados das pesquisas, a partir das evidências científicas, de maneira sistemática, ordenada e abrangente para a seleção de artigos mais significativos relacionados à problemática discutida no artigo (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para os autores citados, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular.

Sua construção foi realizada em seis etapas: definição do tema a ser discutido e formulação da pergunta norteadora, pesquisa de artigos correlacionados ao tema nas plataformas de busca, determinação e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, subdivisão dos artigos selecionados em categorias e análise criteriosa dos estudos para posterior síntese de forma fidedigna e que atendesse todas as necessidades da pesquisa em questão.

A primeira etapa compreendeu a formulação do título do trabalho, com o objetivo de responder a seguinte questão norteadora: Pacientes com Alzheimer que praticam exercício físico apresentam melhora cognitiva em relação aos que não praticam?

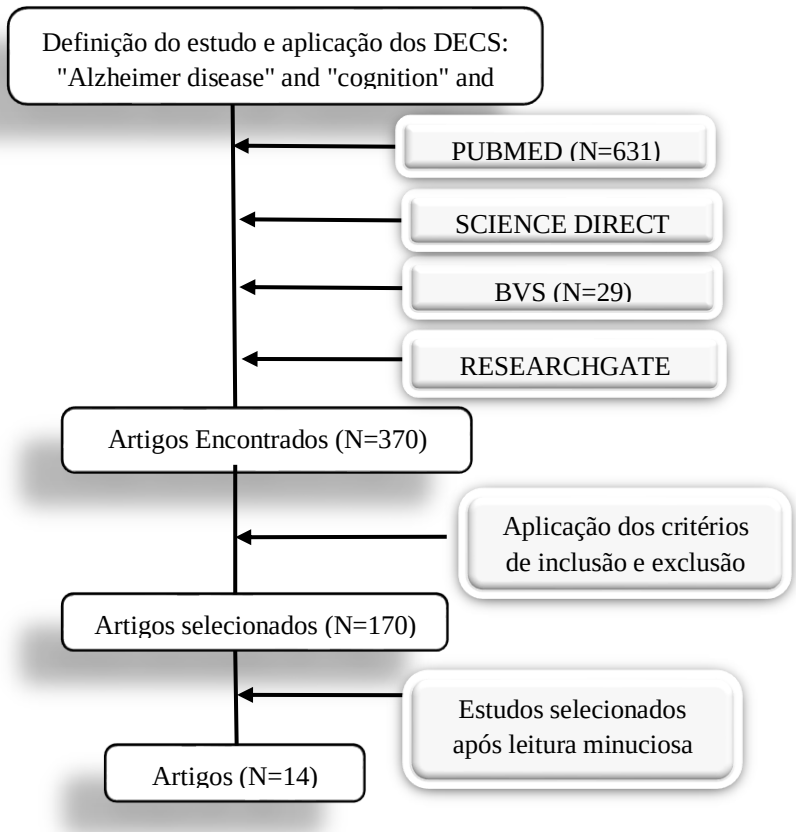
A segunda etapa baseou-se na procura por artigos que respondessem à pergunta norteadora, utilizando a análise dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), objetivando buscar produções científicas significativas por



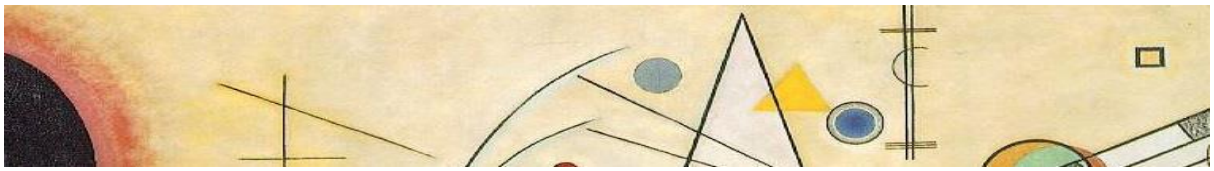
meio do cruzamento entre os seguintes descritores: *"Alzheimer disease and cognition and exercise*". As bases de dados utilizadas foram*:* Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)*, Science Direct, Medical Publisher (PUBMED), ResearchGate.* Com isso, foram encontrados um total de 1331 artigos (*Science Direct*: 668, PUBMED: 631, BVS: 29, *ResearchGate*: 3).

No terceiro momento foram aplicados dos critérios de inclusão e exclusão. Os filtros utilizados foram: texto completo, artigos publicados nos três últimos anos, em português, inglês e espanhol. Dessa forma, 170 artigos foram elegíveis. Posteriormente, após lidos todos os títulos e resumos dos artigos, foram excluídos aqueles que estavam em duplicidade, os que não estavam disponíveis para leitura e os que não tinham como tema principal exercício físico e Alzheimer. Logo, restaram 14 artigos (fluxograma 1).

Fluxograma 1: Estudos selecionados segundo plataforma de busca



Fonte: Autoria própria (2022).



Na quarta etapa, foi executada a organização das publicações selecionadas, optando-se pela realização do fichamento, abordando os seguintes dados: autor(es)/ano, título do artigo, idioma, base de dados. Em seguida, foi realizada a análise do conteúdo para efetuar a categorização: Treinamento físico como estratégia terapêutica para o tratamento DA e Efeitos fisiopatológicos do exercício físico no cérebro. Além de evidenciar os objetivos e resultados dos artigos estudados.

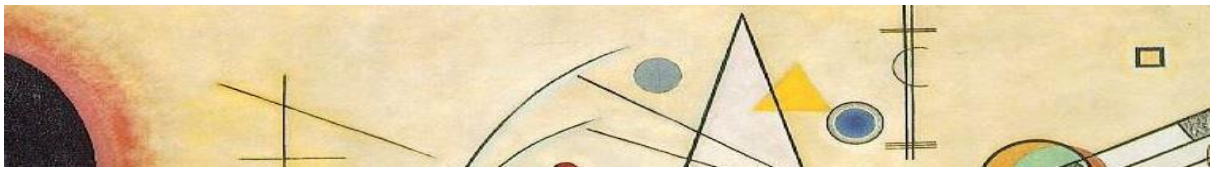
Nas fases seguintes, a quinta e sexta, buscou-se o entendimento completo e satisfatório do tema central a ser discutido, de forma pertinente, no decorrer do material, respondendo ao objetivo do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 expõe as características dos artigos selecionados de acordo com os itens: autores, ano de publicação, título do artigo, idioma e base de dados. A partir dos dados colhidos foi constatado que a maior parte dos artigos foram encontrados na base PUBMED (71%; n=10). Foi evidenciado, ainda, o ano de publicação dos artigos, sendo 2020 e 2021 com maior número (42%; n=6), cada.

Quadro 1 – Aspectos dos estudos selecionados para composição da pesquisa.

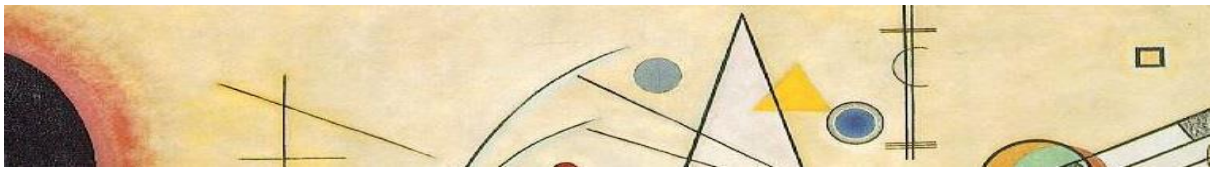
Autores (ano)	Título	Idioma	Local de identificação dos manuscritos
Ayed *et al.* (2021)	Acute Exercise and Cognitive Function in Alzheimer's Disease	Inglês	RESERCHGATE
Daré *et al.* (2020)	The Reversal of Memory Deficits in na Alzheimer's Disease Model Using Phusical and Cognitive Exercise	Inglês	RESERCHGATE
Ebrahimi *et al.* (2020)	Effects of Physical Activity on Brain Energy Biomarkers in Alzheimer's Diseases	Inglês	PUBMED



Gupta, Khan e Cortes (2021)	Forgot to Exercise? Exercise Derived Circulating Myokines in Alzheimer's Disease: A Perpective	Inglês	PUBMED
Huang *et al.* (2022)	The cerebral changes induced by exercise interventions in people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review	Inglês	PUBMED
Li *et al.* (2019)	An integrative review of exercise interventions among community-dwelling adults with Alzheimer's disease	Inglês	PUBMED
Liang *et al.* (2021)	Exercise-induced Benefits for Alzheimer's Disease by Stimuting Mitophagy and improving Mitochondrial Function	Inglês	PUBMED
Meng, Lin e Tzeng (2020)	Relationship between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review	Inglês	PUBMED
Ortiz *et al.* (2021)	Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease	Inglês	PUBMED
Rosa *et al.* (2020)	Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease	Inglês	PUBMED
Sanchez, Barbancho e Casares (2020)	Efecto del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática	Espanhol	BVS
Yu *et al.* (2021)	Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials	Inglês	PUBMED
Yu, Salisbury e Mathiason (2020)	Inter-individual differences in the responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease: Findings from the FIT-AD trial	Inglês	PUBMED
Zhao e Xu (2021)	The beneficial effect of exercise against Alzheimer's disease may result from improved brain glucose metabolism	Inglês	SCIENCE DIRECT

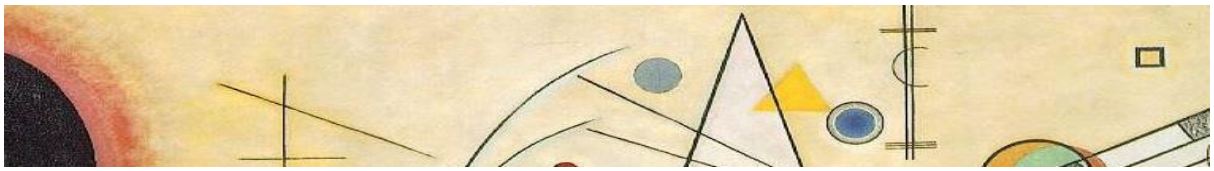
Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2022.

Em relação a categorização dos estudos foram divididas entre aqueles que focaram no treinamento físico como estratégia terapêutica para tratamento em DA, enquadrando nesse perfil 57% (n=8) dos estudos analisados e entre aqueles que evidenciaram os efeitos fisiopatológicos do exercício físico no cérebro 43% (n=6).

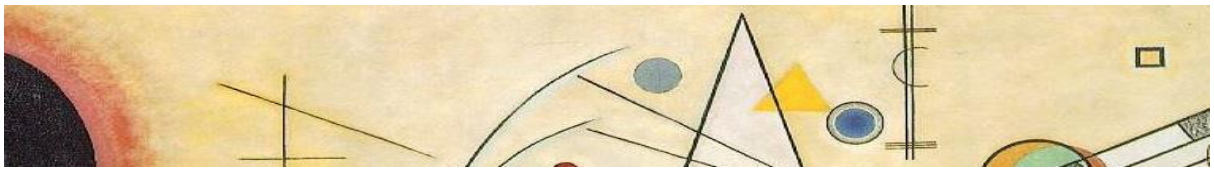


Quadro 2- Categorização dos Estudos

Categoria 1: Treinamento físico como estratégia terapêutica para o tratamento da DA		
Autores (ano)	**Objetivos**	**Conclusões**
Ayed *et al.* (2021)	Avaliar o efeito da atividade física nas funções cognitivas em pacientes com Alzheimer.	Evidências atuais sugerem que a atividade física pode ajudar a melhorar as funções cognitivas em pacientes com ADM. Essa melhora é potencializada quando o exercício é combinado com jogos cognitivos. Tipos de exercícios seguros e progressivos devem ser promovidos entre os pacientes com Alzheimer.
Daré *et al.* (2020)	Analisar a reversão de déficits de memória na DA usando exercícios físicos e cognitivos.	O estudo revela que exercícios físicos (PE) e cognitivos (EC) revertem déficits de memória de reconhecimento (com um efeito proeminente de memória de reconhecimento de objetos de longo prazo), diminuem a peroxidação lipídica do hipocampo, restauram a atividade da acetilcolinesterase alterada pela neurotoxicidade da Aβ, e parece reverter, pelo menos parcialmente, a desorganização do tecido hipocampal.
Li *et al.* (2019)	Sintetizar a pesquisa atual sobre intervenções de exercícios e resultados relacionados à saúde entre adultos residentes na comunidade com doença de Alzheimer	O exercício provou ser eficaz na aptidão física entre pacientes com DA que vivem na comunidade. Estudos futuros devem verificar os efeitos na função cognitiva e possíveis mecanismos de diferentes tipos de exercícios usando medidas de resultados mais sensíveis e objetivas. Além disso, a fidelidade do tratamento, a relação custo-benefício e os efeitos a longo prazo devem ser explorados.
Meng, Lin e Tzeng (2020)	Resumir as evidências sobre as respostas ao exercício entre pacientes com doença de Alzheimer (DA) pré-clínica e a eficácia das intervenções de exercício a longo prazo na melhora da função cognitiva e dos sintomas neuropsiquiátricos.	Revisões sistemáticas e meta-análises sugerem que a atividade física promove melhora cognitiva em pacientes com DA, com base em estudos prospectivos de larga escala. Entretanto, apesar de muita pesquisa rigorosa e em larga escala, ainda há muito a aprender. Mais ensaios randomizados de alta qualidade são necessários para realmente determinar se a DA pode ser prevenida e tratada pelo exercício.
Rosa *et al.* (2020)	Discutir principalmente o papel do exercício físico como estratégia terapêutica para o tratamento e prevenção da DA.	O exercício físico promove mudanças no estilo de vida em estágios pré-sintomáticos e de pré-demência e pode ter o potencial de retardar um terço das demências em todo o mundo.



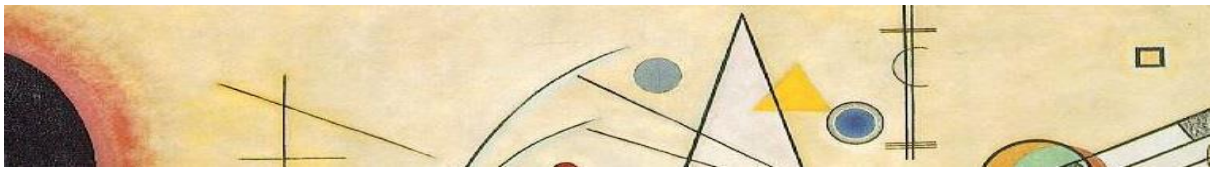
Sanchez, Barbancho e Casares (2020)	Investigar a evidência científica sobre o efeito do exercício físico em relação ao estado cognitivo e de conduta como medida preventiva e terapêutica não farmacológica na doença de Alzheimer.	A maioria dos estudos não permite conhecer a repercussão do exercício físico a nível cognitivo e sobre as mudanças estruturais e funcionais cerebrais em pacientes com risco de desenvolvimento da DA ou em pacientes que você apresenta a enfermidade. Sem poder descartar um possível efeito benéfico, são necessários mais estudos com um melhor projeto e rigor metodológico que permita um melhor conhecimento desta associação.
Yu *et al.* (2021)	Propor sugestões baseadas em evidências sobre a prevenção da DA	As propostas com base nas evidências consolidadas em relação à estratégia terapêutica da DA, conclui-se que o exercício físico é Classe I de evidência, nível B, sendo assim fortemente recomendada, embora estudos ainda sejam inconclusivos.
Yu, Salisbury e Mathiason (2020)	Examinar as diferenças interindividuais na aptidão aeróbica e respostas cognitivas a uma intervenção de exercício aeróbico de 6 meses em idosos da comunidade com demência leve a moderada devido à DA.	Existem verdadeiras diferenças interindividuais na aptidão aeróbica e nas respostas cognitivas ao exercício aeróbico em idosos com demência leve a moderada devido à DA.
Categoria 2: Efeitos fisiopatológicos do exercício físico no cérebro		
Ebrahimi *et al.* (2020)	Detalhar o efeito da atividade física na aprendizagem, função cognitiva e fatores moleculares que afetam a doença de Alzheimer.	Há fortes evidências que sugerem que o exercício (na forma de treinamento de resistência e força) parece ser uma abordagem não farmacológica útil que atrasa a demência e a doença de Alzheimer. Os resultados de estudos (animais e humanos) nos últimos anos mostram um efeito positivo do exercício na função cognitiva e na memória, além de reduzir os fatores de risco para demência e DA.
Gupta, Khan e Cortes (2021)	Discutir a terapia de exercícios para prevenção e intervenção da DA e propomos o uso de miocinas circulantes como novas ferramentas terapêuticas para modificar a progressão da DA.	A construção de um atlas de miocinas responsivas ao exercício ou nódulos associados a miocinas por meio dos estudos em andamento de Transdutores Moleculares do Consórcio de Atividade Física (MoTRPAC) (27), bem como modificações específicas nessas redes com o envelhecimento ou doença (incluindo DA), informarão potenciais intervenções terapêuticas que reproduzem os efeitos neuroprotetores do exercício.
Huang *et al.* (2022)	Resumir os efeitos do exercício na estrutura e função cerebral medidos por métodos de imagem e eletroencefalografia	O exercício tem efeitos positivos nas estruturas e funções cerebrais em pessoas com comprometimento cognitivo leve, enquanto para pessoas com doença de Alzheimer,



	em pessoas com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer.	estudos limitados revelaram efeitos insignificantes.
Liang *et al.* (2021)	Resumir o estresse oxidativo, a biogênese, a dinâmica e a mitofagia das mitocôndrias envolvidas no processo de envelhecimento, a correlação entre a DA devido a mitocôndrias disfuncionais e as correspondentes intervenções de exercício, e a mecanismos subjacentes de fatores correspondentes para afetar esses processos	Como uma estratégia eficaz de intervenção não medicamentosa, o exercício é benéfico para aliviar ou retardar a ocorrência e o desenvolvimento da DA. O exercício adequado pode melhorar o controle de qualidade mitocondrial, como a biossíntese mitocondrial promovida e a degradação acelerada de mitocôndrias danificadas ou envelhecidas. Enquanto isso, o exercício adequado também pode aumentar a eficiência da dinâmica mitocondrial e ativar a mitofagia, reconstruindo assim a rede mitocondrial ideal, melhorando a plasticidade dos nervos e fornecendo estratégias práticas para o envelhecimento saudável e a prevenção da DA.
Ortiz *et al.* (2021)	Revisar a relação entre atividade física e os próximos processos fisiopatológicos envolvidos no risco de desenvolver DA, com base em algumas vias moleculares cruciais e processos biológicos desregulados na DA.	Várias vias moleculares parecem estar envolvidas no desenvolvimento e/ou progressão da DA, notadamente um estado oxidativo pró-inflamatório, função endotelial prejudicada, apoptose aumentada e morte neuronal, comunicação intercelular prejudicada, dano ao DNA e anormalidades no citoesqueleto. Por sua vez, evidências acumuladas sugerem que a atividade física pode ser uma estratégia eficaz para neutralizar esses processos e retardar o desenvolvimento e a progressão da DA.
Zhao e Xu (2021)	Discutir o efeito neuroprotetor do exercício físico contra a DA, como melhora sinérgica no metabolismo da glicose cerebral e melhora na fisiopatologia da DA (por exemplo, carga Aβ, p-tau).	O efeito benéfico do exercício físico na doença de Alzheimer é mais do que apenas uma ligação com níveis mais baixos de Aβ e tau. Também pode estar associado a melhorias nos níveis de glicose.

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2022.

A deposição de Aβ extracelular é uma das principais características da fisiopatologia dos portadores da DA. A partir desta evidência foi possível perceber que os depósitos de placas beta-amiloide eram reduzidos nos

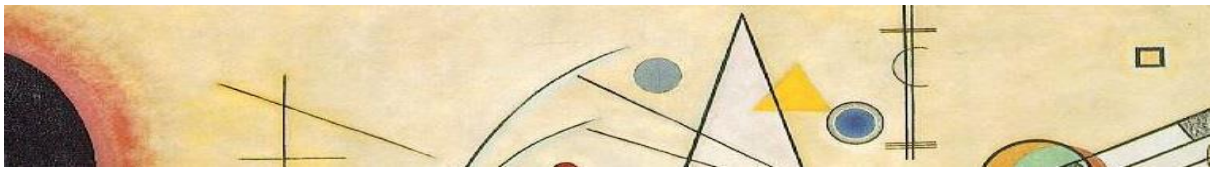


indivíduos que praticavam atividade física regular em relação aos que não praticavam. Desse modo, sugere-se a hipótese que existem fatores induzidos pelo exercício que promove benefícios cognitivos para as pessoas acometidas com a DA (DARÉ *et al*., 2020). Corroborando com essa ideia, percebe-se que os sintomas comportamentais da DA causados pelo acúmulo de Aβ embora causem reentrada aberrante no ciclo celular e apoptose, podem ser revertidos pela prática regular de atividade física (HWAN *et al*., 2021).

Compactuando com o exposto, achados apontam a estreita relação entre alta atividade física e baixa deposição de amiloide e ressaltam a importância das atividades físicas para a melhora das funções executivas. Como as funções executivas são conhecidas por serem um recurso central para o funcionamento diário na promoção de atividades, podem dessa forma ser eficazes em retardar o aparecimento da demência (TREYER *et al.,* 2021).

A prática de atividade física melhorou a função executiva e propiciou melhoras na capacidade de execução de atividades diárias (AVD) em idosos com DA. Ademais, a realização dessas atividades pode trazer outros benefícios à saúde, como redução da depressão e melhora da qualidade de vida; depressão e redução da qualidade de vida são comuns em pacientes com DA (ZHOU *et al*., 2022).

Além disso, foi possível perceber que fatores genéticos específicos parecem estar envolvidos na ocorrência da DA, incluindo o gene apolipoproteína E (APOE) alelo ε4. Em estudos em humanos, foi demonstrado que existe uma nova interação entre o status de APOE e o envolvimento com o exercício. Dessa forma, a atividade física regular pode reduzir o risco ou retardar o aparecimento de demência e DA, especialmente entre os portadores do alelo e4 APOE. Nesse sentindo, é levantado a ideia

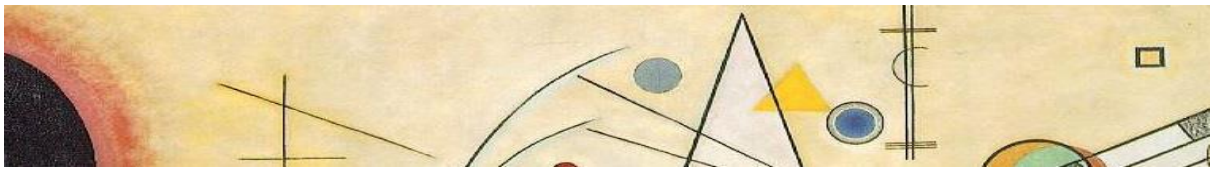


de que a atividade física pode ter um papel significativo na prevenção da DA, esses resultados sugerem que o treinamento físico representa uma estratégia terapêutica prática para humanos que sofrem de DA (EBRAHIMI *et al*., 2020).

O exercício físico agudo ou regular aumenta os níveis de BDNF no soro e no hipocampo, essa neurotrofina atua proporcionando melhora significativa da função cognitiva (ORTIZ *et al*., 2021). Nessa mesma linha de pensamento, foi observado no estudo que incrementos induzidos por exercícios aeróbicos no volume do hipocampo estão associados a maiores níveis séricos de BDNF em idosos cognitivamente saudáveis e os altos níveis séricos dessa neurotrofina têm sido associados ao baixo risco de DA. Dessa maneira, as vias responsáveis pela síntese e liberação de BDNF em pacientes com DA parecem ser suscetíveis à estimulação com exercício, sendo assim beneficiados pela prática de atividade física (ROSA *et al*.,2020).

É importante pontuar, ainda, que o exercício adequado tem um efeito benéfico em retardar o processo de envelhecimento e melhorar a função mitocondrial. Dessa forma, os efeitos benéficos da atividade física são agora amplamente aceitos na promoção do condicionamento físico e na prevenção ou tratamento de demências, podendo ser usado como uma estratégia de intervenção não medicamentosa para retardar o início e a progressão da DA (LIANG *et al*., 2021). Compactuando com essa ideia, percebe-se, portanto, que das terapias atualmente disponíveis, a atividade física de longo prazo é o caminho mais promissor para melhorar a saúde cognitiva nos portadores de DA (IONESCU-TUCKER *et al*., 2021).

Atrelado aos fatos, percebeu-se que o exercício melhora a disfunção do metabolismo da glicose induzida pela resistência à insulina, suprimindo a inflamação no cérebro com DA. Considerando a importância do



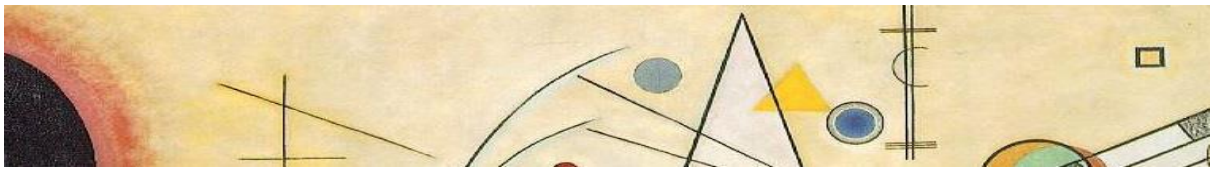
metabolismo da glicose na patologia da DA, não é de surpreender que o exercício físico possa aumentar significativamente a taxa metabólica da glicose. A partir dessa hipótese pressupõe que os portadores de Alzheimer se beneficiariam da atividade física (ZHAO; XU, 2021).

A melhora nas funções cognitivas parece estar substancialmente ligada a uma melhor oxigenação cerebral devido ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício. A partir dessa perspectiva, sugere-se exercícios como tratamento para pacientes com DA melhoram as funções cognitivas, diminuem os sintomas neuropsiquiátricos e retardam o declínio nas atividades diárias (AYED *et al*.,2021).

Soma-se que o SNC sofre um declínio funcional progressivo durante o envelhecimento, incluindo aumento da neuroinflamação e disfunção da proteostase e dos sistemas mitocondriais, acredita-se que todos contribuem para o desenvolvimento da DA e podem ser modificados por meio de intervenções de exercícios. Nesse sentido, percebe-se que o exercício é capaz de atuar em diversas vias fisiopatológicas da DA, o que sugere que a sua prática possa atuar no retardo e na prevenção da DA (GUPTA; KHAN; CORTEZ, 2021).

É neste contexto que se percebe que o exercício físico melhorou a cognição dos pacientes acometidos com DA e corroborando com isso, comparações foram possíveis de serem feitas, como o tamanho do efeito para o exercício físico, que foi geralmente comparável ao donepezil, uma medicação utilizada para pacientes com Alzheimer. Esses resultados fortalecem a base de evidências para o exercício como uma intervenção eficaz na DA e futuros ensaios clínicos devem examinar o tipo, intensidade e frequência do exercício (PISANI et *al*., 2021).

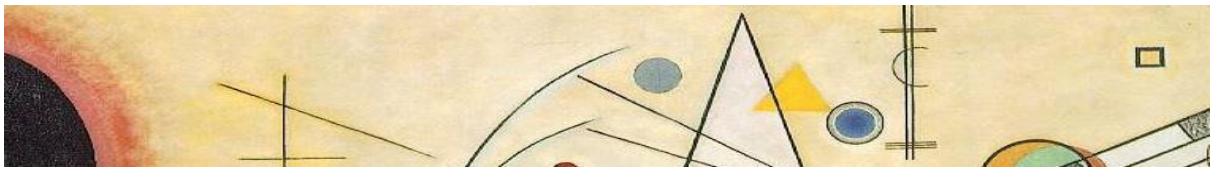
Adicionalmente, estabeleceu-se o risco demográfico de DA global, em que foram definidos sete principais fatores de risco usando os riscos



relativos de meta-análises existentes potencialmente ajustáveis foi evidenciado que a falta de atividade física foi o maior risco atribuível que encontraram. A pesquisa descobriu que o risco de demência e DA pode ser reduzido com atividade física (MENG; LIN; TZENG, 2020). Ratificando com tal descoberta, foram analisadas vinte e uma sugestões baseadas em evidências com diferentes níveis com o objetivo de avaliar fatores que contribuiriam com a melhora cognitiva de pacientes acometidos pela DA. O exercício físico, como coadjuvante no tratamento da DA, foi encontrado na pesquisa sendo Classe I, nível de evidência B. e assim, dessa forma uma medida fortemente recomendada (YU *et al*., 2021).

Entretanto, percebeu-se que as diferenças interindividuais podem interferir nas respostas ao exercício. Embora exista diferenças interindividuais nas respostas cognitivas, não está claro se tais diferenças foram atribuíveis a diferenças interindividuais nas respostas de aptidão aeróbica. Evidências recentes apoiam a ideia de que mesmo a atividade física leve produz benefícios à saúde em comparação com comportamentos sedentários, mas seu efeito sobre os resultados cognitivos permanece desconhecido possivelmente em detrimento das diferenças entre os pacientes acometidos com DA (YU; SALISBURY; MATHIASON, 2022).

Infere-se que a prática de atividade física em indivíduos diagnosticados com DA e, em geral, em estágios iniciais da doença, induz melhoras em alguns aspectos da função cerebral, embora em alguns estudos o exercício tenha sido acompanhado de situação cognitiva. A participação em programas de exercícios físicos parece ser eficaz, entretanto não é suficiente, sendo necessário intervenções multimodais que abordem vários fatores de risco, seria mais eficaz do que um componente único (ROSA *et al*.,2020).

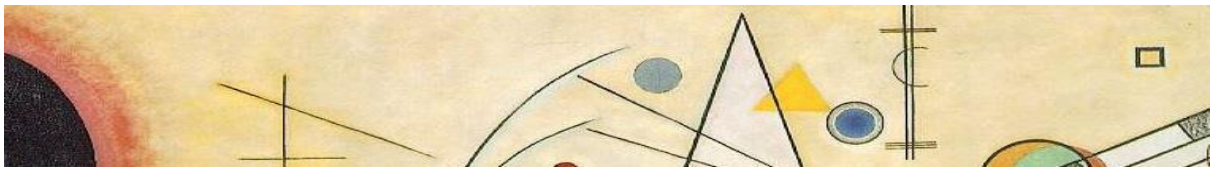


O maior benefício incremental da atividade física pode ser obtido entre pessoas acometidas com DA que tem os níveis mais baixos de condicionamento físico (LI *et al*., 2019). Para estabelecer os benefícios dos exercícios físicos em pacientes com DA é preciso considerar o grau de comprometimento cognitivo em idosos que vivem com DA e com isso traçar metas para melhorar a capacidade funcional por meio do exercício físico (OLIVEIRA *et al*., 2022).

É importante evidenciar que as pessoas com DA geralmente sofrem de atrofia hipocampal mais grave. Portanto, é necessário um período mais longo de intervenções de exercícios e mais esforços para interromper ou retardar o processo neurodegenerativo. Entretanto, dado que a hipoperfusão cerebral geralmente precede a neurodegeneração anos antes do início dos sintomas e considerando a falta de estudos relevantes, não podemos julgar se o exercício levará a alterações funcionais cerebrais, o que merece ser examinado em estudos futuros (HUANG *et al*., 2022).

Nesse sentido, infere-se que a temática discutida ainda é muito subjetiva. A avaliação de condição física entre dois participantes é variável. Além do tempo de exercício, deve-se avaliar o tipo de exercício, quase todos os estudos são baseados na atividade física aeróbica, para isso não se pode determinar se o mesmo pode ser alcançado com qualquer tipo de exercício físico (SANCHEZ; BARBANCHO; CASARES, 2020).

Importante mencionar que participação a longo prazo em exercício físico é mais difícil para esta população. Dessa forma, não é possível constatar que o exercício físico tenha mostrado efeitos positivos estratégicos, se as diversas variantes não forem levadas em consideração, assim é importante, estabelecer métodos e estratégias para incentivar os pacientes com DA a manter o exercício a longo prazo, além de levar em consideração as variantes (ZHOU *et al*., 2022). Portanto, alguns pontos



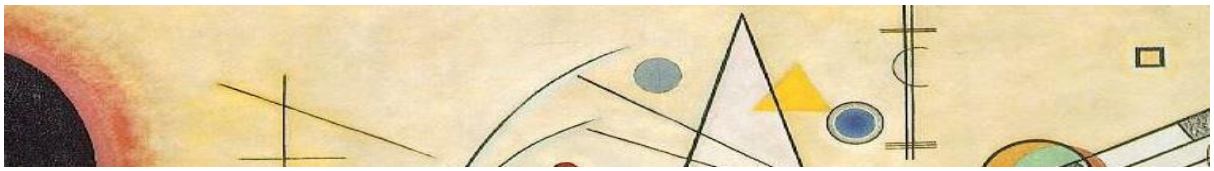
merecem consideração, como realização de pesquisas com diferentes modalidades de exercícios com amostras e condições semelhantes; avaliar o efeito do exercício em diferentes fases da doença; determinar a intensidade e a frequência ideais para cada fase, e o perfil da amostra, para que desse modo exista estudos futuros fidedignos à realidade (FERNANDES *et al*., 2018).

Dessa forma, vale salientar que o presente estudo possui limitações que devem ser consideradas, tais como, a abrangência do levantamento bibliográfico limitando-se a estudos realizados em determinadas regiões ao redor do mundo, respeitando as especificidades dos seus grupos, ou seja, existe uma ausência de padronização entre os diferentes estudos, o que impede a possibilidade de uma afirmação concreta acerca dos benefícios propostos pela temática discutida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foi possível identificar as relações existentes entre Doença de Alzheimer e o exercício físico e como este pode agir no mecanismo do funcionamento cerebral. Nesse sentido, foi possível concluir que a prática exercício físico age na fisiopatologia da DA e tem efeito benéfico para prevenir e melhorar o declínio cognitivo no início da DA.

Entretanto, algumas pesquisas ainda são inconclusivas devido à dificuldade do estudo da DA em humanos, as diferenças entre as pessoas estudadas em relação ao tipo de exercício físico e relacionado, também, ao tempo de estudo necessário para que o exercício físico consiga exercer seus efeitos positivos no cérebro. Desta forma, mais investigações abrangendo as características supracitadas necessitam ser realizadas, para que resultados mais amplos e com melhores evidências sejam alcançados.



REFERÊNCIAS

AGÜERA SÁNCHEZ, M. Á.; BARBANCHO MA, M. Á.; GARCÍA-CASARES, N. Efecto del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática. **Aten. prim**. (Barc., Ed. impr.), v. 52, n.5, p. 307–318, maio 2020. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-201075. Acesso em: 20 outubro de 2021.

ARMSTRONG, A. R. Fatores de risco para doença de Alzheimer. **Folia neuropathologica**, v. 57, n. 3, p. 87-10, 2020. Disponível em: DOI: https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

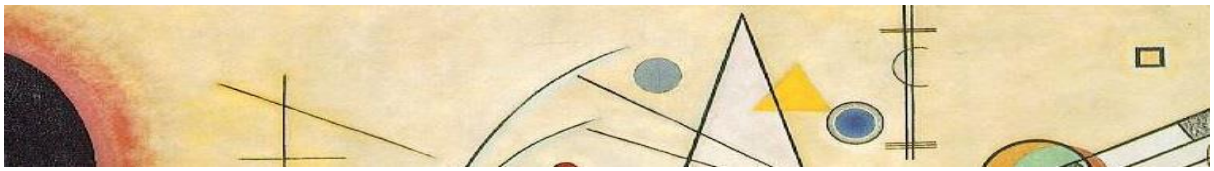
AYED, B. *et al.* Acute Exercise and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease.** v. 82, n.2, pag 1-12, 1 junho 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/352043695_Acute_Exercise_and_Cognitive_Function_in_Alzheimer's_Disease. Acesso em 6 de março de 2022.

BRAZ DE OLIVEIRA, M. P. *et al.* Effectiveness of physical exercise at improving functional capacity in older adults living with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. **Disability and Rehabilitation**, p. 1–12, 16 fev. 2022. Diponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171074/. Acesso em 17 de março de 2022.

CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of Alzheimer's disease***.* v. 67, n. 3, p. 779-794, 2019. Disponível em: doi10.3233/JAD-180766. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

DE LA ROSA, A. *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**. v. 9, n. 5, p. 394–404, 1 set. 2020. Disponível em:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780691/. Acesso 5 de março de 2022.

DARÉ, R. *et al.* The Reversal of Memory Deficits in na Alzheimer's Disease Model Using Physical and Cognitive Exercise. **Frontiers in Behavioral**



Neuroscience. v.14, n.152, 21 agosto 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343790752_The_Reversal_of_Memory_Deficits_in_an_Alzheimer%27s_Disease_Model_Using_Physical_and_Cognitive_Exercise. Acesso em 6 de março de 2022.

EBRAHIMI, K. *et al.* Effects of Physical Activity on Brain Energy Biomarkers in Alzheimer's Diseases. **Diseases.** v. 8, n. 2, p. 18, 1 jun. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521816/. Acesso em 6 de março de 2022.

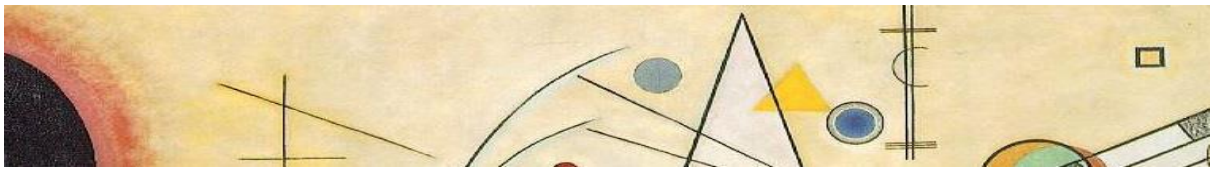
GUZMAN-MARTINEZ, L. *et al.* New Frontiers in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**. p. 1–13, 23 jan. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523002/. Acesso em 10 de setembro 2021.

FERNANDES, S. *et al.* Efeito do exercício físico nas funções cognitivas e motoras de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão. **Rev Soc Bras Clin Med.** v.16 n.3 p.184-189, jun.2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1047955/184-189.pdf>. Acesso em: 9 abr. 2022.

GUPTA, R.; KHAN, R.; CORTES, C. J. Forgot to Exercise? Exercise Derived Circulating Myokines in Alzheimer's Disease: A Perspective. **Frontiers in Neurology**. v. 12, 30 jun. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34276532/. Acesso em 5 de março de 2022.

IONESCU-TUCKER, A.; COTMAN, C. W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, p. 86–95, 2021. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34416493. Acesso em 17 de março de 2022.

HUANG, X. *et al.* The cerebral changes induced by exercise interventions in people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. v. 98, p. 104547, 1 jan. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634494/. Acesso em 7 de março de 2022.



HWANG, D.-J. *et al.* Exercise Reverses Amyloid Beta-Peptide-mediated Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Mice Expressing Mutant Presenilin-2. **Med. sci. sports exerc.** 2021. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34816813. Acesso em 17 de março de 2022.

LI, B. *et al.* An integrative review of exercise interventions among community-dwelling adults with Alzheimer's disease. **International Journal of Older People Nursing**. 21 nov. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750628. Acesso em 10 de março de 2022.

LIANG, J. *et al.* Exercise-Induced Benefits for Alzheimer's Disease by Stimulating Mitophagy and Improving Mitochondrial Function. **Frontiers in Aging Neuroscience**. v. 13, 1 out. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658846/. Acesso em 6 de março de 2022.

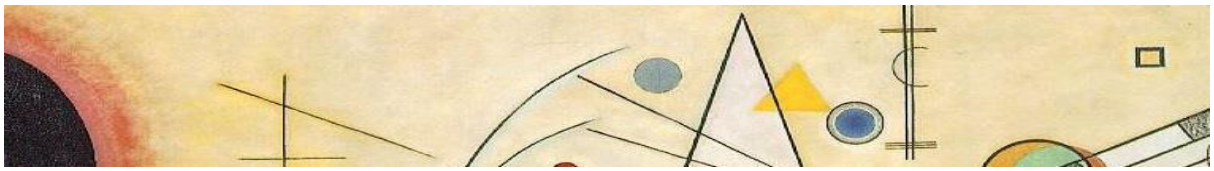
LIEGRO, D. M. C*. et al.* Physical Activity and Brain health. **Genes***.* v.10, n. 9, p. 720, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/genes10090720. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

LÓPEZ-ORTIZ, S. *et al.* Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, n. 6, p. 2897, 12 mar. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809300/. Acesso em 6 de março de 2022.

MENG, Q.; LIN, M.-S.; TZENG, I-SHIANG. Relationship Between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. **Frontiers in Neuroscience**. v. 14, 26 mar. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273835/. Acesso dia 05 de março de 2022.

OLIVEIRA, M. A. *et al.* Uso dos biomarcadores plasmáticos na otimização do diagnóstico precoce do alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira Multidisciplinar - ReBraM,** v. 24, p. 200-209, 2021.

PISANI, S. *et al.* A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. **Int J Geriatr Psychiatry**, p. 1471–1487, 2021. Disponível em:



https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34490652. Acesso em 17 de março de 2022.

SERRANO-POZO, A.; GROWDON, H. G. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? **Journal of Alzheimer's disease***,* v. 67, n.3, p. 795-819, 2019. Disponível em: doi 10.3233/JAD181028. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

SILVA, A. E.; SOUSA, M. N. A. de. Vivências emocionais de cuidadores de indivíduos com a doença de Alzheimer. **Bioethics Archives, Management and Health**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2022.

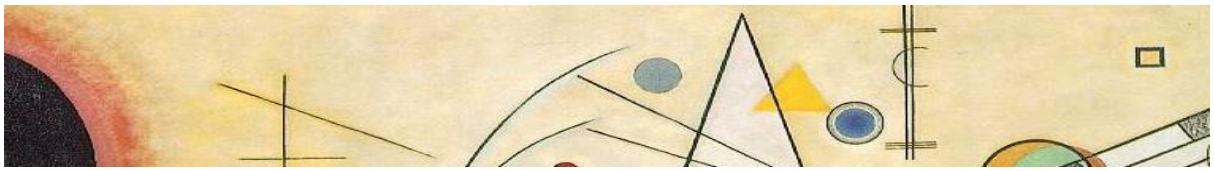
SOUZA, T. M.; SILVA, D. M.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Diponível em: https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134. Acesso em: 10 de novembro de 2021.

TREYER, V. *et al.* Physical activity is associated with lower cerebral beta-amyloid and cognitive function benefits from lifetime experience-a study in exceptional aging. **PLoS One**, p. e0247225–e0247225, 2021. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33606797. Acesso em 9 abr. 2022.

VASIC, V.; BARTH, K.; SCHIMIDT, HH. M. Neurodegeneration and Neuro-regeneration Azheimer's Disease and stem cell therapy. **International jounal of Molecular Sciences.** v. 20, n. 17, p. 4272, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms20174272. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

YU, J.-T. *et al.* Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 11, p. 1201–1209, 1 nov. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690803/. Acesso em 05 de março de 2022.

YU, F.; SALISBURY, D.; MATHIASON, M. A. Inter-individual differences in the responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease: Findings from the FIT-AD trial. **Journal of Sport and Health Science**. v. 10, n. 1, p. 65–72, 1 jan. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505710/. Acesso em 7 de março de 2022.



ZHAO, N.; XU, B. The beneficial effect of exercise against Alzheimer's disease may result from improved brain glucose metabolism. **Neuroscience Letters**. v. 763, p. 136182, 15 out. 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394021005607#:~:text=The%20beneficial%20effect%20of%20physical,AD%20by%20many%20early%20researchers. Acesso em 7 de março de 2022.

ZHOU, S. *et al.* Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 19, n. 3, p. 1216, 22 jan. 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35162238. Acesso em 17 de março de 2022.