

## **O IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA COMO FATOR PROTETOR E TERAPÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

*Pedro Paulo Gusmão de Lima, Fabiany Almada Costa, Gabriela Gusmão de Lima, Ana Luiza Miranda Mendes, Elizandra Paiva Lago, Helena Martins Viol, Maria Clara Ataíde Pereira Silva, Maria Clara Magalhães Ferreira, Matheus Marques Mourão*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

As doenças demenciais demonstram prevalência importante com destaque para a Doença de Alzheimer como a mais incidente. Tais patologias comprometem drasticamente a funcionalidade dos pacientes acometidos, a sua qualidade de vida, o seu meio social e gera relevante gasto em saúde pública. O tratamento dessas condições não inclui possibilidade curativa e tem eficácia muitas vezes limitada, sendo a melhor estratégia investir em prevenção. Neste cenário, a atividade física, foco do presente trabalho, figura como uma fundamental medida comportamental, apresentando múltiplos mecanismos de proteção contra o dano neurológico e o desenvolvimento de demências, além de ser terapêutica para aqueles já acometidos, sendo observado e evidenciado notável melhora em vários âmbitos. Com isso, o exercício físico deve ser amplamente reconhecido por esta capacidade e, assim, aplicado de maneira individualizada a todos os pacientes objetivando os seus inúmeros benefícios.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Atividade Física; Prevenção; Tratamento.

## THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY AS A PROTECTIVE AND THERAPEUTIC FACTOR IN ALZHEIMER'S DISEASE

### ABSTRACT

Dementia-related diseases show significant prevalence, with Alzheimer's disease being the most common. These conditions drastically impair the functionality of affected patients, their quality of life, their social environment, and lead to significant public health expenditures. The treatment of these conditions doesn't include a curative option and often has limited effectiveness, making prevention the best strategy. In this context, physical activity, the focus of this work, stands out as a fundamental behavioral measure, presenting multiple protective mechanisms against neurological damage and the development of dementia, in addition to being therapeutic for those already affected, with remarkable improvement observed and evidenced in various aspects. Therefore, physical exercise should be widely recognized for this capacity and, accordingly, applied individually to all patients to achieve its numerous benefits.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Physical activity; Prevention; Treatment.

Instituição afiliada – Faculdade de Minas – FAMINAS BH

Dados da publicação: Artigo publicado em Agosto de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.161>

Autor correspondente: *Pedro Paulo Gusmão de Lima*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) corresponde a 60 a 80% dos casos de demência no mundo, caracterizando-se por uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva que leva tipicamente à perda de memória, comprometimento da cognição, linguagem e pensamento e limitação das atividades diárias. Sua fisiopatologia não é totalmente esclarecida, mas evidencia-se como hipóteses a deposição de proteína beta-amiloide, que propicia a cascata de degeneração, hiperfosforilação da proteína tau gerando emaranhados neurofibrilares e disfunção de neurônios e sinapses e a hipótese neurovascular, na qual o comprometimento da circulação encefálica é fator neurodegenerativo. Cerca de 50 milhões de pessoas possuem algum nível de demência, sendo que as estimativas apontam que este número aumente em 3 vezes até 2050, o que representa alarmante impacto em saúde, impacto social e grandes gastos econômicos. Nesse sentido, sabendo que medidas curativas ainda inexistem para os casos de demências e o seu tratamento padrão apresenta eficácia limitada, atuar de maneira preventiva torna-se essencial, sendo que um desses fatores de atuação é a atividade física, foco do presente trabalho. (MARKKU et al., 2022; ZHANG et al., 2022)

A prática regular de atividade física promove benefícios significativos na saúde em sua integralidade e na prevenção de demências. Ela atua diretamente ao reduzir a produção e deposição e aumentar a remoção de beta-amiloide, proteína associada à Doença de Alzheimer. Além disso, melhora a vascularização cerebral, promovendo um melhor fluxo sanguíneo e oxigenação do cérebro, e exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios que protegem o sistema nervoso central de danos. Ademais, a atividade física também contribui para uma melhor qualidade do sono e um humor mais estável, fatores que, por sua vez, estão associados à saúde cognitiva e à redução do risco de demências. Assim, percebe-se a elevada importância de se conhecer e incentivar este hábito com o objetivo de prevenir a ocorrência e os impactos da Doença de Alzheimer e outras demências. (MARKKU et al., 2022; ROY et al., 2023)

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão abrangente da literatura com o objetivo de investigar e discutir o potencial da atividade física como fator de proteção e como medida terapêutica no manejo da Doença de Alzheimer. A revisão busca explorar as evidências científicas disponíveis, avaliando sua influência sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e progressão da doença, além de avaliar os impactos cognitivos e funcionais nos pacientes.

Para a sua elaboração, foi feita pesquisa na plataforma PubMed, utilizando o seguinte descritor: “physical activity and alzheimer's disease”. Como filtros, foram aplicados textos completos e gratuitos, publicados nos últimos cinco anos, em língua inglesa, ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas. Obteve-se 181 resultados e, a partir de análise criteriosa dos integrantes, foram selecionados 8. A seleção se deu a partir da leitura dos títulos e resumos de cada artigo, sendo excluídos aqueles que não discorriam concordantemente com o tema aqui abordado e incluídos aqueles com evidências robustas, qualidade metodológica e concordância à presente temática em discussão.

### 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Em estudo conduzido por Zhang e colaboradores, discute-se, além dos mecanismos já citados, a capacidade da atividade física em promover aumento dos níveis de fator neurotrófico cerebral (BDNF), o qual participa da neuroproteção e promove sobrevivência celular, crescimento neuronal e plasticidade sináptica, o que retarda a neurodegeneração da Doença de Alzheimer e tem o potencial de melhoria cognitiva. Ademais, agregam ao abordarem que a atividade física tem a capacidade de potencializar a captação cerebral do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) circulante, um fator que promove a diferenciação neuronal das células progenitoras, possibilitando a manutenção da função cognitiva e potencialmente prevenindo ou retardando os danos neuronais associados à DA. Como resultados desta revisão sistemática e meta-análise, é apresentado que a atividade física aeróbica pode promover melhora significativa na pontuação do Mini-Mental State Examination (MMSE), indicando que a prática pode ser benéfica na preservação da função cognitiva em pacientes com DA, especialmente quando realizado 30 minutos por sessão, menos de 150 minutos por semana e até três vezes por semana. Notou-se também que pacientes com pior estado cognitivo inicial experimentaram maiores ganhos no MMSE. Contudo, os estudos analisados apresentam limitações, como a falta de descrição detalhada da intensidade dos exercícios e a heterogeneidade das intervenções, que podem afetar a generalização dos resultados. (ZHANG et al., 2022)

Em revisão sistemática e meta-análise conduzida por Rodriguez-Ayllon e colaboradores, os resultados obtidos sugerem que a atividade física pode exercer moderada redução dos níveis de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) no sangue em adultos de meia-idade e idosos. No estudo foi revelado um efeito médio negativo na  $A\beta$  sanguínea (SMD = -0,69, IC 95%: -1,41 a 0,03), embora os resultados não tenham atingido significância estatística. Além disso, análises de sensibilidade indicaram que, ao excluir um estudo que avaliou  $A\beta$  30 minutos após a última sessão de exercício, o efeito se tornou significativo (SMD = -0,99, IC 95%: -1,41 a -0,58). Em contraste, a atividade física não apresentou uma associação significativa com  $A\beta$  no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) quando observada em estudos observacionais. No entanto, foi encontrada uma associação positiva entre a atividade física e os níveis de  $A\beta$  no LCR (ES = 0,12, IC 95%: 0,05–0,18). Vale ressaltar, que, ainda que observados resultados expressivos, estas descobertas sublinham a necessidade de mais estudos com metodologias padronizadas e um maior número de participantes para esclarecer o impacto da atividade física nos níveis de  $A\beta$  e suas implicações para a saúde cognitiva. A heterogeneidade dos dados e as limitações dos estudos incluídos indicam que, apesar das importantes evidências emergentes, mais pesquisas são essenciais para entender plenamente o papel da atividade física na modulação dos níveis de  $A\beta$  no cérebro, LCR e sangue. (RODRIGUEZ-AYLLON et al., 2023)

Roy e colaboradores, em meta-análise abrangente, envolvendo 983 participantes, evidenciaram que a prática regular de exercício físico está associada a melhorias significativas nas funções cognitivas e nas atividades da vida diária em indivíduos com doença de Alzheimer. Os resultados, particularmente expressivos em intervenções com duração superior a 16 semanas, sugerem um efeito dose-resposta e a importância da adesão à prática. Ademais, observou-se uma redução nos sintomas neuropsiquiátricos,

corroborando a hipótese de que o exercício pode modular mecanismos neurobiológicos subjacentes à doença, como a redução da deposição de beta-amiloide e o aumento da expressão de BDNF. Entretanto, os autores ressaltam que a escassez de estudos e a necessidade de investigações com maior poder estatístico e delineamento multicêntrico limitam a generalização dos achados e demandam pesquisas adicionais para melhor elucidar os mecanismos neuroprotetores do exercício físico na doença de Alzheimer. (ROY et al., 2023)

Em metanálise de Markku et al, foi demonstrado que altos níveis de atividade física estão associados à menor incidência de demência por todas as causas, doença de Alzheimer e demência vascular, sendo que nas duas primeiras as associações envolvem estudos com acompanhamentos longos, de mais de 20 anos, e coortes com idade basal de 30 a 55 anos. Foram demonstrados também que as análises de dose-resposta indicam que quanto maior o nível de atividade física, maior a proteção contra esses acometimentos, principalmente ao se comparar o sedentarismo absoluto com algum tipo de atividade. Porém, assim como nas outras pesquisas, é evidenciado, ainda, a necessidade de novas pesquisas através de estudos de longos períodos e ensaios clínicos randomizados para desenvolver mais material acerca desses benefícios. (MARKKU et al., 2022)

Na revisão sistemática realizada por Liang et al., os autores consolidam as evidências de que a atividade física desempenha um papel fundamental na gestão da doença de Alzheimer, apresentando-se como uma alternativa terapêutica não farmacológica de alta eficácia. Os dados obtidos revelam que a prática sistemática de exercícios, particularmente em intervenções de curta duração, resulta em melhorias significativas na cognição (Exame do Estado Mental Mínimo: SMD = 0,47, IC 95% = 0,33 a 0,61, P < 0,01), redução dos sintomas neuropsiquiátricos (Inventário Neuropsiquiátrico: SMD = -0,48, IC 95% = -0,85 a -0,11, P < 0,01) e incremento na qualidade de vida dos pacientes (QV-DA: SMD = 0,47, IC 95% = 0,23 a 0,71, P < 0,01). Esses achados sublinham a relevância da incorporação da atividade física nos protocolos terapêuticos para a doença de Alzheimer, de forma a complementar as intervenções farmacológicas atuais e promover uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. (LIANG et al., 2022)

Yu et al, em um ensaio piloto randomizado controlado, demonstraram que a atividade física pode diminuir o declínio na cognição global em adultos com demência por doença de Alzheimer (DA) leve a moderada. No estudo, foi avaliada uma intervenção rigorosa de 6 meses, realizando exercícios aeróbicos supervisionados, em comparação ao controle de alongamento em adultos com DA, sendo que a intervenção em questão foi o ciclismo em bicicletas estacionárias reclinadas, que pudessem assegurar uma realização segura, principalmente considerando a facilidade de realizá-la, em comparação, por exemplo, com a caminhada, que pode representar um obstáculo considerando o alto acometimento de artrite de joelho e quadril. Além disso, o ciclismo elimina fatores de confusão relacionados à perda motora e o comprometimento da marcha, comuns em indivíduos com DA. A hipótese a priori do estudo foi de que os participantes do ciclismo apresentariam uma elevação menor dentro do grupo da cognição global, medido pela escala de avaliação de DA-Cognição (ADAS-Cog), em 6 meses, sendo que as descobertas apoiam essa hipótese que indicou que uma

intervenção de exercício aeróbico de 6 meses diminuiu o declínio na cognição, comparando com o curso natural de DA. Outros benefícios acerca da atividade física também foram apontados, como a melhora na qualidade de vida, na função física, em aspectos comportamentais e psicológicos. (YU et al., 2021)

Em revisão sistemática e metanálise, Yu et al identificaram 21 possibilidades de ideias, embasadas em evidências, que poderiam prevenir DA. Destas, 19 são consideradas fortes, sendo 9 classificadas como nível A de evidência. A maioria delas tem como objetivo atuar nos fatores de risco vascular e estilo de vida, tais como os exercícios físicos. No entanto, essas sugestões podem sofrer limitações, como variabilidade geográfica, definição de exposição e prevalência de fatores de risco no nível populacional. Vale ressaltar, também, o desafio acerca de estudar a DA, afinal a neurobiologia inicia-se há pelo menos 15 anos antes das primeiras manifestações sintomáticas. (YU et al., 2020)

Em metanálise com 16 ensaios clínicos randomizados, com 945 participantes, Zhou et al, destaca a atividade física como fator protetor contra a DA. Isso porque a atividade física representa melhora substancial na cognição global e nas atividades de vida diária, com efeito moderado na cognição e nessas atividades de vida diária. A presente revisão se diferencia de revisões prévias por incluir exclusivamente pacientes com DA, diminuindo o viés contemplado em outros tipos de demência. Como conclusão, observou-se que a prática de atividade física, de 3 a 4 vezes por semana, por mais de 12 semanas, por cerca de 30 a 45 minutos, traz benefícios. (ZHOU et al., 2022)

#### **4 CONCLUSÃO**

São expostos, portanto, os benefícios acerca da prática da atividade física como fator protetor e terapêutico na Doença de Alzheimer e outras modalidades demenciais. Foi demonstrado que o hábito constante é capaz de prevenir a ocorrência dos quadros demenciais, melhorar a execução de atividades diárias e a função cognitiva, reduzir sintomas neuropsiquiátricos e psicológicos e promover qualidade de vida aos pacientes, entre outros benefícios. Desta forma, o estímulo a esta prática deve ser amplamente conhecido e incentivado com o objetivo de reduzir a incidência das patologias demenciais e possibilitar uma melhor abordagem terapêutica aos pacientes acometidos. Vale ressaltar, ainda, a necessidade de novos estudos para fortalecer as evidências já disponíveis e melhor esclarecimento dos mecanismos por trás desses benefícios.

#### **5 REFERÊNCIAS**

Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med.* 2022 Jun;56(12):701-709. doi: 10.1136/bjsports-2021-104981. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35301183; PMCID: PMC9163715.

Liang YJ, Su QW, Sheng ZR, Weng QY, Niu YF, Zhou HD, Liu CB. Effectiveness of Physical Activity Interventions on Cognition, Neuropsychiatric Symptoms, and Quality of Life of Alzheimer's Disease: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis.

Front Aging Neurosci. 2022 Mar 2;14:830824. doi: 10.3389/fnagi.2022.830824. PMID: 35309887; PMCID: PMC8926300.

Rodriguez-Ayllon M, Solis-Urra P, Arroyo-Ávila C, Álvarez-Ortega M, Molina-García P, Molina-Hidalgo C, Gómez-Río M, Brown B, Erickson KI, Esteban-Cornejo I. Physical activity and amyloid beta in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2024 Mar;13(2):133-144. doi: 10.1016/j.jshs.2023.08.001. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37558161; PMCID: PMC10980893.

Roy SK, Wang JJ, Xu YM. Effects of exercise interventions in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2023 Jul;13(7):e3051. doi: 10.1002/brb3.3051. Epub 2023 Jun 18. PMID: 37334441; PMCID: PMC10338762.

Yu F, Vock DM, Zhang L, Salisbury D, Nelson NW, Chow LS, Smith G, Barclay TR, Dysken M, Wyman JF. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(1):233-244. doi: 10.3233/JAD-201100. PMID: 33523004; PMCID: PMC8075384.

Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, Pan A, Zhang C, Jia J, Feng L, Kua EH, Wang YJ, Wang HF, Tan MS, Li JQ, Hou XH, Wan Y, Tan L, Mok V, Tan L, Dong Q, Touchon J, Gauthier S, Aisen PS, Vellas B. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Nov;91(11):1201-1209. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690803; PMCID: PMC7569385.

Zhang S, Zhen K, Su Q, Chen Y, Lv Y, Yu L. The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 25;19(23):15700. doi: 10.3390/ijerph192315700. PMID: 36497772; PMCID: PMC9736612.

Zhou S, Chen S, Liu X, Zhang Y, Zhao M, Li W. 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. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 22;19(3):1216. doi: 10.3390/ijerph19031216. PMID: 35162238; PMCID: PMC8834999.