

## ATIVIDADE FÍSICA E BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

GUSTAVO SILVEIRA SILVA; GUSTAVO NUNES GARCIA<sup>2</sup>; NATAN FETER<sup>3</sup>;  
JAYNE FETER<sup>4</sup>; AIRTON ROMBALDI<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – silvagus92@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – nunesgarciajustavo@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul – natanfeter@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul – leitejs@outlook.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – ajrombaldi@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva desafiadora para a saúde global, afetando 55 milhões de pessoas em todo o mundo (NICHOLS et al., 2022). Com o envelhecimento populacional, a prevalência da doença continua a aumentar, tornando essencial explorar todas as possibilidades para prevenção e intervenção (GLOBAL BURDEN OF DISEASES, 2019). Entre essas abordagens, a atividade física surge como um potencial influenciador na patogênese e progressão da DA (ERICKSON et al., 2012), embora seu impacto específico nos biomarcadores ainda seja debatido (HUANG et al., 2021).

Biomarcadores, como os obtidos do líquido cefalorraquidiano, estudos de neuroimagem e exames sanguíneos, fornecem informações cruciais sobre os processos biológicos subjacentes à DA, sendo indicadores para diagnóstico precoce e resposta terapêutica (ZETTERBERG; BURNHAM, 2019; WANG et al., 2023). A P-tau (tau fosforilada) e a proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) são centrais no desenvolvimento da DA, sendo estudadas extensivamente (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). Na DA, ocorre um acúmulo anormal de  $A\beta$ , formando placas amilóides, prejudiciais às células nervosas (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). A tau, por sua vez, desempenha papel crítico na estabilização dos microtúbulos, essenciais para o transporte intracelular. Na DA, a tau anormalmente fosforilada contribui para emaranhados neurofibrilares, agravando a degeneração das células nervosas (QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

Os mecanismos exatos pelos quais a atividade física influencia os biomarcadores da DA são pouco compreendidos. Além disso, os tipos, durações e intensidades ideais de atividades físicas para maximizar os benefícios cognitivos ainda estão sob investigação (LÓPEZ-ORTIZ et al., 2023). Portanto, este artigo sintetiza a relação entre atividade física e biomarcadores da DA, buscando fornecer insights quantitativos e explorar fontes de heterogeneidade entre os estudos.

### 2. METODOLOGIA

Foram buscados estudos nas bases de dados, PubMed, Web of Sciences e SCOPUS desde o início até 20 de julho de 2023, sem restrição de idioma ou ano de publicação. A revisão está registrada no Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42023407493). Os resultados são apresentados de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). As listas de referências de artigos foram pesquisadas manualmente em busca de estudos adicionais.

Para definir a elegibilidade do estudo foi utilizado o modelo PICOS (população, intervenção, comparador, desfecho e desenho de estudo). Incluímos estudos que avaliaram a associação entre atividade física e tau plasmática ou no líquido cefalorraquidiano e carga de A $\beta$  em adultos com comprometimento cognitivo leve ou demência. As etapas de triagem foram realizadas na plataforma Rayyan. Dois autores selecionaram independentemente títulos, resumos e texto completo com base em critérios de elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Outros cinco pesquisadores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos utilizando duas ferramentas de avaliação diferentes. A Escala Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada para estudos observacionais e o checklist de Downs e Black foi empregado para estudos experimentais. O sistema GRADE mediu a qualidade das evidências dos estudos.

Em relação a análise estatística, os dados foram relatados como diferença média padronizada (DMP) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Calculamos a DMP da diferença média entre participantes ativos e inativos para estudos observacionais e entre mudanças nos grupos intervenção e controle em estudos experimentais. O teste Q de Cochran foi utilizado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, e a estatística I<sup>2</sup> refere-se a uma razão entre a variância do efeito real e a variância do erro observado.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados, 107 registros de bancos de dados foram avaliados, dos quais 47 foram mantidos após a exclusão de duplicatas. Foram incluídos 12 estudos (7 observacionais e 5 experimentais) envolvendo um total de 2.039 adultos. As amostras variaram de 26 (YU et al., 2022) a 1.044 (GRASSET et al., 2023). A idade média foi de 64,9  $\pm$  13,6 anos, e em dez estudos, as amostras tinham predominantemente mulheres (83,3%).

A associação entre atividade física e acúmulo de A $\beta$  e tau foi investigada em indivíduos cognitivamente saudáveis (50,0%; 1 estudo experimental), adultos com Síndrome de Down (8,3%), e em adultos com comprometimento cognitivo leve (16,7%; 1 estudo experimental) ou DA (25,0%; 3 estudos experimentais). Nos estudos observacionais, a atividade física foi avaliada em cinco dos sete estudos através de questionários autorrelatados (71,4%).

Todos os estudos experimentais examinaram o efeito do treinamento aeróbio no acúmulo de A $\beta$  e tau. A atividade usual foi o tipo mais comum de atividade de controle (60,0%), seguida por atividades de alongamento (40%). A intensidade do exercício variou de moderada (40-55% da reserva de frequência cardíaca [RFc]) (VIDONI et al., 2021) a alta (75-85% da RFc) (BAKER et al., 2010).

Nas análises observacionais, o nível de atividade física se correlacionou com um menor acúmulo de A $\beta$ , redução no acúmulo de tau e um aumento nos níveis solúveis de A $\beta$ 42 em cinco estudos (GRASSET et al., 2023; BROWN et al., 2017; BROWN et al., 2013). No entanto, dois estudos não encontraram associação entre atividade física e carga de A $\beta$  (FLEMING et al., 2021; SOHN et al., 2022). Já nos estudos experimentais, de acordo com a meta-análise, não foi observado efeito do exercício sobre os marcadores de acúmulo de A $\beta$  e tau (SOHN et al., 2022).

Nossos dados sugerem que a atividade física está associada a uma redução na carga de A $\beta$  (amilóide- $\beta$ ) e na acumulação de tau em adultos mais velhos, que são dois marcadores-chave da DA. Apesar de estudos experimentais anteriores não terem demonstrado efeitos do exercício sobre esses marcadores (STIGGER et

al., 2019), os resultados deste estudo fornecem evidências convincentes do papel benéfico da atividade física na atenuação dos processos patológicos ligados à neurodegeneração.

Foi observada uma associação significativa e protetora entre a atividade física e a carga de A $\beta$ , evidenciada em adultos mais velhos com menor carga global da doença no cérebro e maior concentração de A $\beta$ 42 no líquido cefalorraquidiano. Isso se alinha com a "hipótese vascular", que sugere que o aumento do fluxo sanguíneo e a melhoria da saúde vascular resultantes da atividade física podem contribuir para a remoção das placas de beta-amiloide no cérebro (SCHEFFER et al., 2021). Além disso, a atividade física demonstrou aprimorar a eficiência do sistema glinfático, que desempenha um papel crucial na eliminação de resíduos metabólicos, incluindo beta-amiloide, do espaço intersticial do cérebro (REDDY; VAN DER WERF, 2020). A redução observada na carga de A $\beta$  entre os indivíduos fisicamente ativos destaca o potencial de intervenções no estilo de vida para atrasar ou mitigar o início da DA.

O estudo também revelou uma associação promissora entre a atividade física e a diminuição da patologia de tau em adultos mais velhos. Os mecanismos subjacentes a essa relação provavelmente são multifacetados (BROWN; PEIFFER; RAINEY-SMITH, 2019). A atividade física demonstrou aprimorar a plasticidade neuronal e promover a produção de fatores neurotróficos, que podem contrariar a agregação e acumulação de proteínas tau (PEDERSEN, 2019). Além disso, a atividade física pode mitigar a inflamação e o estresse oxidativo, que foram implicados na neurodegeneração mediada por tau (JENSEN et al., 2019; STIGGER et al., 2019). Esses achados contribuem para o crescente corpo de literatura que sugere que um estilo de vida ativo pode servir como um fator protetor contra a disfunção neuronal relacionada à tau e o declínio cognitivo.

No entanto, não foi observado um efeito significativo das intervenções de exercício na deposição de amiloide em adultos mais velhos. Isso pode ser atribuído ao pequeno número de estudos incluídos na meta-análise, muitos dos quais tinham amostras de tamanho limitado. Além disso, nenhum estudo examinou o efeito de outros tipos de exercícios além do treinamento aeróbico na deposição de A $\beta$  ou na acumulação de tau. Portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela.

#### 4. CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo fornece evidências convincentes de que a atividade física está associada a uma melhoria na deposição de A $\beta$  e na patologia de tau em adultos mais velhos, sugerindo um potencial papel protetor contra a DA.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, Laura D. et al. Efeitos do exercício aeróbico no comprometimento cognitivo leve: um ensaio controlado. **Arquivos de neurologia**, v. 67, n. 1, pág. 71-79, 2010.
- BROWN, Belinda M. et al. Os níveis habituais de exercício estão associados à carga amiloide cerebral na doença de Alzheimer autossômica dominante pré-sintomática. **Alzheimer e demência**, v. 13, n. 11, pág. 1197-1206, 2017.
- BROWN, Belinda M. et al. Atividade física e níveis plasmáticos e cerebrais de  $\beta$ -amilóide: resultados do Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. **Psiquiatria molecular**, v. 18, n. 8, pág. 875-881, 2013.
- BROWN, Belinda M.; PEIFFER, Jeremias; RAINEY-SMITH, Stephanie R. Explorando a relação entre atividade física, beta-amilóide e tau: uma revisão narrativa. **Revisões de pesquisas sobre envelhecimento**, v. 50, p. 9-18, 2019.

- ERICKSON, Kirk I.; WEINSTEIN, Andréa M.; LOPEZ, Oscar L. Atividade física, plasticidade cerebral e doença de Alzheimer. **Arquivos de pesquisa médica**, v. 43, n. 8, pág. 615-621, 2012.
- FLEMING, Vitória et al. Atividade física e biomarcadores cognitivos e de imagem da doença de Alzheimer na síndrome de Down. **Neurobiologia do Envelhecimento**, v. 107, p. 118-127, 2021.
- GRASSET, Leslie et al. Atividade física, biomarcadores de patologias cerebrais e risco de demência: Resultados da coorte clínica Memento. **Alzheimer e Demência**, 2023.
- HUANG, Xiuxiu et al. Biomarcadores para avaliar os efeitos das intervenções de exercício em pacientes com DCL ou demência: Uma revisão sistemática e meta-análise. **Gerontologia Experimental**, v. 151, p. 111424, 2021.
- JENSEN, Camilla Steen et al. Exercício como potencial modulador da inflamação em pacientes com doença de Alzheimer medida no líquido cefalorraquidiano e no plasma. **Gerontologia experimental**, v. 121, p. 91-98, 2019.
- LOPEZ-ORTIZ, Susana et al. Effects of physical activity and exercise interventions on Alzheimer's disease: An umbrella review of existing meta-analyses. **Journal of neurology**, v. 270, n. 2, p. 711-725, 2023.
- NICHOLS, Emma et al. 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**, v. 7, n. 2, p. e105-e125, 2022.
- PEDERSEN, Bente Klarlund. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383-392, 2019.
- QUERFURTH, Henry W.; LAFERLA, Frank M. Doença de Alzheimer. **New England Journal of Medicine**, v. 4, pág. 329-344, 2010.
- REDDY, Oliver Cameron; VAN DER WERF, Ysbrand D. O cérebro adormecido: aproveitando o poder do sistema glinfático por meio de escolhas de estilo de vida. **Ciências do cérebro**, v. 10, n. 11, pág. 868, 2020.
- SCHEFFER, Sanny et al. Hipótese vascular da doença de Alzheimer: revisão tópica de modelos de camundongos. **Arteriosclerose, Trombose e Biologia Vascular**, v. 41, n. 4, pág. 1265-1283, 2021.
- SOHN, Bo Kyung et al. As atividades físicas na velhice moderam a relação da patologia  $\beta$ -amilóide com a neurodegeneração em indivíduos sem demência. **Revista da Doença de Alzheimer**, v. 86, n. 1, pág. 441-450, 2022.
- STIGGER, Felipe S. et al. Efeitos do exercício sobre biomarcadores inflamatórios, oxidativos e neurotróficos em indivíduos com comprometimento cognitivo diagnosticados com demência ou comprometimento cognitivo leve: uma revisão sistemática e meta-análise. **As Revistas de Gerontologia: Série A**, v. 74, n. 5, pág. 616-624, 2019.
- VIDONI, Eric D. et al. Efeito do exercício aeróbico no acúmulo de amiloide na doença de Alzheimer pré-clínica: um ensaio clínico randomizado de 1 ano. **PloS um**, v. 16, n. 1, pág. e0244893, 2021.
- WANG, Zhi-Bo et al. Associações dos perfis A/T/N em PET, LCR e biomarcadores plasmáticos com a neuropatologia da doença de Alzheimer na autópsia. **Alzheimer e Demência**.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Dementia: a public health priority**. World Health Organization, 2012.
- YU, Fang et al. Feasibility and preliminary effects of exercise interventions on plasma biomarkers of Alzheimer's disease in the FIT-AD trial: a randomized pilot study in older adults with Alzheimer's dementia. **Pilot and feasibility studies**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2022.
- ZETTERBERG, Henrik; BURNHAM, Samantha C. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. **Molecular brain**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2019.