



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
CURSO DE BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**JOÃO PEDRO DE ARAÚJO MELO**

**A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO INTERVENÇÃO NÃO  
FARMACOLÓGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE  
2022**

JOÃO PEDRO DE ARAÚJO MELO

**A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO INTERVENÇÃO NÃO  
FARMACOLÓGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)  
apresentado ao Departamento de Educação  
Física da Universidade Estadual da Paraíba  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Educação Física.

**Orientador:** Prof. Dr. Wlaldemir Roberto Dos Santos.

**CAMPINA GRANDE  
2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M528p Melo, Joao Pedro de Araujo.

A prática de exercício físico como intervenção não farmacológica na Doença de Alzheimer [manuscrito] : uma revisão sistemática / Joao Pedro de Araujo Melo. - 2022.  
31 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2022.

"Orientação : Prof. Dr. Waldemir Roberto dos Santos , Departamento de Educação Física - CCBS."

1. Doença de Alzheimer. 2. Tratamento Multimodal. 3. Exercício Físico. I. Título

21. ed. CDD 613

JOÃO PEDRO DE ARAÚJO MELO

A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO INTERVENÇÃO NÃO  
FARMACOLÓGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)  
apresentado ao Departamento de Educação  
Física da Universidade Estadual da Paraíba  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Educação Física.

Aprovada em: 29/03/2022.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dr. Wlaldemir Roberto dos Santos (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Me. Walmir Romário dos Santos  
Universidade de São Paulo (USP)



---

Prof. Me. Marlene Salvina Fernandes da Costa  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>06</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>07</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>08</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>

## **A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO INTERVENÇÃO NÃO FARMACOLÓGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

João Pedro de Araújo Melo

### **RESUMO**

A demência é uma desordem neurodegenerativa que interfere na função cognitiva e na habilidade dos indivíduos executar as suas tarefas cotidianas. A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, constituindo cerca de 90% dos casos nesta população, a DA é caracterizada por sua irreversibilidade e progressiva perda funcional, cognitiva e comportamental. A etiologia é multifatorial e requer um tratamento multiprofissional. Diante da ausência de tratamento farmacológico definitivo, a prática de exercício físico tem se mostrado como importante intervenção para esse público, podendo agir reduzindo a progressão da doença no seu acometimento biopsicossocial. Diante disto, este estudo teve como objetivo compreender a influência do exercício na progressão da DA, assim como, entender como tem sido feita a aplicação do exercício físico nesses sujeitos. Trata-se de uma revisão sistemática composta por 23 artigos indexados nas bases de dados da *ScienceDirect*, *PubMed* e MEDLINE, publicados entre 2016 e 2021. Os resultados apontam que, a prática de exercício induz melhoras em parâmetros do comprometimento cognitivo, funções executivas, funcionamento físico, mobilidade básica e incidência de quedas, bem como, promove mudanças positivas na função vascular sistêmica, não obtendo tais respostas no fluxo sanguíneo cerebral, marcadores moleculares da neurodegeneração da DA e biomarcadores pro-inflamatórios. O treinamento multimodal/multicomponente, bem como, o de resistência aeróbia, ambos de moderada a alta intensidade, com frequência semanal acima de 3 dias, parecem ser parâmetros ideais para esse público. Intervenções que combinam estímulo motor mais estímulo cognitivo apresentam resultados positivos. Entretanto, faz-se necessário que mais ensaios clínicos sejam realizados, prezando por maior rigor metodológico voltado a avaliação, prescrição e acompanhamento do programa de exercício, a fim de garantir maior robustez aos achados.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Exercício.

### **ABSTRACT**

Dementia is a neurodegenerative disorder that interferes with cognitive function and the ability to function with your everyday tasks. Alzheimer's disease (AD) is the most common type of disease, cases of about 90%, AD is behavioral due to its irreversibility and progressive functional, cognitive and mental loss. The etiology is multifactorial and requires multidisciplinary treatment. Faced with the absence of treatment, the definitive practice of physical exercise for this treatment has shown how important the intervention for this physical treatment is, which can increase the incidence of public disease in its biopsychosocial treatment. In view of this, he had to understand the exercise of exercise in the purpose of AD, as well as how the application of the physical subject has been done. This is a systematic review composed of 23 articles indexed in the ScienceDirect, PubMed and MEDLINE databases, published between 2016 and 2021. Physical, basic mobility and fall support, as well as positive changes in systemic vascular function, not generating brain blood flow responses, molecular markers of AD neurodegeneration and pro-inflammatory

biomarkers. Multimodal/multi-component training, aerobic endurance training, both high-intensity endurance training, with a frequency over 3 days, compared to the ideal parameters for this audience. Interventions that combine motor stimulation plus cognitive stimulation show positive results. However, if necessary, more clinical trials are carried out, taking into account the methodological rigor of the evaluation program, monitoring and monitoring of greater exercise rigor, in order to ensure greater robustness.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Exercise.

## 1 INTRODUÇÃO

A prática regular de exercício físico proporciona um estado natural de desenvolvimento cerebral ao longo da vida. Indivíduos fisicamente ativos têm risco 35-38% menor de declínio cognitivo comparado com indivíduos sedentários (SOFI *et al*, 2011).

A demência é uma desordem neurodegenerativa que interfere na função cognitiva e na habilidade dos indivíduos executar as suas tarefas cotidianas, devido ao comprometimento no foco de atenção, memória, memória de trabalho, aprendizado, planejamento, raciocínio e velocidade no processamento das informações (GOMES *et al*, 2008). Com a função cognitiva prejudicada, a destreza no processamento de estímulos decresce, alterando a percepção do meio e, conseqüentemente, a tomada de decisões. A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência e uma das doenças neurodegenerativas mais presente em idosos, constituindo cerca de 90% dos casos de demência nesta população (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019). A DA é uma doença cerebral lentamente progressiva, que começa muitos anos antes dos sintomas surgirem, é caracterizada por sua irreversibilidade e progressiva perda funcional, cognitiva e perda comportamental. (De LA ROSA, 2020)

Vinte e quatro milhões de pessoas no mundo sofrem de DA e espera-se que em 2050 este número seja 4 vezes maior. Esses números alarmantes são explicados pelo fato que o principal fator de risco para esta doença é a idade, e por 2050 estima-se que a população com mais de 65 anos seja 3 vezes maior do que era em 2010, chegando perto de 1,5 bilhão de pessoas (Dos SANTOS PIKANÇO, *et al* 2018)

Segundo Livingston (2020) os fatores de risco associados à DA, além da idade, são baixa escolaridade, estresse, distúrbios do sono, diabetes, fatores genéticos, lesão cerebral previa, hipertensão, perda auditiva e baixos níveis de atividade física. O gênero também é considerado um fator de risco para a doença, dois terços dos pacientes com DA são mulheres.

O desenvolvimento da demência está relacionado a fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Embora várias hipóteses foram propostas para explicar a fisiopatologia da DA, não há etiologia confirmada para a patogênese desta doença. As patologias marcantes da doença são o acúmulo do fragmento em placas da proteína beta-amilóide (A $\beta$ ) fora dos neurônios e emaranhados de fios da proteína tau dentro dos neurônios (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019).

As placas A $\beta$  podem contribuir para a morte celular, interferindo na comunicação neurônio a neurônio nas sinapses, enquanto os emaranhados de tau bloqueiam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais dentro dos neurônios. Vários outros agentes, incluindo formação excessiva de oxigênio reativo, metabolismo A $\beta$  prejudicado e hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação crônica de baixo grau, distúrbios vasculares, resistência à insulina e disfunção mitocondrial são indicados como fatores chave na deposição de A $\beta$  na patogênese da DA (BISHOP; LU ; YANKNER, 2010 ; XIAO, 2020).

A prática de exercício causa mudanças no cérebro nos níveis anatômico, celular e molecular, induzindo uma cascata de processos que promovem diferentes fenômenos fisiológicos (TEIXEIRA, *et al* 2018; PEDRINOLLA *et al*, 2020). Redução dos fatores de risco da demência, incluindo doenças crônicas não transmissíveis, aumento de neurotrofinas, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, angiogênese, neurogênese, sinaptogênese e plasticidade sináptica na região relacionada à memória cerebral, redução da neuroinflamação e apoptose, são indicados como possíveis mecanismos modulados pelo exercício (XIAO, 2020).

Em virtude do elevado número de pessoas que possui fatores de risco e ausência de tratamento farmacológico definitivo, que retarde ou interrompa o dano e a destruição dos neurônios, a demência tem sido considerada um problema de saúde pública. Nesse sentido, o combate a DA e a demência deve focar na prevenção primária, na mudança dos fatores modificáveis, por exemplo, reduzir os índices de inatividade física (GOMES, 2021). Além do



efeito protetor o exercício físico exerce papel chave no tratamento dessas doenças que devem considerar não somente a melhoria da aptidão física, mas também da função cognitiva afim de retardar o seu avanço.

Embora a literatura traga uma variedade de abordagens, parâmetros de treinamento ideal para esse público, como tipo específico de exercício, frequência semanal, volume, intensidade, duração e caráter específico da atividade ainda não estão bem descritos nas recomendações internacionais. Diante disto, o presente trabalho teve como finalidade realizar uma busca sistemática nas bases de dados a fim de compreender a influência do exercício físico na progressão da DA, assim como, entender como tem sido feita a aplicação do exercício físico nesses sujeitos.

## 2 METODOLOGIA

Para realizar esta revisão sistemática foram adotados diferentes procedimentos metodológicos, tais como os que foram expostos por Higgins e Green (2011): definição dos critérios de inclusão; aplicação de um método de revisão claro e reprodutível; bem como uma avaliação rigorosa da relação entre os critérios estabelecidos e os estudos encontrados. Para tanto, foram consultadas diferentes bases de dados online a fim de serem obtidos trabalhos acadêmicos de cunho confiáveis para a produção desta revisão sistemática (TRICCO et al., 2018).

Desta forma, foi realizada uma busca sistemática por artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados online *ScienceDirect*, *PubMed* e *MEDLINE*. Os descritores utilizados nas buscas estavam de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/ MESH) foram eles “*Alzheimer's disease*” e “*exercise*”.

Os critérios de inclusão para o estudo foram:

- Estudos do tipo ensaio clínico randomizado;
- Estudos publicados em língua inglesa; e
- Estudos publicados entre os anos 2016 e 2021.

Os critérios de exclusão foram:

- Estudos com indivíduos não diagnosticados com doença de Alzheimer;
- Estudos em modelos animais; e
- Estudos sem intervenção de programas de exercício físico proposto pelos pesquisadores.

A busca foi realizada entre 20 e 28 de agosto de 2021. Inicialmente, os títulos foram identificados e avaliados a fim de selecionar os que atendessem aos critérios de inclusão. Logo após foi feita a leitura dos resumos, afim de fazer um novo corte dos estudos que seriam incluídos e excluídos. Os estudos possivelmente relevantes foram armazenados e feita uma análise do texto na integralidade.

Foram localizados um total de 335 artigos, após a leitura dos títulos 68 destes foram selecionados, partindo para leitura dos resumos 45 destes foram excluídos, permanecendo 23 artigos. Assim sendo, 23 estudos preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos, permitindo a utilização destes na presente revisão sistemática.

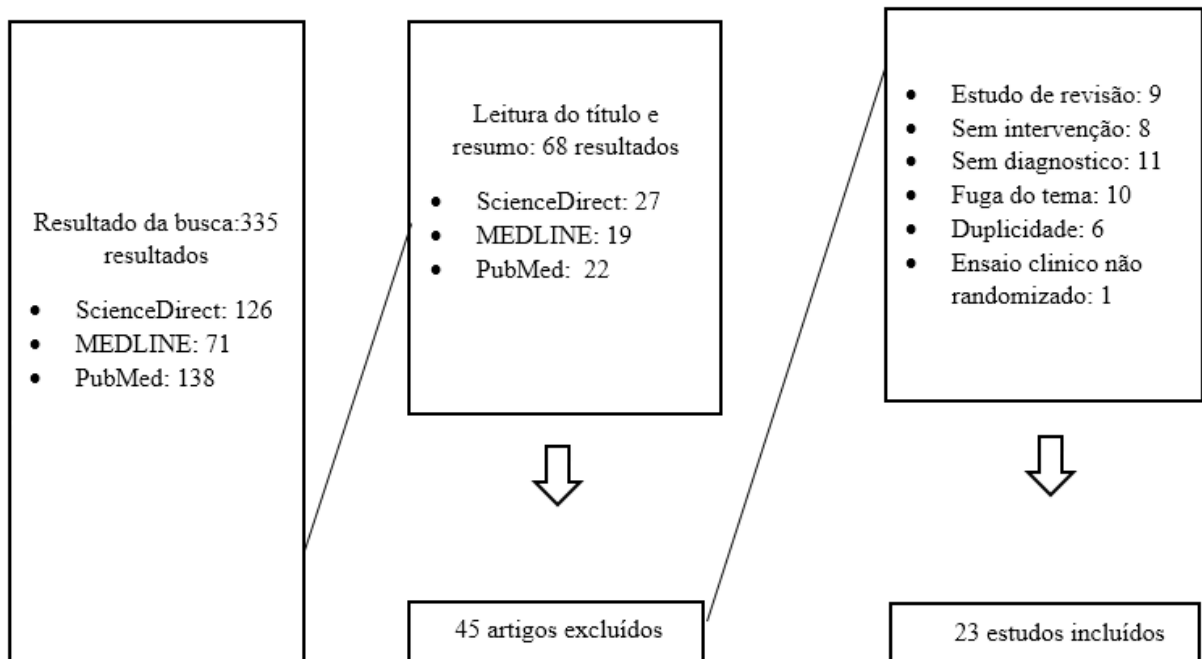


Figura 01: fluxograma com a estratégia de busca e a seleção dos artigos.

#### 4 RESULTADOS

A amostra foi composta por 23 artigos, do tipo ensaio clínico randomizado, disponíveis nas bases de dados supracitadas durante o período entre 2016 a 2021. Sendo que, nos anos de 2016 e 2017 foram publicados em média 3 artigos por ano, entre os anos de 2018 e 2019 foram publicados em média 6-7 artigos por ano, correspondendo aproximadamente a 56,5 % da amostra, enquanto que nos anos de 2020 e 2021 foram publicados 2 artigos por ano. A Figura 2 mostra o país na qual se encontra a instituição superior do primeiro autor de cada um dos 23 artigos.

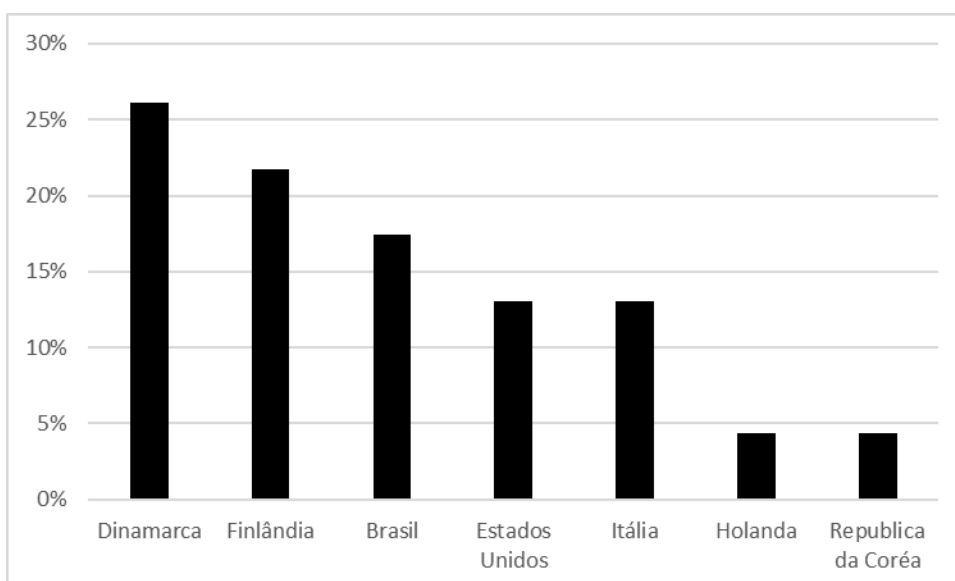


Figura 2: Percentual de publicações de acordo com os países das instituições de ensino superior do primeiro autor.

No Quadro 1 foram descritas as informações metodológicas e os principais achados de cada um dos 23 artigos que compõe a amostra.

Quadro 1: Referenciais, título, metodologia, resultados/conclusão sobre o exercício físico na doença de Alzheimer (nº da amostra = 23 artigos).

Referencia	Título	Procedimentos metodológicos	Resultados/ conclusão
CEZAR <i>et al.</i> , 2021	<i>Feasibility of reducing frailty components in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial (AD-HOMEX).</i>	A amostra conteve 40 indivíduos com DA acima de 65 anos. Foram randomizadas em dois grupos, o grupo intervenção (GI) recebeu o protocolo AD-HOMEX, e o grupo controle (GC) que recebeu cuidados habituais. As sessões eram realizadas 3 vezes por semana, com duração de 60 minutos. O protocolo consistia em exercícios funcionais dirigido à força, equilíbrio, resistência aeróbica e desempenho em tarefas duplas (cognitivas e motoras). A fragilidade dos idosos foi avaliada por meio do questionário <i>FRAIL</i> , <i>Edmonton Frail Scale (EFS)</i> e uma avaliação subjetiva pelo avaliador (SAE). A intervenção teve duração de 16 semanas.	No EFS, uma diferença significativa foi encontrada ( $p = 0,004$ ), com melhora no GI e piora no GC. Melhora na classificação de fragilidade no GI ( $p = 0,003$ ), enquanto no GC parece ter piorado ( $p = 0,064$ ). Em relação a <i>FRAIL</i> , foram encontradas interações para o domínio doença ( $p = 0,040$ ) e pontuação total ( $p \leq 0,001$ ) e uma diferença entre os grupos ( $p = 0,027$ ), com melhora no GI e piora no GC. Já no SAE, houve diferença significativa ( $p = 0,047$ ). O GC piorou entre as avaliações ( $p = 0,032$ ). Além disso, houve diferença entre os grupos ( $p = 0,034$ ), com o GI melhorando, enquanto o GC piorou. A intervenção AD-HOMEX parece reduzir os padrões de fragilidade em idosos com DA.
CEZAR <i>et al.</i> , 2021	<i>Feasibility of improving strength and functioning and decreasing the risk of falls in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial.</i>	35 idosos com DA leve a moderada foram randomizados para um grupo de intervenção (GI) ou grupo controle (GC). O GI participou de um protocolo AD-HOMEX composto por exercícios funcionais de fortalecimento, equilíbrio, resistência aeróbica e dupla tarefa. Três sessões de 60 minutos por semana. O GC recebeu cuidados habituais. A força muscular foi avaliada pelo teste <i>5X Sit-to-Stand Test (5XSTS)</i> , teste de suporte para cadeira de 30 segundos (30-SCS), o funcionamento foi avaliado pelo <i>Direct Assessment of Functional Status (DAFS-R)</i> e questionário de atividades da vida diária (AVD-Q). A mobilidade e o risco de quedas pelo (TUG). A intervenção teve 16 semanas de duração.	Houve uma interação significativa entre grupo e tempo de avaliação para o <i>5XSTS</i> ( $p = 0,011$ ). O GI demonstrou melhora no desempenho no <i>5XSTS</i> ( $p = 0,020$ ) e redução do risco de quedas ( $p = 0,001$ ), enquanto o GC apresentou pior limitação funcional ( $p = 0,008$ ) após 16 semanas. O GC apresentou risco aumentado de quedas ( $p = 0,006$ ) e pior desempenho nas AVD-Q ( $p = 0,047$ ). Houve melhora no GI e piora no GC quanto aos padrões de transição entre os níveis de severidade da limitação funcional com base no AVD-Q. O exercício físico domiciliar para idosos com DA leve a moderada é uma estratégia eficaz que diminui o risco de quedas e melhora a força e a funcionalidade.

<p>CHANG <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Effect of Resistance Exercise on Depression in Mild Alzheimer Disease Patients with Sarcopenia.</i></p>	<p>A amostra foi composta por 40 pacientes com DA e sarcopenia, que foram randomizados em dois grupos, o grupo intervenção (GI) que realizou treinamento resistido com elástico, 3 sessões por semana de aproximadamente 50 minutos, já o grupo controle (GC) recebeu cuidados habituais. Para avaliar os sintomas depressivos foi usado o Inventário de Depressão de Beck e a Escala de avaliação de depressão de Hamilton. Foi avaliado a contração voluntária máxima em vários segmentos do corpo, velocidade de marcha (m / s) e força de prensão manual (kg). A intervenção teve 12 semanas de duração.</p>	<p>Mudanças positivas foram identificadas no Inventário de Beck (<math>p &lt; 0.001</math>) e Escala de Hamilton (<math>p &lt; 0.001</math>). Melhoras significativas foram encontradas na contração voluntária máxima de abdução de ombro (<math>p = 0.003</math>), flexores de cotovelo (<math>p &lt; 0.001</math>), flexores de quadril (<math>p &lt; 0.001</math>), extensores de joelho (<math>p &lt; 0.001</math>), como também na velocidade de marcha (<math>p &lt; 0.001</math>) foram significativamente maiores no GI em detrimento do GC. Não foi observado diferença entre os grupos em relação ao índice de massa muscular. O exercício resistido também aumentou força muscular isométrica. O estudo sugere que o exercício resistido pode controlar eficazmente os sintomas depressivos na DA leve em pacientes com sarcopenia.</p>
<p>De OLIVEIRA SILVA <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial.</i></p>	<p>Os 56 pacientes com deficiência cognitiva leve (DCL) ou DA foram alocados em um grupo controle (GC) e um grupo de exercícios (GE). O treinamento consistiu em um programa supervisionado de 1 hora de exercícios multimodais (aeróbicos, força, equilíbrio e flexibilidade) de intensidade moderada, realizados duas vezes por semana. Para avaliar as funções executivas, foi usado o teste de desenho do relógio (TDR) e fluência verbal (FV). A atenção seletiva, o controle inibitório e a velocidade de processamento foram avaliadas pelo teste de Stroop (ST). Foi realizado o teste de subida de 8 pés (8UG), usado para avaliar mobilidade, agilidade, equilíbrio dinâmico e pode ser realizado em tarefa única (TU) ou dupla tarefa (DT). A aptidão cardiorrespiratória foi mensurada a partir do teste preditivo de VO<sub>2</sub>max. A intervenção teve 12 semanas de duração.</p>	<p>Nos testes cognitivos, houve uma diferença significativa (<math>P = 0,05</math>) entre os deltas do GC e do GE, apenas no teste de FV. Nos testes de mobilidade, houve uma diferença significativa (<math>P = 0,03</math>), apenas no 8UG teste de tarefa simples. Em análise da bateria de testes cognitivos e de mobilidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os deltas do GC e GE. Programa de exercício físico multimodal contribuiu para melhorias na mobilidade e funções executivas em idosos com DCL, mas não aqueles com DA.</p>

<p>FRONTE <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease.</i></p>	<p>Oitenta e sete pacientes com deficiência cognitiva leve (DCL) ou DA foram aleatoriamente designados para os grupos treinamento cognitivo (TC), treinamento físico (TF) ou grupo controle (GC). O grupo TC fez terapia de estimulação cognitiva, o grupo TF fez treinamento de força e <i>endurance</i>. Ambos os treinamentos duravam 90 minutos e ocorriam em três dias na semana. Todas as medidas foram realizadas antes (T0), após (T1) e no seguimento de três meses da intervenção (T2). A função cognitiva global foi medida pelo <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE). Testes neuropsicológicos específicos exploraram atenção, memória, funções executivas, distúrbios comportamentais. Fatores de risco cardiovascular (DCV) foram coletados. A intervenção teve 6 meses de duração.</p>	<p>MMSE não mudou de T0 para T1 e T2 em pacientes designados para TF e TC, enquanto os pacientes GC mostraram um declínio nos sintomas da DCL. Diferenças entre os grupos (DCL vs DA) não foram encontradas em T1 e T2. Piora significativa foi encontrada para GC em DCL (T0-T1: <math>p = 0,039</math>; T0-T2: <math>p &lt; 0,001</math>) e DA (T0-T1: <math>p &lt; 0,001</math>; T0-T2: <math>p &lt; 0,001</math>), e a melhora foi encontrada para TC em AD (T0-T2: <math>p &lt; 0,001</math>). Atenção, funções executivas e distúrbios comportamentais não foram afetados por TF ou TC. A memória foi aumentada em pacientes com DCL atribuídos a TF (+ 6,9%) e TC (+ 8,5%). As DCV foram melhoradas no grupo TF. Pacientes GC de ambos os grupos, revelaram declínio significativo em todas as funções e nenhuma diferença entre os grupos foi detectada. O TF parece melhorar a DCV. Embora não tenham sido encontradas diferenças entre os grupos, os resultados sugerem uma maior retenção de DCL em comparação com a DA, sugerindo que o último pode se beneficiar melhor de tratamentos constantes em vez de periódicos.</p>
<p>FREDERIKSEN <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical <math>\beta</math>-amyloid in Alzheimer's disease.</i></p>	<p>36 pacientes com DA foram randomizados para receber cuidados habituais ou uma intervenção de exercícios aeróbios de moderada a alta intensidade, três vezes por semana, durante 60 minutos. Os pacientes foram avaliados pelo <i>Timed Up and Go</i> (TUG), sentar e levantar 30 segundos (STS), a aptidão aeróbica e função física pelo <i>Astrand Cycle Ergometer</i>, a resistência à marcha foi avaliada com o teste de caminhada de 400 m, a velocidade de marcha usual (m / s) foi avaliada com um teste de caminhada de 10 m. Imagens de ressonância magnética de linha de base e de acompanhamento foram realizadas em um <i>scanner 3 Tesla Siemens Trio</i>. Em relação a ligação 11C-PiB cortical, as imagens da tomografia por emissão de pósitrons (PET) foram adquiridas usando um <i>scanner Siemens Biograph 40</i>. A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>Não houve diferença significativa dentro dos dois grupos, os participantes do grupo de intervenção melhoraram em relação ao VO2 máximo estimado (<math>p &lt; 0,01</math>) e a caminhada de 400 m. Para os participantes do grupo de cuidados habituais, a pontuação do STS (<math>p &lt; 0,05</math>) aumentou, indicando melhora da força da perna. Não houve correlações significativas entre as mudanças nos testes de caminhada de 10 e 400 m, TUG, STS. Além disso, a carga de exercício não se correlacionou com a mudança na análise de covariância. Os resultados não apoiam um efeito modificador da doença pelo exercício físico, conforme avaliado pelo efeito sobre <math>\beta</math>-amilóide em pacientes com DA.</p>

<p>JENSEN <i>et al.</i>, 2017</p>	<p><i>Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease.</i></p>	<p>51 pacientes com DA fizeram parte da amostra do estudo. Foram incluídos e randomizados para um grupo controle (GC) com tratamento usual ou um grupo de exercícios físicos aeróbicos (GI) de moderada a alta intensidade (esteira, bicicleta ergométrica e <i>cross-trainer</i>). Cada sessão tendo 60 minutos de duração, três vezes por semana. A concentração de neurogranina (NG) no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi medida usando um ensaio <i>Meso Scale Discovery</i>. Kits foram usados para medir as concentrações de proteína-1 semelhante à visinina (VILIP-1), concentração de luz do neuro filamento (NFL) e proteína 1 semelhante à quitinase-3 (YKL-40). A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>Não houve diferenças significativas nas características basais entre os grupos de controle e intervenção nas concentrações de VILIP-1(p=.95), NFL (p=.42), Ng (p=.42) e YKL-40 (p=.28) no LCR. Além disso, não houve diferença significativa no início do estudo entre o grupo controle e o grupo de exercício de alta intensidade em relação às concentrações de VILIP-1 (p=.83), NFL (p=.45), Ng (p=.25) e YKL-40 (p=.16). Esses resultados não apoiam um efeito modulador do exercício físico sobre os biomarcadores selecionados de integridade neuronal e sináptica em pacientes com DA.</p>
<p>JENSEN <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma.</i></p>	<p>188 pacientes com DA leve a moderada, foram recrutados para o estudo, foram randomizados para um grupo de controle (GC) com tratamento usual ou um grupo de exercícios físicos (GI) aeróbicos (esteira, bicicleta ergométrica, <i>cross-trainer</i>) de moderada a alta intensidade, com duração de 60 minutos três vezes por semana. Testes de função cognitiva, atividades da função diária, qualidade de vida, atividade física, sintomas neuropsiquiátricos, como também, amostras de sangue foram coletadas de todos os indivíduos. O líquido cefalorraquidiano (LCR) foi coletado de um subgrupo de pacientes. Kits comercialmente disponíveis foram usados para medir as concentrações de citocinas plasmáticas e fluido cerebrospinal (CSF) contendo interferon gama (IFN<math>\gamma</math>), Interleucina-10 (IL10), IL12p70, IL13, IL1<math>\beta</math>, IL-2, IL4, IL6, IL8, fator de necrose tumoral alfa (TNF<math>\alpha</math>), plasma e CSF 8-isoprastane. A intervenção teve 16 semana de duração.</p>	<p>A maioria dos biomarcadores não foi afetada pela intervenção, a concentração IL6 aumentou significativamente no GI comparado com o GC (p = 0,049). Ao analisar, o grupo de alto exercício vs controle, o mesmo resultado foi encontrado (p = 0,047). Resultados semelhantes foram encontrados para sTREM2 no CSF, no GI intensos em comparação com o GC (p = 0,05). Além disso, o acompanhamento mostrou correlações significativas entre o índice de massa corporal (IMC) e a mudança no IFN<math>\gamma</math> no LCR e no TNF<math>\alpha</math> no plasma. Uma análise posterior com o exercício como uma variável de grupo mostrou que no CSF o IFN<math>\gamma</math> a correlação foi devida ao IMC e independente do grupo de randomização (p = 0,017). O mesmo resultado foi no plasma TNF<math>\alpha</math> (p = 0,03). No plasma IL6, não houve uma correlação geral entre o IMC, porém, a análise de grupos mostrou um efeito significativo do exercício (p = 0,04). A maioria dos outros marcadores inflamatórios no plasma e no LCR permaneceram inalterados. A prática de atividade física como uma abordagem terapêutica para DA e outras demências é um complemento atraente para o tratamento médico convencional, mas os efeitos bioquímicos subjacentes permanecem em grande parte desconhecidos.</p>

<p>JENSEN <i>et al.</i>, 2019</p>	<p><i>Patients with Alzheimer's disease who carry the APOE ε4 allele benefit more from physical exercise.</i></p>	<p>190 pacientes com DA completaram o acompanhamento, esses foram randomizados para um grupo intervenção (GI) e um grupo controle (GC). O GI realizou exercício aeróbio em intensidade moderada a alta, realizados na esteira, bicicleta ergométrica e <i>cross-training</i>. As sessões tinham duração de 60 minutos e ocorriam três vezes na semana. A genotipagem do APOE para os alelos ε2, ε3 e ε4 foi realizada com um ensaio TaqMan qPCR. Os sintomas neuropsiquiátricos foram medidos pelo <i>Neuropsychiatry Inventory</i> (NPI), a velocidade mental e a atenção foram medidas pelo <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT). O teste <i>Timed-Up-and-Go</i> avaliou a mobilidade básica. Foi avaliado o teste de caminhada cronometrada de 10 metros, e o teste cronometrado de caminhada de 400 metros, como também, o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx). A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>Os portadores do alelo APOE ε4 que participaram do GI mantiveram seu desempenho no SDMT, enquanto os portadores do APOE ε4 do GC tiveram um declínio no desempenho (p=0,0236). Os portadores de APOE ε4 do GI tiveram uma melhora nos sintomas neuropsiquiátricos avaliados por NPI em comparação com os portadores do GC (p = 0,0002). O exercício melhorou o teste <i>Timed-Up-and-Go</i> nos portadores APOE ε4 versus não portadores (p = 0,0143). Melhora significativa foi observada apenas em portadores APOE ε4 para teste de caminhada cronometrada de 10 metros (p = 0,0269) e teste de caminhada cronometrada de 400 metros (p = 0,0425), esses resultados não mudaram significativamente em não portadores. O VO<sub>2</sub> máximo estimado melhorou significativamente após o exercício em portadores (p=0,0240) e em não portadores (p=0,0002). Em conclusão, este estudo estabelece uma possível conexão entre os efeitos benéficos do exercício na DA e o genótipo APOE dos pacientes.</p>
<p>ÖHMAN <i>et al.</i>, 2016</p>	<p><i>Effects of Exercise on Functional Performance and Fall Rate in Subjects with Mild or Advanced Alzheimer's Disease: Secondary Analyses of a Randomized Controlled Study.</i></p>	<p>Amostra de 194 pacientes com DA, com idade média de 77 anos. Foram divididos em dois grupos (demência leve e demência avançada) de acordo com sua pontuação na <i>Clinical Dementia Rating</i> (CDR). Após a primeira divisão, os subgrupos foram randomizados para o grupo intervenção (GI) e grupo controle (GC). O GI recebeu protocolo de exercícios multivariados de cunho aeróbio, força, equilíbrio e dupla tarefa. As sessões tinham duração de 60 minutos e ocorriam duas vezes na semana. As avaliações ocorreram no início do estudo, aos 3 e 6 meses, e após 1 ano. A gravidade da DA foi determinada com base no MMSE e o estado funcional pelo <i>Functional Independence Measure</i> (FIM). A intervenção teve 1 ano de duração.</p>	<p>A pontuação no FIM diminuíram em ambos os grupos com demência leve (p&lt;0,001). A taxa de deterioração em funcionamento físico foi mais lenta naqueles com demência leve no GI do que no GC (p &lt;0,001). A maior diferença ocorreu aos 6 meses (FIM - 3, no GI e -8,9 no GC; p =0,003). A diferença foi ainda maior em 12 meses (FIM -2,7 no GI e -10,1 no GC; p &lt;0,001). Ambos os grupos se deterioraram no funcionamento físico, não houve diferença entre GI e GC entre aqueles com demência avançada aos 6 meses (FIM -13,3 no GI e -12,7 no GC ; p = 0,82) ou em 12 meses (FIM -9,9 no GI e -14,6 no GC ; p = 0,18). Os participantes com demência leve sofreram em média 1,24 quedas/ pessoa/ano no GI e 1,84 quedas / pessoa/ ano no GC. A razão da taxa de incidência foi de 0,65 (p = 0,055). Nos pacientes com demência avançada a taxa de quedas foi de 1,78 quedas / pessoa/ ano no GI e 3,76 quedas / pessoa/ ano no GC. A razão da taxa de incidência foi de 0,47 (p &lt;0,001). Os resultados sugerem que pacientes com DA leve ou avançada podem se beneficiar com a atividade física. Aqueles com demência leve podem se beneficiar no funcionamento físico, enquanto aqueles com demência avançada podem se beneficiar no que diz respeito às quedas.</p>

<p>ÖHMAN <i>et al.</i>, 2017</p>	<p><i>Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease – Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX).</i></p>	<p>A amostra conteve 210 pacientes com DA, os participantes foram randomizados em três grupos de tamanho igual, o grupo de exercícios domiciliares (ED); exercício em grupo (GE); e um grupo controle (GC), a intervenção consistiu em exercícios aeróbios, treinamento de força, treinamento de equilíbrio e dupla tarefa, por 60 minutos e duas vezes na semana. O GC recebeu cuidados habituais. Para avaliação foi usado o <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI), para avaliação de sintomas depressivos <i>Cornell Scale of Depression in Dementia</i> (CSDD) e <i>Functional Independence Measure</i> (FIM) para avaliação do estado funcional. A intervenção teve 12 meses de duração.</p>	<p>Aos 6 meses, não houve mudanças significativas no NPI total ou pontuações de sintomas individuais foram detectados. No GE, uma pequena diminuição nas pontuações de irritabilidade foi vista (<math>P = 0,03</math>). Na CSDD as mudanças ao longo de 12 meses foram modestas: em GE 1,35, em HE 0,5, e em CG 0,04. As diferenças entre os grupos não foram significativas (<math>P = 0,81</math>). Treze participantes foram institucionalizados permanentemente em cada um dos grupos de intervenção, enquanto no grupo de controle foram 11 (<math>P = 0,79</math>). A intervenção de exercício de 12 meses não mostrou efeitos positivos sobre sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA.</p>
<p>PADALA <i>et al.</i>, 2017</p>	<p><i>Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study.</i></p>	<p>A amostra foi composta por 30 pacientes com DA. Foram randomizados para receber o protocolo Wii-Fit ou praticar caminhada. Wii-Fit realizou exercícios de cinco categorias: ioga, treinamento de força, aeróbio, jogos de equilíbrio e treinamento que inclui tarefas de exercícios mais complexos. Os pacientes foram avaliados pela Escala de Equilíbrio de Berg (BBS), Escala de confiança de equilíbrio específica para atividades (ABC), Escala de eficácia de quedas (FES) e <i>Quality of Life-AD</i> (QOL-AD). A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>Não houve correlação com a duração da sessão na melhora da concentração e do equilíbrio (<math>p = 0,95</math>), mas sim o com o número de sessões e melhora do equilíbrio (<math>p = 0,005</math>), houve uma interação grupo por tempo para o desfecho BBS (<math>p = 0,048</math>). Depois de ajustar a pontuação de linha de base do BBS, a média as diferenças entre os grupos foram (<math>p &lt; 0,001</math>) em 8 semanas e (<math>p &lt; 0,001</math>) às 16 semanas. A análise intra grupo não mostrou significância em melhorar o BBS no grupo Wii-Fit às 8 semanas (<math>p &lt; 0,001</math>) e 16 semanas (<math>p &lt; 0,001</math>), e no grupo de caminhada em 8 semanas (<math>p = 0,051</math>) e 16 semanas (<math>p = 0,001</math>). Houve uma melhora significativa na escala ABC no grupo Wii-Fit em comparação com o grupo de caminhada (<math>p &lt; 0,001</math>) em 8 semanas efeito não foi sustentado em 16 semanas (<math>p = 0,182</math>). Houve uma melhora significativa no FES no grupo Wii-Fit em comparação com o grupo caminhada (<math>p = 0,002</math>) em 8 semanas. No entanto, este efeito não foi sustentado em 16 semanas (<math>p = 0,129</math>). Houve significante melhora intragrupo no QOL-AD tanto no Grupo Wii-Fit (<math>p = 0,005</math>) e o grupo caminhada (<math>p = 0,048</math>) em 8 semanas. Esses efeitos não foram sustentados às 16 semanas. O estudo piloto apoia que o programa de exercícios Wii-Fit supervisionado pelo cuidador poderia melhorar o equilíbrio e pode reduzir o medo de cair idosos residentes na comunidade com DA leve.</p>



<p>PEDRIONOLLA <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>Exercise Training on Locomotion in Patients with Alzheimer's Disease: A Feasibility Study.</i></p>	<p>A amostra conteve 34 pacientes com DA, com idade média de 80 anos. Foram alocados para o grupo treinamento com exercício (TF) e alocados para o grupo de treinamento cognitivo (TC). O grupo TE foi submetido a o treinamento resistido e de <i>endurance</i>, de moderada intensidade. O grupo TC foi exposto a estímulos multimodais com base no <i>Cognitive Stimulation Therapy</i> (visual, verbal, auditivo e tátil). Ambos os tratamentos tiveram 90 minutos de duração, três vezes na semana. Foram avaliados parâmetros de marcha espaço-temporais e o Custo da Caminhada (CW). A análise da marcha foi realizada por meio do <i>GaitRite System</i>. A intervenção teve 6 meses de duração.</p>	<p>No grupo TE, os pacientes aumentaram a velocidade de marcha, no entanto, a mudança entre os grupos não foi estatisticamente significativa (<math>p = 0,076</math>). Além disso, nem o grupo TE nem o grupo TC demonstrou qualquer mudança significativa em outros parâmetros espaço-temporais da marcha. Entre os grupos as diferenças foram estatisticamente significativas em cada velocidade testada (WS1 <math>p = 0,030</math>, WS2 <math>p = 0,006</math>, WS3 <math>p = 0,054</math>). Os 16 pacientes designados para TE exibiram melhora significativa de CW, enquanto as diferenças em parâmetros de marcha foram insignificantes. Os dados deste estudo sugerem que o programa de TE parece eficaz na melhora do CW em pacientes com DA.</p>
<p>PEDRIONOLLA <i>et al.</i>, 2020</p>	<p><i>Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease.</i></p>	<p>Trinta e nove pacientes com DA foram recrutados aleatoriamente e designados para o treinamento físico (TF) ou grupo controle (GC). TF incluiu treinamento aeróbio e de força de intensidade moderada a alta. O GC incluiu estímulos cognitivos (visuais, verbais, auditivos). Todos os sujeitos realizaram sessões 3 vezes na semana, cada uma com 90 minutos de duração. A função vascular foi medida por teste de movimento passivo da perna (PLM, calculando a variação no fluxo sanguíneo: <math>\Delta</math>pico; e área sob a curva: AUC) testes e dilatação mediada por fluxo (FMD, %). Uma amostra de sangue foi analisada para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Fluxo sanguíneo arterial (BF) e taxa de cisalhamento (SR) também foram avaliados. A intervenção teve 6 meses de duração.</p>	<p>O grupo TF aumentou FMD% (+ 3,725%, <math>p &lt; 0,001</math>), PLM <math>\Delta</math>pico (+ 99,056 ml / min, <math>p = 0,004</math>), AUC (+ 37,359AU, <math>p = 0,037</math>) e VEGF (+ 8,825 pg / ml, <math>p = 0,004</math>). No grupo GC, nenhuma diferença entre pré e pós-tratamento foi encontrada para nenhuma variável. Aumento no BF e SR foi demonstrado durante TF (BF + 123%, <math>p &lt; 0,05</math>; SR + 134%, <math>p &lt; 0,05</math>), mas não durante o tratamento GC. O treinamento físico melhora a função vascular periférica na DA. Essas melhorias podem ser devido ao aumento repetitivo da SR durante o exercício, que desencadeia a sobre regulação de óxido nítrico e VEGF. Esta abordagem pode ser incluída na prática clínica padrão da DA como uma estratégia eficaz para tratar a disfunção vascular nesta população.</p>

<p>PERTTILA <i>et al.</i>, 2016</p>	<p><i>Severity of frailty and the outcome of exercise intervention among participants with Alzheimer disease: A subgroup analysis of a randomized controlled trial.</i></p>	<p>194 pacientes com DA participaram do estudo. Foram divididos em dois grupos, o grupo intervenção (GI) e o grupo controle (GC). Logo após foram divididos em mais dois subgrupos, de acordo com seu estado de fragilidade pelos critérios de <i>Fried</i>. Ambos os grupos de intervenção foram submetidos a exercícios força, equilíbrio, resistência e treinamento multitarefa. As sessões tinham duração aproximada de 60 minutos e ocorriam duas vezes na semana. Os pacientes foram avaliados pelo questionário, <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB) e <i>score e incidence rate ratio</i> (IRR). O estado funcional foi avaliado pelo <i>Functional Independence Measure</i> (FIM). A intervenção teve 12 meses de duração.</p>	<p>As pontuações FIM mostraram declínio no funcionamento físico tanto no GC quanto no GI. No entanto, a taxa de deterioração foi mais lenta no GI do que no GC. A diferença média entre os grupos foi significativa em 12 meses (<math>P = 0,010</math>). A diferença média entre os grupos foi significativa em 6 meses (<math>P = 0,007</math>) e aos 12 meses (<math>P = 0,031</math>). Os participantes do GI tiveram uma taxa significativamente menor de quedas do que aqueles no GC (1,14 quedas / pessoa / ano e 1,82 quedas / pessoa / ano). A razão da taxa de incidência (IRR) foi de 0,63 (<math>p = 0,008</math>). Nos grupos de fragilidade avançada a taxa média de quedas também foi significativamente menor no GI do que no GC (2,15 quedas / pessoa / ano e 5,32 quedas / pessoa / ano, respectivamente). A IRR foi de 0,43 (<math>P &lt; 0,001</math>). Estes resultados indicam que pessoas com DA independente de seu estágio de fragilidade poderão se beneficiar de um frequente programa de treinamento de exercícios a longo prazo.</p>
<p>PERTTILA <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>Effect of Exercise on Drug-Related Falls Among Persons with Alzheimer's Disease: A Secondary Analysis of the FINALEX Study.</i></p>	<p>194 pacientes com DA foram randomizados para participar do grupo intervenção (GI) que realizaram exercícios aeróbios, força, equilíbrio e multitarefa em casa duas vezes por semana, já o grupo controle (GC) recebeu cuidados normais. O número de quedas foi baseado nos diários de outono dos cônjuges. Foi examinado o efeito de drogas relacionadas a quedas (FRDs), como também, as taxas de incidência (TIQ) para quedas entre não usuários e usuários de vários medicamentos incluindo drogas com propriedades anticolinérgicas (DAPs). A intervenção teve 1 ano de duração.</p>	<p>Entre os GI e GC, não houve diferença no número de quedas entre aqueles sem anti-hipertensivos ou psicotrópicos. No GI em uso de anti-hipertensivos, a TIQ foi de 0,5 quedas / pessoa / ano enquanto no GC, foi de 1,5 quedas / pessoa / ano (<math>p &lt; 0,001</math>), para GC (<math>p = 0,067</math>) para medicação, (<math>p &lt; 0,001</math>) para GI. Entre os pacientes em uso de psicotrópicos, o GI teve uma TIQ de 0,7 quedas / pessoa / ano, enquanto o GC teve uma TIQ de 2,0 quedas / pessoa / ano (<math>p &lt; 0,001</math> para GC, <math>p = 0,071</math> para medicação, <math>p &lt; 0,001</math> para GI). Houve uma diferença significativa nas quedas entre o GI e GC que não usaram DAPs. O exercício tem potencial para diminuir o risco de quedas entre pessoas com DA em uso de anti-hipertensivos e psicotrópicos.</p>

<p>RIOTTO <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>Relationship of Neuropsychiatric Symptoms with Falls in Alzheimer's Disease - Does Exercise Modify the Risk?</i></p>	<p>A amostra abrangeu 179 indivíduos, com idade média de 78 anos. Foram randomizados em dois grupos, o grupo intervenção (GI), no qual recebeu o protocolo que consistia em treinamento de força, equilíbrio, resistência e treinamento multitarefa, e o grupo controle (GC) que recebeu cuidados habituais. As sessões eram realizadas 2 vezes por semana, com duração de 60 minutos. Os pacientes foram avaliados pelo questionário <i>Neuropsychiatry Inventory</i> (NPI), <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB) <i>score</i> e <i>incidence rate ratio</i> (IRR). A intervenção teve duração e 1 ano.</p>	<p>As quedas tiveram uma relação clara com a pontuação NPI no GC. A incidência de quedas aumentou linearmente com a pontuação NPI no GC, enquanto o GI não mostrou tal relação. A taxa de queda foi 1,48 por pessoa / ano no GI e 2,87 no GC. A pontuação MMSE, SPPB e IRR foi de 0,48 (<math>p &lt; 0,001</math>) para GI em comparação com GC. Os principais efeitos para a taxa de queda foram significativos para GI (<math>p &lt; 0,001</math>) e NPI total (<math>p &lt; 0,02</math>), o efeito de interação também foi significativo (<math>p = 0,009</math>) (ajustado para sexo, idade, MMSE, SPPB e uso de medicação psicotrópica). Os resultados sugerem que a prática regular de exercícios a longo prazo tem o potencial para reduzir o risco de quedas associado aos sintomas neuropsicológicos em pacientes com DA.</p>
<p>SOBOL <i>et al.</i>, 2016</p>	<p><i>Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease.</i></p>	<p>200 pacientes com DA foram recrutados e randomizados para o estudo. Foram divididos em dois grupos, o grupo intervenção (GI) realizou exercício 3 vezes por semana, 60 minutos por sessão, incluindo exercício aeróbico de intensidade moderada para alta em bicicleta ergométrica, <i>cross-trainer</i> e esteira, já o grupo controle (GC) recebeu cuidados habituais. Os pacientes foram submetidos ao teste de desempenho físico <i>The 6-min Astrand Cycle Ergometer test</i>, ao teste <i>Timed Up &amp; Go (TUG)</i> que avalia a mobilidade básica e ao teste de suporte de cadeira de 30 s (STS) que avalia a força e resistência. Os sintomas neuropsiquiátricos foram medidos pelo <i>Neuropsychiatry Inventory</i> (NPI), a velocidade mental e a atenção foram medidas pelo <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT). Foi avaliado o teste de caminhada cronometrada de 10 metros, e o teste cronometrado de caminhada de 400 metros, como também, o desempenho de tarefa dupla. A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>Diferenças significativas entre os grupos em favor do GI foram encontrados para consumo máximo estimado de oxigênio (<math>p = .482</math>). Os resultados foram numericamente a favor de GI para TUG (<math>p = .565</math>), 10 metros de caminhada (<math>p = .049</math>), caminhada de 400 m (<math>p = .902</math>), contar os meses na tarefa dupla (<math>p = .001</math>) e contar números de tarefa dupla (<math>p = .003</math>). As análises não revelaram nenhuma outra associação entre SDMT e NPI, respectivamente, como também os testes de desempenho físico ou autoeficácia. Tomados em conjunto, os resultados sugerem que a prática supervisionada do exercício físico contribui para adiar o declínio cognitivo, desempenho físico de tarefa única e desempenho de dupla tarefa em pacientes que vivem na com DA moderado.</p>

<p>SOBOL <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease.</i></p>	<p>Um grupo selecionado de 49 pacientes com DA leve participaram do estudo. Foi feita à randomização e os pacientes foram divididos no grupo controle (GC) e o grupo intervenção (GI) que se exercitaram 1 hora, 3 vezes por semana. Os exercícios foram conduzidos em uma bicicleta ergométrica, <i>cross-trainer</i> ou esteira e a intensidade alvo foi de moderada a alta. Os participantes do GC receberam os cuidados habituais. Foram submetidos ao teste de VO 2pico, ao teste <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT), e também o questionário <i>Neuropsychiatry Inventory</i> (NPI). A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>O VO 2pico aumentou 13% no GI e uma diferença entre os grupos na mudança média favorecendo o GI foi encontrada (<math>p = 0,003</math>). Associações positivas significativas entre mudanças no VO 2pico e NPI (<math>p = 0,042</math>) e entre mudanças no VO 2pico e SDMT (<math>p = 0,010</math>). Análises separadas dos dados de cada grupo mostraram que houve uma associação positiva entre VO 2pico e SDMT (<math>p &lt; 0,0001</math>) no grupo controle, mas não no grupo intervenção (<math>p = 0,26</math>); e não houve correlação entre NPI e VO 2pico em nenhum dos grupos. O estudo mostra que é possível melhorar a aptidão cardiorrespiratória em pacientes com DA leve. Além disso, os resultados sugerem que essa melhora pode ter um efeito positivo na velocidade mental, atenção e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA leve.</p>
<p>TEIXEIRA <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>Cognitive and structural cerebral changes in amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease after multicomponent training.</i></p>	<p>O estudo contou com um total de 40 participantes, que foram divididos, de acordo com a própria vontade de participação, em dois grupos: Treinamento (T) e Não Treinamento (NT). O grupo T realizou exercícios multicomponentes três vezes por semana, com intensidade de moderada a alta. Para avaliar a condição cardiorrespiratória foi feito o teste estimativo de VO 2max. O nível de atividade física foi medido pelo <i>International Physical Activity Questionnaire</i>, o estado cognitivo global foi medido usando o <i>Mini-Mental State Examination</i>, e a memória episódica foi avaliada pelo RAVLT. Para avaliar os sintomas depressivos foi usado o Inventário de Depressão de Beck. Para avaliar a funcionalidade foi usado a Escala Funcional de <i>Pfeffer</i>. A ressonância magnética foi feita usando um scanner <i>3 T Achieva-Intera Philips</i>. Na análise do biomarcador da DA para análise de proteína CSF A<math>\beta</math> 1-42, tau total e proteínas p-tau foram medidas usando o kit <i>Inno-Bia AlzBio3</i>. A intervenção teve 6 meses de duração.</p>	<p>O teste <i>t</i> pareado mostrou uma diminuição significativa do VO 2máx para o grupo NT após 6 meses (<math>p = .00002</math>), enquanto o grupo T teve um VO 2máx estável (<math>p = .09</math>). O teste <i>t</i> pareado demonstrou uma melhora no RAVLT A7 para o grupo T (<math>p = .04</math>), e um resultado significativamente pior em <i>Pfeffer</i> e RAVLT Rec no grupo NT após o período de treinamento (<math>p = .009</math> e <math>p = .018</math>). O grupo T apresentou valores aumentados em várias áreas corticais após o período de intervenção, enquanto o grupo NT apresentou atrofia significativa nessas áreas. A análise dentro dos grupos confirmou uma mudança significativa apenas para o grupo T nos hipocampus, esquerdo e direito (<math>p = .007</math> e <math>p = .00003</math>), enquanto o NT não apresentou nenhuma diferença significativa. Por fim, o treinamento físico supervisionado não só contribuiu para a melhoria da aptidão cardiorrespiratória, desempenho da memória e funcionalidade, mas também aumenta o volume do hipocampo em indivíduos com comprometimento cognitivo leve amnésico devido à DA.</p>

<p>VAN DER KLEIJ <i>et al.</i>, 2018</p>	<p><i>The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease.</i></p>	<p>Cinquenta e um pacientes foram incluídos na análise. Foram randomizados no grupo controle (GC) que recebeu cuidados habituais, e no grupo intervenção (GI) que se exercitaram 1 hora, 3 vezes por semana com exercício aeróbio de intensidade moderada a alta. O VO<sub>2</sub> pico foi medido pelo teste de esforço máximo. Todas as imagens para analisar o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) foram realizadas em um 3 T (Trio, Siemens, Erlangen, Alemanha). A intervenção teve 16 semanas de duração.</p>	<p>A diferença média no FSC do cérebro inteiro foi de -6 (IQR -1-3) ml / 100 / min para o GC e -4 (IQR 0-3) ml / 100 / min para o GI. A mudança no FSC durante o período de estudo não diferiu entre os grupos (<math>p &gt; 0,05</math>). Não houve diferença no pico de VO<sub>2</sub> entre o braço de exercício e controle, enquanto o pico de VO<sub>2</sub> aumentou após 16 semanas no GI (<math>p &lt; 0,01</math>). As 16 semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada a alta não tiveram efeito no fluxo sanguíneo cerebral em um grupo de pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. O efeito da intervenção do exercício na aptidão cardiorrespiratória (VO<sub>2</sub> pico) não se traduziu em FSC.</p>
<p>YU; VOCK; BARCLAY, 2018</p>	<p><i>Executive function: Responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease.</i></p>	<p>28 participantes com 78 anos de idade média, com DA leve a moderada foram submetidos a uma intervenção de exercícios aeróbicos de intensidade moderada, três vezes por semana em bicicletas ergométricas. Foram submetidos a 5 instrumentos de teste, o EXIT-25 avalia a função executiva como flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento, o TMT mede os domínios cognitivos cognitiva e habilidades visomotoras, o Teste Golden <i>Stroop</i> está associado à flexibilidade cognitiva, atenção e resistência à interferência de estímulos externos, o COWAT avalia a memória de trabalho, o BDS avalia a regulação motora e cognitiva e a cognição global foi avaliada usando o ADAS-cog. A intervenção teve 6 meses de duração.</p>	<p>O COWAT e o TMT tiveram poucos efeitos substanciais (<math>p = 0,54</math> e <math>p = 0,89</math>), limitando sua capacidade de identificar mudanças nas funções executivas. Ao longo de 6 meses, o exercício aeróbico manteve a função executiva para o EXIT-25 (<math>p = 0,5</math>), BDS (<math>p = 0,93</math>), Stroop (<math>p = 0,13</math>) e fator latente. O declínio no fator latente (<math>p = 0,06</math>) foi mínimo e comparável ao da cognição global (<math>p = 0,34</math>). O exercício aeróbico pode ser eficaz na manutenção da função executiva na DA.</p>
<p>YU <i>et al.</i>, 2020</p>	<p><i>Inter-individual differences in the responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease: Findings from the FIT-AD trial.</i></p>	<p>A amostra foi de 26 participantes, com idade média de 77 anos, com DA leve e moderada. Esses foram randomizados em dois grupos, o grupo exercício aeróbico (EA) e o grupo controle de alongamento (GA), em uma proporção de alocação 2:1. O EA praticou ciclismo em bicicletas ergométricas reclinadas em intensidades de moderada a vigorosa, já o GA fez exercícios de alongamento de baixa intensidade. Em ambos, as sessões foram realizadas 3 vezes na semana e tiveram duração de 20 -50 minutos. A aptidão aeróbia foi medida pelo teste <i>shuttle walk test</i> (SWT), o teste de</p>	<p>O grupo EA teve um SD maior do que o GA em todas as 4 medidas. O SD<sub>R</sub> foi de 37,0, 121,1, 1,7 e 2,3 para o SWT, TC6, VO<sub>2</sub> máximo e ADAS-Cog, respectivamente. As análises correlacionais de <i>Pearson</i> mostraram que a frequência não foi associada às mudanças no SWT (<math>p = 0,873</math>), TC6 (<math>p = 0,803</math>), VO<sub>2</sub>máx (<math>p = 0,052</math>), ou ADAS-Cog (<math>p = 0,566</math>) para a amostra geral. Existem verdadeiras diferenças interindividuais na aptidão aeróbia e respostas cognitivas nas intervenções de exercícios aeróbicos em idosos com demência leve a moderada devido à DA.</p>

		caminhada de 6 minutos (TC6) e o teste de pico limitado por sintomas no ciclo ergômetro, a cognição foi medida pelo <i>AD Assessment Scale-Cognition</i> (ADAS-Cog), análises de <i>Pearson</i> foram realizadas para examinar as relações entre a frequência e as mudanças na aptidão aeróbia e cognição. As diferenças interindividuais na aptidão aeróbia e respostas cognitivas foram calculadas como as diferenças no SD de mudança ( $SD_R$ ). A intervenção teve 6 meses de duração.	
--	--	---	--

Fonte: Elaboração do autor.

#### 4 DISCUSSÃO

A DA é o subtipo mais frequente de demência e representa cerca de 60-80% de todos os casos (GARRE-OLMO, 2018). Em pacientes com DA, observa-se o comprometimento da memória recente, evoluindo para distúrbios na capacidade de nomeação e elaboração da linguagem, déficits de atenção, prejuízo na função executiva, na função visuoespacial e mudanças de humor repentino (GOMES, 2021). Além do declínio cognitivo esperado nos estágios avançados de demência, déficits motores também contribuem para piorar a mobilidade e a dependência nas atividades de vida diária, já que a mobilidade requer o uso de uma gama de informações sensoriais, também como coordenação entre músculos e articulações.

Esta interação dinâmica entre os sistemas sensoriais e motores tem uma relação intrínseca com o sistema cognitivo. Portanto, o comprometimento cognitivo pode gerar dificuldades no controle da mobilidade simples e complexa, como também da funcionalidade em pacientes com DA (CEZAR *et al*, 2021). Nesse sentido, o exercício físico pode agir reduzindo a progressão da doença em relação ao seu acometimento biopsicossocial, melhorando aspectos cognitivos (De OLIVEIRA SILVA *et al*, 2019; TEIXEIRA *et al*, 2018; ÖHMAN *et al*, 2017), físicos (CHANG *et al*, 2019; CEZAR *et al*, 2021; PERTTILA *et al*, 2016), e proporcionando melhorias nos aspectos psicossociais (PADALA *et al*, 2017; JENSEN *et al*, 2019).

Nesse sentido o estudo de Cezar *et al* (2021), objetivou investigar se um programa de exercícios multimodais domiciliares (AD-HOMEX) é eficaz na melhoria dos componentes de transições de fragilidade em idosos com DA leve e moderada. A fragilidade foi avaliada por meio do questionário *FRAIL*, *Edmonton Frail Scale* (EFS) e avaliação subjetiva pelo avaliador (SAE). O protocolo consistia em exercícios funcionais dirigido à força, equilíbrio, resistência aeróbia e desempenho em tarefas duplas (cognitivas e motoras). Após as 16 semanas de intervenção, os resultados se mostraram positivos no EFS ( $p=0,004$ ), *FRAIL* ( $p \leq 0,001$ ) e SAE ( $p=0,047$ ), mostrando que o AD-HOMEX parece reduzir os padrões de fragilidade em idosos com DA.

Assim como o estudo anterior, Perttilla *et al* (2016) investigou como o exercício físico a longo prazo modifica o estado de fragilidade dos idosos com DA em relação a incidência de quedas e funcionamento físico. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com ao seu estágio clínico de fragilidade. Todos os grupos de intervenção foram submetidos a exercícios de força, equilíbrio, resistência e treinamento multitarefa. Após os 12 meses de

intervenção, ambos os grupos, em diferentes estágios de fragilidade, deterioraram-se significativamente mais lento ( $p=0,010$ ), e experimentaram menos quedas ( $p<0,001$ ). Os resultados indicam que pessoas com DA, independentemente de seu estágio de fragilidade, poderão se beneficiar com um programa de atividade física de longo prazo.

Achados como os de Perttila *et al* (2016), que sugerem influência positiva do exercício físico na taxa de incidência de quedas em pacientes com DA e conseqüentemente a manutenção da independência funcional dos acometidos da doença, também são reforçados em diversos outros estudos presentes nesta revisão. (RIOTTO *et al.*, 2018), (ÖHMAN *et al.*, 2016), (CEZAR *et al.*, 2021), (PADALA *et al.*, 2017), (PERTTILA *et al.*, 2018).

O estudo de Yu; Vock; Barclay (2018) teve como objetivo testar a capacidade de diferentes medidas para identificar mudanças na função executiva com efeito de 6 meses de exercício aeróbio em idosos com DA leve a moderada. Os pacientes foram submetidos a 5 instrumentos de teste, o EXIT-25, TMT, o Teste Golden *Stroop*, COWAT, BDS e ADAS-cog, que avaliam desde flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento até habilidades visomotoras e cognição global. O COWAT e o TMT mostraram poucos efeitos substanciais ( $p=0,54$  e  $p=0,89$ ), limitando sua capacidade de identificar mudanças. O exercício aeróbio manteve a função executiva para o EXIT-25 ( $p=0,5$ ), BDS ( $p=0,93$ ), *Stroop* ( $p=0,13$ ). O estudo em questão reforça as evidências de que o exercício aeróbio regular, pode ajudar a impedir o declínio da função executiva na em idosos com DA.

Indivíduos foram recrutados no estudo de De Oliveira Silva *et al* (2019), com o objetivo de avaliar os efeitos de um programa de exercício físico multimodal sobre a função executiva de idosos com deficiência cognitiva leve (DCL) e DA, sendo um dos primeiros estudos a investigar o mesmo protocolo para ambos os grupos. Após as 12 semanas de intervenção houve diferença significativa apenas na teste tarefa simples de mobilidade ( $p = 0,03$ ) e na fluência verbal ( $p=0,05$ ) dos idosos com DCL, indicando que um programa de exercício físico multimodal contribuiu para melhorias na mobilidade e funções executivas em idosos com DCL, mas não aqueles com DA. Um dos prováveis motivos apontado pelos autores, dos resultados divergentes, é o período necessário para as neuroadaptações biológicas, que ocorrem de maneiras distintas em estágios diferentes da demência.

Assim como no estudo anterior, Fonte *et al* (2019) recrutou idosos com DCL ou DA que foram designados para os grupos treinamento cognitivo (TC), treinamento físico (TF) ou grupo controle (GC), afim de comparar os efeitos do TC e TF em idosos com DA e em indivíduos com DCL. O grupo TC fez terapia de estimulação cognitiva, já o grupo TF fez treinamento de força e *endurance*. Após 6 meses de intervenção os resultados indicam que a piora cognitiva geral está reduzida em pacientes com DCL e DA submetidos a TC e TP, porém, no grupo DA os efeitos positivos diminuíram rapidamente, indicando a necessidade do um tratamento contínuo para esses indivíduos.

Idosos com demência têm um risco notavelmente maior de cair do que os idosos sem comprometimento cognitivo. Estudos apontam que idosos com demência sofrem 8 vezes mais quedas do que aqueles sem demência (ALLAN *et al.*, 2009). Em seu estudo Taylor *et al* (2012) reforça esses dados, apontando que 65% dos participantes com demência caíram uma ou mais vezes em 1 ano de acompanhamento, com 43% desses relatando múltiplas quedas. Partindo da problemática envolvendo a incidência de quedas e idosos com demência, Riotto *et al* (2018) conduziu um estudo para constatar possível relação entre os sintomas neuropsiquiátricos (SNP) e a incidência quedas, abordando o exercício como intervenção modificadora. A incidência de quedas aumentou linearmente com os SNP no grupo controle, enquanto o grupo intervenção não apresentou tal relação. A taxa de quedas por pessoa foi de 1,48 por ano no grupo intervenção e 2,87 no grupo controle. Após 1 ano de intervenção os resultados sugerem que o exercício tem o potencial para reduzir o risco de quedas associado ao SNP.

Afim de investigar como pessoas em diferentes estágios da DA se beneficiam do exercício em seu funcionamento físico e risco de queda, Öhman *et al* (2016) propôs uma intervenção de 12 meses, que ao fim os resultados sugeriram que aqueles com demência leve podem se beneficiar no que diz respeito ao funcionamento físico, enquanto indivíduos com demência avançada podem se beneficiar em relação ao risco de quedas. Foram divididos em dois grupos (demência leve e demência avançada) de acordo o *Clinical Dementia Rating* (CDR). Os participantes com demência leve sofreram em média 1,24 quedas por ano no GI e 1,84 quedas por ano no GC, o risco de queda foi maior entre os pacientes com demência avançada, entretanto, o programa reduziu pela metade o risco deste grupo, sendo 1,78 quedas por ano no GI e 3,76 quedas por ano no GC. A nível de funcionamento físico a taxa de deterioração foi significativamente mais lento ( $p < 0,001$ ) entre aqueles com demência leve no GI do que no GC.

Seguindo a linha dos estudos anteriores Cezar *et al* (2021) investigou os benefícios de um programa de exercícios multimodais domiciliares sobre risco de quedas, força, mobilidade e funcionalidade em idosos nas fases leve e moderada da DA. Utilizando dos mesmos critérios de Öhman *et al* (2016) a classificação da DA foi feita a partir da pontuação no CDR. O protocolo AD-HOMEX após 16 semanas levou a melhorias na força ( $p = 0,020$ ) e funcionamento muscular dos membros inferiores, bem como, reduções no risco de quedas ( $p=0,000$ ) e gravidade da limitação funcional ( $p=0,008$ ).

Buscando avaliar o equilíbrio e o medo de cair de idosos com DA, Padala *et al* (2017) em um estudo piloto, utilizou-se do videogame Nintendo Wii Fit®, que possui jogos interativos que envolvem atividade física. Os objetivos secundários foram explorar o estado funcional, qualidade de vida e cognição dos idosos. O grupo controle realizou caminhadas. Todos os resultados foram medidos, as 8 semanas (final da intervenção) e 16 semanas (8 semanas após a intervenção). Em 8 semanas, houve uma melhora significativamente maior no grupo Wii-Fit em comparação com o grupo de caminhada ( $p < 0,001$ ). Essa melhora foi mantida após 16 semanas ( $p < 0,001$ ). Os resultados secundários indicaram que houve uma melhora significativamente maior no grupo Wii-Fit em comparação com o grupo de caminhada na escala de confiança de equilíbrio específica ( $p < 0,001$ ) e Escala de Eficácia de Quedas ( $p = 0,002$ ) em 8 semanas. No entanto, este efeito não foi sustentado em 16 semanas. A qualidade de vida melhorou em ambos os grupos em 8 semanas, sem diferenças intergrupos ( $p = 0,445$ ).

Perttila *et al* (2018) explorou como o exercício modifica o risco de quedas causadas por medicamentos. O número de quedas durante um período de 12 meses foi baseado nos diários mantidos pelos cônjuges dos pacientes. Ambos os grupos realizaram treinamento aeróbio, de força, equilíbrio, resistência e multitarefa. Entre os grupos intervenção e controle, não houve diferença no número de quedas entre aqueles sem anti-hipertensivos ou psicotrópicos. No GI em uso de anti-hipertensivos, a taxa de incidência quedas (TIQ) foi de 0,5 por pessoa / ano, enquanto no GC, foi de 1,5 ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes em uso de psicotrópicos, o GI teve uma TIQ de 0,7, enquanto o GC teve uma TIQ de 2,0 ( $p < 0,001$ ). Medicamentos com propriedades anticolinérgicas aumentaram o risco de quedas, no entanto, o exercício reduziu o risco entre não usuários e usuários ( $p < 0,001$ ).

Pedrinolla *et al* (2020) em seu estudo, teve como objetivo investigar o efeito do treinamento físico na função vascular sistêmica de indivíduos com DA. O treinamento incluiu atividade aeróbia e força de intensidade moderada a alta. Foi medido o fluxo sanguíneo arterial (BF) e taxa de cisalhamento (SR) e após 6 meses de descoberto que ambos os parâmetros aumentaram consistentemente ( $p < 0,05$ ) e ( $p < 0,05$ ). Também se obteve melhoras na regulação no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) ( $p=0,004$ ). Os resultados apoiam a hipótese de que o exercício induz a regulação positiva da biodisponibilidade do óxido nítrico e VEGF, gerando adaptações vasculares periféricas, provavelmente



desencadeadas pelo grande aumento do BF e da SR durante o treinamento, que serviria como estímulo para induzir a produção de metabólitos e regulação positiva de fatores de crescimento.

Atrofia capilar cerebral, constrição focal, perfusão reduzida dos córtices temporal e frontal, alterações estruturais nas células endoteliais e deposição de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) cortical nas paredes dos vasos são algumas das alterações vasculares que têm sido relatadas em indivíduos com DA (PEDRINOLLA *et al.*, 2020). A neuro inflamação é reconhecida como parte da progressão patológica da doença de Alzheimer, mas os mecanismos moleculares ainda não estão totalmente esclarecidos. Sistemicamente, o exercício físico tem demonstrado um efeito modulador positivo sobre marcadores de inflamação, porém, não se sabe se esse efeito geral também ocorre na DA (JENSEN *et al.*, 2019).

Partindo desse pressuposto, Jensen *et al* (2019) investigou o efeito de 16 semanas de exercício físico nos biomarcadores selecionados de inflamação sistemicamente, como também, no sistema nervoso central em pacientes com DA. A análise foi feita a partir de marcadores de diferentes processos inflamatórios no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma. Após a intervenção de exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada a alta, foi observado que os marcadores IL6 na concentração plasmática e sTREM2 no LCR foram modulados nos pacientes ( $p=0,049$  e  $p=0,05$ ), no entanto, a maioria dos outros marcadores inflamatórios permaneceram inalterados, indicando que a maioria dos efeitos bioquímicos subjacentes do exercício na neuro inflamação da DA, permanecem em grande parte desconhecidos.

Jensen *et al* (2019) fez uma análise de um grupo de pacientes com DA leve com objetivo de investigar se as melhorias significativas provenientes do exercício nos resultados cognitivos e físicos eram dependentes do genótipo APOE dos pacientes. Durante 16 semanas a intervenção explorou o exercício aeróbio em intensidade moderada a alta. Os portadores do alelo APOE  $\epsilon 4$  que participaram da intervenção mantiveram seu desempenho no teste cognitivo de atenção e velocidade mental ( $p = 0,0236$ ) e obtiveram melhora no teste de mobilidade básica ( $p = 0,0143$ ). O  $VO_2$  máximo estimado melhorou significativamente após o exercício em portadores ( $p=0,0240$ ) e em não portadores ( $p=0,0002$ ), como também, se observou melhoras nos sintomas neuropsiquiátricos ( $p = 0,0002$ ), estabelecendo assim, possível conexão entre os efeitos benéficos do exercício na DA e o genótipo APOE dos pacientes.

Seguindo a linha dos estudos anteriores, Jensen *et al* (2017) investigou o efeito do exercício nos marcadores moleculares da neurodegeneração da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA, que foram submetidos a exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada a alta (esteira, bicicleta ergométrica e *cross-trainer*). Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações dos biomarcadores analisados no LCR (VILIP-1, YKL-40, NFL e Ng) ao comparar o grupo de exercício e o controle após as 16 semanas de intervenção.

Frederiksen *et al* (2019) examinou se o exercício aeróbico modulava  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) cortical em pacientes com DA leve. A intervenção compreendeu 16 semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada a alta. Em primeiro lugar, não foi encontrado efeito da intervenção na  $A\beta$  cortical em comparação com o grupo de cuidados habituais. Como também, não foi estabelecida relação entre as melhoras obtidas no  $VO_2$  máx estimado ( $p < 0,01$ ), e mudanças na disposição da  $A\beta$  cortical.

Van der Kleij *et al* (2018) teve como objetivo determinar o efeito do exercício aeróbio de intensidade moderada a alta no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em pacientes com DA leve a moderada. As 16 semanas de exercícios aeróbicos de intensidade moderada a alta não tiveram efeito sobre FSC no grupo de pacientes com DA. Da mesma forma que o estudo de Frederiksen *et al* (2019) o efeito positivo da intervenção de exercício na aptidão

cardiorrespiratória ( $p < 0,01$ ) não se traduziu em mudanças, em específico nesse estudo no FSC.

Os autores dos três estudos anteriores, que não confirmaram as teses idealizadas, argumentam que 16 semanas de exercício talvez não seja uma intervenção longa o suficiente para alterar permanentemente a função sináptica no cérebro, principalmente quando se considera que a patologia da DA acumula seu desenvolvimento ao longo dos anos. Além disso, qualquer efeito mediado pelo exercício no nível sináptico na DA pode ser que não se manifeste permanentemente, que seja transitório, e que o efeito desapareça assim que os indivíduos param de se exercitar, ou seja, reforçando a importância da prática de exercício de forma contínua, como destacado anteriormente por Fonte *et al* (2019).

Indivíduos inativos fisicamente possuem reduzida capacidade de adaptação ou plasticidade neural e, conseqüentemente maior risco de atrofia cerebral, condição que favorece o desenvolvimento da demência (GOMES, 2021). O declínio anormal na função cognitiva, decorrente da atrofia cerebral, interfere drasticamente na execução das atividades do dia a dia.

No estudo de Teixeira *et al* (2018), 6 meses de treinamento multicomponente foi eficaz na manutenção da aptidão cardiorrespiratória ( $p = 0,004$ ) e aumento significativo do volume do hipocampo esquerdo e direito ( $p = .007$  e  $p = .00003$ ) em uma amostra de pacientes com declínio cognitivo leve decorrente da DA. Além disso, o grupo que participou da intervenção apresentou melhor memória episódica e manteve as atividades funcionais, enquanto o grupo que não participou apresentou redução nessas variáveis. Por definição, esse tipo de programa contém exercícios aeróbios, resistidos, de equilíbrio, prática de coordenação e estimulação da flexibilidade em seu núcleo, sendo uma estratégia bastante utilizada dentro das intervenções com pacientes com comprometimento cognitivo, tendo diversos autores incluídos nessa revisão utilizando dessa estratégia (CEZAR *et al.*, 2021; PERTTILA *et al.*, 2016; De OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2019; PERTTILA *et al.*, 2018; ÖHMAN *et al.*, 2017).

Da mesma forma que Fonte *et al* (2019) que em seu estudo buscou comparar os efeitos do treinamento físico (TF) e do tratamento cognitivo convencional (TC), Pedrinolla *et al* (2018) comparou as duas intervenções em relação ao custo energético da caminhada (Cw). O Cw reflete o gasto energético associado à ativação muscular para manter o equilíbrio, a coordenação e a postura enquanto o corpo se descolada. O grupo TF foi submetido ao treinamento resistido e de *endurance*, de moderada intensidade. Após 6 meses de intervenção, os pacientes aumentaram a velocidade de marcha ( $p = 0,076$ ), os grupos TE e TC não demonstraram qualquer mudança significativa em outros parâmetros da marcha, sugerindo assim que o programa de TE parece ser eficaz na melhora do CW em pacientes com DA.

No seu estudo, Yu *et al* (2020) examinou as diferenças inter – individuais entre a aptidão aeróbia e respostas cognitivas, decorrentes de uma intervenção de exercício com idosos que possuem demência leve a moderada devido a DA. Ao final de 6 meses de intervenção, foram observadas alterações no teste de aptidão aeróbica ( $p = 0,873$ ), aptidão aeróbica auto ritmada ( $p = 0,803$ ), VO2 máximo ( $p = 0,052$ ) e na escala de avaliação cognitiva ( $p = 0,566$ ), levando a entender que existem verdadeiras diferenças interindividuais na aptidão aeróbia e respostas cognitivas em idosos com demência leve a moderada devido à DA. Resultados significativos na melhora da aptidão aeróbica, também são encontradas em diversos outros estudos presentes nessa revisão (TEIXEIRA *et al.*, 2018; JENSEN *et al.*, 2019; De OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2019; PEDRINOLLA *et al.*, 2020)

Sobol *et al* (2016) em seu estudo objetivou investigar os efeitos do exercício de intensidade moderada a alta em associação aos resultados em testes de desempenho físico e cognição. A intervenção abrangeu 16 semanas. O treinamento foi baseado em bicicleta ergométrica, *cross trainer* e esteira. Diferenças significativas foram encontradas para aptidão cardiorrespiratória ( $p < 0,0001$ ) e autoeficácia do exercício ( $p = 0,004$ ). Além disso, efeitos

positivos significativos no desempenho físico de tarefa única ( $p = .001$ ) e desempenho de tarefa dupla ( $p = .003$ ) também foram encontrados, concordando com a tese de que a prática de exercício contribui para adiar o declínio cognitivo já esperado no desempenho físico de tarefa única e desempenho de tarefa dupla em pacientes com DA. Ainda estudando o real impacto do exercício na cognição, Sobol *et al* (2018) utilizou-se do exercício aeróbico de intensidade moderada a alta, para entender como a aptidão cardiorrespiratória se relaciona com alterações na cognição e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA leve. O estudo apresentou o mesmo tipo de treinamento e tempo de intervenção do artigo anterior citado (SOBOL *et al.*, 2016). Foram encontradas associações positivas significativas entre alterações no VO2 pico e sintomas neuropsiquiátricos ( $p = 0,042$ ) e entre o VO2 pico e testes que avaliam a velocidade mental e a atenção ( $p = 0,010$ ).

Öhman *et al* (2017) em seu estudo, se propôs examinar se um programa de exercícios de longo prazo tem efeitos benéficos na depressão e outros SNP em pacientes com DA. As sessões consistiam em exercícios aeróbicos, de força, equilíbrio e dupla tarefa. Após 12 meses, uma pequena diminuição nas pontuações de irritabilidade foi observada ( $p = 0,03$ ), na escala de depressão as mudanças foram modestas, diferenças entre os grupos não foram significativas ( $p = 0,81$ ). A intervenção de exercício não mostrou efeitos positivos sobre sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA.

Dentro do estudo de Chang *et al* (2019) foi avaliado os efeitos do exercício resistido na depressão, massa muscular e função muscular em mulheres com DA leve e sarcopenia. O grupo realizou treinamento resistido com elástico. A intervenção conteve 12 semanas de duração. Mudanças positivas foram identificadas em duas escalas de depressão, o inventário de Beck ( $p < 0,001$ ) e escala de Hamilton ( $p < 0,001$ ). Melhoras significativas foram encontradas na contração voluntária máxima em vários segmentos do corpo, como também, na velocidade da marcha ( $p < 0,001$ ), sugerindo que o exercício resistido pode controlar eficazmente os sintomas depressivos na DA leve em pacientes com sarcopenia. Resultados como estes, trazendo melhoras nos parâmetros da depressão em indivíduos com DA, estão em sintonia com estudos anteriores presentes nessa revisão (TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Sabe-se que a doença de Alzheimer é tipo mais comum de demência, os dados epidemiológicos indicam que no ano de 2015 o número de indivíduos com demência no mundo representava cerca de 46,8 milhões com projeção de 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050 (GUURE *et al.*, 2017).

Desta forma, se faz muito importante que os profissionais de Educação Física sejam preparados, ainda na graduação, para trabalhar com este público a fim de prestar um serviço qualificado, porém, a temática acerca do treinamento para idosos atrelado a presença das doenças crônicas ainda é deixado em segundo plano no meio acadêmico, o que contribui para insegurança profissional diante dos indivíduos com tal patologia.

## 5 CONCLUSÃO

Com base nos achados, é sugerido o importante papel do exercício físico como estratégia terapêutica não farmacológica para o tratamento e prevenção da DA, promovendo repercussões fisiológicas positivas relacionadas ao comprometimento cognitivo, funções executivas e velocidade mental. Os estudos realizados demonstram bons resultados na melhora da memória episódica decorrente do significativo aumento do volume hipocampal. Além disso, melhoras nos parâmetros de funcionamento físico, mobilidade básica e incidência de quedas relacionadas a independência funcional, SNP e uso de medicamentos, são significativos.

Intervenções explorando o treinamento de resistência aeróbia no contexto da DA apresentam resultados satisfatórios, assim como, programas de treinamento de cunho multimodal/multicomponente, que englobam o desenvolvimento de todas as capacidades físicas em suas diversas interações, se mostram bastante eficaz para esse público. Trabalhos de moderada a alta intensidade, com frequência semanal acima de 3 dias são parâmetros ideais, segundo os autores. Intervenções que combinam estímulo motor mais estímulo cognitivo também devem ser incorporadas ao programa de treinamento. Para mais, qualquer efeito mediado pelo exercício pode ser que seja transitório, que desapareça assim que o indivíduo pare de se exercitar, reforçando a importância da prática de forma contínua.

Ademais, os resultados apontam que o exercício é capaz de causar mudanças positivas na função vascular sistêmica, não obtendo tais respostas no fluxo sanguíneo cerebral, bem como, em marcadores moleculares da neurodegeneração da DA e biomarcadores pró-inflamatórios. Portanto, é necessário estudos com maior rigor metodológico voltado a prescrição e acompanhamento do programa de exercício, viabilizando a aplicação prática da intervenção, no contexto de vida dos acometidos da doença, com também, é fundamental ensaios clínicos mais robustos com grupos mais heterogêneos, haja visto que diferentes estágios da DA reagem de maneira distinta ao estímulo do exercício.

## REFERÊNCIAS

- ALLAN, L. M. *et al.* Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. **PLoS ONE**, v. 4, n. 5, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005521>. Acesso em: 25 dez. 2021.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's association**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>. Acesso em: 10 mar, 2022.
- BISHOP, N. A.; LU, T.; YANKNER, B. A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. **Nature**, v. 464, p. 529–535, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature08983>. Acesso em: 11 mar. 2022.
- CEZAR, N.O.C. *et al.* Feasibility of reducing frailty components in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial (AD-HOMEX). **Experimental Gerontology**, São Paulo, v. 150, n. 111390, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2021.111390>. Acesso em: 22 ago. 2021.
- CEZAR, N.O.C. *et al.* Feasibility of improving strength and functioning and decreasing the risk of falls in older adults with Alzheimer's dementia: a randomized controlled home-based exercise trial. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Brasil, v. 96, n. 104476, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104476>. Acesso em: 22 ago. 2021.
- CHANG, M. C. *et al.* Effect of Resistance Exercise on Depression in Mild Alzheimer Disease Patients with Sarcopenia. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, República da Coreia, v. 28, n. 5, p. 587-589, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.07.013>. Acesso em: 11 ago. 2021.
- DE OLIVEIRA SILVA, F. *et al.* Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those

with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. **Maturitas**, Brasil, v. 126, p. 28-33, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.217>. Acesso em: 23 ago. 2021.

DE LA ROSA, Adrian *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**, Shanghai, China, v. 9, ed. 5, p. 394-404, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>. Acesso em: 10 mar. 2022.

DOS SANTOS PICANÇO, L. C. *et al.* Alzheimer's disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. **Current Medicinal Chemistry**, Macapá, v. 25, n. 26, p. 3141-3159, 2018. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/80277>. Acesso em: 10 mar. 2022.

FONTE, C. *et al.* Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. **Aging**, v. 11, n. 10, p. 3138–3155, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.101970>. Acesso em: 23 ago. 2021.

FREDERIKSEN, K. S. *et al.* Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 5, p. 208–215, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.04.006>. Acesso em: 23 ago. 2021.

GARRE-OLMO, J. Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. **Revista de neurologia**, v. 66, p. 377–386, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GOMES, F. *et al.* Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.31, n.2, p 163-170,2009.

GOMES, I. C. (org.). **Avaliação e prescrição clínica de exercício físicos para grupos especiais**. 1. ed. São Paulo: Lura Editorial, 2021. ISBN 978-65-86626-67-4.

GUURE, C. B *et al.* Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. **Biomed Research International**, v.2017, n. 1, p. 1-13,2017.

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. England: West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2008.

JENSEN, C. S. *et al.* Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. **Experimental Gerontology**, Dinamarca, v. 121, p. 91-98, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.003>. Acesso em: 24 ago. 2021.

JENSEN, C. S. *et al.* Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 2, p. 284-290, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.03.007>. Acesso em: 26 ago. 2021.

JENSEN, C. S. *et al.* Patients with Alzheimer's disease who carry the APOE  $\epsilon$ 4 allele benefit more from physical exercise. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 121, ed. 5, p. 99-106, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.007>. Acesso em: 28 ago. 2021.

LIVINGSTON, G *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, p. 413-446, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6). Acesso em: 11 mar. 2022.

ÖHMAN, H. *et al.* Effects of Exercise on Functional Performance and Fall Rate in Subjects with Mild or Advanced Alzheimer's Disease: Secondary Analyses of a Randomized Controlled Study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 41, n. 3-4, p. 223-241, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000445712>. Acesso em: 27 ago. 2021.

ÖHMAN, H. *et al.* Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease - Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX). **European Geriatric Medicine**, v. 8, n. 2, p. 153-157, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.004>. Acesso em: 26 ago. 2021.

PADALA, K.P. *et al.* Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, p. 565 – 574, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-170120>. Acesso em: 27 ago. 2021.

PEDRINOLLA, A. *et al.* Exercise Training on Locomotion in Patients with Alzheimer's Disease: A Feasibility Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 61, p. 1599–1609, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-170625>. Acesso em: 27 ago. 2021.

PEDRINOLLA, A. *et al.* Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. **European Journal of Applied Physiology**, v. 120, p. 2233–2245, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04447-w>. Acesso em: 27 ago. 2021.

PERTTILA, N.M. *et al.* Severity of frailty and the outcome of exercise intervention among participants with Alzheimer disease: A sub-group analysis of a randomized controlled trial. **European Geriatric Medicine**, v.7, p. 177-121, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2015.12.014>. Acesso em: 25 ago. 2021.

PERTTILA, N.M. *et al.* Effect of Exercise on Drug-Related Falls Among Persons with Alzheimer's Disease: A Secondary Analysis of the FINALEX Study. **Drugs Aging**, v. 35, p. 1017–1023, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0594-7>. Acesso em: 25 ago. 2021.

ROITTO, H.-M. *et al.* Relationship of Neuropsychiatric Symptoms with Falls in Alzheimer's Disease – Does Exercise Modify the Risk? **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 66, p. 2377-2381, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgs.15614>. Acesso em: 25 ago. 2021.

SOBOL, N.A. *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. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 65, n. 1, p. 137–145, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-180253>. Acesso em: 25 ago. 2021.

SOBOL, N.A. *et al.* Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's association**, v. 12, p. 1207-1215, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.004>. Acesso em: 23 ago. 2021.

TAYLOR, M. E. *et al.* Physiological Fall Risk Factors in Cognitively Impaired Older People: A One-Year Prospective Study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, Austrália, v. 34, n. 3-4, p. 181–189, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000343077>. Acesso em: 25 dez. 2021.

TEIXEIRA, C. V. L. *et al.* Cognitive and structural cerebral changes in amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease after multicomponent training. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 473–480, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.02.003>. Acesso em: 25 ago. 2021.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v.169, n.7, p.467-473, 2018.

VAN DER KLEIJ, L. A. *et al.* The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 20, p. 650-654, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.003>. Acesso em: 22 ago. 2021.

XIAO, Junjie (ed.). **Physical Exercise for Human Health**. 1. ed. Singapura: Springer, 2020. 459 p. ISBN 978-981-15-1792-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1>. Acesso em: 1 ago. 2021.

YU, F.; VOCK, D. M.; BARCLAY, T. R. Executive function: Responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease. **Geriatric Nursing**, v. 39, p. 219-224, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2017.09.005>. Acesso em: 22 ago. 2021.

YU, F. 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, p. 65-72, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.05.007>. Acesso em: 23 ago. 2021.





