

Alterações Cerebrais e os Efeitos do Exercício Físico no Melhoramento Cognitivo dos Portadores da Doença de Alzheimer

Cerebral Alterations and Effects of Physical Exercising on the Cognitive enhancement of Alzheimer Disease's Carriers

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, que se tornou foco de atenção e estudo, tendo em vista o aumento de sua prevalência na população mundial. A patologia caracteriza-se pelo achado anátomo-patológico do acúmulo de placas senis e dos emaranhados neurofibrilares no tecido cerebral. A presente revisão faz uma descrição da DA, abordando as principais alterações cerebrais e os efeitos do exercício físico no melhoramento cognitivo dos portadores da patologia em estudo. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão bibliográfica da literatura especializada, sendo consultados artigos científicos localizados nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs* e no portal de Periódicos CAPES, publicados até 2011 e adicionalmente em consulta de livros acadêmicos, para complementação da pesquisa, além de referências cruzadas dos artigos selecionados. A DA é a principal manifestação das demências nos idosos. Histologicamente, ocorrem o aparecimento das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares, atualmente considerado o marcador neurofisiopatológico mais conhecido da DA. Estudos demonstram que o exercício físico parece aumentar a circulação sanguínea cerebral, estimulando a liberação de substâncias que ajudam no funcionamento do sistema nervoso central, com uma melhora das funções cognitivas em pacientes com DA, uma importante abordagem não farmacológica.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Exercícios físicos, Cognição, Idoso.

Anderson Martelli ¹

¹ Especialista em Laboratório Clínico – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Docente do Curso de Educação Física da FMG – Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo – Município de Mogi Guaçu – SP, Brasil.

Correspondência: Rua Duque de Caxias, 229 – Centro, Itapira, SP, 13974-345, Brasil.

E-mail: martellibio@hotmail.com

Recebido : 24/03/2013

Aprovado : 06/05/2013

Abstract

Alzheimer's disease (AD), is a progressive disturbance of memory and other cognitive functions, becoming the focus of attention and study considering its prevalence increase in the population world wide. This pathology is characterized by the pathological anatomy finding of the accumulation of senile plaques and neurofibrillary tangles in brain tissue. This review provides a description on AD broaching the major brain alterations and the effects of physical exercising on the cognitive improvement of patients with this pathology. The study was conducted by means of a bibliographical review of its specialized literature, and further consultation of scientific papers in Medline, Scielo, Lilacs and the CAPES Scientific Journals Gateway databases published by 2011 and further consultation of academic books to complement the research besides cross-references of the selected articles. AD is the main manifestation of dementia in the elderly. The appearance of senile plaques and neurofibrillary tangles are only visible histologically in which the latter is considered nowadays the best known neurophysiopathological marker of AD. Studies show that exercising seems to increase cerebral blood flow, stimulating the release of substances that help the CNS functioning with an improvement of the cognitive functions in AD patients which is an important non-pharmacological approach.

Keywords: Alzheimer's disease, Physical exercises, Cognition, Elderly.

Introdução

A importância da memória em nossas vidas é reconhecida por todos. A memória é a retenção dos conhecimentos adquiridos sobre o mundo. Ela transforma o passado em presente. É conhecido o fato de que a memória declina com o envelhecimento, e os pesquisadores são desafiados a explicar o que acontece com a memória nesse processo¹.

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de declínio cognitivo em adultos, sobretudo nos idosos^{2,3}, representando mais da metade dos casos de demência. A idade é o principal fator de risco e sua prevalência passa de 0,7% dos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos³.

Isso revela a magnitude do problema que, em 1950, somava 214 milhões de idosos com mais de sessenta anos, ao redor do mundo. Estima-se que a cifra subirá para um bilhão de pessoas em 2025¹. No ano 2000, o grupo maior de 65 anos representava 5% da população; em 2010, esse número representa 7,4%⁴. Para o ano de 2050, a perspectiva desse grupo etário representará 18% da população brasileira⁵.

Uma vez a idade representando o principal fator de risco, a DA constitui um problema crescente em países com alta expectativa de vida, não apenas pelo aumento de pessoas acometidas pela patologia, mas também por sua repercussão individual, familiar e social^{3,5,6}.

A patologia em questão foi descrita inicialmente por Alois Alzheimer, em 1907. O neuropatologista alemão relatou o caso de uma paciente de 51 anos, que apresentava declínio da memória, acompanhado de vários déficits cognitivos e distúrbios de comportamento^{1,7}. A necropsia cerebral revelou extensas lesões com perda neuronal, placas senis e emaranhados neuronais denominados fusos neurofibrilares^{1,8}.

A DA caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e de outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. O transtorno da memória afeta também os processos de aprendizado e evocação, com diminuição na aquisição de novas informações e uma piora progressiva, até não haver mais qualquer aprendizado novo^{2,7}.

Embora haja certa preservação da memória remota em estágios iniciais, a perda de memória é global na evolução da DA. O indivíduo torna-se progressivamente incapaz de desempenhar atividades da vida diária, tais como trabalho, lazer e vida social e de cuidar de si mesmo (cuidar do próprio asseio pessoal, vestir-se e alimentar-se), passando a depender de um cuidador^{2,7,9}.

Alterações psíquicas e comportamentais, entre as quais, psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos em algum estágio da evolução da demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e demandando intervenções farmacológicas pontuais². O óbito só acontece mais ou menos após dez a quinze anos de doença, mediante complicações clínicas ou quadros infecciosos¹⁰.

As alterações cerebrais características da DA são as placas senis ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares¹. As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amiloide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo beta-amiloide. Os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína TAU^{2,3,11}.

As alterações referidas ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos^{2,12}.

Atualmente a DA tem um significativo impacto na saúde pública, incluindo a grande repercussão no número de medicamentos utilizado por paciente e o alto custo do tratamento para os portadores de Alzheimer^{6,13}.

Programas de estimulação cognitiva, psicoterapia de orientação para a realidade, terapia ocupacional, atividades em grupo, treinamento de cuidadores e outros procedimentos, como a prática regular de atividade física, têm proporcionado impacto benéfico na atenuação do declínio cognitivo e na melhora dos distúrbios de comportamento em pacientes com DA^{14,15,16}.

Considerando que a DA é uma doença crônico-degenerativa a atingir principalmente os idosos, cuja síndrome principal é caracterizada por declínio cognitivo progressivo, o presente estudo apresentou como objetivo realizar uma revisão da literatura especializada, abordando as alterações morfológicas cerebrais dos portadores dessa patologia e descrevendo a formação das placas senis, devido aos depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide, aos emaranhados neurofibrilares, considerados hoje um dos marcadores neurofisiopatológicos mais conhecidos da patologia em foco; os resultados descritos na literatura pesquisada da prática regular de exercícios físicos na melhora cognitiva nos portadores da DA por decorrência de tais alterações.

Desenvolvimento

Para a composição da presente revisão, foram realizados um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), bibliotecas e a busca de dados no *Google Acadêmico*, de artigos científicos nacionais e internacionais publicados até 2011, utilizando como descritores: Doença de Alzheimer, *Alzheimer's disease*, Emaranhados Neurofibrilares, *Neurofibrillary tangles*, Cognição, *Cognition*, Exercícios Físicos, *Physical Exercises*, Idoso e, adicionalmente, foi feita consulta de livros acadêmicos para a complementação das informações relativas à DA e à melhora cognitiva com a prática regular de exercícios físicos.

Para a seleção do material, foram efetuadas três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material; a segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando a uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após a referida seleção, buscaram-se os textos que se encontravam disponíveis na íntegra, os quais foram incluídos na revisão **Figura 1**.

Dentre os materiais de pesquisa, foram selecionados artigos escritos em português e em inglês, sendo a maioria deles escritos em língua portuguesa (23), enquanto em inglês foram catorze. Dos artigos selecionados e incluídos na pesquisa, havia ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas. Os critérios de elegibilidade buscaram estudos que apresentassem dados referentes aos distúrbios cognitivos causados pela DA e às alterações cerebrais, como as placas senis ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares que se formam a partir do colapso do citoesqueleto neuronal decorrente da fosforilação anormal da proteína Tau e os relatos da prática regular de exercícios físicos nos portadores dessa patologia, preconizados entre os anos de 1996 até o mais atual, em 2011. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados por consenso.

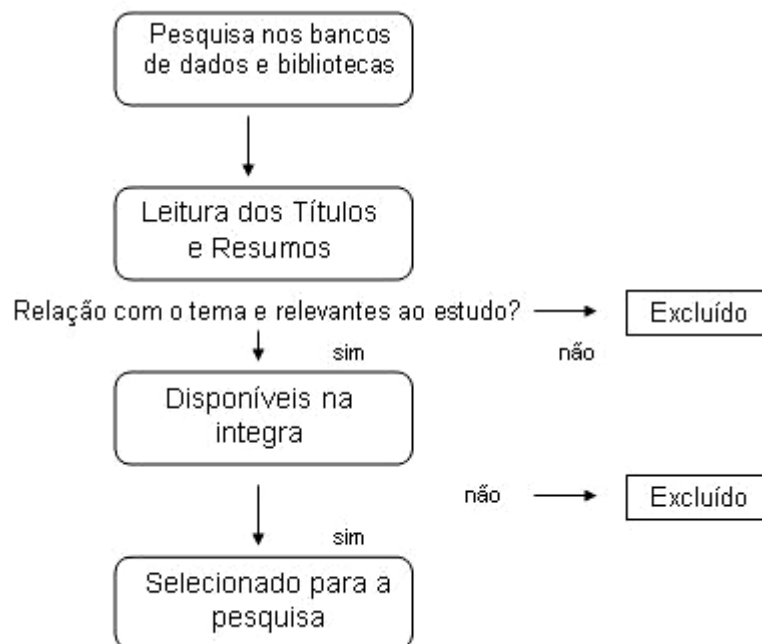


Figura 1. Fluxograma relativo às etapas de seleção dos artigos

Alterações Cerebrais e a Prática de Exercícios Físicos na Função Cognitiva dos Portadores da Doença de Alzheimer

Silva *et al.*¹⁷ afirmam que, durante o processo de envelhecimento, ocorrem diversas alterações macroscópicas e microscópicas no encéfalo, as quais incluem o peso e o volume do órgão, o aspecto dos giros e sulcos, o volume dos ventrículos, o tamanho e o número de neurônios, além da extensão da ramificação dendrítica, do número de espículas e de sinapses, do acúmulo de pigmento de lipofuscina nos neurônios e células gliais e do aparecimento de modificações microscópicas características, como as placas senis e os enovelamentos ou emaranhados neurofibrilares¹⁸.

Hamdan¹ relata dois aspectos macroscópicos específicos: a atrofia dos bulbos e tratos olfatórios e o encolhimento do hipocampo, neste caso, em especial, com aumento do corno temporal dos ventrículos laterais. No exame macroscópico do cérebro, é observado grau variável de atrofia cortical com aumento do volume ventricular e alargamento dos sulcos cerebrais, mais pronunciado nos lobos frontais, temporais e parietais^{19,20} **Figura 2.**



Figura 2. Cérebro de um portador da Doença de Alzheimer, evidenciando atrofia cortical e alargamento dos sulcos. Extraído e modificado de Vcu Department of Pathology Neuropathology for Medical Students²¹

Nos casos de início precoce da doença, ou seja, abaixo de 65 anos, a atrofia cortical apresenta-se mais pronunciada do que a atrofia central, em oposição aos casos de início tardio – acima de 65 anos –, que apresentam atrofia central mais proeminente do que a atrofia cortical²². Em relação aos aspectos histológicos e neuropatológicos, a DA caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal, observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas^{5,24}. Estudos sugerem que a morte neuronal procede após a ruptura do citoesqueleto celular⁸.

Com a progressão da doença, ocorre o aparecimento de lesões típicas que se manifestam pelo aparecimento de placas senis, as quais contêm depósitos extracelulares de proteína beta-amilóide e fusos ou

emaranhados neurofibrilares, localizados normalmente no citoplasma perinuclear **Figura 3**, composto de proteínas Tau hiperfosforiladas^{14,20,22,23}, sendo possível descrever as duas manifestações na DA a partir da década de 1960, com o advento da microscopia eletrônica²⁴.

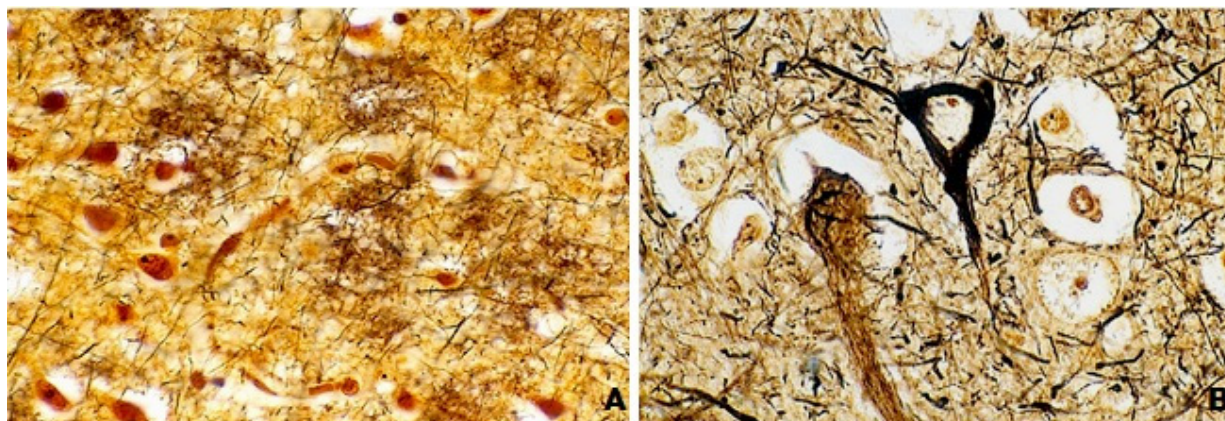


Figura 3. Doença de Alzheimer. Em **A**, placas neuríticas (senis) difusas e adjacentes umas às outras, com depósitos extracelulares de proteína β -amilóide. Em **B**, um emaranhado neurofibrilar preto escuro, ambos com coloração de prata Bielschowsky. Extraído e modificado de VCU Department of Pathology Neuropathology for Medical Students²¹

As placas senis são caracterizadas por depósitos extracelulares, compactos e esféricos, rodeados por uma coroa de terminações nervosas em degeneração (Figura 3 A), compostas por acúmulo de proteínas β -amilóides, astrócitos e células microgliais, formados tanto por dendritos quanto por axônios^{1,8}.

A formação das placas senis está relacionada ao aparecimento de depósitos difusos de peptídeo beta-amilóide (BH4), que vão se tornando mais densos com o passar do tempo. Estudos sugerem que o BH4, inicialmente solúvel, se transforma num peptídeo BH4 insolúvel, formando as placas senis; porém, a severidade da demência está correlacionada mais aos fusos neurofibrilares do que à presença das placas senis^{1,8,14}.

Os fusos ou emaranhados neurofibrilares (Figura 3 B) são estruturas intraneuronais compostas por filamentos pareados de característica helicoidal, contendo diversos elementos do citoesqueleto neuronal^{1,23}. Esses feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios deslocam ou circundam o núcleo celular. Nos neurônios piramidais, os filamentos formadores dos emaranhados neurofibrilares apresentam frequentemente uma forma alongada¹⁹.

Diversos estudos têm evidenciado que a proteína Tau, responsável pela formação e manutenção de processos axonais e dos contatos interneuronais, encontra-se modificada pela adição anormal de fósforo, num processo chamado de fosforilação, o qual ocasiona o aparecimento dos filamentos helicoidais, fundamento de base dos emaranhados neurofibrilares^{1,2,8}, causando lesões que podem ser as responsáveis pelo processo de neurodegeneração que ocorre na DA²⁵.

Segundo Monteiro e col.²⁵, a fosforilação é um mecanismo importante para a regulação da estrutura e da função das proteínas dos neurofilamentos, pois é através de seu estado de fosforilação que elas adquirem estabilidade e habilidade de interagir com outras proteínas do citoesqueleto.

Assim, a fosforilação da Tau em seus sítios específicos de ligação é o que garante seu funcionamento normal²⁵ e sua fosforilação inapropriada resulta em disfunção e menor viabilidade celular. Segundo Lee *et al.*²⁶ e Monteiro *et al.*²⁵, todas as doenças neurodegenerativas envolvidas com a proteína Tau apresentam essa proteína anormalmente fosforilada.

Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos beta-amilóide e seu respectivo acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas^{2,8}.

O diagnóstico da doença em estudo em vida é uma formulação probabilística que depende da caracterização do quadro clínico e da exclusão de outras causas de demência. Não existe um marcador clínico ou laboratorial patognomônico¹⁷; entretanto, Diniz e Forlenza²⁷ relatam biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro próximo, determinados no líquido cefalorraquidiano, sendo os títulos do peptídeo beta-amilóide e da proteína Tau (total e fosforilada). Nos pacientes com DA, observa-se diminuição dos níveis do peptídeo beta-amilóide e aumento dos títulos de Tau total e fosforilada, em relação aos idosos cognitivamente normais²⁷.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser feito mediante a análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem*^{17,28,29}. Alguns parâmetros de neuroimagem associados a novas tecnologias também podem, em futuro próximo, contribuir para o diagnóstico precoce da DA¹⁷. Entre tais perspectivas, pode-se citar a determinação volumétrica sequencial de regiões cerebrais de interesse pela ressonância magnética estrutural³⁰.

Quando nos referimos à prática de exercícios físicos, deparamo-nos, ao longo da história, com a ideia de que a atividade física sempre esteve presente na rotina da humanidade associada a um estilo de época. A prática dos exercícios físicos data da Pré-História, afirma-se na Antiguidade, estaciona na Idade Média, fundamenta-se na Idade Moderna e se sistematiza nos primórdios da Idade Contemporânea. Universaliza seus conceitos na atualidade, dirigindo-se para o futuro e fundamentando-se nas novas condições de vida e ambiente³¹.

Atualmente, a atividade física pode ser entendida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética, que resulta em gasto energético, tendo componentes e determinantes de ordem biopsicossocial, cultural e comportamental, podendo ser exemplificada por jogos, lutas, danças, esportes, exercícios físicos, atividades laborais e deslocamentos³¹.

A prática regular de exercício tem sido apontada como intervenção não medicamentosa com amplos benefícios sobre sistemas fisiológicos que exibem deterioração funcional e estrutural com o curso do envelhecimento^{32,33,34}, sinais acelerados na DA. Com o avanço da idade, a força muscular, principalmente em membros inferiores, também é prejudicada, ocorrendo uma diminuição no recrutamento e na ativação das unidades motoras com um aumento significativo do risco de quedas, uma vez que 65,5% desses episódios ocorrem em idosos que apresentam déficit cognitivo³⁵.

Estudos apontam que em idosos com DA, as quedas são três vezes mais frequentes, comparadas às de idosos saudáveis, devido ao comprometimento do lobo frontal, que ocasiona declínio das funções executivas e do controle atencional. As consequências das quedas para os idosos podem representar perdas nos níveis dos componentes da capacidade funcional, redução das atividades da vida diária e, ainda, desencadear quadros depressivos³⁵.

Pesquisas têm evidenciado resultados benéficos com a prática regular da atividade física, referentes às funções cognitivas e à capacidade funcional em idosos com demência^{16,35,36,37}. Entende-se por função cognitiva, ou sistema funcional cognitivo, as fases do processo de informação como percepção, aprendi-

zagem, memória, atenção, vigilância, raciocínio e solução de problemas. Além disso, o funcionamento psicomotor (tempo de reação, tempo de movimento, velocidade de desempenho) tem sido frequentemente incluído nesse conceito³¹.

A ação do exercício físico sobre a função cognitiva pode se dar de forma direta ou indireta. Os mecanismos que agem diretamente, aumentando a velocidade do processamento cognitivo, constituiriam uma melhora da circulação cerebral e alterações na síntese e degradação de neurotransmissores com mudanças em estruturas cerebrais. Além dos mecanismos diretos, outros como diminuição da pressão arterial, decréscimo dos níveis de triglicérides no plasma sanguíneo e inibição da agregação plaquetária parecem agir indiretamente, melhorando as funções cognitivas e também a capacidade funcional geral, refletindo-se, dessa maneira, no aumento da qualidade de vida nos portadores da DA³¹. Porém, os efeitos positivos do exercício no aumento da perfusão cerebral dependem da condição cardíaca do paciente, devendo, portanto, ser realizada uma avaliação mais profunda, que verifique suas condições cardiovasculares³².

Pesquisas demonstram que a influência de atividades de lazer e físicas na redução da perda cognitiva ocorrem pelo estímulo da neurogênese e da sinaptogênese produzida por fatores neurotróficos, que teriam sua produção aumentada durante a prática regular dos exercícios e a possível ampliação da reserva cognitiva, que ocorreria particularmente em idosos com manutenção de atividades com maior estímulo cognitivo por longo período¹⁶.

Na manutenção das funções cognitivas, Hernandez *et al.*³⁵ descrevem uma influência positiva do programa de atividade física, com uma melhora da agilidade e do equilíbrio, sem aumento do risco de quedas em idosos com DA, em comparação aos idosos com DA não participantes de programa de atividade física, grupo em que se observou um declínio significativo em todas as variáveis estudadas. O estudo demonstrou melhor desempenho no padrão da marcha (menor número de passos dados em uma mesma tarefa), o que pode estar associado à melhora e/ou à manutenção da atenção e da função executiva dos idosos participantes, função processada primordialmente pela região frontal³⁵.

Segundo Vital *et al.*³², a capacidade de atenção concentrada, a memória de curto prazo e o desempenho dos processos executivos (planejamento de ações sequenciais logicamente estruturadas e capacidade de autocorreção das ações) constituem funções cognitivas imprescindíveis na vida cotidiana, estimuladas durante a prática de exercícios bem-planejados.

Acredita-se que o exercício físico poderia aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e, consequentemente, de oxigênio e outros substratos energéticos, proporcionando, assim, a melhora da função cognitiva. Outra hipótese que tem sido formulada diz respeito aos efeitos do estresse oxidativo sobre o sistema nervoso central, de modo que a prática de exercício físico aeróbico poderia aumentar a atividade de enzimas antioxidantes de forma semelhante ao que acontece em outros tecidos, a exemplo do músculo esquelético, aumentando a capacidade de defesa contra os danos provocados por espécies reativas de oxigênio, e influenciando significativamente na plasticidade cerebral³¹.

Petroianu *et al.*¹⁶, por meio de estudos com camundongos, descrevem que a atividade física é capaz de afetar os níveis de hormônio esteróide e estresse, responsáveis por influenciar na aprendizagem, neurogênese e fatores de plasticidade neural como formação, estabilidade e especificidade sináptica.

Estudo de Rolland *et al.*³⁸, no qual submeteram idosos com DA a um programa de atividade física que consistia em caminhada, alongamento, equilíbrio e flexibilidade, realizado duas vezes por semana durante uma hora, concluiu que os idosos participantes do programa implementado obtiveram um menor declínio na realização das atividades de vida diária e melhor desempenho nas tarefas de caminhada e

equilíbrio, quando comparados aos não participantes do programa.

Fatores genéticos podem estar envolvidos no aparecimento de demências como a DA e na sua velocidade de progressão. Portanto, é possível que haja predisposição genética envolvida também na gênese de outros tipos de demência. Nessas situações, fatores ambientais, como a prática de atividade física ou mental, podem alterar apenas em parte a progressão da doença¹⁶.

De forma geral, as pesquisas corroboram a melhora da cognição com a prática de exercícios físicos; porém, Hernandez ³⁵ relata várias barreiras que dificultam o recrutamento de idosos com DA para a prática regular de atividade física. Entre elas, destaca-se o fato de que, via de regra, os médicos especialistas que diagnosticam a DA não adotam como rotina o encaminhamento do paciente para os programas de atividade física; outra barreira é o transporte e a disponibilidade do cuidador para levar o paciente ao programa; e uma terceira é a dificuldade (raridade) de se encontrarem programas de atividade física delineados para os portadores da DA.

Ainda não há um consenso na literatura a respeito de abordagens não farmacológicas, como a atividade física, para o tratamento da DA¹⁴ e pouco se discute a respeito de quais mecanismos estão envolvidos para a produção dessa melhora³⁴. Sendo assim, persistem controvérsias acerca dos potenciais benefícios da prática regular de exercícios como regulador da resposta inflamatória relacionada a doenças crônico-degenerativas e à imunossenescência e à melhora da cognição³³.

Conclusão

Cem anos após a caracterização clínica e patológica por Alois Alzheimer, o diagnóstico precoce da DA continua a representar um importante desafio na prática médica. O maior desafio no século XXI será cuidar de uma população de mais de 32 milhões de idosos, a maioria com níveis sócio-econômico e educacional baixos e uma alta prevalência de doenças crônico-degenerativas e incapacitantes. Nos últimos anos, importantes avanços metodológicos e tecnológicos permitiram a abertura de uma nova área de pesquisa da DA, com o uso da biologia molecular, referente aos emaranhados neurofibrilares e à formação das placas senis. A linha de pesquisa referente à DA é relativamente recente no Brasil e precisa se desenvolver com rapidez para permitir estratégias de saúde pública adequadas às características da população. O sistema de saúde terá de enfrentar uma crescente demanda por procedimentos diagnósticos e terapêuticos das doenças crônicas, principalmente das cardiovasculares e neurodegenerativas, como a DA, incluindo em tais protocolos a prática de atividade física regular.

Estudos demonstram que a prática regular de atividade física sistematizada, preferencialmente associada à estimulação cognitiva, contribui para a preservação ou mesmo para a melhora temporária de várias funções cognitivas, particularmente de atenção, funções executivas e linguagem, em pacientes com DA, comparados àqueles que não participaram de um programa de atividade física, sendo observado um maior declínio das funções cognitivas, a redução no equilíbrio e o aumento no risco de quedas. Assim, a atividade física pode representar uma importante contribuição não farmacológica no sentido de atenuar a taxa de declínio cognitivo e motor face à progressão da doença. Contudo, ainda não há indícios de qual o melhor tipo de atividade a ser conduzida, intensidade e duração para a melhora ou atenuação dos distúrbios causados pela DA. Por tal motivo, a atividade física ainda constitui uma problemática importante a ser investigada diante dos pacientes portadores da DA. A descoberta de um “marcador biológico” confiável permitiria o estudo longitudinal de populações de risco, o que seria fundamental para o desenvolvimento de estratégias adequadas de prevenção da doença.

Referências

1. Hamdan AC. Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. *Psicol. Argum* 2008;26(54):183-192.
2. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.* 2005;32(3):137-148.
3. Paula VJR, Guimarães FM, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease: amyloid-beta, Tau protein or both? *Dement Neuropsychol* 2009;3(3):188-194.
4. Índice Brasileiro de Geografia e Estatística. [Acesso em 20 de março de 2012]. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1866&id_pagina=1
5. Trentini CM, Gonçalves MTA. Os métodos de investigação na pesquisa junto a cuidadores de idosos com a doença de Alzheimer. *Psico* 2009;40(3):308-318.
6. Taylor LO, Dellaroza MSG. A realidade da atenção a idosos portadores da doença de Alzheimer: uma análise a partir de idosos atendidos em serviços públicos. *Semina: Ciências Biológicas da Saúde* 2010; 31(1): 71-82.
7. Guerra AS, Assano AG, Siqueira AN, Alchieri JC. Estudo prospectivo na avaliação do deterioro cognitivo de pacientes com demência de Alzheimer. *Neurobiologia* 2009;72(1).
8. Almeida OP. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? *Rev Ass Med Brasil* 1997;43(1):77-81.
9. Inouye K, Pedrazzani ES, Pavarini SCI. Influência da Doença de Alzheimer na percepção da qualidade de vida do idoso. *Rev Esc Enferm USP* 2010;44(4):1093-9.
10. Abreu ID, Florenza OV, Barros HL. Alzheimer Disease: correlation between memory and autonomy. *Rev Psiq Clin.* 2005;32(3):131-136.
11. Høglund K, Blennow K. Effect of HMG-Co. A reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs, Auckland* 2007;21(6):449-462.
12. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* 2008;4: 49-60.
13. Schwam EM, Abu-Shakra S, Del Valle M, et al. Health economic and the value Therapy in Alzheimer's disease. *Ver Alzheimer's e Dementia* 2007;3:143-151.
14. Coelho FGM, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Stella F. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(2):163-70.
15. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14(2):125-30.
16. Petroianu A, Capanema HXM, Silva MMQ, Braga NTP. Atividade física e mental no risco de demência em idosos. *J Bras Psiquiatr* 2010; 59(4): 302-307.
17. Silva AF, Girardi JM, Raposo NRB. Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. *HU Re-*

vista 2010;36(3):239-244.

18. Aversi-Ferreira TA, Rodrigues HG, Paiva LR. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. *RBCEH* 2008;5(2):46-64.

19. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran Patologia. Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

20. Chai CK. The genetics of Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2007;22(1):37-41.

21. VCU Department of Pathology. Neuropathology For Medical Students. [Acesso em 10 e maio e 2012]. Disponível em http://www.pathology.vcu.edu/WirSelfInst/neuro_medStudents/dementias.html

22. Pendlebury WW, Solomon PR. A doença de Alzheimer. *Clinical Symposia* 1996;48(3):3-9.

23. Serenikiĭ A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS* 2008;30(Supl.1).

24. Fridman C, Gregório SP, Ojopi ÉPB, Dias Neto E. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.* 2004;31(1):19-25.

25. Monteiro MR, Kandratavicius L, Leite JP. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2011;17(1):17-23.

26. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.

27. Diniz BSO, Forlenza, OVO. Uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.* 2007;34(3): 144-145.

28. Hartmann APBJ, Almeida SM, Livramento JA, Nitrini R, Takahashi D, Caramelli P. Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with alzheimer's disease and other dementias. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(3-B):751-755.

29. Gallucci Neto J, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev. Psiq. Clín.* 2005;32(3):119-130.

30. Pennanen, C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Vanhanen M, Nissinen A, Helkala E. Hippocampus and Entorhinal Cortex in Mild Cognitive Impairment and Early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25(3):303-10.

31. Oliveira EM, Aguiar RC, Almeida MTO, Eloia SC, Lira TQ. Benefícios da atividade física para a saúde mental. *Saúde Coletiva* 2011; 8(50):126-130.

32. Vital TM, Hernandez SSS, Gobbi S, Costa JLR, Stella F. Atividade física sistematizada e sintomas de depressão na demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr* 2010; 59(1):58-64.

33. Brito CJ, Volp ACP, Nóbrega OT, Silva Júnior FL, Mendes EL, Roas AFCM, Barros JF, Córdova C. Exercício físico como fator de prevenção aos processos inflamatórios decorrentes do envelhecimento. *Motriz.* 2011; 17(3):544-555.

34. Hernandez SSS, Vital TM, Gobbi S, Costa JLR, Stella F. Atividade física e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência de Alzheimer. Motriz 2011; 17(3):533-543.
35. Hernandez SSS, Coelho FGM, Gobbi S, Stella F. Atividade física, cognição e equilíbrio na demência de Alzheimer. Rev Bras Fisioter 2010; 14(1):68-74.
36. Christofolletti G, Oliani MM, Gobbi S, Stella F. Effects of motor intervention in elderly patients with dementia: an analysis of randomized controlled trials. Top Geriatr Rehabil 2007; 23(2):149-54.
37. Moreira AGG, Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Correa H, Lage GM. Atividade física e desempenho em tarefas de funções executivas em idosos saudáveis: dados preliminares. Rev Psiqu Clín 2010; 37(3):109-12.
38. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S. et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's Disease: a 1-year randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc 2007; 55(2):158-65.