



## ***EFEITOS NEUROPROTETORES DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA***

Henrique Bicalho Borges De Andrade<sup>1</sup>, João Vitor Valentim Alves<sup>1</sup>, Juliana Lilis da Silva<sup>2</sup>  
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p842-864>

Artigo recebido em 31 de Outubro e publicado em 11 de Dezembro de 2025

### *REVISÃO DE LITERATURA*

#### **RESUMO**

A doença de Alzheimer (DA) afeta mais de 55 milhões de pessoas e pode triplicar até 2050. Esta revisão integrativa, baseada na estratégia PICO, analisou 20 estudos de alto nível de evidência publicados entre 2021 e 2025, com o objetivo de avaliar se o exercício físico regular consegue retardar a progressão da DA em fases pré-clínicas e iniciais. Resultados foram consistentes: em idosos com  $\beta$ -amiloide elevado, maior atividade física objetivamente medida (acelerômetros/pedômetros) reduz significativamente o declínio cognitivo e funcional. O principal mecanismo não é a diminuição da carga amiloide, mas a redução do acúmulo de tau hiperfosforilada no córtex temporal inferior – etapa central da neurodegeneração e principal mediador da proteção observada. A relação dose-resposta é curvilínea, com benefício máximo entre 5.001 e 7.500 passos diários (meta realista mesmo para sedentários), ocorrendo platô acima disso. Paralelamente, o exercício combate a sarcopenia, quebrando o ciclo vicioso entre perda muscular, inflamação crônica, resistência insulínica e aceleração da DA. Programas regulares ( $\geq 3$  sessões/semana, intensidade moderada-vigorosa) aumentam BDNF, cathepsina B e humanina, reduzem neuroinflamação e melhoram função mitocondrial. Conclusão: o exercício físico é atualmente a intervenção não farmacológica mais eficaz, segura e acessível para modificar a trajetória da DA inicial, especialmente ao frear a tauopatía e a sarcopenia. Sua prescrição precoce e supervisionada em indivíduos sedentários com biomarcadores positivos deixou de ser opcional e tornou-se imperativo clínico e ético.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; exercício físico; sarcopenia; tratamento.

# Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Alzheimer's Disease: A Literature Review

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) affects more than 55 million people and could triple by 2050. This integrative review, based on the PICO strategy, analyzed 20 high-level evidence studies published between 2021 and 2025, aiming to assess whether regular physical exercise can slow the progression of AD in pre-clinical and early stages. Results were consistent: in older adults with elevated  $\beta$ -amyloid, greater objectively measured physical activity (accelerometers/pedometers) significantly reduces cognitive and functional decline. The main mechanism is not the decrease in amyloid load, but the reduction in the accumulation of hyperphosphorylated tau in the inferior temporal cortex – a central stage of neurodegeneration and the main mediator of the observed protection. The dose-response relationship is curvilinear, with maximum benefit between 5,001 and 7,500 daily steps (a realistic target even for sedentary individuals), with a plateau occurring above that. In parallel, exercise combats sarcopenia, breaking the vicious cycle between muscle loss, chronic inflammation, insulin resistance, and accelerated AD. Regular programs ( $\geq 3$  sessions/week, moderate-to-vigorous intensity) increase BDNF, cathepsin B, and humanin, reduce neuroinflammation, and improve mitochondrial function. Conclusion: physical exercise is currently the most effective, safe, and accessible non-pharmacological intervention to modify the trajectory of early AD, especially by slowing tauopathy and sarcopenia. Its early and supervised prescription in sedentary individuals with positive biomarkers is no longer optional but has become a clinical and ethical imperative.

**Keywords:** Alzheimer's disease; physical exercise; sarcopenia; treatment.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS DE MINAS-UNIPAM

Autor correspondente: Henrique Bicalho Borges de Andrade [henrique@unipam.edu.br](mailto:henrique@unipam.edu.br)

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





## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência que afeta a memória, o pensamento e o comportamento. É marcada por um declínio progressivo das funções cognitivas e interfere nas atividades diárias. A doença possui como características a deteriorização das atividades mentais, a redução da velocidade de raciocínio e da linguagem. Nesse sentido, por ter um viés neurodegenerativo, a DA pode resultar em mudanças emocionais e sociais, devido ao aumento gradual da incapacidade. Levando isso em conta, Yu et al. (2021) abordam em seu estudo que a DA possui como causa associada a acumulação de placas de proteína beta-amiloide e proteína tau no cérebro, que contribuem para a morte neuronal.

Além dos aspectos neurológicos diretos, um ponto comum nos pacientes diagnosticados com a doença de Alzheimer é a sarcopenia. Tendo essa informação em vista, Antoniassi et al. (2022) abordam em seu estudo como definição de sarcopenia a perda progressiva e generalizada de massa e força muscular esquelética. Dentro do campo estatístico, Amini et al. (2024) indicam que indivíduos com sarcopenia têm 2,97 vezes mais chances de desenvolver a DA em comparação com aqueles sem sarcopenia. A prevalência da sarcopenia na população idosa é variável de acordo com múltiplos fatores. Dentre eles, se destacam: o processo de envelhecimento, o nível de atividade física praticado, fatores de herança genética, o estado nutricional de baixa ingestão de proteínas, as mudanças hormonais geriátricas e a presença de inflamações crônicas e de estresse oxidativo.

Diante disso, a maioria dos estudos realizados sobre o tema destacam que a prática regular de exercícios físicos atua como um fator de neuroproteção em pacientes saudáveis e com Alzheimer em estágios iniciais, promovendo benefícios estruturais e funcionais ao sistema nervoso. Dentre esses benefícios, o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da respiração celular, favorecendo o metabolismo neuronal e a oxigenação dos tecidos, contribuindo para a manutenção da saúde cerebral.

Ademais, programas regulares de exercícios aeróbicos estão associados à melhora da cognição e da qualidade de vida. A atividade física regular e o ganho de massa muscular exercem papel importante na redução da neuroinflamação, um dos



processos associados à progressão da doença de Alzheimer.

Nesse sentido, o exercício físico reduz a inflamação sistêmica e melhora o fluxo sanguíneo cerebral, favorecendo a sobrevivência neuronal e a manutenção da função cognitiva. Esses efeitos combinados reforçam seu potencial como estratégia neuroprotetora em fases iniciais da doença de Alzheimer. (Iso-Markku *et al.*, 2022)

Diante do caráter progressivo do Alzheimer, estratégias de mudança de estilo de vida podem ajudar a retardar sua evolução e melhorar a qualidade de vida em fases iniciais. Assim, este estudo tem como objetivo analisar o potencial do exercício físico regular como estratégia não medicamentosa para reduzir a progressão da doença em pacientes nos estágios iniciais.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “1: Os efeitos neurodegenerativos da doença de Alzheimer em estado inicial podem ser retardados pela prática de atividade física quando comparado com tratamento medicamentoso padrão?” Nela, observa-se o P: Portadores de doença de Alzheimer em estado inicial; I: Prática de exercícios físicos; C: Tratamento medicamentoso; O: Retardar os efeitos neurodegenerativos.

Os descritores utilizados foram: Alzheimer, Doenças neurodegenerativas, Exercícios físicos, Tratamento medicamentoso, Sarcopenia. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not” nos idiomas português e inglês.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Google Scholar; National Library of Medicine (PubMed).



Para complementar a pesquisa, foram utilizadas plataformas baseadas em inteligência artificial: Consensus e Scispace, com o objetivo de localizar, sintetizar e analisar artigos científicos relevantes. O uso dessas plataformas visou ampliar a abrangência desta revisão.

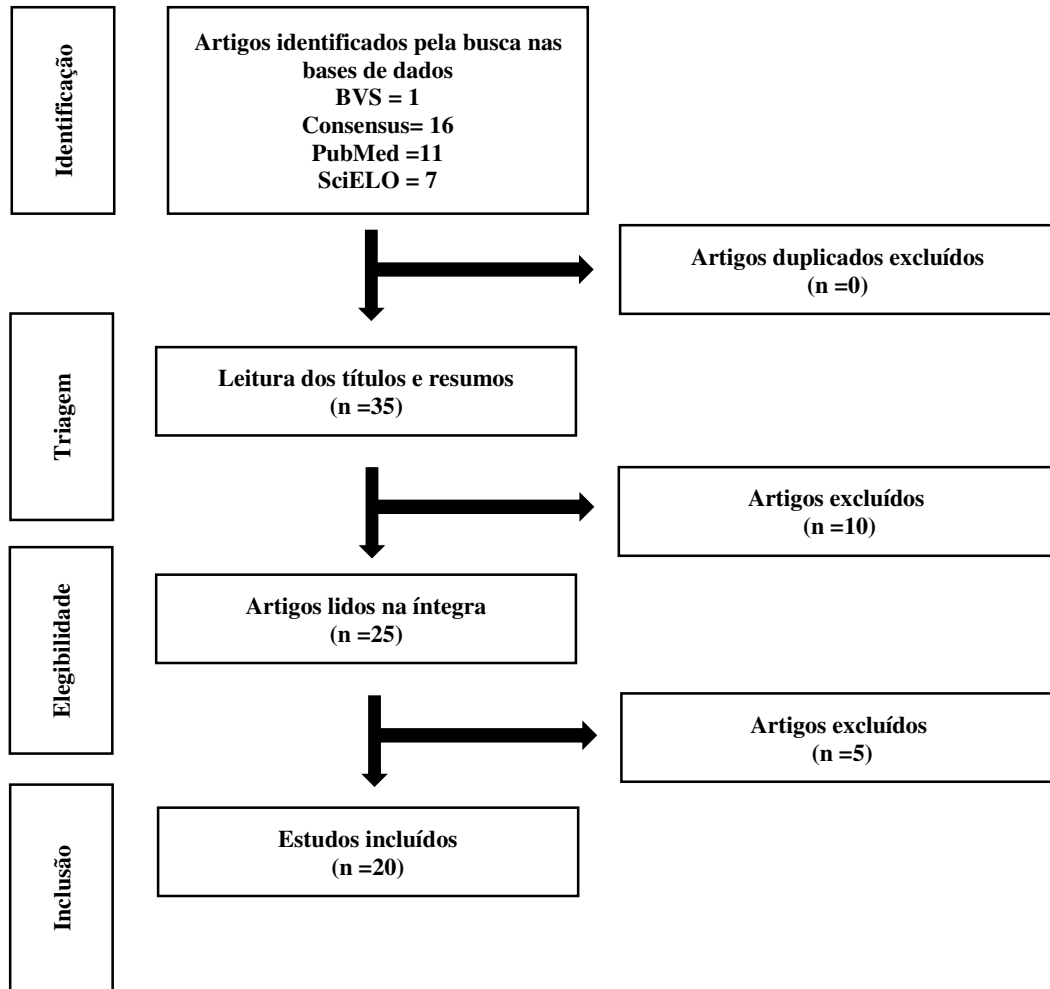
A busca foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2025. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, disponíveis eletronicamente em seu formato integral, com relevância temática, qualidade metodológica e atualidade das publicações (publicados entre os anos de 2021 a 2025). Foram excluídos os artigos em que o título e resumo não estivessem relacionados ao tema de pesquisa e pesquisas que não tiverem metodologia bem clara.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 35 artigos, dos quais foram realizados a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 15 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da revisão.

Posteriormente a seleção dos artigos, realizou um fichamento das obras selecionadas afim de selecionar a coleta e análise dos dados. Os dados coletados foram disponibilizados em um quadro, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia. O fluxograma leva em consideração os critérios elencados pela estratégia PRISMA (Page et al., 2021).

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para a revisão de literatura



Fonte: Dados da Pesquisa, 2025

Após redação da revisão integrativa da literatura, foi realizado a elaboração e validação de uma cartilha, seguindo as etapas apresentadas a seguir.

Foi elaborado uma cartilha sobre exercício físico e alzheimer, abordando os aspectos conceituais sobre a relação dos exercícios físicos com o retardamento dos efeitos neurológicos causados pela DA. Para melhor visualização, foi utilizado imagens ilustrativas que representasse os conteúdos abordados.

A cartilha teve como objetivo informar a população sobre os benefícios do exercício físico em doenças neurodegenerativas e impacto positivo na intervenção a qual influencia essa prática.



A cartilha foi submetida a análise por dois “juízes” que possuíam autoridade técnica, conhecimentos e envolvimento com assuntos relacionados sobre Clínica Médica e Medicina da Família e Comunidade. Os “juízes” possuem formação acadêmica nas áreas de medicina, mestrado profissional em rede nacional em Saúde da Família e residência médica em Clínica Médica. Atuam como docentes de graduação no curso de Medicina.

As pessoas convidadas a compor a banca de “juízes” receberam um email enviado por correio eletrônico (online) que continha o convite, juntamente com a cartilha e o Roteiro de Medida e Avaliação (APÊNDICE A).

O roteiro para avaliação foi construído a partir da adaptação de um estudo de Silva *et al.* (2024) sobre “Processos de validação de instrumentos para área da saúde”, estabelecendo como critérios de avaliação os itens: Conteúdo, Relevância Técnica e Utilidade; Clareza e Compreensão; Usabilidade e Design; Impressão Geral e Recomendação. O juiz precisa considerar se o item avaliado: Discordo Totalmente; Discordo Parcialmente; Neutro (Nem concordo, nem discordo); Concordo Parcialmente; Concordo Totalmente, o conteúdo da cartilha.

A cartilha foi elaborada e submetida a análise por dois “juízes”, entretanto ambos avaliaram todos os conceitos com nota máxima e não sugeriram alterações.

### 2.1.3 PUBLICAÇÃO DA CARTILHA

Após a avaliação pelos juízes, a cartilha foi publicada com o DOI: 10.5281/zenodo.17819249.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, no quadro 1, apresenta-se informações sintéticas referentes aos artigos utilizados na presente revisão bibliográfica, contendo dados, como os autores do estudo e o ano de publicação, o título e os achados principais.

Quadro 1 – mecanismos fisiológicos da doença de alzheimer e alternativas de tratamentos focadas no exercício físico, encontrados nas publicações durante os anos de 2021 a 2025

---

<b>Estudo</b>	<b>Título</b>	<b>Achados principais</b>
---------------	---------------	---------------------------

---

---

1. Tobbin et al., 2021	Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura	A DA afeta cerca de 5% das pessoas acima de 65 anos, com cerca de 33% de origem genética. Possui biomarcadores como $\beta$ -amilóide e tau. O tratamento são medicamentos inibidores da colinesterase e antagonistas do glutamato) e terapias não farmacológicas.
2. Yu et al., 2021	Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial.	O ensaio clínico randomizado com 96 idosos com Alzheimer leve a moderado comparou seis meses de ciclismo aeróbico supervisionado ao alongamento. Após um ano de acompanhamento, o exercício aeróbico reduziu o declínio cognitivo esperado pela progressão natural da doença, mas sem diferenças significativas em relação ao alongamento. Assim, o exercício parece atenuar a deterioração cognitiva, embora sem demonstrar clara superioridade sobre a intervenção controle.
3. Gaitán et al., 2021	Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease.	Ensaio clínico com 23 adultos de meia-idade e alto risco para Alzheimer avaliou 26 semanas de treino aeróbico supervisionado versus atividade habitual. O exercício aumentou os níveis de CTSCB — associado à melhora da memória verbal — e gerou mudanças metabólicas neuroprotetoras, incluindo maior concentração de ácidos graxos poli-insaturados.
4. Da Silva; Lessa; De Araujo, 2021	Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas Perspectivas de tratamento: uma revisão sistemática da literatura	A nilvadipina mostrou agir no hipocampo ao reduzir a pressão sanguínea e regular o fluxo cerebral, possivelmente estabilizando sua função em pacientes selecionados. A sinvastatina apresentou efeito protetor quando usada na meia-idade contra o futuro desenvolvimento de Alzheimer. Já a combinação do adesivo transdérmico de rivastigmina com terapia cognitiva foi mais eficaz do que a medicação isolada

---

---

5. Braga, V., Amâncio, N., Almeida, K., 2021	Exercícios físicos em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão dos Benefícios cognitivos e motores	O exercício físico regular, particularmente o treinamento multicomponente, constitui uma intervenção não farmacológica robusta e eficaz para retardar a progressão do declínio cognitivo e motor, otimizando a capacidade funcional e a qualidade de vida de idosos acometidos pela Doença de Alzheimer.
6. Hampel et al., 2021	The Amyloid- $\beta$ Pathway in Alzheimer's Disease. Molecular Psychiatry	O artigo reforça que a via do amiloide- $\beta$ (A $\beta$ ) é fundamental no Alzheimer. Alterações no processamento da APP elevam formas tóxicas de A $\beta$ , especialmente oligômeros e protofibrilas, que precedem as placas e causam disfunção sináptica. Mutações em APP, PSEN1, PSEN2 e o alelo APOE $\epsilon$ 4 aumentam a produção, agregação ou reduzem a depuração do A $\beta$ . O acúmulo é agravado por falhas nos mecanismos de clearance, incluindo menor degradação e prejuízo da barreira hematoencefálica.
7. Iso-markku et al., 2022	Physical Activity as a Protective Factor for Dementia and Alzheimer's disease: Systematic review, meta-analysis and Quality Assessment of Cohort and Case-control Studies	O estudo considera a atividade física um fator de proteção modificável contra a demência, mas não identificou interações significativas entre atividade física e o genótipo ApoE $\epsilon$ 4. Destaca ainda que variáveis como nível educacional, tipo de atividade física e tamanho da amostra podem influenciar essa associação, embora não tenham sido adequadamente investigadas nos estudos disponíveis.
8. Jia et al., 2022	Aerobic Physical Exercise as a Non-medical Intervention for Brain Dysfunction: State of the Art and Beyond.	O artigo mostra que o exercício melhora cognição, humor e resistência à dor ao aumentar a plasticidade sináptica, estimular neurotrofinas como o BDNF, reduzir a inflamação e proteger o hipocampo. Também destaca o papel do eixo osso-cérebro, em que proteínas liberadas pelo osso durante o exercício modulam funções neurais. Assim, o exercício aeróbico é considerado uma estratégia segura e acessível para

---

---

		promover saúde cerebral e reduzir o declínio neurodegenerativo.
9. Antoniassi et al., 2022	Prevalência de sarcopenia em pacientes com doença de Alzheimer.	O estudo aborda a sarcopenia como consequência da ocorrência de Alzheimer. O artigo analisou o aumento no grau de dependência do idoso após um ano do diagnóstico. Concluiu-se que a sarcopenia pode tanto ser um resultado da DA, como um efeito colateral das medicações anticolinérgicas, como também uma possível causa.
10. Cammann et al., 2023	Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera	A influência genética na Doença de Alzheimer envolve o alelo APOE $\epsilon$ 4 e genes como TREM2 e CLU, que aumentam a suscetibilidade à doença. Estudos genômicos identificam múltiplas variantes associadas a processos de inflamação, metabolismo lipídico e homeostase do cálcio.
11. Lok et al., 2023	Effect of physical activity program applied to patients with Alzheimer disease on cognitive functions and depression level: a randomized controlled study	O programa de 12 semanas, composto por exercícios musicais rítmicos (30 min, 3x/semana, incluindo aquecimento, 22 movimentos de força, equilíbrio, alongamento e respiração com música, e caminhada aeróbica monitoradas por pedômetro (40 min, 2x/semana), realizado com supervisão profissional em pacientes com Alzheimer leve, resultou em melhora significativa das funções cognitivas em relação ao grupo controle.
12. Delgado-peraza et al., 2023	Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease.	Em pacientes com Alzheimer leve a moderada, 16 semanas de exercício aeróbico moderado a intenso aumentaram significativamente os níveis de proBDNF (quase o dobro; $p=0,007$ ), BDNF e humanina em vesículas extracelulares neuronais (NDEVs) no plasma, com efeitos mais intensos em portadores do alelo APOE $\epsilon$ 4. Em contraste, exercinas como a irisina não se

---

---

		alteraram nos NDEVs, sugerindo que as vias neuroprotetoras ativadas nos neurônios diferem das respostas periféricas.
13. Shen et al., 2023	Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis.	O estudo considera que as intervenções de exercício, especialmente quando combinadas com nutrição, são fundamentais no manejo da sarcopenia em idosos, porém, a variabilidade nos critérios de diagnóstico e nas condições dos participantes deve ser considerada ao interpretar os resultados
14. Araújo et al., 2023	Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022	O estudo destaca que entre 2013 e 2022, foram registradas 14.024 internações por Doença de Alzheimer no Brasil, com predominância na região Sudeste, que concentrou 55% dos casos. As internações ocorreram principalmente em idosos de 80 anos ou mais, seguidos pelo grupo de 70 a 79 anos. Mulheres brancas representam a maior parte dos pacientes internados. No período de 2013 a 2020, ocorreram 152.891 óbitos, também com maior concentração no Sudeste.
15. Amini et al., 2024	Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and other forms of dementia.	A sarcopenia atua como um importante fator de risco para o desenvolvimento da DA, uma pessoa com sarcopenia possui 2,97 chances a mais de desenvolver DA, do que uma pessoa sem sarcopenia
16. Jones et al., 2025	Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis.	O artigo destaca como fatores ambientais afetam o desenvolvimento de DA. Principais fatores: poluição do ar (PM2.5), exposição a ruído crônico, trabalho em turnos, exposição a pesticidas, exposição a metais pesados, temperaturas extremas, microplásticos e poluição luminosa.

---

---

17. Li et al, 2025	Physical exercise decreases complement-mediated synaptic loss and protects against cognitive impairment by inhibiting microglial Tmem9-ATP6V0D1 in Alzheimer's disease.	Segundo, o estudo o EF confere neuroproteção contra a perda sináptica e déficits cognitivo-emocionais. Essa proteção ocorre pela diminuição da expressão de Tmem9 nas micróglia. O Tmem9 microglial, ao interagir com o ATP6V0D1, promove a hiperacidificação e a fagocitose sináptica, evidenciada pela marcação C1q. Portanto, o Tmem9 microglial é um alvo terapêutico promissor para inibir a perda sináptica na Doença de Alzheimer.
18. AN; MIN; PARK, 2025	Mixed Reality–Based Physical Therapy in Older Adults With Sarcopenia: Preliminary Randomized Controlled Trial (Preprint).	O estudo mostrou que o grupo que utilizou a plataforma de Mixed Reality (Mr.PT) teve um aumento significativamente maior na espessura do músculo quadríceps em comparação ao grupo de atividade física convencional. Ambos os grupos melhoraram a confiança no equilíbrio e a independência nas atividades de vida diária, sem diferenças entre eles. No entanto, a qualidade de vida apresentou melhora significativamente superior no grupo Mr.PT.
19. Sampaio et al, 2025	Perspectivas futuras do tratamento farmacológico para doença de Alzheimer: uma revisão integrativa.	Pacientes com Alzheimer apresentam déficit de acetilcolina e de seus receptores, o que justifica o uso de inibidores da colinesterase como Rivastigmina, Donepezil e Galantamina. Os autores também apontam novas terapias promissoras que atuam em diferentes alvos fisiopatológicos — como vias anti-amilóide, anti-tau, anti-neuroinflamatórias e abordagens genéticas ligadas ao APOE — importantes especialmente para pacientes que não respondem bem aos tratamentos tradicionais.
20. Yau et al, 2025	Physical activity as a modifiable risk factor in preclinical Alzheimer's disease	Exercício físico atua preferencialmente sobre a proteína tau, e não sobre o amiloide, para proteger contra o declínio cognitivo na doença de Alzheimer pré-clínica

---

**Fonte:** Dados da Pesquisa, 2025.

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, afetando cerca de 45 milhões de pessoas em todo o mundo e sendo a quinta principal causa de morte



globalmente. Somente nos Estados Unidos, estima-se que 5,8 milhões de pessoas vivam com demência por DA atualmente, e esse número deverá aumentar para 13,8 milhões até 2050. Da mesma forma, na Europa Ocidental, a demência afeta cerca de 2,5% das pessoas com idade entre 65 e 69 anos, chegando a cerca de 40% daquelas com idade entre 90 e 94 anos, e até 2050, provavelmente haverá até 18,9 milhões de pacientes com demência na Europa e 36,5 milhões nos países do Leste Asiático (Hampel *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, a causa da doença é a formação de placas senis de proteína  $\beta$ -amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau que estabiliza os túbulos neuronais formando emaranhados neurofibrilares dentro das células. A evolução da DA envolve a morte de neurônios, especialmente nas regiões corticais do cérebro, levando à atrofia cortical difusa. O acúmulo de  $\beta$ -amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares prejudicam a comunicação entre os neurônios, contribuindo para a deterioração cognitiva (Tobbin *et al.*, 2021).

Diante dessa complexidade fisiopatológica, o avanço no manejo da DA tem se consolidado por estratégias diagnósticas e terapêuticas mais direcionadas. Silva *et al.* (2021) destacaram que biomarcadores plasmáticos e líquóricos (beta-amiloide 40, beta-amiloide 42, tau fosforilada e tau total) permitem rastrear indivíduos em risco ainda em fase pré-clínica. No tratamento, rivastigmina transdérmica combinada à terapia cognitiva supera a farmacoterapia isolada, e fármacos reaproveitados como nilvadipina e sinvastatina demonstraram efeitos protetores quando usados precocemente.

Complementando essa perspectiva, Sampaio *et al.* (2025) apontaram terapias direcionadas a mecanismos moleculares específicos: anti-amilóide (inibidores de secretase e anticorpos monoclonais como aducanumab), anti-tau (modificadores de fosfatase e estabilizadores de microtúbulos), anti-neuroinflamatórias (cromolyn e canabidiol) e terapias relacionadas ao gene APOE. Porém, desafios como penetração da barreira hematoencefálica exigem estudos de fase III. Assim, enquanto Silva *et al.* enfatizam práticas implementáveis no período de rastreio e prevenção, Sampaio *et al.* indicam o futuro da terapêutica molecular, evidenciando que o combate à DA demanda tanto refinamento das práticas atuais quanto desenvolvimento de novas abordagens.

Tendo isso em vista, os estudos analisados destacam a influência de fatores de predisposição do indivíduo à DA. Nesse sentido, segundo Jones *et al.* (2025), são fatores



de predisposição ambiental ao DA a exposição aumentada à agentes químicos e físicos como: materiais particulados finos, campos magnéticos de baixa frequência, metais pesados, ruídos constantes e a óxidos de nitrogênio.

Em outra análise, estudos sugerem que a genética desempenha um papel significativo no desenvolvimento da DA no aspecto do aumento da predisposição à doença. Nesse aspecto, as principais condições genéticas associadas à DA incluem mutações nos genes que codificam as proteínas: APOE ε4, APP (Proteína Precursora Amiloide), PSEN1 (Presenilina 1) e PSEN2 (Presenilina 2), TREM2, CLU (Clusterina) que influencia o metabolismo lipídico e os processos inflamatórios, CR1 (Complement Component Receptor 1) que se relaciona à resposta imune cerebral, PICALM envolvido na função sináptica, e o ABCA7 participa do transporte lipídico (Cammann *et al.*, 2023).

Trazendo a discussão para a realidade brasileira, entre 2013 e 2022, a Doença de Alzheimer apresentou alta incidência no Brasil, com um total de 14.024 internações no período analisado. A região Sudeste foi a mais afetada, concentrando a maior parte das internações e dos 152.891 óbitos registrados entre 2013 e 2020, o que representa mais da metade das mortes do país por essa causa. A faixa etária mais acometida foi a de 80 anos ou mais, seguida pelo grupo de 70 a 79 anos, evidenciando o caráter predominantemente senil da doença. Mulheres, sobretudo mulheres brancas, representam a maior proporção de internações, reforçando achados epidemiológicos já observados em outros estudos. (Araújo *et al.*, 2023)

Nesse sentido, a perda de massa muscular, comum em idosos, reduz a capacidade funcional e pode contribuir para maior risco de Alzheimer. Estudos epidemiológicos também mostram que pessoas fisicamente ativas — sobretudo na meia-idade — tendem a apresentar menor risco de demência do que indivíduos sedentários, embora existam limitações metodológicas. No conjunto, as evidências reforçam o exercício como elemento importante na prevenção do declínio cognitivo, tornando o estilo de vida ativo uma estratégia relevante para reduzir a incidência de Alzheimer.

A sarcopenia gera múltiplas consequências para idosos, incluindo fraqueza muscular que limita atividades diárias e aumenta a dependência, além de elevar o risco de quedas, fraturas e hospitalizações. O declínio funcional compromete a mobilidade e reduz a qualidade de vida, enquanto alterações metabólicas podem favorecer doenças



crônicas como a DA. Também há impacto psicológico, como depressão e ansiedade decorrentes da perda de autonomia. Diante disso, intervenções precoces — especialmente exercício físico e nutrição adequada — são essenciais para preservar a funcionalidade e melhorar a qualidade de vida dessa população. (An; Min; Park, 2025)

Em uma análise abrangente da literatura que investiga a inter-relação entre o declínio muscular e a função cerebral, a meta-análise de Amini *et al.* (2024) forneceu uma confiável síntese de evidências. O estudo se baseou na avaliação de 77 artigos que exploraram a sarcopenia como fator de risco para um espectro de distúrbios neurocognitivos, incluindo Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), Doença de Alzheimer (DA) e outras formas de demência. Especificamente no que tange à DA, os autores consolidaram dados de três estudos com 1.631 indivíduos para realizar um cálculo de efeito agrupado, confirmando que a sarcopenia se associa de forma significativa e substancial ao diagnóstico de DA. O resultado central deste achado epidemiológico foi uma Razão de Chances (Odds Ratio - OR) ajustada de 2,97. Em termos práticos, este resultado demonstra que a chance de um indivíduo com sarcopenia ser diagnosticado com DA é quase três vezes maior (297%) em comparação com aqueles que não apresentam a condição.

Além disso, a literatura também tem sugerido uma relação bidirecional entre a sarcopenia e a DA. Estudos recentes propõem que a sarcopenia pode atuar como fator de risco para a progressão da DA, ao passo que a própria neurodegeneração agrava a perda de massa e função muscular, criando um ciclo fisiopatológico de deterioração funcional. (Antoniassi *et al.*, 2022).

Sob a perspectiva da sarcopenia como fator predisponente, a redução da massa magra e da força muscular estão associadas a processos inflamatórios crônicos e à resistência à insulina — alterações metabólicas reconhecidas como contribuintes para a degeneração neuronal. Os achados clínicos reforçam essa direção causal ao demonstrar que pacientes com DA apresentam perda progressiva de peso, redução de circunferência da panturrilha e queda no IMC após apenas um ano de evolução da doença, compatíveis com quadros de catabolismo muscular e piora metabólica (Antoniassi *et al.*, 2022).

No sentido inverso, a DA também atua como fator agravante da sarcopenia. Nessa visão, nota-se que pacientes com Alzheimer apresentaram aumento significativo



na dependência para atividades básicas de vida diária e redução na mobilidade, comprometimentos diretamente relacionados à aceleração da perda muscular. Além disso, distúrbios alimentares decorrentes da própria doença — como apatia, esquecimento das refeições e anorexia induzida por fármacos anticolinesterásicos — contribuem para ingestão insuficiente e piora da massa muscular, reforçando a progressão da sarcopenia nesses indivíduos. Isso é demonstrado no estudo de Antoniassi et al (2022) pela prevalência de sarcopenia de 34% apenas no primeiro ano após o diagnóstico, com redução concomitante do MEEM, IMC e circunferência da panturrilha.

Tendo essa perspectiva em vista, estratégias que combinem manejo nutricional, estímulo à mobilidade e controle clínico multidisciplinar podem potencialmente reduzir a progressão funcional e cognitiva, oferecendo benefícios tanto musculares quanto neurocognitivos. Antoniassi et al (2022) enfatizam que profissionais de saúde devem estar atentos ao risco de sarcopenia em pacientes com Alzheimer e que intervenções precoces podem prevenir perda adicional de autonomia e reduzir complicações, como quedas e hospitalizações.

Diante da ausência de terapias farmacológicas capazes de interromper ou reverter o curso da doença, cresce o interesse por intervenções não farmacológicas, entre elas o exercício físico, que tem sido apontado como potencial modulador de mecanismos fisiopatológicos relevantes na DA. Evidências sugerem que atividades físicas podem favorecer a neuroplasticidade, melhorar o metabolismo cerebral e reduzir a velocidade de deterioração cognitiva. Nesse contexto, estudos clínicos têm buscado avaliar se programas estruturados de exercício são capazes de produzir benefícios mensuráveis na cognição de indivíduos com DA.

Nesse panorama, o estudo de Yu et al. (2021) investigou os efeitos cognitivos de um programa de exercício aeróbico em idosos com diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA) leve a moderada, por meio de um ensaio clínico randomizado controlado. Nesse estudo, Yu et al. (2021) submeteram 96 participantes, os quais foram distribuídos em dois grupos: um submetido a seis meses de ciclismo supervisionado de intensidade moderada e outro a um protocolo de alongamentos de baixa intensidade, ambos com três sessões semanais.



O principal achado do trabalho foi que ambos os grupos apresentaram um declínio cognitivo significativamente menor do que o esperado pela evolução natural da doença, conforme medido pelo ADAS-Cog. Após seis meses, a piora média de 1 ponto no grupo de ciclismo foi inferior ao declínio natural previsto de aproximadamente 3,2 pontos para esse período, sugerindo um efeito protetor do exercício sobre a cognição global. (Yu et al., 2021).

Ademais, o exercício físico também é interpretado como uma intervenção multimodal. Tendo isso em foco, o estudo de Gaitán et al. (2021) investigou os efeitos de um programa de exercícios físicos aeróbicos e de fortalecimento sobre funções cognitivas e físicas em idosos com DA, examinando particularmente a associação entre aptidão cardiorrespiratória, sintomas neuropsiquiátricos e desempenho cognitivo ao longo do tempo. De acordo com Gaitán et al. (2021), os resultados mostraram que maiores os níveis de condicionamento aeróbico foram associados à melhor performance cognitiva global. Além disso, o estudo identificou que a redução de sintomas neuropsiquiátricos mediava parte dos benefícios cognitivos, sugerindo que o exercício atua também por vias comportamentais e emocionais que influenciam o funcionamento cognitivo.

Além disso, após 26 semanas de treinamento aeróbico supervisionado, o grupo de atividade física intensificada (EPA) apresentou aumento nos níveis plasmáticos de Cathepsina B (CTSB), enquanto os níveis de BDNF diminuíram e a proteína klotho permaneceu inalterada. O aumento de CTSB correlacionou-se positivamente com a melhora no desempenho cognitivo, especialmente na memória verbal (CVLT Total). Já o BDNF e o klotho não mostraram associações significativas com os desfechos cognitivos. (Gaitán et al., 2021)

Delgado-peraza et.al (2023), no ensaio clínico randomizado, acompanharam 95 pacientes com Alzheimer leve a moderada e mostraram que 16 semanas de treino aeróbico moderado a intenso (3 sessões/semana, 80% da FC máxima) induziram elevações robustas em biomarcadores neuroprotetores dentro de Vesículas Extracelulares Derivadas de Neurônios (NDEVs) isoladas do plasma via imunocaptura por L1CAM. O proBDNF praticamente dobrou (de ~140 para ~275 pg/mL;  $p=0,007$ ), o BDNF maduro subiu ~30% e a humanina aumentou ~100% no grupo exercício, com diferenças estatisticamente significantes frente ao controle sedentário e efeito ainda



mais pronunciado nos portadores de APOE  $\epsilon 4$  (até 2,5 vezes maior responsividade). Curiosamente, mioquinas clássicas como irisina, apelina e osteocrina permaneceram inalteradas nos NDEVs (CV intra-ensaio  $<10\%$ ; LOD  $<3,6\%$ ), apesar de correlações positivas mantidas com BDNF e humanina tanto na linha de base quanto pós-intervenção ( $r=0,4-0,6$ ). Essa dissociação sugere que o exercício desencadeia, nos neurônios, uma cascata neurotrófica/mitocondrial independente da liberação muscular periférica, a humanina, estabilizando a permeabilidade da membrana mitocondrial interna e reduzindo apoptose induzida por  $A\beta$ ; já a irisina, exerce ação endócrina trans-barreira, promovendo neurogênese hipocampal e biogênese mitocondrial. Assim, os ganhos cognitivos e funcionais observados no estudo parecem emergir de uma sinergia assimétrica, proteção mitocondrial direta pela humanina, sinalização trófica indireta pela irisina, abrindo caminho para protocolos híbridos (aeróbico e resistido).

Ademais, Lok *et al.* (2023) demonstraram em ECR que programa de atividade física estruturada e supervisionada por profissionais de saúde por 12 semanas melhorou significativamente cognição e o humor (Mini Teste Mental: +2,14 pontos;  $P=0,02$ ) em pacientes com Alzheimer leve. A intervenção multimodal incluiu: (1) treinamento funcional rítmico (3 $\times$ /semana, 30 min: aquecimento 10 min, fase principal 20 min com 22 movimentos de força/equilíbrio/coordenação/alongamento e desaquecimento 10 min); (2) caminhada aeróbica (2 $\times$ /semana, 40 min, monitorada por pedômetro). Os autores recomendam a incorporação desse protocolo supervisionado como cuidado não farmacológico de rotina em centros de convivência, com potencial protetor sobre cognição e humor.

Além disso, a prática de exercícios físicos está relacionada ao melhor desempenho cognitivo e à preservação das funções cognitivas em idades mais avançadas. Exposições a níveis mais altos de atividade física estão ligadas a uma redução na incidência de demência. A atividade física pode influenciar a saúde cerebral por meio de vários mecanismos, incluindo a melhoria da circulação sanguínea, a redução da inflamação e o aumento da neuroplasticidade. Isso pode levar a melhorias na função cognitiva e a um atraso no início de doenças neurodegenerativas (Iso-Markku *et al.*, 2022).

Braga, Almeida e Amâncio (2021) evidenciaram, por meio de revisão de literatura, que a prática regular de exercícios físicos promove benefícios significativos



em idosos com doença de Alzheimer, especialmente nas esferas cognitiva e motora. Os autores destacam que a atividade física atua como uma importante estratégia terapêutica complementar no manejo da doença, contribuindo para a melhora das funções cognitivas e para a manutenção das capacidades motoras desses pacientes. Apesar dos resultados promissores identificados, os pesquisadores ressaltam a necessidade de mais estudos na área para fortalecer as evidências sobre os efeitos do exercício físico nesta população.

Recentemente, Yau *et al.* (2025) elucidaram os mecanismos específicos pelos quais o exercício físico protege contra a progressão da doença de Alzheimer. Em uma coorte de 296 adultos cognitivamente normais acompanhados por até 14 anos com atividade física medida objetivamente por pedômetro, os autores demonstraram que maior atividade física foi associada a acúmulo mais lento de proteína tau no córtex temporal inferior em indivíduos com amiloide elevado, sem efeito sobre a deposição de amiloide- $\beta$ . Estes achados sugerem que a atividade física interrompe a cascata patológica da doença de Alzheimer após a deposição de amiloide mas antes da propagação extensiva de tau, representando uma janela terapêutica para intervenções preventivas baseadas em modificação do estilo de vida.

Em um estudo experimental pré clínico que visa relacionar a DA com sistema complemento, Li *et al.* (2025) demonstraram em camundongos com genes APP e PSEN1 modificados que 3 meses de corrida voluntária reduziram significativamente a perda sináptica mediada pelo sistema complemento via downregulation da proteína microglial Tmem9 e da subunidade ATP6V0D1 da V-ATPase. Essa modulação inibe a hiperacidificação lisossomal, diminui a ativação de C1q e C3, reduz o engolfamento microglial excessivo de sinapses marcadas por C1q e preserva a densidade de espinhos dendríticos e vesículas sinápticas no hipocampo e córtex. Funcionalmente, os animais exercitados apresentaram melhora no aprendizado espacial, memória de reconhecimento e redução de comportamentos ansiosos, efeitos mimetizados pelo knockdown de Tmem9 em microglia e abolidos pela sua superexpressão.

Outro estudo destaca que a prática regular de exercícios aeróbicos é capaz de reduzir a inflamação cerebral, pois diminui a ativação de microglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo um ambiente neural mais estável e menos danoso ao tecido cerebral. Além disso, esse tipo de exercício aumenta



significativamente a liberação de fatores neurotróficos, como o BDNF, essenciais para a plasticidade sináptica, a formação de novas conexões neuronais e a manutenção de circuitos cognitivos saudáveis. Outra característica importante é a capacidade do exercício de reduzir a apoptose neuronal, protegendo o sistema nervoso contra processos degenerativos. Assim, o conjunto dessas adaptações — menor inflamação, maior neuroplasticidade, proteção neuronal e preservação estrutural — torna o exercício aeróbico uma intervenção não farmacológica eficaz para melhorar diversas formas de disfunção cerebral. (Jia *et al.*, 2022).

Seguindo essa linha de raciocínio, An; Min; Park, (2025) utilizaram em seu estudo duas modalidades de intervenção para o tratamento da sarcopenia em idosas: um programa de exercícios em Mixed Reality (Mr.PT) e um programa de atividade física convencional (CPA). O Mr.PT consistiu em exercícios realizados por meio de um headset de realidade mista, que incluíam tarefas interativas como desviar de objetos, alcançar e tocar alvos digitais, realizar movimentos rápidos de membros superiores e executar ações que exigiam equilíbrio, coordenação e ajustes posturais, com nível de dificuldade adaptado automaticamente ao desempenho das participantes. Já o programa convencional envolveu exercícios tradicionais orientados por fisioterapeuta, como treinamento de força com faixas elásticas, movimentos de flexão e extensão de quadril e joelho, treino de equilíbrio em apoio unipodal e tandem, e exercícios de marcha e mobilidade.

Em relação ao impacto na sarcopenia, o parâmetro principal analisado foi a espessura do músculo quadríceps, um indicador direto de massa e função muscular. Os resultados mostraram que o grupo submetido ao Mr.PT apresentou um aumento significativamente maior da espessura muscular em comparação ao grupo convencional, sugerindo que o exercício em realidade mista promoveu maior hipertrofia e estímulo neuromuscular. Ambos os grupos também apresentaram melhorias na independência funcional e na confiança no equilíbrio, porém apenas o Mr.PT demonstrou ganhos superiores na qualidade de vida. Esses achados indicam que, embora as duas intervenções sejam benéficas, o uso da Mixed Reality se mostrou mais eficaz na melhora da massa muscular e no impacto global sobre os efeitos da sarcopenia. (An; Min; Park, 2025)



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão integrativa confirma que a prática regular de exercícios físicos constitui uma estratégia não farmacológica poderosa, segura e acessível para retardar a progressão da doença de Alzheimer, especialmente em fases iniciais e no comprometimento cognitivo leve. Os estudos analisados demonstram que o exercício promove neuroproteção por múltiplos mecanismos, resultando em menor declínio cognitivo, melhor função física e maior qualidade de vida.

Entretanto, é fundamental enfatizar que o exercício físico, por si só, não cura nem interrompe completamente a doença de Alzheimer. Seu papel é preventivo e complementar: retarda a evolução, preserva a autonomia por mais tempo e potencializa os efeitos dos tratamentos farmacológicos, mas não substitui a necessidade de acompanhamento médico e, quando disponíveis, terapias modificadoras da doença.

## **REFERÊNCIAS**

1. AMINI, N. et al. Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and other forms of dementia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 15, n. 4, p. 1240–1253, 7 maio 2024.
2. AN, Y.; MIN, S.; PARK, C. Mixed Reality–Based Physical Therapy in Older Adults With Sarcopenia: Preliminary Randomized Controlled Trial (Preprint). *JMIR Serious Games*, 22 abr. 2025.
3. ANTONIASSI, P. C. et al. Prevalência de sarcopenia em pacientes com doença de Alzheimer. *Revista de Medicina*, v. 101, n. 4, 15 jul. 2022.
4. ARAÚJO, S. R. M. et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 2, p. e29412240345, 14 fev. 2023.
5. BRAGA, V. E. G.; ALMEIDA, K. C. DE; AMÂNCIO, N. DE F. G. Exercícios físicos em idosos com doença de alzheimer: uma revisão dos benefícios cognitivos e motores / Physical exercises in elderly with alzheimer's disease: a review of the cognitive and motor benefits. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 4845–4857, 2021.
6. CAMMANN, D. et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 31 mar. 2023.
7. DA SILVA, Y. J.; LESSA, R. T.; DE ARAUJO, G. N. Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas perspectivas de tratamento: uma revisão sistemática da literatura / Advances in early diagnosis of Alzheimer's disease and new treatment perspectives: a systematic review of the literature. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 10121–10135, 10 maio 2021.
8. DELGADO-PERAZA, F. et al. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 15, n. 1, 20 set. 2023.
9. GAITÁN, J. M. 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*, v. 12, 20 maio 2021.



10. HAMPEL, H. et al. The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 10, 30 ago. 2021.
11. ISO-MARKKU, P. et al. Physical Activity as a Protective Factor for Dementia and Alzheimer's disease: Systematic review, meta-analysis and Quality Assessment of Cohort and Case-control Studies. *British Journal of Sports Medicine*, v. 56, n. 12, p. bjsports-2021-104981, 17 mar. 2022.
12. JIA, Y. et al. Aerobic Physical Exercise as a Non-medical Intervention for Brain Dysfunction: State of the Art and Beyond. *Frontiers in Neurology*, v. 13, 13 maio 2022.
13. JONES, A. et al. Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis. *Environmental Research*, v. 270, p. 121007, abr. 2025.
14. LI, S. et al. Physical Exercise Decreases Complement-Mediated Synaptic Loss and Protects Against Cognitive Impairment by Inhibiting Microglial Tmem9-ATP6V0D1 in Alzheimer's Disease. *Aging Cell*, 27 jan. 2025.
15. LÖK, N. et al. Effect of physical activity program applied to patients with Alzheimer's disease on cognitive functions and depression level: a randomised controlled study. *Psychogeriatrics*, v. 23, n. 5, 24 jul. 2023.
16. SAMPAIO, C. A. et al. Perspectivas futuras do tratamento farmacológico para doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 8, n. 18, p. e082025, 5 maio 2025.
17. SHEN, Y. et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 14, n. 3, 14 abr. 2023.
18. Silva B. A et al. Processos de validação de instrumentos para área da saúde. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n.2, 2024.
19. TOBBIN, I. A. et al. Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura/ Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 14232–14244, 29 jun. 2021.
20. YAU, W.-Y. W. et al. Physical activity as a modifiable risk factor in preclinical Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 3 nov. 2025.
21. YU, F. et al. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 80, n. 1, p. 233–244, 9 mar. 2021