



Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Licenciatura em Fisioterapia Projeto de Graduação

Efetividade do exercício aeróbico em pacientes com Doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica

Alexandre Marco Pereira e Nascimento
Estudante de Fisioterapia
Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa
35176@ufp.edu.pt

André Magalhães
Professor Adjunto
Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa
andrem@ufp.edu.pt

Resumo

Introdução: Durante os últimos anos, o interesse em avaliar o efeito do exercício físico em pacientes com Doença de Alzheimer (DA) tem aumentado, embora a prática clínica não lhe tenha dado especial destaque. **Objetivo:** Analisar a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com DA. **Metodologia:** Foi efetuada uma pesquisa avançada em bases de dados públicas (PubMed e PEDro) de modo a identificar estudos randomizados controlados que avaliassem a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com DA. **Resultados:** Foram selecionados seis estudos compreendendo um total de 346 participantes. Todos os estudos usaram exercício aeróbico nos grupos experimentais. Para os grupos de controlo 4 estudos mantiveram o tratamento farmacológico, enquanto que 1 procedeu à realização de sessões de educação em saúde, e outro usou exercícios de fortalecimento juntamente com alongamentos. Todos os estudos apresentaram melhorias quanto à cognição e capacidade funcional dos participantes. **Conclusão:** A evidência sugere que o exercício aeróbico apresenta benefícios para a capacidade física/ cardiorrespiratória, função cognitiva e qualidade de vida de pacientes com DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; atividade física, exercício aeróbico; função cognitiva; capacidade funcional;

Abstract

Introduction: There has been a growing interest in studying the effect of physical activity on patients with Alzheimer's disease (AD), although that interest has not been translated into clinical practice. **Objective:** To investigate the effectiveness of aerobic exercise on patients with AD. **Methods:** An advanced search in public databases (PubMed and PEDro) has been performed in order to find randomized clinical trials that assessed the effectiveness of aerobic exercise in patients with AD. **Results:** In total, 6 studies were selected, comprising 346 participants. All the studies used aerobic exercise in the intervention group. For the control group, 4 studies maintained pharmacological treatment, while another one performed sessions of health education, and one used strengthening exercises along with stretching. All the studies showed benefits on the cognitive function, functional capacity and quality of life among the participants. **Conclusion:** The evidence suggests that aerobic exercise improves the physical/ cardiorespiratory fitness, cognitive function and quality of life of patients with AD.

Keywords: Alzheimer disease, physical activity, aerobic exercise, cognition, functional capacity.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, representando mais de dois terços dos casos de demência em indivíduos com 65 ou mais anos de idade: em 2011, as estimativas indicavam 24 milhões de pessoas acometidas pela DA em todo o mundo; em 2030, estima-se que este número atinja 72 milhões (Reitz et al. 2011).

A DA é uma patologia neurodegenerativa, gradual e irreversível caracterizada por perdas graduais da função cognitiva e comportamental (Brunner, Sddarth, 2009). Nos primeiros estágios verifica-se a perda esporádica da memória e dificuldades na execução ou aprendizagem de tarefas novas, que evolui de forma gradual para perdas cognitivas importantes. Nos estágios intermédios, pode-se verificar apraxia e afasia fluente. Nos estágios mais avançados da DA, encontram-se acentuadas alterações no ciclo do sono e do comportamento, bem como a impossibilidade de falar e realizar cuidados pessoais (Galluci, Tamelini, Forlenza, 2005).

A DA é frequentemente classificada de acordo com o início do aparecimento dos sintomas: a DA familiar ou FAD (do inglês *Familial Alzheimer's Disease*), cujo aparecimento dos sintomas se dá antes dos 60 anos de idade, e a DA de início tardio ou LOAD (do inglês *Late Onset Alzheimer's Disease*) (Bekris, Yu, Bird, Tsuang, 2010).

Enquanto a FAD é pouco frequente, representando menos de 10% dos casos, a LOAD é a forma mais comum da doença, que se caracteriza por ocorrer num período mais tardio, após os 60 anos. Independentemente desta classificação, ambas as formas apresentam uma patogénese e progressão dos sintomas bastante similares (Bekris, Yu, Bird, Tsuang, 2010).

Os dados neuropatológicos mais relevantes em pacientes com DA são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas neuríticas extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína beta-amiloide e massas neurofibrilares intracelulares, formadas pela proteína TAU (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, Hyman, 2011).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DA são a idade e o histórico familiar, estimando-se que cerca de 70% do risco se relacione com questões genéticas. Todavia, fatores adquiridos, nomeadamente as doenças neurovasculares, diabetes, hipertensão e obesidade estão também associados a um risco aumentado de desenvolvimento de DA (Silva et al., 2019).

É neste sentido que o exercício físico ganha especial destaque, pois muitos dos seus efeitos contrariam os fatores enumerados anteriormente. São várias as organizações de saúde, tais

como a Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine (CASEM) e a Sociedade Europeia de Cardiologia, que associam a prática desportiva como terapia contra fatores de obesidade, diabetes e hipertensão (Pearson et al., 2002). O exercício aeróbico, especificamente, tem sido provado como eficaz na redução de colesterol, no índice de massa corporal, na elevação dos níveis de lipoproteínas de alta densidade, massa corporal magra e aumento da taxa metabólica basal. Além disso, também o exercício desempenha um papel importante nas questões psicológicas e na sensação de bem-estar de quem o pratica (Truccolo, Maduro, Feijo, 2008).

Atendendo à natureza invariavelmente progressiva da DA, a esperança média de vida dos pacientes diagnosticados aos 65 ou mais anos de idade é de 4 a 8 anos após o diagnóstico, embora alguns pacientes possam viver até 20 anos após aparecimento dos primeiros sinais da doença. A principal causa de morte é a pneumonia, embolia pulmonar ou outras complicações resultantes da imobilidade (Barnes et al., 2018).

Embora os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis permitam mitigar o declínio da função cognitiva, a maioria dos tratamentos não impede o declínio das restantes funções, nomeadamente das funções motora e comportamental (Courtney et al., 2004). Existe forte evidência que sugere que a atividade física em geral, e o exercício aeróbico em particular, permitem abrandar o ritmo do declínio da função cognitiva e demência entre a população idosa (Kulmala et al., 2014; Shah et al., 2012).

Relativamente aos pacientes com DA, existe uma revisão sistemática que analisa os efeitos do exercício aeróbico na cognição destes pacientes (Cammisuli, D. M., et al, 2018). No entanto não aborda outros tipos de efeitos positivos que o exercício aeróbico pode induzir nestes pacientes, nomeadamente na capacidade funcional, condição cardiorrespiratória e sintomas neuropsiquiátricos (Sobol et al., 2018; van der Kleij et al., 2018). Assim, o objetivo desta revisão foi o de analisar a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com DA.

Metodologia

Entre os dias 16 de junho de 2021 e 1 de julho de 2021 foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pubmed e PEDro. Na base de dados PubMed foi utilizada a seguinte chave de pesquisa: ((Alzheimer's disease) OR (Dementia)) AND (Aerobic exercise). Para a pesquisa na PEDro foram usadas as palavras chave “Alzheimer’s Disease” e “Aerobic Exercise” com o operador de lógica AND. A qualidade metodológica dos artigos utilizados foi analisada utilizando a escala PEDro (**Tabela 1**). Como critérios de inclusão foram considerados: (1) estudos randomizados controlados (2) intervenções que incluíssem exercício aeróbico em pacientes com DA, (3) estudos em língua inglesa e (4) com classificação metodológica na escala PEDro igual ou superior a 5. Foram considerados como critérios de exclusão artigos com uma classificação metodológica na escala PEDro inferior, e artigos sem texto integral disponível.

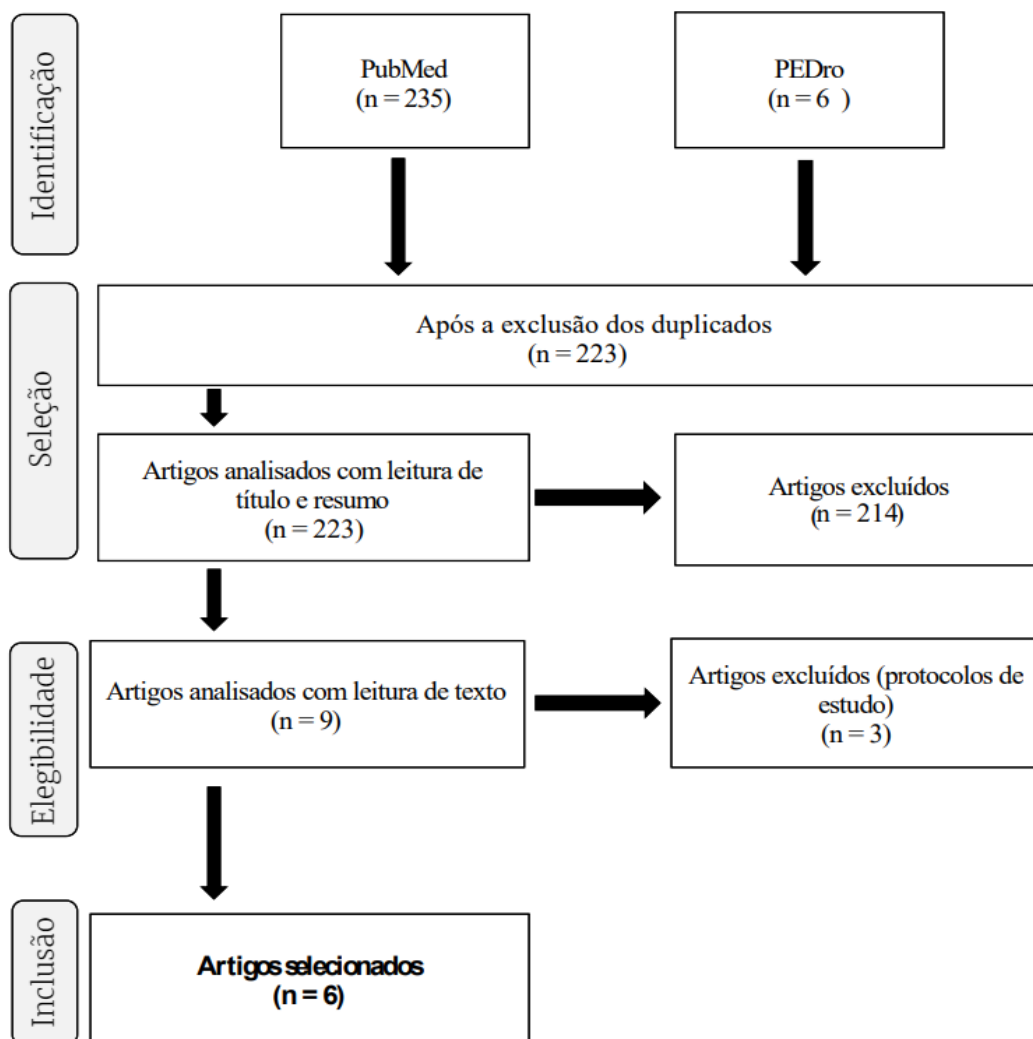


Figura 1 - PRISMA Flow Diagram do processo de seleção de artigos (Moher et al., 2009).

Resultados

A pesquisa nas bases de dados resultou num total de 241 artigos. Depois da remoção de duplicados este número reduziu para 223 artigos. Após leitura do título e *abstract*, ficaram 9 artigos. Com a leitura integral destes, 3 artigos foram removidos devido a não cumprirem os critérios estabelecidos. Assim, após este processo de seleção foram incluídos 6 artigos para análise (Arcoverde et al., 2014; Yang et al., 2015; Hoffmann et al., 2016; Morris et al., 2017; Sobol et al., 2018; van der Kleij et al., 2018). Os estudos selecionados foram realizados em 4 países distintos, nomeadamente, Brasil (Arcoverde et al., 2014), China (Yang et al., 2015), Dinamarca (Hoffmann et al., 2016; Sobol et al., 2018; van der Kleij et al., 2018) e Estados Unidos da América (Morris et al., 2017). Nestes estudos participaram um total de 346 indivíduos (176 do sexo masculino e 170 do sexo feminino) com uma idade média de 74 anos. O tamanho da amostra variou entre 20 e 200 participantes (mediana de 63 participantes). Todos os estudos pretendiam analisar o efeito do exercício aeróbico em pacientes com DA. Quatro deles utilizaram exercícios de intensidade moderada-alta (van der Kleij et al., 2018; Sobol et al., 2018; Hoffmann et al., 2016; Morris et al., 2017), e dois usaram exercícios de intensidade moderada (Arcoverde et al., 2014; Morris et al., 2017). A duração dos estudos variou entre 3 meses (Arcoverde et al., 2014; Yang et al., 2015;), 4 meses (Hoffmann et al., 2016; Sobol et al., 2018; van der Kleij et al., 2018) e 6 meses (Morris et al., 2017). Os estudos incluídos apresentaram uma qualidade metodológica média de 6 na escala de PEDro (**Tabela 1**). A **tabela 2** apresenta o resumo dos estudos incluídos, nomeadamente quanto à caracterização da amostra, objetivos, protocolo de intervenção, parâmetros avaliados e resultados.

Tabela 1. Qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Autores	Critérios											Score total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Arcoverde et al. (2014)	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	5/10
Yang et al. (2015)	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	5/10
Hoffmann et al. (2016)	✓	✓	×	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	7/10
Sobol et al. (2018)	✓	✓	×	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	7/10
Morris et al. (2017)	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×	✓	✓	7/10
van der Kleij et al. (2018)	✓	✓	×	✓	×	×	✓	✓	×	✓	✓	6/10

Legenda: 1) Critérios de elegibilidade (não contribui para o score total); 2) Distribuição aleatória; 3) Distribuição cega; 4) Comparação a nível de referência; 5) Sujeitos cegos; 6) Terapeutas cegos; 7) Avaliadores cegos; 8) Seguimento adequado; 9) Análise de intensão de tratamento; 10) Comparação estatística entre grupos; 11) Medidas de precisão e de variabilidade.

Tabela 2. Resumo dos artigos incluídos.

Estudo	Amostra	Metodologia	Parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados
Arcoverde et al. (2014)	RCT (n=20)	<u>Para inclusão no estudo:</u> 1) Diagnóstico clínico de DA ou DM; 2) MMSE score ≥ 15 ; 3) CDR score = 1 (perda moderada de memória); 4) Utilização regular de inibidores da colinesterase ≥ 6 meses; 5) Autorização do cardiologista; 6) Ausência de exercício físico ≥ 6 meses.	• Função cognitiva (CAMCOG; RAVLT; WAIS-R Scale; Trail Making Test A). • Capacidade funcional: - Equilíbrio: BERG; - Mobilidade: TUGT; - Força membros inferiores: STS; - Teste de esforço para obter VO2 max: teste de Bruce modificado; - ECG para detetar alterações no ritmo cardíaco. Parâmetros avaliados na linha de base e 16 semanas após início da intervenção.	• GE: Período de adaptação (4 semanas) em bicicleta até atingir 40% VO2 max; 20 min; - Exercício aeróbio (caminhada em passadeira - 60% VO2 max) dividido em 3 fases: 1) aquecimento 10 min na passadeira a 40% VO2 max; 2) 20 min a 60% VO2 max; 3) 5 min supervisionados de alongamentos de grandes grupos musculares. • GC: Manutenção do tratamento clínico/farmacológico. <u>Duração do protocolo:</u> GE: 30 min., 2x/ semana, 3 meses.	Após 16 semanas, o GE registou melhorias significativas em comparação com o GC: • ao nível da função cognitiva: CAMCOG score – GC; • em alguns parâmetros da capacidade funcional (BERG: P = 0.00; TUGT: P = 0.00).
	GE (n=10) ♂(n=4) / ♀(n=6) Idade, média (intervalo) = 78.5 (64.0-81.2) GC (n=10) ♂(n=5) / ♀(n=5) Idade, média (intervalo) = 79.0 (74.7-82.2)				
Yang et al. (2015)	RCT (n=50)	<u>Para inclusão no estudo:</u> 1) Diagnóstico clínico de DA; 2) MMSE score ≥ 10 - ≤ 24 .	• Função cognitiva (MMSE; Adas-cog; NPI-Q); • Qualidade de vida (Qol-AD). Parâmetros avaliados na linha de base e 3 meses após início da intervenção.	• GE: Exercício aeróbio (treino de cycling a 70% da FCM); • GC: Educação em saúde. <u>Duração do protocolo:</u> GE: 40 min., 3x/semana (3 meses); GC: sessão de educação em saúde a cada 2 semanas (3 meses).	Após 3 meses, o GE registou: • aumento significativo dos scores MMSE (P = 0.000) e QoL-AD (P = 0.013); • diminuição dos scores ADAS-COG (P = 0.004) e NPI-Q (P = 0.004). O GC registou: • diminuição significativa do score MMSE (P=0.037); • ausência de diferenças significativas nos scores ADAS-COG (P=0.080), NPI-Q (P=0.305) e Qol-AD (P=0.225).
	GE (n=25) ♂(n=10) / ♀(n=15) Idade, média (SD) = 72.00 (6.69) GC (n=25) ♂(n=7) / ♀(n=18) Idade, média (SD) = 71.92 (7.28)				

Legenda: ADAS-COG, *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition*; BERG, *Berg Balance Scale*; CAMCOG, *Cambridge Cognitive Examination*; CDR, *Clinical Dementia Rating*; DA, Doença de Alzheimer; DM, Demência mista (ocorrência simultânea de DA e demência vascular); ECG, eletrocardiograma; FCM, Frequência cardíaca máxima; GC, Grupo controlo; GE, Grupo experimental; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; NPI-Q, *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*; RCT, Estudo Randomizado Controlado; QoL-AD, *Quality of Life in Alzheimer's Disease scale*; RAVLT, *Rey Auditory Verbal Learning Test*; STS, *Teste Sit-to-Stand*; TUGT, *Timed Up and Go Test*; VO2 max, Volume de oxigénio máximo; WAIS-R, *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*.

Estudo	Amostra	Metodologia	Parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados
Hoffmann et al. (2016)	RCT (n=200) GE (n=107) ♂(n=56) / ♀(n=51) Idade, média (SD) = 69.8 (7.4) GC (n=93) ♂(n=57) / ♀(n=36) Idade, média (SD) = 71.3 (7.3)	<u>Para inclusão no estudo:</u> 1) Diagnóstico clínico de DA; 2) MMSE score >19; 3) Idade: 50-90 anos; 4) Utilização medicação anti demência foi permitida se as doses forem estáveis há pelo menos 3 meses; 5) Ter contacto pelo menos uma vez por mês com um cuidador que aceite também participar do estudo.	• A medida primária dos resultados foi o SDMT. A secundária foi a ADAS-Cog e o MMSE. • Foi usada ainda a Hamilton Depression Rating Scale 17 itens (HAMD-17) para classificar a severidade dos sintomas depressivos. • Ao cuidador foi dado um questionário: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) e o NPI.	• GE: 1 hora, 3x por semana. (nas semanas 1-4 foi feito treino de força de membros inferiores 2x/ semana, e introduzido treino aeróbico 1x/ semana). Nas 12 semanas seguintes: 10 min aquecimento seguido de 3x10 min de exercício aeróbico de intensidade moderada/alta - 70-80% FCM (220-idade da pessoa) - em bicicleta, passadeira ou elíptica com 2-5 min de pausa entre séries. • GC: Manutenção do tratamento clínico/farmacológico. <u>Duração do protocolo:</u> GE: 60 min., 3x/semana (4 meses); GC: sessão de educação em saúde a cada 2 semanas (4 meses).	Após 4 meses: • Verificou-se uma diferença de 2.5 pontos (95% IC, -1.1 para 6.1; p=0.179) na medida primária de resultados (SDMT) entre os grupos, a favor do GE. • Diferença significativa nos sintomas neuropsiquiátricos avaliados pelo NPI de -3.5 pontos (95% IC, -5.8 para -1.3; p=0.002) desde a linha de base.
Morris et al. (2017)	RCT (n=76) GE1 (n=39) ♂(n=21) / ♀(n=18) Idade, média (SD) = 74.4 (6.7) GE2 (n=37) ♂(n=16) / ♀(n=21) Idade, média (SD) = 71.4 (8.4)	<u>Para inclusão no estudo:</u> 1) Diagnóstico clínico provável de DA; 2) CDR = 0.5-1 (demência muito moderada a moderada); 3) Idade > 55 anos; 4) Ausência de exercício físico; 5) Acuidade visual e auditória que permita participar nos testes; 6) Utilização regular de medicação anti-demência ≥ 30 dias.	<u>Medidas de resultado (instrumentos):</u> 1) Função executiva/memória (MCS; Logical Memory; Free and Cued Selective Reminding Test); 2) Sintomas depressivos (CSD); 3) Capacidade funcional (DAD, 6-minute walk test); 4) Capacidade cardiorrespiratória (VO ₂ max). Parâmetros avaliados na linha de base, 13 e 26 semanas após início da intervenção.	• GE1: Exercício aeróbio: 60 min na semana 1, aumentando 21 min por semana até chegar ao objetivo de 150 min semanais distribuídos por 3-5 sessões. A FC foi aumentada de 40-55% para 60-75% da FC de reserva. • GE2: Exercício não aeróbio e alongamentos que alterava semanalmente (reforço do core, uso de bandas de resistência, Tai Chi modificado, Yoga modificado). A FC deste GE foi aconselhada a ser mantida abaixo de 100 bpm. <u>Duração do protocolo:</u> 60 min/ semana 1; aumento gradual até 150min (3-5 sessões/semana (6 meses).	• Entre o GE1, verificou-se uma associação ente exercício aeróbio e melhoria significativa na capacidade funcional (DAD) (P = 0.02) comparativamente com o GE2; • Comparativamente ao GE2, o GE1 verificou um aumento de performance no 6-minute walk test.

Legenda: ADAS-COG, *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition*; CRD, *Clinical Dementia Rating*; CSD, *Cornell Scale for Depression*; DA, *Doença de Alzheimer*; DAD, *Disability Assessment of Dementia*; FC, *Frequência Cardíaca*, FCM, *Frequência cardíaca máxima*; GC, *Grupo controlo*; GE, *Grupo experimental*; IC, *Intervalo de confiança*; MCS, *Memory Composite Score*; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; NPI, *Neuropsychiatric Inventory*; RCT, *Estudo Randomizado Controlado* SDMT, *Symbol-Dygit Modalities Test*; VO₂ max, *consumo máximo de oxigénio*

Estudo	Amostra	Metodologia	Parâmetros Avaliados	Intervenção	Resultados
Sobol et al. (2018)					
ADEX					
Objetivo:					
• Avaliar o efeito do exercício aeróbico de intensidade moderada/alta na função cardiorrespiratória (VO2 peak);	RCT (n=55)	Para inclusão no estudo: 1) Diagnóstico clínico de DA; 2) MMSE score ≥ 20 ; 3) Idade: 50-90 anos; 4) Utilização de medicação anti demência foi permitida se as doses forem estáveis há pelo menos 3 meses; 5) Ter contacto pelo menos uma vez por mês com um cuidador que aceite também participar do estudo.	• VO2 peak; RER (Respiratory Exchange Ratio). • Testes cognitivos e avaliação neuropsiquiátrica: SDMT; NPI. Parâmetros avaliados na linha de base e 4 meses após início da intervenção.	• GE: 1 hora, 3x por semana. (nas semanas 1-4 foi feito treino de força de membros inferiores 2x/ semana, e introduzido treino aeróbico 1x/ semana). Nas 12 semanas seguintes: 10 min aquecimento seguido de 3x10 min de exercício aeróbico de intensidade moderada/alta - 70-80% FCM (220-idade da pessoa) - em bicicleta, passadeira ou elíptica com 2-5 min de pausa entre séries. • GC: Manutenção do tratamento clínico/farmacológico. <u>Duração do protocolo:</u> GE: 60 min., 3x/semana (4 meses); GC: sessão de educação em saúde a cada 2 semanas (4 meses);	Após 4 meses: • O VO2 peak aumentou cerca de 13% no GE (2.9 ml/kg/min) seguido da intervenção. Enquanto que valores para este parâmetro foram mantidos dentro do GC (-0.8 ml/kg/min). • As diferenças entre grupos na média de valores da linha de base deu-se em favor do GC seguido do período de intervenção, tanto para o VO2 peak (0.003), como para o VO2 peak absoluto (p=0.001). Não se verificaram alterações significativas no peso corporal (p=0.446). • Associação positiva e com significância entre o VO2 peak e o NPI (Rho=-0.41, p=0.042); e entre mudanças no VO2 peak e SDMT (Rho=0.36, p=0.010).
	GE (n=29)				
	GC (n=26)				
	Idade média 67.5				

van der Kleij et al. (2018)					
ADEX					
Objetivo:					
Avaliar o efeito do exercício aeróbico de intensidade média/alta no fluxo sanguíneo cerebral de pacientes com DA moderada.	RCT (n=51)	Para inclusão no estudo: 1) Diagnóstico clínico provável de DA; 2) MMSE score >19 ; 3) Idade: 50-90 anos; 4) Utilização regular de medicação anti-demência ≥ 3 meses.	<u>Medidas de resultado (instrumentos):</u> 1) Fluxo sanguíneo cerebral (cerebral blood flow – CBF) através de RM; 2) MMSE; 3) VO2 peak. Parâmetros avaliados na linha de base e 4 meses após início da intervenção.	• GE: 1 hora, 3x por semana. (nas semanas 1-4 foi feito treino de força de membros inferiores 2x/ semana, e introduzido treino aeróbico 1x/ semana). Nas 12 semanas seguintes: 10 min aquecimento seguido de 3x10 min de exercício aeróbico de intensidade moderada/alta - 70-80% FCM (220-idade da pessoa) - em bicicleta, passadeira ou elíptica com 2-5 min de pausa entre séries. • GC: Manutenção do tratamento clínico/farmacológico. <u>Duração do protocolo:</u> GE: 60 min., 3x/semana (4 meses); GC: sessão de educação em saúde a cada 2 semanas (4 meses).	Após 4 meses: • Não se observaram diferenças significativas ao nível do fluxo sanguíneo cerebral entre os participantes do GE (P > 0.05); • O VO2 peak aumentou no GE (p < 0.01).
	GE (n=27) ♂(n=17) / ♀(n=10)				
	Idade, média (SD) = 68 (7)				
	GC (n=24) ♂(n=14) / ♀(n=10)				
	Idade, média (SD) = 69 (7)				

Legenda: DA, Doença de Alzheimer; DAD, Disability Assessment of Dementia; FC, Frequência cardíaca; FCM, Frequência cardíaca máxima; GC, Grupo controlo; GE, Grupo experimental; MMSE, Mini-Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory; RCT, Estudo Randomizado Controlado; RM, Ressonância Magnética; SDMT, Symbol-Dygit Modalities Test; VO2 max; Consumo máximo de oxigénio.

Discussão

O objetivo desta revisão foi avaliar a efetividade do exercício aeróbico em pacientes com DA. Na sua maioria os estudos selecionados apresentam uma qualidade metodológica moderada a elevada, com uma classificação na escala PEDro igual ou superior a 6 (exceção feita aos estudos de Arcoverde et al. (2014) e Yang et al. (2015)).

Caracterização da amostra

Em todos os artigos incluídos, o desenho experimental consistiu num grupo experimental e num grupo de controlo, à exceção do estudo de Morris et al. (2017) que possuía dois grupos experimentais. Este estudo, ao contrário de todos os outros incluídos nos quais o grupo de controlo acaba por ter uma intervenção mais passiva (manutenção do tratamento farmacológico; sessões de educação em saúde) utilizou um grupo que realizou exercícios de fortalecimento e alongamentos como forma de comparação com o grupo que realizou treino aeróbico. A amostra apresentou uma dimensão média de 75.3 participantes por estudo, contabilizando um total de 346 participantes entre todos os estudos (176 do sexo masculino e 170 do sexo feminino). As amostras variaram bastante em dimensão, tendo o maior estudo 200 participantes (Hoffmann et al., 2016), e o menor apenas 20 (Arcoverde et al. 2014). Em relação à idade dos participantes os estudos apresentam pouca variabilidade, tendo a idade média dos participantes presentes variado entre 67.5 (Sobol et al., 2018) e 78.75 anos (Arcoverde et al., 2014).

Relativamente aos critérios de inclusão para estes estudos todos eles selecionaram participantes com diagnóstico clínico de DA, à exceção dos estudos de van der Kleij et al., (2018) e Morris et al., (2017), que incluíram também pacientes com diagnóstico provável de DA.

Protocolos de intervenção

Na sua grande maioria, os estudos adotaram uma intervenção de exercício aeróbico à base de treino em passadeira ou bicicleta, e cuja intensidade protocolar se situou entre os 3 e os 4 meses, com a exceção do estudo de Morris et al., (2017), cuja intensidade protocolar se estendeu ao longo de 6 meses. Importa, contudo, salientar que 3 dos 6 estudos selecionados (Hoffmann et al., 2016; Sobol et al., 2018; van der Kleij et al., 2018) representam diferentes análises efetuadas

aos resultados obtidos a partir de um grande ensaio clínico (ADEX: *Effect of Physical Exercise in Alzheimer Patients*; National Institutes of Health (2021)), pelo que, nestes casos, o protocolo de intervenção foi exatamente o mesmo: durante 4 meses foi realizado treino aeróbico em 3 sessões por semana, utilizando bicicleta estática, passadeira ou elíptica com uma intensidade moderada/alta a cerca de 70-80% da FCM. O grupo controlo manteve o tratamento farmacológico não participando em qualquer tipo de atividade física.

No estudo de Yang et al. (2015), o grupo experimental participou em treinos de bicicleta estática com intensidade de 70% da FCM durante 3 meses, com 3 sessões de 40 min por semana. Os participantes do grupo controlo frequentaram sessões de educação em saúde durante o período integral da intervenção, tendo-lhes sido solicitado para não participarem em treinos de exercício aeróbico. Morris et al. (2017) adotaram uma abordagem diferente, tendo efetuado uma análise comparativa entre os efeitos dos exercícios aeróbico e não aeróbico/alongamentos. Este estudo teve a duração de 6 meses, com 3 a 5 sessões por semana. O grupo que realizou treino aeróbico fez-lo, na primeira semana, durante 20 min por sessão a uma FC de 40-55%. O objetivo foi aumentar 21 min por semana até ser atingida a meta de 150 min semanais. Durante as sessões a FC foi aumentada até chegar a 60-75%. Para o grupo que realizou treino não aeróbico, as sessões consistiam principalmente em exercícios de reforço do core, exercícios com uso de bandas de resistência, *Tai Chi* modificado e *Yoga* modificado. Para este grupo foi aconselhado a manter-se a FC abaixo dos 100 bpm (batimentos por minuto).

Arcoverde et al. (2014), optaram por um protocolo ligeiramente diferente. No primeiro mês foi definido um período de adaptação realizado através do treino em bicicleta até ser atingido 40% do VO₂ max. Estas sessões eram realizadas 2x por semana. No segundo e terceiro mês o treino foi realizado em passadeira, dividido em 3 fases: fase 1 (10 min na passadeira a 40% VO₂ max); fase 2 (20 min a 60% VO₂ max); fase 3 (5 min supervisionados de alongamentos dos grandes grupos musculares). O grupo controlo manteve o tratamento farmacológico.

Efeitos do exercício aeróbico

Entre os estudos selecionados, registou-se um grande foco na análise dos efeitos do exercício aeróbico ao nível da função cognitiva (Arcoverde et al., 2014; Hoffmann et al., 2016; Morris et al., 2017; Yang et al., 2015), frequentemente avaliada através de instrumentos como o MMSE e o ADAS-COG. Este grande interesse nas funções cognitivas é expectável atendendo ao facto

de a deterioração progressiva das funções cognitivas (p.e., memória, atenção, linguagem, etc.) ser uma das principais características da DA. Concomitantemente, os estudos selecionados procuraram também avaliar a efetividade do exercício aeróbico nestes pacientes ao nível de outras funções, nomeadamente na capacidade física e função cardiorrespiratória (Arcoverde et al., 2014; Morris et al., 2017; Sobol et al., 2018), qualidade de vida (Hoffmann et al., 2016; Yang et al., 2015), extensão dos sintomas neuropsiquiátricos (Hoffmann et al., 2016; Morris et al., 2017), e fluxo sanguíneo cerebral (van der Kleij et al., 2018).

O estudo de Arcoverde et al. (2014), cuja data de publicação é a mais antiga entre os estudos selecionados, reporta resultados obtidos a partir duma amostra bastante reduzida (20 participantes). Neste estudo ao fim de 16 semanas após o início da intervenção, os autores reportaram uma melhoria significativa ao nível da função cognitiva (verificada através do CAMCOG score) e de parâmetros respeitantes à capacidade física (equilíbrio, segundo a escala de BERG; mobilidade segundo o TUGT) entre os participantes do grupo experimental (treino de passeadeira durante 3 meses), por comparação com os participantes do grupo controlo, cuja intervenção consistiu apenas na manutenção do tratamento clínico/farmacológico.

No estudo de Yang et al. (2015), que consistia em treino de bicicleta durante 3 meses, chegaram a conclusões em tudo idênticas ao estudo de Arcoverde et al. (2014). No final da intervenção, foram registadas melhorias significativas ao nível da função cognitiva, avaliada através de MMSE, Adas-cog, e NPI-Q, entre os participantes do grupo experimental, o que não se verificou entre os participantes do grupo controlo. Adicionalmente, os autores concluíram que o exercício aeróbico teve repercussões significativas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, através do questionário QoL-AD.

Em relação aos efeitos na função cognitiva, avaliada pelo SDMT, os resultados publicados por Hoffmann et al. (2016) revelaram que, após 4 meses de intervenção, não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre participantes dos grupos experimental e controlo, embora se tenha observado um decréscimo significativo ao nível dos sintomas neuropsiquiátricos entre os participantes do grupo experimental (NPI-Q). Embora o protocolo de intervenção apresente ligeiras diferenças em relação aos protocolos adotados nos estudos acima referidos, as conclusões deste estudo revelaram ser discrepantes. Todavia, os autores avançaram com a hipótese de que o efeito do exercício aeróbico sobre a capacidade cognitiva dos participantes possa estar diretamente relacionado com a percentagem de adesão e intensidade dos exercícios: intensidade média de treino superior a 70% do batimento cardíaco

médio. Curiosamente, a análise revelou aumento significativo da função cognitiva (entre os participantes do grupo experimental em comparação com o grupo controlo. Conforme observado na análise primária, o efeito do exercício aeróbico na diminuição dos sintomas neuropsiquiátricos foi também significativo nesta subpopulação. Foi também registada uma tendência de melhoria da qualidade de vida entre os participantes do grupo experimental, embora não se tenha atingido significância estatística.

Morris et al. (2017) avaliaram o efeito do exercício aeróbico na função cognitiva de pacientes com DA em fase moderada, por comparação com uma intervenção com recurso a exercício não-aeróbico, tendo sido registada uma associação significativa entre exercício aeróbico e melhoria significativa na capacidade funcional, conforme avaliado pela escala DAD. Contudo, não foi observado nenhum efeito significativo entre grupos ao nível das restantes medidas de resultado (função executiva/memória, sintomas depressivos e capacidade cardiorrespiratória). Os autores apresentam ainda os resultados de uma análise secundária na população total do estudo, onde se registou uma correlação positiva entre alterações na capacidade cardiorrespiratória e alterações ao nível da memória e do volume bilateral do hipocampo. Globalmente, este estudo demonstrou que o exercício aeróbico produz um efeito benéfico superior ao nível da capacidade funcional de pacientes com DA, em comparação com uma intervenção com recurso a exercício não-aeróbico. O estudo demonstrou também que ganhos na capacidade cardiorrespiratória, resultantes de exercício físico em geral (aeróbico e não-aeróbico), estão significativamente associados a melhorias na memória e redução da atrofia do hipocampo.

Relativamente ao efeito na capacidade física, Sobol et al. (2018) demonstraram que o exercício aeróbico apresenta potencial de melhoria na capacidade respiratória e no desempenho físico de pacientes com DA em fase moderada, tendo sido obtida significância estatística em algumas das medidas de resultado avaliadas: o VO2 peak aumentou cerca de 13% no grupo experimental em comparação com o grupo controlo; foi também possível estabelecer-se uma associação significativa entre o VO2 peak e o SMDT.

Por fim, o estudo de van der Kleij et al. (2018) teve como objetivo avaliar o efeito de exercício aeróbico ao nível do fluxo sanguíneo cerebral, tendo incluído para o efeito um total de 51 dos participantes recrutados para o estudo ADEX. A importância desta análise prende-se com o facto de um fluxo sanguíneo cerebral diminuído estar intimamente associado a um declínio mais rápido da capacidade cognitiva em indivíduos com DA (Benedictus et al., 2017). De entre

os resultados principais do estudo, destaca-se o facto de o protocolo de exercício adotado não ter sido suficiente para produzir um efeito benéfico ao nível do fluxo sanguíneo cerebral. A ausência de melhorias a este nível pode estar relacionada com o estado de progressão da DA dos participantes, i.e., a doença pode encontrar-se numa fase demasiado avançada para que possa existir um efeito benéfico ao nível do fluxo sanguíneo cerebral. Como tal, e conforme os autores sugerem, este tipo de intervenção pode apresentar maior benefício em pacientes com DA em estágios mais precoces, por forma a mitigar os efeitos da progressão da doença.

Coletivamente, os estudos publicados no contexto do ensaio clínico ADEX, e que foram selecionados para a presente revisão da literatura, demonstraram que uma simples intervenção de exercício aeróbico apresenta repercussões positivas mesmo quando aplicada durante um curto espaço de tempo, quer ao nível da melhoria da capacidade física/ cardiorrespiratória, bem como na redução de sintomas neuropsiquiátricos, embora tais benefícios não se reflitam de igual forma na capacidade cognitiva e no fluxo sanguíneo cerebral de indivíduos com DA. A este respeito, o efeito do exercício aeróbico parece estar dependente de algumas variáveis, uma vez que exercício regular e de maior intensidade parece apresentar melhores resultados. Existe também a possibilidade de os efeitos ao nível cognitivo requererem um período de intervenção mais longo.

Limitações

Alguns estudos revelaram limitações importantes, nomeadamente o número reduzido de participantes, o que limitou, em grande medida, o poder de detetar efeitos de grupo significativos. Esta limitação foi particularmente relevante nos estudos de Arcoverde et al. (2014) e Yang et al. (2015). Por outro lado, o facto das intervenções de exercício físico terem sido aplicadas num contexto comunitário e, consequentemente, menos controlado, acaba por introduzir variáveis adicionais que podem afetar as conclusões obtidas. Mais concretamente, existe a possibilidade de os benefícios registados serem fruto de outros fatores além do exercício propriamente dito, como por exemplo interações sociais. Seria também importante avaliar o efeito de intervenções de maior duração, assim como efetuar análises de acompanhamento por forma a verificar se os efeitos de curto prazo se mantêm por um período de tempo mais prolongado. No que diz respeito a limitações desta revisão, talvez a inclusão de outras palavras-chave e a utilização de bases de dados adicionais resultariam, eventualmente, na obtenção de maiores quantidades de estudos e/ou artigos.

Conclusão

A evidência sugere que mesmo intervenções de curto prazo à base de exercício aeróbico em indivíduos com DA são efetivas na sua capacidade física e cardiorrespiratória, qualidade de vida, bem como na redução de sintomas neuropsiquiátricos. A evidência aponta ainda para um possível efeito benéfico ao nível da capacidade cognitiva destes indivíduos, embora tal pareça exigir exercício de maior intensidade e por um período de intervenção mais longo. Neste sentido, o exercício aeróbico deverá ser considerado como uma ferramenta complementar no tratamento de indivíduos com DA.

Bibliografia

- Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., de Araujo, N. B., Vasques, P. E., Silveira, H., & Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: A pilot randomized controlled study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(3), 190–196.
- Barnes, J., Bartlett, J. W., Wolk, D. A., Van Der Flier, W. M., & Frost, C. (2018). Disease Course Varies According to Age and Symptom Length in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(2), 631–642.
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., Tsuang, D. W. (2010). *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23-213.
- Benedictus, M. R., Leeuwis, A. E., Binnewijzend, M. A. A., Kuijer, J. P. A., Scheltens, P., Barkhof, F., van der Flier, W. M., & Prins, N. D. (2017). Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *European Radiology*, 27(3), 1169–1175.
- Brunner, LS., Sddarth, DS. (2009) *Tratado de enfermagem médico-cirúrgico*. 11ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Cammisuli, D. M., Innocenti, A., Fusi, J., Franzoni, F., Pruneti, C. (2018). Aerobic exercise effects upo cognition in Alzheimer's Disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Archives Italiennes de Biologie*, 156: 54-63.
- Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., Edwards, S., Hardyman, W., Raftery, J., Crome, P., Lendon, C., Shaw, H., Bentham, P., Patel, A., Reed, M., Wright, J., Khaw, K. T., Peto, R., Warlow, C., ... Tarry, J. (2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. *Lancet*,

363(9427), 2105–2115.

Gallucci NJ., Tamellini MG., Forlenza OV. (2005). Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(3), 119-30.

Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A., Wermuth, L., Jacobsen, S., Laugesen, L. P., Gergelyffy, R. G., Høgh, P., Bjerregaard, E., Andersen, B. B., Siersma, V., Johannsen, P., Cotman, C. W., ... Hasselbalch, S. G. (2016). Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50, 443–453.

Kulmala, J., Solomon, A., Kåreholt, I., Ngandu, T., Rantanen, T., Laatikainen, T., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Kivipelto, M. (2014). Association between mid- to late life physical fitness and dementia: Evidence from the CAIDE study. *Journal of Internal Medicine*, 276(3), 296–307.

Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2020). *Alzheimer Disease*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>. Acessado em 30 de junho de 2021.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J. J., Devereaux, P. J., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.

Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H., & Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS ONE*, 12(2), e0170547.

National Institutes of Health. (2021). *Effect of Physical Exercise in Alzheimer Patients (ADEX)*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01681602>. Acessado em 1 de julho de 2021.

Pearson, T. A., Blair, S. N., Daniels, S. R., Eckel, R. H., Fair, J. M., Fortmann, S. P., et al. AHA delines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*, 2002;106:388-91.

Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137–152.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006189.

Shah, R. C., Buchman, A. S., Leurgans, S., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2012). Association of total daily physical activity with disability in community-dwelling older persons: A prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 16(12), 63.

Silva, M. V. F., Loures, C. D. M. G., Alves, L. C. V., De Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26, 33.

Sink, K. M., Espeland, M. A., Castro, C. M., Church, T., Cohen, R., Dodson, J. A., Guralnik, J., Hendrie, H. C., Jennings, J., Katula, J., Lopez, O. L., McDermott, M. M., Pahor, M., Reid, K. F., Rushing, J., Verghese, J., Rapp, S., Williamson, J. D., Spring, B., ... Vaz Fragoso, C. A. (2015). Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The LIFE randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 14(8), 781–790.

Sobol, N. A., Dall, C. H., Høgh, P., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., Siersma, V., Waldemar, G., Hasselbalch, S. G., & Beyer, N. (2018). 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 : JAD*, 65(1), 137–145

Truccolo, M.F., Maduro, P.A., Feijo, E.A. (2008). *Fatores motivacionais de adesão a grupos de corrida*. Motriz, Rio Claro, v. 14 n. 2 p.108-114.

van der Kleij, L. A., Petersen, E. T., Siebner, H. R., Hendrikse, J., Frederiksen, K. S., Sobol, N. A., Hasselbalch, S. G., & Garde, E. (2018). The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 20, 650–654.

Yang, S.-Y., Shan, C.-L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M.-M., Machado, S., Yuan, T.-F., & Wu, T. (2015). The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14, 1292–1297.

