

## **RELAÇÃO DA PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS COM A DOENÇA DE ALZHEIMER**

### *RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL EXERCISE AND ALZHEIMER'S DISEASE*

Jordana Quirino Campos Araújo<sup>1</sup>  
Vanessa Carvalho Machado<sup>1</sup>  
Carolina de Almeida Barroso<sup>1</sup>  
Iolanda Alves Macedo<sup>1</sup>  
Arnon Adenauer Oliveira<sup>1</sup>  
Breno Gondim Ribeiro<sup>1</sup>  
José Elias da Silva Murad<sup>1</sup>  
Isadora Quirino Campos Araújo<sup>2</sup>  
Talitha Araújo Velôso Faria<sup>3</sup>

### **RESUMO**

A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo que se manifesta com a deterioração da cognição e da memória do portador. Esta se reflete com um alto comprometimento nas atividades de vida, devido a incapacitação causada. Abordar a relação entre a prática de atividade física e seus possíveis efeitos, diretos e indiretos nos portadores da doença é uma forma de ampliar as possibilidades terapêuticas para cada paciente. A prática constante de atividade resulta, na grande maioria, em uma melhora efetiva nos padrões físicos e mentais, incluindo a memória, cognição, resistência cerebral e por fim, melhora na qualidade de vida, uma vez que torna o paciente mais seguro e autônomo. Esses resultados possuem diversas explicações pautadas e apresentadas nesta revisão de literatura. Vale ressaltar, que a abordagem adequada da doença de Alzheimer é ampla, e inclui o tratamento medicamento e outras terapêuticas. Por fim, é contundente a necessidade de se manterem estudos em busca de explicações e confirmações a respeito dos efeitos benéficos, ou não, da prática de exercício físico para o paciente portador de Alzheimer

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Demência; Exercício Físico; Envelhecimento.

---

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina – UniAtenas

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina – UNIFAN

<sup>3</sup> Professora – UniAtenas

## **ABSTRACT**

*Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that manifests itself with the deterioration of the patient's cognition and memory. This is reflected in a high commitment to life activities, due to the disability caused. Addressing the relationship between the practice of physical activity and its possible effects, direct and indirect, on patients with the disease is a way of expanding the therapeutic possibilities for each patient. The constant practice of activity results, in the great majority, in an effective improvement in physical and mental patterns, including memory, cognition, brain resistance and finally, improvement in quality of life, since it makes the patient more secure and autonomous. These results have several explanations based on and presented in this literature review. It is worth mentioning that the adequate approach to Alzheimer's disease is broad, and includes drug treatment and other therapies. Finally, there is an overwhelming need to keep studies looking for explanations and confirmations regarding the beneficial effects, or not, of the practice of physical exercise for Alzheimer's patients.*

**Keywords:** *Alzheimer Disease; Dementia; Exercise; Aging.*

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica cognitiva com elevada prevalência mundial. Caracteriza-se por alterações neurodegenerativas e associa-se, frequentemente, a faixa etária senil. Sua evolução lenta e progressiva é caracterizada por alterações nos múltiplos domínios cognitivos, memória e comportamento (MARQUES et al, 2019; SERENIKI; VITAL, 2008).

Além das alterações citadas, é comum a presença de sintomas neuropsiquiátricos que pode incluir agressividade, depressão, alucinações, insônia, dificuldade de concentração e distúrbios alimentares. Tais sintomas podem aumentar o declínio funcional e reduzir a autonomia do paciente, aumentando taxas de hospitalização e óbito (KAMADA et al, 2018).

O diagnóstico da patologia é pautado em alterações clínicas de início insidioso, história clara ou piora da cognição. Sendo a associação da história clínica e achados patológicos definitiva para o diagnóstico da doença. Inicialmente por apresentar um quadro clínico pouco específico, em muitas ocasiões tal quadro é equivocadamente associado apenas

a alterações provenientes do envelhecimento, impossibilitando diagnóstico e intervenção precoces. Durante a avaliação é de suma importância a realização de exames de imagem do crânio, avaliação do líquido e eletroencefalograma para auxiliar na exclusão de outras condições patológicas. Pode-se, ainda, avaliar os graus de acometimento por instrumentos de triagem cognitiva e comportamental, como o Mini-Exame do Estado Mental, além de testes neuropsicológicos (KAMADA et al, 2018; ZVEROVA, 2019; HAMDAN, 2008).

A abordagem terapêutica deve-se basear não apenas no tratamento farmacológico, uma vez que o paciente se beneficia de abordagem multidisciplinar, visando uma qualidade de vida melhor. O tratamento com visão ampla pode propiciar o retardo da perda da função cognitiva e minimizar as deficiências funcionais (MARQUES et al, 2019; SERENIKI; VITAL, 2008; KAMADA et al, 2018).

Inclui-se a abordagem terapias comportamentais, intervenções sensoriais, ambientais e a prática de exercícios físicos. Dentre essas, a prática da atividade física objetiva atenuar o declínio cognitivo, melhorar a capacidade funcional e diminuir riscos de queda. Sendo eficientes principalmente nos sintomas neuropsiquiátricos (SERENIKI; VITAL, 2008; KAMADA et al, 2018).

O objetivo desse trabalho foi discorrer sobre a etiologia, fisiopatologia e tratamento da DA, bem como os benefícios da prática de atividade física enquanto tratamento adjuvante dessa patologia.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo refere-se a uma revisão bibliográfica. Para as referências, foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, SCIELO e a fonte de pesquisa Google Acadêmico com artigos de 2008 a 2020. As palavras pesquisadas foram: Doença de Alzheimer, demência, qualidade de vida, envelhecimento, irrisina, entre outras. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Hamdan (2008, p.184) define demência como um declínio cognitivo que inclui a deterioração das habilidades intelectuais, da memória, da orientação, do pensamento e do comportamento. Entre as principais causas de demência encontra-se a Doença de Alzheimer.

Quanto a etiologia da doença, o fator genético deve ser considerado e pesquisado. Sendo a presença do gene apoE4 no braço longo do cromossomo 19 altamente relacionada a etiopatogenia da DA e ao risco de desenvolvê-la (SERENIKI; VITAL, 2008; SORIA; GONZALEZ; LÉGER, 2019). Por isso pode ter característica familiar e esporádica, sendo que o filho de uma pessoa acometida tem metade das chances de desenvolver a DA. Associam, ainda, a etiologia da doença à toxicidade a agentes como o alumínio, substâncias reativas de oxigênio e a aminoácidos, e a ocorrência de danos em microtúbulos. (SERENIKI; VITAL, 2008). Entende-se ainda como fatores relacionados ao aumento da prevalência da DA condições como Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica, sedentarismo e doenças cerebrovasculares (HAMDAN, 2008).

As características histopatológicas encontradas no parênquima cerebral de um paciente portador de Doença de Alzheimer incluem a deposição da proteína beta-amilóide nas paredes dos vasos sanguíneos gerando declínio sináptico, devido hiperfosforilação da proteína tau, inflamação, estresse oxidativo e excitotoxicidade que ocasiona morte celular com consequente redução da produção de neurotransmissores, especialmente acetilcolina, além da ativação das células da glia e processos inflamatórios no sistema nervoso central. Havendo diferença no local predominante do acometimento se a doença se desenvolver antes ou depois dos 65 anos. Se precoce a atrofia cortical prepondera, diferente do paciente mais velho no qual é, principalmente, atrofia central. (HAMDAN, 2008; SORIA; GONZALEZ; LÉGER, 2019; LIVINGSTON; SOMMERLAND; ORTEGA, 2017).

As alterações na função cognitiva decorrem da perda neuronal e das sinapses subcorticais que as lesões da doença provocam (HAMDAN, 2008). Sendo o próprio envelhecimento responsável por um declínio significativo dos sistemas sensoriais e vestibulares. Ao associar-se com a DA, prevalente na faixa etária idosa, acarreta em um quadro de progressivo de declínio cognitivo, diminuindo cada vez mais a autonomia dos pacientes e causando prejuízo em suas atividades (KAMADA et al, 2018).

A expectativa de vida tem aumentado, trazendo consigo as patologias que a acompanham e novos desafios para conduzir esses pacientes. A compreensão e tratamento farmacológico, com diversos medicamentos, da doença de Alzheimer tem sido bastante discutido, porém a terapia para a doença está longe de ser considerada satisfatória. Cada paciente portador de DA, possui manifestações e condições associadas diferentes, e assim, podem ter diferentes resultados e reações para o mesmo estímulo. Fazendo com que o interesse sobre terapias adjuvantes aumente (KAMADA et al, 2018; LIVINGSTON;

SOMMERLAND; ORTEGA, 2017; UM et al, 2011). Atualmente, a classe farmacológica mais aceita para o tratamento dos sintomas cognitivos da DA são os inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), que atuam de forma sintomática e reduzem a progressão da doença. Visando uma abordagem da depressão, muitas vezes associada à DA, a escolha é os inibidores da recaptção de serotonina, devido a menor apresentação de efeitos colaterais nos idosos (SERENIKI; VITAL, 2008).

A fisiopatologia da DA ainda não esta totalmente esclarecida, mas, sabe-se que formas solúveis e insolúveis de A $\beta$  e tau desempenham papéis cruciais na resposta cognitiva dos pacientes com DA. Anticorpos que aumentam a depuração cerebral de A $\beta$ , como aducanumab e solanezumab, foram testados, mas, os recentes ensaios clínicos de fase 3 para esses anticorpos foram encerrados precocemente com baixo sucesso. Os achados adversos consideráveis com abordagens anti-amilóide ou anti-tau para a DA indicam uma mudança na direção da terapêutica, em que se deve buscar por opções baseadas em fatores do estilo de vida que são conhecidos por evitar o declínio cognitivo e demência (CHRISTOFOLETTI et al, 2011; DE FREITAS; LOURENCO; DE FELICE, 2020).

Dentre os diversos benefícios que terapias adjuvantes podem apresentar, além da melhora clínica do paciente, cita-se a redução de gastos com o tratamento, diminuição do risco de abuso, melhora da qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores por retardar a instalação da demência e conseqüente preservação da autonomia dos doentes (LIVINGSTON; SOMMERLAND; ORTEGA, 2017; ZVEROVA, 2019).

A utilização da atividade física como terapia complementar na doença de Alzheimer tem sido estudada e sua eficácia comprovada. Além do aumento da autonomia e diminuição da institucionalização observadas, efeitos benéficos do exercício físico sobre a plasticidade cerebral e resistência do cérebro a lesões já foram relatados (MARQUES et al, 2019; SORIA; GONZALEZ; LÉGER, 2019).

Christofoletti et al (2020, p. 615) descreve um estudo realizado com 59 pacientes com demência, onde demonstra uma correlação entre o nível de atividade física e a diminuição dos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente distúrbios do sono. Atuando no ritmo circadiano e na fragmentação do sono, o exercício físico promove alterações do sono e atenua sintomas do paciente, provocando assim uma melhora da DA (KAMADA et al, 2018; CHRISTOFOLETTI et al, 2011).

Os exercícios cardiorrespiratórios, em especial, melhoram a função cardiovascular, aumentam o consumo máximo de oxigênio dos pacientes com DA, e

melhoram a oxigenação tecidual. Como consequência há uma melhora do desempenho da memória e alteração no volume cerebral. Além disso, ao redistribuir o fluxo cerebral age como antioxidante de enzimas de reparação e proteínas pró-inflamatórias (MARQUES et al, 2019; UM et al, 2011).

Estudo realizado com camundongos transgênicos idosos portadores de DA e exercícios em esteira rolante, verificou-se uma redução significativa da enzima glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , diminuindo assim os níveis de fosforilação da proteína tau, que é responsável pela estabilização de microtúbulos na doença. Os resultados da pesquisa também sugerem que exercício em esteira reduz a expressão das vias de morte celular  $A\beta$ -42 e da morte neuronal (KAMADA et al, 2018; UM et al, 2011).

Em trabalho recém-publicado De Freitas et al (2020) discutiram sobre as alterações metabólicas deflagradas pelo exercício físico. Foi visto que em humanos que praticavam exercício aeróbico e em modelos animais, em experimentos com roda livre, havia o aumento do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que é uma das neurotrofinas mais abundantes e responsável por promover a plasticidade sináptica, diferenciação neuronal e saúde neuronal. Sua ação resulta no aumento da ativação da proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP (CREB) por fosforilação e estimulação da síntese de proteínas neuronais, favorecendo a plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal (VOSS, 2019). Além disso, sua presença relaciona-se com uma melhora da memória em modelos de camundongos com DA.

Porém, em uma meta-análise com indivíduos com 60 anos ou mais, Marinus et al (2019) demonstraram que o aumento das concentrações periféricas de BDNF foi mais significativo quando os participantes realizavam treinamento de força ou treinamento de força associado a uma atividade aeróbica. Um dos motivos elencados pelos pesquisadores que explicaria tal resposta seria o de que idosos geralmente realizam atividade aeróbica de baixa intensidade, incapaz de gerar a elevação dos níveis da BDNF (DE FREITAS; LOURENCO; DE FELICE, 2020; MARINUS et al, 2019; CHOI et al, 2018).

Discute-se, ainda, a ação da irisina, um fragmento da Proteína Transmembrana da Proteína 5 (FNDC5), como uma miocina induzida pelo exercício que regula o metabolismo energético periférico, atuando na termogênese, fortalecimento ósseo, aumento da translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) e repressão transcricional de proteínas relacionadas à gliconeogênese (DE FREITAS; LOURENCO; DE FELICE, 2020; XIN et al, 2016).

Além dessas funções a irisina também estaria presente no cérebro de camundongos e humanos, desempenhando papel na formação de memória e na plasticidade (KIM; SONG, 2018; XUE; WANG; GONG; ZHANG; TAO; XUE; SUN; WANG; CHEN, 2016; SAÁ et al, 2017). Foi observado que níveis reduzidos de irisina estavam presentes no hipocampo e líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA, sugerindo que tais níveis estariam relacionados ao declínio cognitivo dessa patologia (DE FREITAS; LOURENCO; DE FELICE, 2020). Dessa forma, com o exercício físico há restauração dos níveis de irisina, provocando melhora na plasticidade sináptica e na memória dos portadores de DA (LOURENCO et al, 2019). Atribui-se à irisina o papel de mediar a produção dos neuroprotetores resultantes da prática física na DA, através da diminuição da liberação de citocinas pelos astrócitos, uma vez que, com o bloqueio da irisina a prática de atividade física não demonstrou eficácia na redução do comprometimento cognitivo (DE FREITAS; LOURENCO; DE FELICE, 2020; WANG et al, 2018).

Cabe salientar, que a progressão da DA varia de acordo com cada indivíduo, e que o estilo de vida vai repercutir diretamente na gravidade e período da evolução da doença. Nos estágios finais da doença, o portador pode tornar-se totalmente dependente de cuidadores até para atividades de vida diária como: banho, vestuário e higiene pessoal. Dessa forma, uma ampla abordagem do paciente visa uma lenta progressão da doença e uma melhor qualidade de vida e autonomia, incluindo como papel fundamental a prática de atividade física (KAMADA et al, 2018; DE ROSSO et al, 2015; ARAÚJO; NICOLI, 2010).

Ademais, o exercício físico pode aumentar fatores de crescimento do cérebro, estimular a neurogênese, aumentar a resistência a lesões cerebrais e melhorar o desempenho mental. Treinamentos específicos e supervisionados podem induzir esses pacientes a realizar tarefas motoras e cognitivas, simultaneamente. Havendo melhora tanto da prática física quanto da mental. Dessa forma, melhorar o desempenho do paciente como um todo e toda sua sintomatologia (KAMADA et al, 2018; LIVINGSTON; SOMMERLAND; ORTEGA, 2017; CHRISTOFOLETTI et al, 2011; SAÁ et al, 2017).

## **CONCLUSÃO**

A DA acarreta um declínio significativo na cognição dos idosos, afetando autonomia e qualidade de vida dos seus portadores. A abordagem terapêutica ampliada traz benefícios para

o portador de DA, incluindo a prática de atividade física, que representa uma nova esperança para a doença.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. L. O.; NICOLI, J. S. **Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira.** Revista Kairós: Gerontologia, v. 13, n. 1, 2010.

CHOI, S. H. et al. **Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model.** Science, v. 361, n. 6406, 2018.

CHRISTOFOLETTI, G. et al. **Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia.** Clinics, v. 66, n. 4, p. 613-618, 2011.

DE FREITAS, G. B.; LOURENCO, M. V.; DE FELICE, F. G. **Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease.** Journal of Neurochemistry, 2020.

DE ROSSO K. M. et al. **Autonomia em idosos com doença de alzheimer: contribuições do projeto estratégias de diagnóstico e reabilitação social de idosos dependentes e apoio psicossocial de cuidador domiciliar.** Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento, v. 20, n. 3, 2015.

HAMDAN A. C. **Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve.** Psicol. Argum 2008;26(54):183-192.

KAMADA, M. et al. **Correlação entre exercício físico e qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 16, n. 2, p. 119-122, 2018.

KIM, O. Y.; SONG, J. **The role of irisin in Alzheimer's disease.** Journal of clinical medicine, v. 7, n. 11, p. 407, 2018.

LIVINGSTON G.; SOMMERLAND A.; ORTEGA V. et al. **Dementia prevention, intervention, and care.** Lancet. 2017;390(10113):2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6

LOURENCO, M. V. et al. **Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models.** Nature medicine, v. 25, n. 1, p. 165-175, 2019.

MARINUS, N. et al. **The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis.** Sports Medicine, p. 1-18, 2019.

MARQUES, C. L. S. et al. **Physical therapy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials.** Fisioterapia e Pesquisa, v. 26, n. 3, p. 311-321, 2019.



- SAÁ G.; Y. de et al. **Exercise and Alzheimer's: The body as a whole**. Revista Andaluza de Medicina del Deporte, v. 10, n. 3, p. 120-124, 2017
- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**. Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008.
- SORIA L.J.A.; GONZALEZ H.M.; LÉGER G.C. **Alzheimer's disease**. Handb Clin Neurol. 2019; 167:231-255. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
- UM, Hyun-Sub et al. **Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease**. Neuroscience research, v. 69, n. 2, p. 161-173, 2011.
- VOSS, M. W. et al. **Exercise and hippocampal memory systems**. Trends in cognitive sciences, v. 23, n. 4, p. 318-333, 2019.
- WANG, K. et al. **Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes**. Mediators of Inflammation, v. 2018, 2018.
- XIN, C. et al. **Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway**. International journal of obesity, v. 40, n. 3, p. 443-451, 2016.
- XUE W., Wang W., Gong T., Zhang H., Tao W., Xue L., Sun Y., Wang F., Chen G. (2016) **PKA-CREB-BDNF signaling regulated long lasting antidepressant activities of Yueju but not ketamine**. Sci. Rep. 6, 26331.
- ZVEROVA, M. **Clinical aspects of Alzheimer's disease**. Clin Biochem. 2019;72:3-6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015