

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado "Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer", realizado pela(s) aluna(s) Beatriz Barreto Sobral Nunes e Isabela Costa Mace, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Beatriz Barreto Sobral Nunes

Isabela Costa Mace

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM A
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

São Paulo

2024

Beatriz Barreto Sobral Nunes

Isabela Costa Mace

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina. Orientador Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

São Paulo

2024

N923p

Nunes, Beatriz Barreto Sobral.

Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer / Beatriz Barreto Sobral Nunes, Isabela Costa Mace. – São Paulo, 2024.

31 p. : il., P&B.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Doença de Alzheimer. 2. Tratamento. 3. Exercício físico. I. Mace, Isabela Costa. II. Schultz, Rodrigo Rizek, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.831

Beatriz Barreto Sobral Nunes

Isabela Costa Mace

**PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA
PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E A SUA POSSÍVEL
IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz.

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall’Agnol Modesto

Avaliador

Conceito Final

Beatriz Barreto Sobral Nunes, Isabela Costa Mace, Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz. *Processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico e sua possível implementação no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social. A doença de Alzheimer (DA) consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares, além de um elevado custo monetário para a sociedade. **MÉTODOS:** Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos relacionados à prática de atividade física, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Realizou-se uma busca na plataforma “PubMed” e na revista “Dementia & Neuropsychologia”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Alzheimer’s Disease”, “Dementia”, “Alzheimer prevention”, “Inactivity and Alzheimer”, “Risk factors for Dementia” and “Alzheimer's epidemiology and prevalence”. Sendo selecionados artigos de 2011-2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas à idade. Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição. Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados à DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos: estresse oxidativo, distúrbios do metabolismo e inflamação, inflamação e sistema imunológico, neurogênese e angiogênese, alterações cerebrais, alterações celulares e alterações sistêmicas. **CONCLUSÃO:** A atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, na DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Exercício Físico. Tratamento. Envelhecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In today's context, dementia is considered one of the greatest global challenges for healthcare and social support. Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that impairs cognitive abilities and memory, affecting the quality of life for both patients and their families, while also imposing significant economic burdens on society. **METHODS:** This research aims, through an integrative literature review, to identify mechanisms related to physical activity and analyze how these factors influence a better prognosis for Alzheimer's Disease. A search was conducted on the "PubMed" platform and in the journal "Dementia & Neuropsychologia," using the following keywords: "Alzheimer's Disease," "Dementia," "Alzheimer prevention," "Inactivity and Alzheimer," "Risk factors for Dementia," and "Alzheimer's epidemiology and prevalence." Articles from 2011-2022 in English or Portuguese were selected, focusing on the following types: clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and systematic reviews. **RESULTS AND DISCUSSION:** The long-term positive impact of physical exercise suggests its effectiveness as a preventive strategy against memory loss and age-related neurodegeneration. Thus, exercise stands out as an emerging intervention, as both epidemiological and clinical studies suggest the positive effects of physical training on cognition. The potential effects of Physical Activity on the pathophysiological molecular pathways associated with AD can be divided into the following topics: oxidative stress, metabolic disorders and inflammation, immune system response, neurogenesis and angiogenesis, brain changes, cellular changes, and systemic changes. **CONCLUSION:** In summary, physical activity proves to be a powerful non-pharmacological intervention capable of modulating central biochemical processes involved in AD. However, further studies are required to precisely identify how these mechanisms can be incorporated into treatments for patients with established AD, especially for advanced-stage AD patients who may be unable to engage in physical activities safely.

Keywords: Alzheimer's Disease. Physical Exercise. Treatment. Aging.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| SUMÁRIO | 8 |
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 1.1 Conceitos | 10 |
| 1.2 Fisiopatologia | 11 |
| 1.3 Sintomas..... | 11 |
| 1.4 Prevalência e dados epidemiológicos..... | 12 |
| 1.5 Fatores de risco..... | 13 |
| 1.6 Relação com a atividade física | 13 |
| 2. MÉTODOS | 15 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 16 |
| 3.1 Fisiopatologia | 16 |
| 3.2 Diagnóstico e Tratamento | 16 |
| 3.3 Atividade física e DA – aspectos gerais..... | 17 |
| 3.3.1 Variações no tipo de exercício | 17 |
| 3.3.2 Variações na duração do exercício..... | 17 |
| 3.3.3 Variações na intensidade do exercício | 18 |
| 3.3.4 Variações de acordo com o sexo | 18 |
| 3.3.5 Exercício em diferentes estágios da DA | 18 |
| 3.4 Efeitos da atividade física | 19 |
| 3.4.1 Estresse oxidativo..... | 19 |
| 3.4.2 Distúrbios do metabolismo e inflamação | 21 |
| 3.4.3 Inflamação e sistema imunológico | 22 |
| 3.4.4 Neurogênese e angiogênese | 22 |
| 3.4.5 Alterações cerebrais | 23 |
| 3.4.6 Alterações celulares | 24 |
| 3.4.6.1 Apoptose e morte celular | 24 |
| 3.4.6.2 DNA: dano e reparo | 25 |
| 3.4.6.3 Citoesqueleto e Proteínas de membrana | 25 |
| 3.4.7 Alterações sistêmicas..... | 26 |
| 4. CONCLUSÃO | 26 |
| 5. REFERÊNCIAS | 28 |

PROCESSOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E SUA POSSÍVEL IMPLEMENTAÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

BIOCHEMICAL AND MOLECULAR PROCESSES INVOLVED IN PHYSICAL EXERCISE AND ITS POTENTIAL IMPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

NUNES, Beatriz Barreto Sobral¹
MACE, Isabela Costa²
SCHULTZ, Rodrigo Rizek³

RESUMO

INTRODUÇÃO: No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social. A doença de Alzheimer (DA) consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares, além de um elevado custo monetário para a sociedade. **MÉTODOS:** Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos relacionados à prática de atividade física, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Realizou-se uma busca na plataforma "PubMed" e na revista "Dementia & Neuropsychologia", utilizando-se as seguintes palavras-chaves: "Alzheimer's Disease", "Dementia", "Alzheimer prevention", "Inactivity and Alzheimer", "Risk factors for Dementia" and "Alzheimer's epidemiology and prevalence". Sendo selecionados artigos de 2011-2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas à idade. Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição. Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados à DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos: estresse oxidativo, distúrbios do metabolismo e inflamação, inflamação e sistema imunológico, neurogênese e angiogênese, alterações cerebrais, alterações celulares e alterações sistêmicas. **CONCLUSÃO:** A atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, na DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Exercício Físico. Tratamento. Envelhecimento.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. biabarretosobraln@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabela.mace.im@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – rschultz@prof.unisa.br

ABSTRACT

INTRODUCTION: In today's context, dementia is considered one of the greatest global challenges for healthcare and social support. Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that impairs cognitive abilities and memory, affecting the quality of life for both patients and their families, while also imposing significant economic burdens on society. **METHODS:** This research aims, through an integrative literature review, to identify mechanisms related to physical activity and analyze how these factors influence a better prognosis for Alzheimer's Disease. A search was conducted on the "PubMed" platform and in the journal "Dementia & Neuropsychologia," using the following keywords: "Alzheimer's Disease," "Dementia," "Alzheimer prevention," "Inactivity and Alzheimer," "Risk factors for Dementia," and "Alzheimer's epidemiology and prevalence." Articles from 2011-2022 in English or Portuguese were selected, focusing on the following types: clinical trials, cohort studies, cross-sectional studies, and systematic reviews. **RESULTS AND DISCUSSION:** The long-term positive impact of physical exercise suggests its effectiveness as a preventive strategy against memory loss and age-related neurodegeneration. Thus, exercise stands out as an emerging intervention, as both epidemiological and clinical studies suggest the positive effects of physical training on cognition. The potential effects of Physical Activity on the pathophysiological molecular pathways associated with AD can be divided into the following topics: oxidative stress, metabolic disorders and inflammation, immune system response, neurogenesis and angiogenesis, brain changes, cellular changes, and systemic changes. **CONCLUSION:** In summary, physical activity proves to be a powerful non-pharmacological intervention capable of modulating central biochemical processes involved in AD. However, further studies are required to precisely identify how these mechanisms can be incorporated into treatments for patients with established AD, especially for advanced-stage AD patients who may be unable to engage in physical activities safely.

Keywords: Alzheimer's Disease. Physical Exercise. Treatment. Aging.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos

No contexto atual, a demência é considerada um dos maiores desafios globais para a saúde e assistência social.¹ A principal causa de demência no final da vida adulta é a doença de Alzheimer (DA), a qual está relacionada a uma significativa carga social e a um aumento da morbimortalidade.² A DA consiste em um processo neurodegenerativo progressivo que afeta a capacidade cognitiva e a memória, juntamente com o prejuízo na qualidade de vida do paciente e seus familiares^{3,4}, além de um elevado custo monetário para a sociedade⁴. Segundo a OMS (2019)⁵, a DA juntamente com outras demências estão entre as dez principais causas de morte e uma das principais razões para incapacidade dentre pessoas idosas em todo o mundo.

1.2 Fisiopatologia

Existem variadas hipóteses para explicar a origem da DA, dentre elas, as duas principais características neuropatológicas englobam a acumulação extracelular de placas senis no entorno dos neurônios e da glia e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFT).¹ Está presente no cérebro uma proteína que forma estruturas denominadas “placas” e “emaranhados”.⁶ No âmbito microscópico, as placas senis citadas são resultado do acúmulo de proteína beta-amilóide (A β) insolúvel, principalmente sua isoforma A β 42, formada pela clivagem enzimática da proteína precursora amiloide transmembrana (APP).¹ Já os NFTs são resultado da hiperfosforilação da proteína tau.¹ Ambas são precursoras da perda de ligações entre células nervosas e, eventualmente, da morte das células nervosas e perda de tecido cerebral.⁶

Segundo essa hipótese, as placas A β se depositam e se formam em regiões distintas do cérebro. Essas placas são reconhecidas como um elemento estranho pelo cérebro, o que culmina para o início de uma resposta inflamatória e imunitária por meio da ativação da micróglia e liberação de citocinas, as quais conduzem à morte celular e neurodegeneração.⁶ Vale ressaltar, que a neuroinflamação é responsável por um papel central na patogênese da DA.⁶ Devido a ativação persistente da micróglia, esta se torna incapaz de remover a placa, entretanto, sua capacidade de liberar citocinas pró-inflamatórias é mantida o que resulta em um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias.⁶ O acúmulo de A β ativa receptores do tipo Toll (TLR2, TLR4 e TLR6) e seus correceptores (CD36, CD14 e CD47) expressos pela micróglia.⁶

De um modo geral a DA é caracterizada pela perda de sinapses neuronais e de neurônios piramidais juntamente com uma neurodegeneração cognitiva progressiva.¹ Sendo as regiões associadas a funções cerebrais mais complexas as mais afetadas, como o hipocampo e o neocórtex.¹

1.3 Sintomas

A irreversibilidade do quadro e a perda progressiva funcional, cognitiva e comportamental caracterizam a DA.¹ Apesar dos sintomas variarem entre os indivíduos, a apresentação mais comum consiste em uma piora, de forma insidiosa, da capacidade de recordar novas informações.²

A progressão da doença tem como característica a degeneração neuronal que tem como consequência um declínio gradual de inúmeros processos cognitivos e da atividade cortical.³ Conforme os neurônios de outras partes do cérebro se tornam mal funcionantes e morrem, outros sintomas vão se desenvolvendo, como: perda de memória mais grave que afetam a atividade diária, dificuldade na resolução de problemas e alterações na orientação e relações espaciais visuais.^{2,4} Podem surgir problemas neuropsiquiátricos, dentre eles: alterações de humor e personalidade.²

Com a evolução da doença, podem-se desenvolver deficiências nas capacidades motoras, o que inclui níveis reduzidos de flexibilidade, agilidade, força, equilíbrio e resistência aeróbica.³ Os déficits cognitivos e funcionais estão intensamente relacionados às atividades diárias, por isso o seu comprometimento pode resultar na redução da autonomia associada a um aumento do risco de institucionalização, morte e depressão, além da diminuição do nível de atividade física.^{3,4}

1.4 Prevalência e dados epidemiológicos

A DA afeta em torno de 27 milhões de pessoas, correspondendo a cerca de 60% de todos os casos de demência, assumindo a posição do tipo mais comum desta condição^{1,4}, e estimativas apontam para um número 4 vezes superior em 2050.^{1,6} Segundo a OMS (2018), em pessoas com mais de 65 anos, a DA é responsável por cerca de 80% dos casos de demência nesse grupo etário.^{1,7} É estimado pela Associação de Alzheimer que 81% das pessoas que têm DA tem 75 anos ou mais.² A Organização Mundial da Saúde, considerando a elevada carga da doença para pacientes, familiares, cuidadores e para sociedade como um todo, declarou a demência como uma prioridade de saúde pública global em 2012.⁸

Levando em consideração as tendências de envelhecimento e crescimento da população, é estimado que o número de pessoas com demência aumente.^{7,9} Mesmo com o surgimento de fortes evidências que amparam a importância de fatores de risco modificáveis para a demência, todas as estimativas concordam que o número absoluto de pessoas com demência irá registrar aumento.⁹ Entre 1990 e 2016, estima-se que o nível mundial de pessoas com demência tenha aumentado 117%, sendo esse aumento em sua maioria justificado pelo envelhecimento populacional.⁹ De acordo com análises demográficas, esses padrões mencionados são impulsionados

pela diminuição da fertilidade e aumento da expectativa de vida que conduzem a alterações na estrutura etária.⁹

Mundialmente, cerca de 47 milhões de pessoas sofrem de demência, sendo 1,8 milhão no Brasil, em 2030 e 2050 estima-se que esse valor atinja 75 e 130 milhões, respectivamente.^{8,10} No Brasil, a inatividade física é tida como responsável por um em cada quatro casos de demência.⁸ A prevalência projetada de demência até 2050 no Brasil, reforça a necessidade de estratégias coordenadas visando a melhoria da conscientização sobre abordagens não farmacológicas, objetivando a redução da carga atual e projetada de demência no país.⁸

1.5 Fatores de risco

A atualização de 2020 da Lancet Commission sobre prevenção, intervenção e tratamento da demência destacou evidências relacionadas a 12 fatores de risco modificáveis para a doença: baixa escolaridade, hipertensão, deficiência auditiva, tabagismo, obesidade na meia-idade, depressão, inatividade física, diabetes, isolamento social, consumo excessivo de álcool, traumatismo craniano e poluição atmosférica.^{4,7,9} Além desses citados, existem os fatores não modificáveis, dentre eles tem-se a genética e a etnia.¹ De acordo com Ballard et al. (2011)¹¹, o risco de desenvolver DA atribuído a genética está em torno de 70%.⁴

Dentre os fatores adquiridos o que é mais comumente referido são as doenças cerebrovasculares.⁴ As alterações cerebrovasculares aumentam o risco de demência, e dentre essas alterações estão: os pequenos e grandes infartos corticais isquêmicos, as vasculopatias e as alterações da substância branca cerebral.⁴ Em análises post-mortem de pacientes com DA, é indicada a presença de doença vascular parenquimatosa (angiopatia amiloide pelo peptídeo A β e doença arteriosclerótica de pequenos vasos), e, em mais de 50% dos casos são encontrados surtos hemorrágicos e infartos.⁴ De acordo com Liu et al (2015)¹², achados neuropatológicos indicam que entre 6 e 47% dos indivíduos com demência têm uma ocorrência simultânea de doença cerebrovascular.

1.6 Relação com a atividade física

Um dos requisitos para uma vida saudável e para a prevenção de certas doenças crônicas, como a demência, a aterosclerose e as doenças malignas é a

prática regular de exercício físico moderado.⁷ A atividade física também tem relevância na regulação da massa corporal, pressão arterial e níveis de glicose.⁷ Em idosos, um menor risco de desenvolvimento de doenças crônicas e uma melhor qualidade de vida estão relacionados à capacidade cardiorrespiratória associada às capacidades musculares.⁷ Com o avançar da idade, o fluxo sanguíneo cerebral é afetado de forma negativa, fator o qual está associado a cognição.² O treino aeróbico, em idosos, aumenta o volume da substância cinzenta e branca, melhora o fluxo sanguíneo e melhora a função da memória.¹³

Adultos são considerados fisicamente ativos quando realizam atividades físicas aeróbicas de intensidade moderada por pelo menos 30 minutos, 5 dias por semana, ou atividades aeróbicas de intensidade vigorosa por no mínimo 20 minutos, 3 dias por semana.¹ Entretanto, segundo Ribarič (2022)¹⁴, atividade física a qualquer nível contribui para um envelhecimento saudável e retarda o declínio cognitivo e físico. Em geral, nas fases iniciais da doença, exercício aeróbico, com ou sem estimulação cognitiva associada, induz melhorias na função cerebral.^{1,7}

O exercício modula o turnover do A β , a inflamação, a síntese e a liberação de neurotrofinas e o CBF (fluxo de sangue cerebral).¹ A MEV (mudança no estilo de vida), em fases pré-doenças, pode chegar a ter o potencial de atrasar em até 1/3 as demências dos pacientes em todo o mundo.¹ A adoção de um estilo de vida mais ativo deve ser recomendada para os idosos, fazendo parte das intervenções multimodais.¹ É amplamente documentada a relação inversa entre uma vida fisicamente ativa e o risco de sofrer declínio cognitivo, por isso o exercício aeróbico tem sido utilizado como método de estudo do efeito da atividade física na atenuação do impacto negativo do envelhecimento na função cognitiva.¹

O exercício a longo prazo, por atrasar o início da perda de memória fisiológica, configura um impacto positivo e sugere a eficácia do exercício como estratégia de prevenção da perda de memória e da neurodegeneração relacionadas com a idade.¹ Segundo estudo realizado por Misigoj-Durakovic (2012)¹⁵, os efeitos da atividade física mostraram implicações antioxidantes e anti-inflamatórias, manifestadas como uma redução dos marcadores inflamatórios. Esses efeitos anti-inflamatórios são de suma importância considerando os diversos fatores inflamatórios relacionados à patogênese de muitas doenças crônicas, incluindo a DA.⁷

Alterações cerebrais a nível anatômico, celular e molecular são proporcionadas pela prática de atividade física.¹ Essas alterações induzem uma cascata de processos

moleculares e celulares, os quais promovem fenômenos fisiológicos que incluem: angiogênese, neurogênese, sinaptogênese e estimulação de fatores neurotróficos relacionados com aprendizagem, memória e plasticidade cerebral.¹

Por fim, pode-se considerar o exercício físico como uma potencial intervenção no estilo de vida, podendo auxiliar na redução da incidência da DA.⁷ Tal fato pode ser amparado por “uma meta-análise que incluiu 16 estudos com mais de 160.000 participantes encontrou uma redução de 45% no risco de desenvolver DA devido à prática regular de atividade física”.¹

Diante disso o objetivo deste estudo foi identificar e compreender os processos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercício físico, relacionados ao melhor prognóstico de pacientes com DA, e, avaliar a possibilidade de implementar tal processo como alternativa de tratamento farmacológico ou não farmacológico.

2. MÉTODOS

Essa pesquisa visa, através de uma revisão integrativa da literatura, identificar os mecanismos biológicos, químicos e físicos gerados pela prática de atividade física, buscando relacionar fatores como intensidade e tempo, objetivando analisar a influência desses aspectos no melhor prognóstico da DA. Desse modo, realizou-se uma busca na plataforma “PubMed” e na revista “Dementia & Neuropsychologia”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Alzheimer’s Disease”, “Dementia”, “Alzheimer prevention”, “Inactivity and Alzheimer”, “Risk factors for Dementia” and “Alzheimers epidemiology and prevalence”.

Dentre os critérios de inclusão dos artigos, tem-se período de publicação entre os anos de 2011 e 2022, em inglês ou português, que fosse um dos seguintes tipos: ensaio clínico, estudos de coorte, estudos transversais e revisões sistemáticas. Por outro lado, como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos direcionados a outros tipos de demência, como Doença de Parkinson, Demência Vascular, Demência com Corpos de Lewy e DFT. Também foram desconsiderados estudos com informações conflitantes entre si.

A partir disso, os estudos selecionados foram organizados conforme ano de publicação em ordem crescente, sendo também divididos conforme método de estudo e proximidade entre os resumos dos artigos e a proposta desta pesquisa. Desse modo, foi feita uma análise considerando principalmente os resultados/discussão e

conclusão dos estudos, para obter as informações necessárias para alcançar os objetivos determinados e delinear possibilidades do uso desses mecanismos encontrados como abordagem terapêutica em pacientes com DA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

A DA é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva², caracterizada por deterioração cognitiva insidiosa, que apresenta um alto grau de complexidade patofisiológica e heterogeneidade clínica.¹⁶ A deposição extracelular do peptídeo beta amiloide na forma de placas difusas e o acúmulo intraneuronal de emaranhados neurofibrilares (NFTs), composto de proteínas tau hiperfosforiladas, são os principais marcos patofisiológicos da DA.¹⁶

3.2 Diagnóstico e Tratamento

Atualmente, a DA é diagnosticada através do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) insolúvel em placas extracelulares e pela proteína tau aglomerada em emaranhados neurofibrilares intracelulares pela detecção post mortem.¹⁷ Acerca do tratamento, a terapia farmacológica envolve inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina)¹⁷, antagonistas dos receptores N-metil D-aspartato (memantina)² e vitamina E, que mostraram pelo menos alguma eficácia no declínio cognitivo e funcional.¹⁷ No entanto, essas medicações, apesar de retardar a progressão da DA em fases mais avançadas e proporcionar alívio sintomático, não alcançam uma cura definitiva.² Além disso, não há evidências definitivas acerca da duração apropriada e da progressão da doença em casos de descontinuação do medicamento.¹⁷

Portanto, considerando a eficácia mista dos medicamentos e os possíveis efeitos colaterais associados, tem-se um grande interesse no tratamento não farmacológico da DA.² A partir disso, o exercício tem sido explorado como um meio viável de prevenção e tratamento da doença em fases iniciais e tardias devido à sua relativa segurança com poucos efeitos secundários.²

3.3 Atividade física e DA – aspectos gerais

Em primeira instância, está amplamente documentada na literatura a relação inversa entre uma vida fisicamente ativa e o risco de sofrer declínio cognitivo.¹ Assim, o impacto positivo do exercício físico a longo prazo sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionadas com a idade.¹ Desse modo, o exercício vem se destacando como uma intervenção emergente, visto que estudos epidemiológicos e clínicos sugerem os efeitos positivos do treinamento físico sobre a cognição.¹⁷ No entanto, não há um consenso consistente sobre estratégias padronizadas para a intervenção, sendo necessário um melhor entendimento sobre qual tipo de exercício é mais benéfico para o desempenho cognitivo.¹⁷ Além do tipo de exercício, existe uma grande variação nos efeitos sobre os benefícios cognitivos, incluindo fatores como a duração da intervenção por exercício, o sexo dos participantes, a intensidade e o estágio da doença.¹⁷

3.3.1 Variações no tipo de exercício

- Exercício cognitivo: envolve ações como treinamento cognitivo (CT), estimulação cognitiva (CS) e reabilitação cognitiva (CR).¹⁷
- Treinamento físico: o treinamento físico, como o aeróbico e o de resistência, está associado a um risco reduzido de declínio cognitivo. O treinamento de resistência entra como uma abordagem para o aprimoramento cognitivo, assim como os exercícios aeróbicos que trazem benefícios principalmente através da melhoria da função cerebral.¹⁷
- Treinamento combinado: pesquisas sobre os efeitos da combinação de exercícios cognitivos e exercício físico estão em ascensão, visto que estudos relataram que a combinação pode ser mais eficaz. Vale ressaltar que o declínio cognitivo é multicausal, portanto uma intervenção única pode permanecer insuficiente.¹⁷

3.3.2 Variações na duração do exercício

Treinamentos regulares e prolongados têm se mostrado eficazes na melhoria do desempenho em tarefas cognitivas, como função executiva, memória de longo prazo e atenção. Além disso, exercícios contínuos têm impacto positivo na função cerebral,

promovendo melhor aptidão cardiorrespiratória, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e aumento do volume do hipocampo.¹⁷

3.3.3 Variações na intensidade do exercício

Atividades físicas de alta intensidade tem sido relacionadas à diminuição da mortalidade por todas as causas e apresentam benefícios significativos na prevenção secundária de diversas doenças crônicas, incluindo doença coronariana, diabetes e acidente vascular cerebral.¹⁷

3.3.4 Variações de acordo com o sexo

As mulheres emergiram como um dos indicadores para resultados positivos. Tendo em vista que pesquisas com uma proporção mais alta de participantes do sexo feminino demonstraram efeitos benéficos maiores nas funções executivas. Por outro lado, revelaram diferenças nulas ou meramente significativas na memória episódica, funções visuoespaciais, fluência verbal e velocidade de processamento. Esses resultados podem ser atribuídos às disparidades de gênero no fator neurotrófico derivado do cérebro e à resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal ao exercício aeróbico.¹⁷

3.3.5 Exercício em diferentes estágios da DA

- CCL: O comprometimento cognitivo leve (CCL) representa uma fase de transição no funcionamento cognitivo, situada entre o envelhecimento normal e a demência. Caracteriza-se por déficits cognitivos recém-adquiridos, mais acentuados do que os observados em indivíduos da mesma faixa etária e com o mesmo nível educacional, ou por preocupações subjetivas relacionadas a mudanças na cognição, mantendo-se as habilidades funcionais do dia a dia. Indivíduos com CCL apresentam maior propensão para o desenvolvimento da DA, sendo que cerca de 40% dos diagnosticados com CCL progridem para Alzheimer em quatro anos. No entanto, extensa literatura indica que a intervenção por meio do exercício pode desempenhar um papel na prevenção, reduzindo o risco de Alzheimer em indivíduos com CCL.¹⁷
- Doença de Alzheimer moderada a grave: O objetivo do tratamento da DA passou a ser retardar o avanço do declínio cognitivo e preservar a

independência nas atividades da vida diária. Pesquisas sobre terapias não medicamentosas têm gerado estratégias promissoras e economicamente viáveis para o manejo da demência, melhorando o comportamento, o humor e a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de suas famílias.¹⁷ Uma meta-análise comparando os efeitos do tratamento farmacológico e da intervenção por exercício na DA sugere que a terapia medicamentosa tem um impacto limitado na função cognitiva, enquanto o exercício possui o potencial de modificar positivamente a disfunção cognitiva associada à doença. Além disso, exercícios intensivos e de longa duração demonstraram benefícios na funcionalidade física de pacientes com DA, tanto em ambiente domiciliar quanto institucional, promovendo um desempenho relativamente melhor nas atividades diárias.¹⁷ Conforme a demência progride, a perda de peso, a sarcopenia e o declínio das funções cognitivas frontais se agravam, aumentando o risco de quedas, um fator importante que pode resultar em incapacidade, necessidade de cuidados institucionais permanentes e até mesmo mortalidade. No entanto, a intervenção por exercício multimodal tem se mostrado eficaz na melhoria das funções cognitivas frontais, sendo uma parte crucial da reabilitação para pacientes com DA, mesmo diante de um comprometimento cognitivo grave.¹⁷

- Pessoas em envelhecimento normal: Com o envelhecimento da população e a expectativa de que os idosos se mantenham fisicamente e psicologicamente saudáveis, surge a necessidade de adotar intervenções eficazes para melhorar, ou pelo menos manter a função cognitiva em pessoas com envelhecimento normal.¹⁷

3.4 Efeitos da atividade física

Os possíveis efeitos da prática de atividade física nos caminhos moleculares fisiopatológicos associados a DA, podem ser divididos nos seguintes tópicos:

3.4.1 Estresse oxidativo

A conexão entre o estresse oxidativo e a DA é um campo de pesquisa que revela possíveis estratégias terapêuticas, entre elas, o exercício físico.¹⁸ Estudos indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental no

envelhecimento cerebral e na progressão da DA, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e as deficiências no sistema de defesa antioxidante.¹⁸ Este desequilíbrio leva à disfunção celular, mudanças patológicas significativas e eventual morte celular.¹⁸

O exercício físico oferece uma intervenção promissora por seus efeitos na melhoria da condição mitocondrial e na redução do dano oxidativo, sugerindo uma proteção potencial contra a progressão da DA.¹⁸ Além disso, o acúmulo de peptídeo beta amiloide (A β), um fator chave na patogênese da DA, induz estresse oxidativo que perturba a sinalização celular, desencadeando a fosforilação e ativação de proteínas como JNK e p38 MAPK, e resultando em hiperfosforilação da proteína tau, exacerbando a neurodegeneração.¹⁹ O exercício pode moderar esses efeitos deletérios do A β através da melhoria da biogênese mitocondrial e da regulação das enzimas antioxidantes, reduzindo assim a peroxidação lipídica e a subsequente produção de ROS.¹⁹

Além de seu impacto direto nas mitocôndrias, o exercício aumenta a atividade de enzimas antioxidantes chaves, como superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPX) no cérebro, contribuindo para uma melhor função cognitiva e proteção neuronal.¹⁷ O exercício também induz um estresse hormético leve, caracterizado por um dano oxidativo reduzido, que por sua vez promove adaptações celulares benéficas e a expressão de genes protetores.¹⁸ Essa adaptação ao estresse oxidativo aumenta a resiliência celular e neuronal contra os desafios patológicos associados à DA.²⁰

O papel do exercício na modulação de fatores coativadores como PGC-1 α é particularmente notável. PGC-1 α desempenha um papel vital na regulação da biogênese mitocondrial e na resposta antioxidante. A diminuição de PGC-1 α nos cérebros com DA está associada a uma disfunção mitocondrial acentuada e aumento da produção de ROS. O exercício físico regular pode restaurar a função de PGC-1 α , promovendo uma redução na produção de ROS e uma melhoria na função mitocondrial, oferecendo uma proteção significativa contra o estresse oxidativo.^{20, 21}

Portanto, a implementação do exercício físico como uma estratégia terapêutica no tratamento da DA apresenta múltiplos benefícios. Ao modular o estresse oxidativo, o exercício pode não apenas retardar a progressão da doença, mas também melhorar a função neural e a qualidade de vida dos pacientes. Estes achados são fundamentais para desenvolver programas de exercício específicos que maximizem os benefícios

terapêuticos para pacientes com DA, ajustando-os de acordo com a capacidade física e as necessidades individuais de cada paciente.^{16,22} Esta abordagem holística poderia ser crucial para o manejo eficaz da DA, complementando as terapias farmacológicas existentes e oferecendo uma via adicional para o alívio dos sintomas e atraso da progressão da doença.²

3.4.2 Distúrbios do metabolismo e inflamação

A relação entre distúrbios metabólicos como diabetes tipo 2 (DM2) e obesidade com a DA é mediada substancialmente por vias inflamatórias e alterações no metabolismo cerebral.¹⁹ Indivíduos com DM2 mostram elevados níveis de subprodutos da peroxidação lipídica e um aumento na inflamação sistêmica, que também estão correlacionados com um aumento no risco e na progressão da DA.¹⁹ A obesidade, por sua vez, é acompanhada por uma inflamação crônica de baixo grau, caracterizada por adipócitos hipertrofiados que promovem um ambiente pró-inflamatório, agravando o quadro com a secreção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1 β .¹⁹

Estas condições promovem um aumento dos níveis de inflamação no cérebro, um fator conhecido por sua relação com o avanço da DA.¹⁶ As células gliais, incluindo microglia e astrócitos, são ativadas em resposta a lesões e ao A β , liberando mais citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para o aumento da patologia da DA.¹⁶ Interessantemente, o exercício regular tem demonstrado oferecer efeitos protetores contra esses processos patológicos. Estudos indicam que o exercício modula a inflamação reduzindo marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α , e elevando mediadores anti-inflamatórios como adiponectina e IL-10, sugerindo uma promoção de um estado anti-inflamatório que beneficia a condição muscular e a saúde cerebral.^{20,22}

Além disso, o exercício físico também é eficaz na melhoria das vias metabólicas, como evidenciado pelo aumento dos níveis de IGF-1 e pela redução de marcadores de inflamação e de resistência à insulina em indivíduos com DM2 e obesidade.^{20,23} Isto é importante pois a resistência à insulina e o metabolismo alterado são aspectos centrais na patogênese da DA.¹ A atividade física regular não só melhora a tolerância à glicose e o perfil lipídico, como também está associada ao aumento dos níveis de BDNF, um neurotrofina que desempenha um papel crucial na plasticidade neuronal e na função cognitiva.¹

Assim, o exercício pode atuar como uma ferramenta multifacetada no tratamento e na prevenção da DA, mitigando os efeitos deletérios dos distúrbios metabólicos e da inflamação. Esta abordagem não só melhora o metabolismo lipídico e a sensibilidade à insulina, mas também promove um estado anti-inflamatório que pode ser crucial para proteger contra a neuroinflamação e a degeneração cognitiva associadas à DA.^{1,22} A inclusão do exercício como um componente regular no manejo da DA poderia, portanto, ser uma estratégia valiosa para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar a progressão da doença.

3.4.3 Inflamação e sistema imunológico

Há uma ampla base de evidências sobre os impactos da atividade física no sistema imunológico, os quais variam de acordo com a natureza e a quantidade do esforço.¹⁶ Por exemplo, períodos prolongados de atividade física intensa podem suprimir o sistema imunológico, contudo o exercício regular de intensidade moderada demonstra efeitos benéficos.¹⁶ De maneira similar, episódios de exercício agudo podem desencadear estresse oxidativo e atuar como um estímulo pró-inflamatório.¹⁶

3.4.4 Neurogênese e angiogênese

Os estudos sobre os impactos do exercício físico na neurogênese e angiogênese evidenciam que a atividade física desencadeia uma série de benefícios neuroprotetores e restauradores que são vitais para o tratamento e manejo da DA.¹ O exercício promove a secreção de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é fundamental para a neuroplasticidade, a plasticidade sináptica, e a sobrevivência de neurônios, contribuindo significativamente para a melhoria da função cognitiva e redução dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA.^{1, 17, 18}

Além disso, o exercício influencia positivamente a angiogênese cerebral, principalmente através do aumento da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e outros mediadores como MT1-MMP, que juntos promovem a formação de novos vasos sanguíneos e melhoram a perfusão cerebral. Este aumento no suprimento de sangue e nutrientes para o cérebro é crucial para manter a função cerebral e combater os processos neurodegenerativos típicos da DA.^{16, 22}

Adicionalmente, o treinamento físico induz mudanças benéficas na densidade mitocondrial e capacidade de fosforilação oxidativa, melhorando a eficiência energética das células cerebrais.²¹ Estas adaptações são essenciais não apenas para a saúde celular em geral, mas também para sustentar a aptidão cardiorrespiratória, reduzindo assim os riscos associados à morbidade e mortalidade em populações mais velhas.²¹

Também é notável que o exercício modula a resposta inflamatória no cérebro, com uma redução na ativação de células microgliais e astrócitos, células que, quando excessivamente ativadas em resposta ao acúmulo de A β , podem exacerbar a inflamação e a neurodegeneração. A atividade física regular ajuda a manter essas células em um estado mais regulado, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias e aumentando a liberação de substâncias anti-inflamatórias, contribuindo para um ambiente cerebral mais saudável e resiliente à progressão da DA.^{22, 23}

Em suma, o exercício físico se apresenta como uma estratégia promissora para mitigar o avanço da DA através do estímulo à neurogênese e angiogênese, além de regular positivamente a neuroplasticidade e a homeostase inflamatória e energética cerebral. Estas interações destacam o potencial do exercício como parte integrante dos programas de tratamento para pacientes com DA, visando não apenas a melhoria da qualidade de vida, mas também a desaceleração da progressão da doença.^{1, 16}

3.4.5 Alterações cerebrais

O envelhecimento tem sido associado a perdas progressivas na função cognitiva e no CBF (fluxo sanguíneo cerebral).¹ Foi demonstrado que a taxa de diminuição com a idade do CBF é de 0,35% a 0,45% ao ano em sujeitos de meia-idade e idosos.¹ A partir disso tem-se um declínio acelerado na função cognitiva e um aumento do risco de desenvolver demência na população em geral.¹ Em comparação com pessoas saudáveis, indivíduos com DA apresentam uma diminuição de até 40% no CBF.¹ Contudo, vale ressaltar que o CBF é sensível a pequenas mudanças no estilo de vida, tornando necessário manter uma prática regular de exercícios para preservar a saúde cerebral.¹

Além da influência no CBF, os efeitos do exercício físico foram encontrados em múltiplos níveis de complexidade cerebral, influenciando no fortalecimento da função

sináptica e da função de neurotransmissão, no aumento do volume cerebral, em mudanças epigenéticas e na redução parcial da patologia amiloide.¹⁸

Sabe-se que os circuitos hipocampais são de suma importância para a memória episódica e são afetados precocemente pela DA, além disso grandes volumes hipocampais estão associados a um melhor funcionamento cognitivo.² A prevenção da atrofia do volume hipocampal parece ser prevenida por exercício leve a moderado durante um período de um ano, estudos também demonstraram que o treino físico melhora o desempenho cognitivo e está associado a um aumento do volume do hipocampo.²

Por outro lado, resultados de alguns estudos sugeriram que o exercício pode aumentar o nível de acetilcolina e a densidade de receptores de dopamina e muscarínicos, além de regular a liberação de neurotransmissores no hipocampo e promover a proliferação neuronal.¹⁷ Dentre os neurotransmissores monoaminérgicos que possuem sua liberação aumentada e são modulados pelo exercício, os principais são: dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina ou hidroxitriptamina (5-HT).²² Ademais, os níveis extracelulares de ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (GLU) também são influenciados pelo treinamento físico.²²

Por fim, análises apontaram aumento da conectividade e atividade cortical associadas ao exercício aeróbico em comparação com grupos controle.¹⁶

3.4.6 Alterações celulares

3.4.6.1 Apoptose e morte celular

Na DA, apesar de outros processos estarem envolvidos na perda de neurônios, a apoptose neuronal é considerada um evento chave. As placas beta-amiloides desencadeiam a via de apoptose intrínseca através da interação com receptores celulares de superfície neuronal.¹⁶ A partir disso, é estimulada a produção de ROS e a expressão de caspases e genes pró-apoptóticos, como p53, e BCL2, que controlam a permeabilidade da membrana mitocondrial.¹⁶ Além disso, as placas beta-amiloides também podem estimular a via apoptótica extrínseca, através de sua ação pró-inflamatória, que estimula astrócitos e microglia e desencadeia a liberação de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α .¹⁶

O exercício físico modula a concentração de citocinas, hormônios, fatores de crescimento e o estado oxidativo.¹⁶ Ademais, a prática de exercício físico influencia,

de forma benéfica, os marcadores celulares associados à DA, reduzindo o acúmulo de placas beta-amiloides. Vale ressaltar, que o exercício também pode elevar os níveis de fatores neurotróficos (como o BDNF e VEGF), promovendo neurogênese, neuroproteção e a sobrevivência da célula.¹⁶ Por fim, o exercício aeróbico, proporciona o aumento dos níveis de proteínas estabilizadoras dos telômeros, protegendo contra a senescência celular.¹⁶

3.4.6.2 DNA: dano e reparo

Várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, apresentam reparo defeituoso de DNA, que pode ser associado a níveis elevados de quebras de fita dupla de DNA e níveis reduzidos de proteínas de reparo de DNA.¹⁶ Somado a isso, os peptídeos beta-amiloides podem inibir a proteína quase dependente de DNA que limita o reparo de DNA pela via de junção de extremidades não homólogas.¹⁶

A perda de sinapses, inflamação crônica e a neurodegeneração aparecem como consequência da senescência precoce, causada pelo acúmulo de lesões no DNA.¹⁶ Apesar da associação existente entre a prática de exercícios e o BDNF, que envolve a melhor regulação do reparo de danos ao DNA, a atividade física exaustiva sem períodos adequados de recuperação pode aumentar a inflamação e o estresse oxidativo, resultando em danos no DNA.¹⁶ Desse modo, deve-se ressaltar a importância dos períodos de recuperação e a intensidade da prática de exercício, visto que a eficiência do sistema antioxidante e o dano causado são proporcionais a esses fatores.¹⁶

3.4.6.3 Citoesqueleto e Proteínas de membrana

Anormalidades na estrutura do citoesqueleto podem estar relacionadas a doenças neurodegenerativas. Na DA, devido a mecanismos da doença, o dinamismo dos microtúbulos é afetado.¹⁶ Entretanto, a dinâmica dos microtúbulos é essencial para a regulação da morfologia dendrítica e da plasticidade sináptica, a partir disso distúrbios nesse aspecto podem causar perda sináptica.¹⁶ A prática de atividade física aumenta os níveis de várias proteínas relacionadas à função do citoesqueleto e ao desenvolvimento neuronal, como a β -tubulina. Ademais, a sinalização do receptor de quinase de tropomiosina B do BDNF ativa a liberação de uma proteína neuronal

específica que controla o citoesqueleto de actina nos espinhos dendríticos e sua regressão.¹⁶

3.4.7 Alterações sistêmicas

Os efeitos do exercício físico induzem uma melhoria fisiológica sistêmica¹⁸, incluindo melhora da saúde vascular²⁴, melhor aptidão cardiorrespiratória¹⁷, otimização das respostas neuroendócrinas e fisiológicas a estressores psicossociais e físicos, amortecimento contra o estresse e doenças relacionadas ao estresse/doenças crônicas.²² Além disso, atua em múltiplos níveis de complexidade cerebral, atingindo efeitos sistêmicos de rejuvenescimento cardiovascular e neuroimunoendócrino.¹⁸

Vale ressaltar que aptidão cardiorrespiratória é a capacidade dos sistemas cardiovascular e respiratório de fornecer oxigênio ao sistema musculoesquelético durante atividade física sustentada.²⁰ Dentro disso, um dos marcadores mais estudados de aptidão física é a captação máxima de oxigênio (VO₂ máx.), cujos níveis aumentados diminuíram a taxa geral de mortalidade.²⁰

Além disso, o efeito protetor da prática de atividade física, apontado por uma meta-análise desenvolvida por Hamer & Chida (2009) que indicou que a prática de atividade física é capaz de reduzir o risco de DA em 45%, está relacionado a diversos mecanismos, como a redução da pressão arterial, da obesidade e da atividade pró-inflamatória, além da melhora no perfil lipídico e na função endotelial.⁴

4. CONCLUSÃO

Através desta revisão integrativa, foi possível compreender os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos na prática de exercícios físicos e sua potencial aplicação no tratamento de pacientes com DA. Os processos estudados demonstram que a atividade física atua de maneira ampla, influenciando diversas vias fisiopatológicas relacionadas à neurodegeneração, oferecendo uma abordagem terapêutica promissora.

A atividade física, em qualquer nível, contribui para um envelhecimento saudável e retarda o declínio cognitivo e físico.¹⁴ Os efeitos benéficos do exercício físico estendem-se a alterações cerebrais em níveis anatômicos, celulares e moleculares, induzindo uma cascata de processos que promovem angiogênese,

neurogênese, sinaptogênese e a estimulação de fatores neurotróficos relacionados à aprendizagem, memória e plasticidade cerebral.¹

O exercício físico tem um impacto profundo na modulação do estresse oxidativo, um dos principais fatores que contribuem para a progressão da DA. A atividade física regular estimula a produção de enzimas antioxidantes, como a SOD e a GPX, o que ajuda a neutralizar espécies ROS e mitigar os danos oxidativos que afetam as células neuronais.¹⁸ Esses efeitos antioxidantes são cruciais para reduzir a fosforilação da proteína tau, um marcador patológico da DA, e evitar o acúmulo de placas beta-amiloides, os principais causadores da morte neuronal.

A DA é caracterizada pela ativação exacerbada das células da glia, principalmente a micróglia, que, em resposta ao acúmulo de beta-amiloide, libera citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a morte neuronal. A prática de exercícios promove um equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, o que atenua a inflamação crônica no sistema nervoso central. Além disso, os exercícios aumentam a liberação de adiponectina e interleucina-10 (IL-10), mediadores anti-inflamatórios que contribuem para a manutenção de um ambiente cerebral saudável.^{20, 22}

Pacientes com Alzheimer frequentemente apresentam resistência à insulina no cérebro, o que prejudica a captação de glicose pelas células neuronais e agrava a neurodegeneração. A prática regular de exercícios físicos melhora o metabolismo energético cerebral e a sensibilidade à insulina, fatores diretamente relacionados à progressão da DA. Em particular, nas fases iniciais da doença, o exercício aeróbio, com ou sem estimulação cognitiva associada, induz melhorias significativas na função cerebral.^{1, 14} Além disso, o exercício modula o turnover do peptídeo beta-amiloide (A β), a inflamação, a síntese e a liberação de neurotrofinas e o fluxo sanguíneo cerebral, mecanismos que são fundamentais na fisiopatologia da DA.¹ O exercício físico de longo prazo, ao atrasar o início da perda de memória fisiológica, sugere sua eficácia como estratégia preventiva contra a perda de memória e a neurodegeneração relacionada à idade.¹

Como mencionado, o acúmulo de danos no DNA está diretamente relacionado à morte celular e, portanto, ao envelhecimento precoce dos neurônios, principalmente em pacientes com DA. A atividade física pode induzir a expressão de genes relacionados a reparação do DNA e a manutenção da integridade celular e proporciona um aumento dos níveis de proteínas estabilizadoras dos telômeros, prevenindo a senescência e a apoptose neuronal.¹⁶

Levando em consideração o aumento de morte neuronal envolvida no processo de degeneração cerebral encontrada em pacientes com DA, outro fator de extrema importância encontrado na prática de exercícios físico é a indução da cascata de processos relacionados a memória e plasticidade cerebral.¹ O aumento dos BDNF e VEGF são responsáveis por induzir formação de novos neurônios e vasos sanguíneos, que são efetivamente essenciais para a plasticidade cerebral e consequentemente para a função cognitiva.¹⁶

Os efeitos do exercício físico estendem-se a melhorias sistêmicas, incluindo a saúde vascular²⁴, melhor aptidão cardiorrespiratória¹⁷ e otimização das respostas neuroendócrinas e fisiológicas a estressores psicossociais e físicos.²² O exercício físico atua em múltiplos níveis de complexidade cerebral, influenciando o fortalecimento da função sináptica e de neurotransmissão e redução parcial da patologia amiloide.¹⁸

Em suma, a atividade física revela-se uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular processos bioquímicos centrais envolvidos na DA. Portanto, é essencial a prática de exercícios físicos em indivíduos em geral, mas principalmente, nos indivíduos que têm fatores de risco aumentado para o desenvolvimento da DA, dado que a atividade física é a melhor estratégia de prevenção da perda de memória e da neurodegeneração relacionada com a idade. Podendo auxiliar na redução da incidência da DA

No entanto, ainda são necessários mais estudos para identificar com precisão como esses mecanismos podem ser incorporados a tratamentos para pacientes com DA já instalada, e principalmente, nos pacientes com DA avançada, que se encontram incapazes de realizar atividades físicas de forma segura. Dado isso, é fundamental intensificar pesquisas que avaliem a possibilidade de replicar os efeitos moleculares do exercício físico em um tratamento farmacológico, como o desenvolvimento de medicamentos capazes de aumentar a produção de fatores neurotróficos como o BDNF e o VEGF, potencialmente auxiliando na prevenção e no retardo da progressão da DA.

REFERÊNCIAS

1. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science* [Internet]. 2020 Sep

- 1;9(5):394–404. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254620300119>
2. Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise. *Current Sports Medicine Reports* [Internet]. 2017;16(1):19–22. Disponível em: [https://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2017/01000/Alzheimer s Disease and Exercise A Literatur e.9.aspx](https://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2017/01000/Alzheimer_s_Disease_and_Exercise_A_Literatur_e.9.aspx)
 3. Pedroso RV, Corazza DI, Andreatto CA de A, da Silva TMV, Costa JLR, Santos-Galduróz RF. Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia* [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 27];12(1):28–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901246/>
 4. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* [Internet]. 2019;26(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>
 5. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>
 6. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology* [Internet]. 2020 May 28;18(11). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>
 7. Radić B, Blažeković A, Duraković D, Jurišić-Kvesić A, Bilić E, Borovečki F. Could Mental and Physical Exercise Alleviate Alzheimer's Disease? *Psychiatria Danubina* [Internet]. 2021;33(Suppl 4):1267–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503939/>
 8. Feter N, Leite JS. Physical inactivity and dementia in Brazil: a call to action. *Dementia & Neuropsychologia*. 2022 Aug 15;
 9. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: an Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022 Jan 6;7(2).
 10. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. 2015. Disponível em: <https://unilim.hal.science/hal-03495438/document>
 11. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2011 Mar;377(9770):1019–31.

12. Liu W, Wong A, Law ACK, Mok VCT. Cerebrovascular Disease, Amyloid Plaques, and Dementia. *Stroke*. 2015 May;46(5):1402–7.
13. Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkwo OC, et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 May 20;12.
14. Ribarič S. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer’s Disease Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Mar 17;23(6):3245.
15. Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Duraković Z. Physical Activity in Prevention, Treatment, and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* [Internet]. 2012 Nov 16 [cited 2024 Nov 8];63(Supplement 3):13–21. Disponible em: <https://hrcak.srce.hr/en/clanak/135796>
16. López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical Exercise and Alzheimer’s Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Mar 12;22(6):2897.
17. Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer’s Disease. *Neural Plasticity* [Internet]. 2018;2018:1–10. Disponible em: <http://downloads.hindawi.com/journals/np/2018/9234105.pdf>
18. Yoelvis García-Mesa, Colié S, Rubén Corpas, Cristòfol R, Comellas F, Nebreda AR, et al. Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *The Journals of Gerontology*. 2016 Jan 1;71(1):40–9.
19. Kang S, Lee Y, Lee JE. Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(3):479.
20. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug 5;23(15):8713.
21. Neufer P Darrell, Bamman Marcos M, Muoio Deborah M, Bouchard C, Cooper Dan M, Goodpaster Bret H, et al. Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms of Physical Activity-Induced Health Benefits. *Cell Metabolism*. 2015 Jul;22(1):4–11.
22. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug 16;21(16):5895.
23. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcov B. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in

individuals with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*. 2019 Feb 28;16.

24. Maliszewska-Cyna E, Lynch M, Oore J, Nagy P, Aubert I. The Benefits of Exercise and Metabolic Interventions for the Prevention and Early Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2016 Nov 30;14(1):47–60.