

**Eficácia do treinamento cognitivo associado ao exercício físico em indivíduos com  
doença de Alzheimer: uma metanálise**

**Efficacy of cognitive training associated with physical exercises on Alzheimer's  
dementia: a meta-analysis**

**Eficiencia del entrenamiento cognitivo asociado al ejercicio físico en individuos con  
enfermedad de Alzheimer: un metanálisis**

Recebido: 08/12/2020 | Revisado: 13/12/2020 | Aceito: 15/12/2020 | Publicado: 17/12/2020

**Ana Gonçalves Lima Neta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6684-1900>

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Brasil

E-mail: [anagoncalves.noronha@gmail.com](mailto:anagoncalves.noronha@gmail.com)

**Mírian Celly Medeiros Miranda David**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7152-8852>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [miriancelly@hotmail.com](mailto:miriancelly@hotmail.com)

**Bruna Thays Santana de Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-4397>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [brunathays.araujo@gmail.com](mailto:brunathays.araujo@gmail.com)

**Gabriela Lopes Gama**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7352-6711>

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Brasil

E-mail: [gabilopes\\_@hotmail.com](mailto:gabilopes_@hotmail.com)

**Jéssica Costa Leite**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-9416>

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [jcl.15@hotmail.com](mailto:jcl.15@hotmail.com)

**Resumo**

**Objetivo:** Investigar os efeitos do treinamento cognitivo associado ao exercício físico no desempenho cognitivo de idosos com Doença de Alzheimer (Dos Santos Picanco et al.).

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e *cross-over*. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed / MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus, CINAHL e Web of Science, utilizando os descritores MeSH / DeCS. O risco de viés foi avaliado de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e a metanálise foi realizada com o *software RevMan 5.3*. **Resultados:** Dos 1126 artigos obtidos na busca, nove foram escolhidos para a síntese qualitativa e dois para a metanálise. Os dados da metanálise mostraram diferenças significativas no tamanho do efeito para as funções executivas e atenção avaliadas pelo Teste do Desenho do Relógio ( $Z = 3,05$ ;  $p = 0,002$ ) e funções cognitivas frontais avaliadas pela Bateria de Avaliação Frontal ( $Z = 3,56$ ;  $p = 0,0004$ ). Na análise qualitativa, sete estudos demonstraram efeitos positivos do treinamento cognitivo associado ao exercício físico na manutenção e melhora das funções cognitivas de idosos com DA. **Conclusão:** Apesar das limitações encontradas nos estudos disponíveis sobre o tema, pode-se sugerir que o treinamento cognitivo associado ao exercício físico apresenta benefícios no desempenho cognitivo de idosos com DA. No entanto, a escassez de estudos desenvolvidos com melhor rigor metodológico limita generalizações desses resultados.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Cognição; Memória; Exercício.

### Abstract

**Objective:** To investigate the effects of cognitive training associated with physical exercise on cognitive performance of elderly people with Alzheimer's Disease (AD). **Methodology:** A systematic review was carried out with a meta-analysis of controlled and cross-over clinical trials. The literature search was carried out in databases Pubmed / MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus, CINAHL and Web of Science, using terms MeSH / DeCS. The risk of bias was assessed according to recommendations of *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* and *RevMan 5.3* software was used for the meta-analysis. **Results:** Initially, 1126 articles were found, nine were chosen for qualitative synthesis and two for meta-analysis. The meta-analysis data showed significant differences in effect size for executive functions and attention, evaluated by Clock Drawing Test ( $Z = 3.05$ ;  $p = 0.002$ ) and frontal cognitive functions evaluated by Frontal Assessment Battery ( $Z = 3.56$ ;  $p = 0.0004$ ). For qualitative analysis, seven studies demonstrated positive effects of cognitive training associated with physical exercise to improve/maintain cognitive functions of elderly with AD. **Conclusion:** Despite the limitations found in analyzed studies, it can be suggested that cognitive training associated with physical exercise can benefit the cognitive performance of

elderly with AD. However, the dearth of studies developed with greater discerning methodology limits generalizations of these results.

**Keywords:** Alzheimer Disease; Cognition; Memory; Exercise.

## Resumen

**Objetivo:** Investigar los efectos del entrenamiento cognitivo asociado al ejercicio físico sobre el desempeño cognitivo de ancianos con Enfermedad de Alzheimer (EA). **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática con metanálisis de ensayos clínicos controlados e de tipo *cross-over*. La búsqueda de la literatura fue realizada a través de las bases de datos de Pubmed / MEDLINE, LILACS, SciELO, PEDro, Scopus, CINAHL y Web of Science, utilizando los descriptores de términos MeSH / DeCS. El riesgo de sesgo se evaluó de acuerdo a las recomendaciones de *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* y el metanálisis fue realizado con el *software RevMan 5.3*. **Resultados:** De los 1126 artículos obtenidos de la búsqueda, fueron escogidos nueve para la síntesis cualitativa y dos para el metanálisis. Los datos del metanálisis mostraron diferencias significativas en el tamaño del efecto para las funciones ejecutivas y atención evaluadas por el Test del Dibujo del Reloj ( $Z=3,05$ ;  $p=0,002$ ) y funciones cognitivas frontales evaluadas por la Batería de Evaluación Frontal ( $Z=3,56$ ;  $p=0,0004$ ). En el análisis cualitativo, siete estudios demostraron efectos positivos del entrenamiento cognitivo asociado al ejercicio físico en la mejora/mantenimiento de las funciones cognitivas de ancianos con EA. **Conclusión:** Apesar de las limitaciones encontradas en los estudios disponibles sobre este tema, se puede sugerir que el entrenamiento cognitivo asociado al ejercicio físico presenta beneficios sobre el desempeño cognitivo en ancianos con EA. Sin embargo, se requieren más estudios de mayor calidad metodológica para corroborar los efectos de esta terapia combinada.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Cognición; Memoria; Ejercicio.

## 1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência irreversível em adultos de acordo com a associação de Alzheimer (2016), sendo responsável por 60% a 80% dos casos (Cass, 2017). Estima-se que aproximadamente um em cada nove indivíduos com idade superior a 65 anos tem DA. Essa proporção aumenta entre indivíduos com mais de 85 anos, quando uma em cada três pessoas é afetada por essa patologia. Em relação ao sexo, descreve-

se prevalência equilibrada entre homens e mulheres, na faixa etária entre 70 e 79 anos e superioridade no sexo feminino a partir dos 80 anos (Alzheimer's Association, 2016).

Sabe-se que a DA é uma patologia degenerativa cuja fisiopatologia está associada a perda neuronal marcante no córtex cerebral, atrofia hipocampal, formação de placas senis e de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada (Dos Santos Picanco et al., 2018; Silva et al., 2019). Embora sua epidemiologia e fisiopatologia seja amplamente descrita na literatura, a etiologia da DA ainda não foi totalmente esclarecida. Nesse sentido, diversas hipóteses têm sido levantadas como mecanismos genéticos, hipótese amilóide, processos inflamatórios, disfunção mitocondrial e função anormal do sistema colinérgico central (Dos Santos Picanco et al., 2018).

O quadro clínico da DA cursa com comprometimento cognitivo, motor e comportamental progressivos. Inicialmente, os sintomas mais comuns são dificuldade de recordar de eventos, nomes e conversas recentes, dificuldades em solucionar problemas, o que pode estar relacionado com apatia e sintomas depressivos. Nos estágios mais avançados, há dificuldade na fala, deglutição, habilidade visuoespacial e marcha, tendo como consequência a redução da funcionalidade e independência do indivíduo (Alzheimer's Association, 2016; Silva et al., 2019).

O tratamento de pacientes com DA representa um desafio para profissionais de saúde, apesar de abordagens farmacológicas e não farmacológicas serem descritas na literatura (Cass, 2017; Dos Santos Picanco et al., 2018). Dentre as abordagens não farmacológicas, o treinamento cognitivo e exercícios físicos são incentivados (Cass, 2017; Paiva et al., 2020).

Estudos isolados têm mostrado que a estimulação cognitiva é capaz de promover benefícios cognitivos moderados e melhora na qualidade de vida de indivíduos com DA e outras demências. Entretanto, uma revisão sistemática com metanálise da Cochrane apresentou pouca ou nenhuma evidência dos benefícios do treinamento cognitivo em indivíduos com DA e demência vascular. Tal achado, parece estar associado à heterogeneidade das abordagens propostas pelos estudos analisados (Bahar-Fuchs, Clare & Woods, 2013).

Por outro lado, exercício físico regular e sistemático pode gerar efeitos positivos na cognição, reduzindo distúrbios comportamentais e melhorando a função motora de indivíduos com demência (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Groot et al., 2016; Silva et al., 2020).

Tal fato pode estar relacionado às mudanças funcionais e estruturais do cérebro, aumento dos níveis de fatores neurotróficos associados ao desenvolvimento e sobrevivência de neurônios e sinapses, melhora no fluxo e volume sanguíneos e redução dos danos à massa

cinzenta típicos do envelhecimento, geradas pelo exercício físico (Cass, 2017; Silva et al., 2019). Especificamente em indivíduos com DA, estudos de meta-análise têm sugerido efeitos positivos do exercício físico na função cognitiva, apesar de limitações nesses achados também serem descritas diante da diversidade de protocolos de tratamento propostos e amostras investigadas (Du et al., 2018; Jia, Liang, Xu & Wang, 2019; Liang et al., 2018).

Diante dos resultados positivos do exercício físico e treinamento cognitivo executados isoladamente por indivíduos com DA, a associação entre essas abordagens terapêuticas tem sido sugerida nos últimos anos para melhor modulação das funções cognitivas dessa população (Kampragkou, Iakovidis, Kampragkou & Kellis, 2017; Olazaran et al., 2004). Entretanto, a ausência de estudos de metanálise sobre o efeito dessa terapia combinada limita sua recomendação. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo investigar o efeito do treinamento cognitivo associado ao exercício físico no desempenho cognitivo de idosos com DA e verificar os efeitos da combinação dessas abordagens terapêuticas na capacidade funcional e nos sintomas depressivos desses indivíduos.

## **2. Metodologia**

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão sistemática com metanálise, de natureza qualitativa e quantitativa, realizada de ensaios clínicos controlados e estudos *crossover*, cujo protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas – PROSPERO, sob o código: CRD42017077503.

Tal tipo de pesquisa foi adotada pois é a metodologia mais adequada e imparcial para investigar a qualidade da informação gerada nos estudos, sintetizar os achados e proporcionar uma análise crítica sobre os reais efeitos da intervenção (Higgins et al., 2019). Visando aumentar o poder estatístico dos achados desta revisão, realizou-se a metanálise dos dados através do cruzamento de desfechos similares entre os estudos incluídos (Frese, Rousseau & Wiklund, 2014).

A metodologia adotada está em consonância com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Shamseer et al., 2015), e do manual *Cochrane Handbook for Systemic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2019).

### ***Estratégia de pesquisa e seleção de artigos***

A busca sistemática de artigos foi realizada entre os meses de junho a julho de 2019

nas bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Lilacs e Scientific Electronic Library Online (SciELO) via Bireme, CINAHL, SCOPUS e Web of Science via periódicos CAPES, CENTRAL via Cochrane Library e PEDro. Além disso, foi realizada a busca por estudos de forma manual na lista de referências dos artigos incluídos.

A seleção dos artigos foi realizada pela estratégia PICOS, quando "P" se refere a população investigada; "I" refere-se à intervenção investigada; "C" refere-se ao comparador; "O" refere-se ao desfecho de interesse; e "S" refere-se aos tipos de estudo (Tabela 1). Os artigos foram selecionados usando os descritores e operadores booleanos, seguindo a seguinte estratégia de busca: Cruzamento A - "Alzheimer's disease" [Mesh] AND Aged [Mesh] AND "Cognitive intervention" [Keyword] AND "Exercise Therapy" [Mesh] AND "Clinical Trial" [Mesh]; e Cruzamento B - "Alzheimer's disease" [Mesh] AND Elderly [Mesh] AND "Cognitive training" [Keyword] AND "Exercise" [Mesh] AND "Clinical Trial" [Mesh].

**Tabela 1. Estratégia PICOS e termos de pesquisa para busca nas bases de dados.**

PICO	Descritor MeSH	Outros descritores
<b>P (Doença de Alzheimer)</b>	"#1 Alzheimer disease"; #2 Elderly; #3 Aged	—
<b>I (Treinamento cognitivo associado a exercícios sistemáticos)</b>	"#4 Cognitive intervention"; #5 Exercise; "#6 Exercise Therapy	"#7 Cognitive training
<b>C (Apenas treinamento cognitivo e apenas exercício físico)</b>	—	—
<b>O (Cognição, capacidade funcional e depressão)</b>	# 8 Memory; "# 9 Cognitive ability"; # 10 Depression;	"# 11 Functional capacity"
<b>S (Tipo de Estudo)</b>	"#12 Clinical Trial"	—

A estratégia para busca dos artigos e posterior seleção destes foi norteada pelo acrônimo PICOS, em que "P" se refere a população investigada; "I" refere-se à intervenção investigada; "C" refere-se ao comparador; "O" refere-se ao desfecho de interesse; e "S" refere-se aos tipos de estudo. Assim, os cruzamentos adotados para a busca dos estudos foram: Cruzamento A - "Alzheimer's disease" [Mesh] AND Aged [Mesh] AND "Cognitive intervention" [Keyword] AND "Exercise Therapy" [Mesh] AND "Clinical Trial" [Mesh]; e Cruzamento B - "Alzheimer's disease" [Mesh] AND Elderly [Mesh] AND "Cognitive training" [Keyword] AND "Exercise" [Mesh] AND "Clinical Trial" [Mesh]. Fonte: Dados do estudo.

A seleção dos artigos com base nos critérios de elegibilidade foi realizada por dois revisores independentes (A.G./M.C.). Primeiramente, os estudos foram selecionados com base em seu título e resumo, seguido da leitura na íntegra dos estudos selecionados. Em caso de divergência entre revisores, a decisão final foi tomada por um terceiro revisor (J.C.). As etapas de seleção dos estudos foram organizadas e descritas de acordo com o fluxograma PRISMA.

### ***Crítérios de seleção***

Foram selecionados para compor esta revisão ensaios clínicos controlados e estudos *crossover*, sem restrição de idioma ou período de publicação. Os critérios de inclusão foram: estudos com pelo menos dois grupos (grupo experimental e grupo controle), cujo grupo experimental incluísse treinamento cognitivo e exercícios físicos combinados (de qualquer tipo); e o grupo controle apenas exercícios físicos, apenas treinamento cognitivo, ou nenhuma intervenção estruturada. Os estudos deveriam incluir na amostra indivíduos idosos com idade  $\geq 60$  anos diagnosticados com DA em qualquer estágio ou duração, tanto no grupo de intervenção quanto no controle.

Foram excluídos estudos que não apresentavam grupo controle; sem pelo menos uma medida pré e pós-intervenção ou sem detalhamento do protocolo de intervenção proposto (número de séries, repetições, intensidade ou frequência semanal).

### ***Processamento e análise dos dados***

#### ***Extração de dados***

A extração de dados também foi realizada por dois revisores independentes (A.G./M.C.), de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O desempenho cognitivo foi considerado desfecho primário e a capacidade funcional e sintomas de depressão foram considerados desfechos secundários. Na ausência dessas informações, os autores dos artigos selecionados foram contatados a fim de esclarecer e enviar dados referentes ao artigo. Para garantir a confiabilidade dos dados extraídos, estes foram submetidos a uma dupla verificação.

### *Avaliação do risco de viés*

Os estudos selecionados foram examinados de acordo com os critérios do *Cochrane Handbook for Systemic Reviews of Interventions*, ferramenta de risco de viés da *Cochrane*. A classificação foi categorizada em três opções: viés de alto risco, viés de baixo risco ou viés de risco incerto. Considerando a metodologia do estudo, as etapas avaliadas foram: seleção e alocação de participantes, presença de cegamento, acompanhamento ao longo do estudo e resultados avaliados. A avaliação total do risco de viés foi baseada na avaliação de todos os domínios.

### *Análise de dados*

Inicialmente, foi realizada a descrição da síntese qualitativa e quantitativa dos resultados primários e secundários. Os dados relacionados com os resultados primários foram combinados e analisados por meio do *software* RevMan 5.3. Para cada resultado, a média e o desvio padrão foram usados para calcular o efeito combinado estimado.

Os resultados obtidos na metanálise foram expressos como diferença absoluta de médias com intervalo de confiança (IC) de 95% nas unidades de medida originais, utilizando um modelo de efeito aleatório ou randômico. A heterogeneidade foi avaliada por meio da estatística  $I^2$  e teste Qui-quadrado, e posteriormente apresentada em gráficos do tipo *forest plot*. O tamanho do efeito foi calculado usando diferença de média.

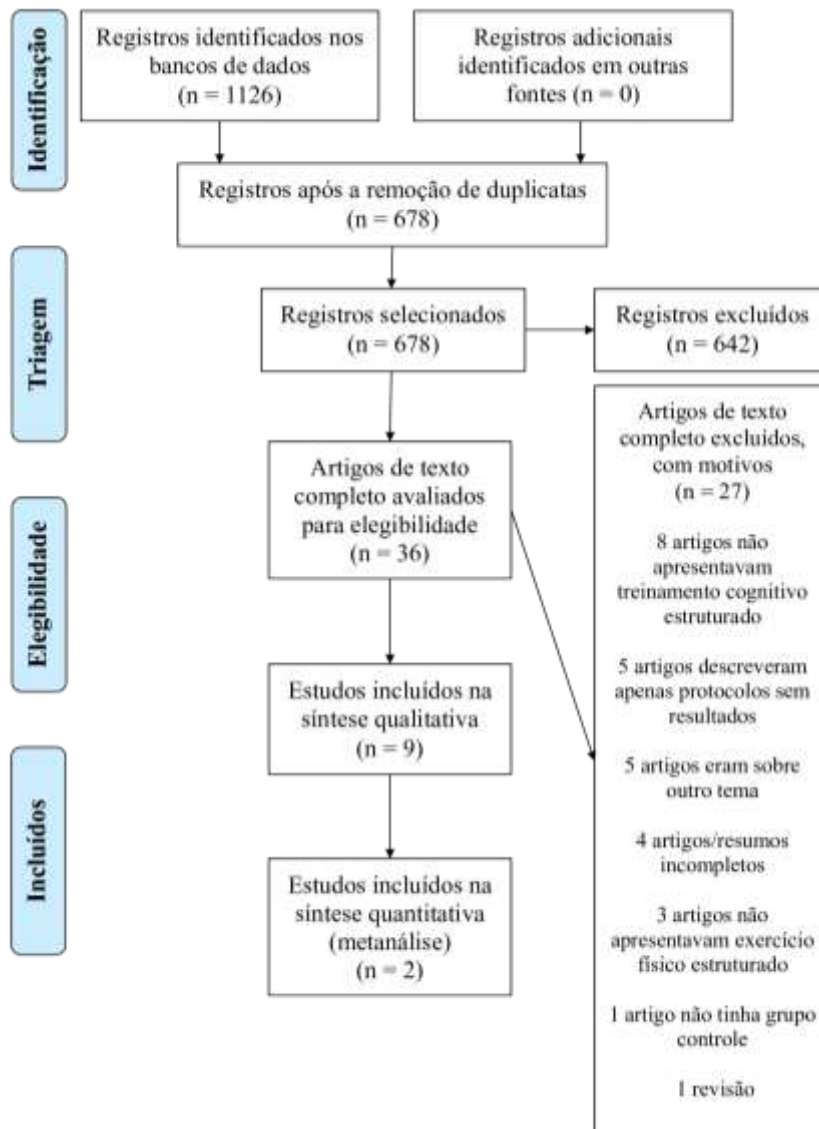
## **3. Resultados**

### *Seleção de estudos*

De acordo com a estratégia definida, a busca em bases de dados eletrônicas recuperou 1.126 títulos (Figura 1). Primeiramente, verificou-se que 448 estudos estavam duplicados e 642 não estavam de acordo com o escopo da revisão, restando 36 artigos para leitura na íntegra. Em seguida, nove artigos foram selecionados para síntese qualitativa e apenas dois alcançaram os critérios para metanálise, apresentando-se homogêneos quanto às condições de intervenção, avaliação e apresentação dos dados (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013).



**Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de artigos de acordo com PRISMA.**



A busca em bases de dados eletrônicas recuperou 1.126 títulos. Após exclusão de duplicatas (448 estudos) e de artigos fora do escopo da revisão (642 estudos), 36 artigos foram lidos na íntegra. Em seguida, nove artigos foram selecionados para síntese qualitativa e apenas dois alcançaram os critérios para metanálise. Fonte: Dados do estudo.

As amostras dos estudos selecionados foram compostas por idosos de ambos os sexos com diagnóstico de DA leve a grave e classificação na *Clinical Dementia Rating (CDR)* de 1, 2 ou 3. O tamanho da amostra variou de 19 (Ferreira et al., 2017) a 210 participantes (Ohman et al., 2016), totalizando 622 indivíduos com DA considerados nesta revisão (Tabela 2).

**Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos.**

Estudo	Amostra	Intervenção	Desfechos Avaliados	Resultados Principais
Olazáran et al. (2004)	<b>GE:</b> N= 44 (24F); 75,3±1,0a; GDS 3 (N=8), GDS 4 (N=24), GDS 5 (N=12).  <b>GC:</b> N= 40 (26F); 73,3±1,0a; GDS 3 (N=4), GDS 4 (N=24), GDS 5 (N=12).	<b>GE:</b> suporte psicossocial em grupo associado a exercícios físicos (alongamentos, exercícios de fortalecimento muscular, exercícios funcionais) e treinamento cognitivo multimodal (funções executivas, atenção e linguagem).  Protocolo: 2 vezes/semana (12 meses); 3,5 horas/sessão (10 min. de introdução, 50 min. de técnicas de orientação para realidade, 30 min. de exercícios cognitivos, 30 min. de treinamento, 30 min. de intervalo, 50 min. de exercícios psicomotores ou <i>workshops</i> e 10 min. de conclusão.  <b>GC:</b> apoio psicossocial em grupo.	- Funções cognitivas (ADAS-cog, MEEM).  - Capacidade Funcional (FAQ, Índice de Independência nas Atividades de Vida Diária).  - Sintomas Depressivos (Escala de Depressão Geriátrica).	Houve melhora na função cognitiva do GE após um mês (p = 0,05), mantendo-se após seis meses. Enquanto que a função cognitiva diminuiu no GC (p = 0,95).  O GC apresentou aumento nos sintomas depressivos, enquanto os sintomas do GE foram reduzidos após 12 meses (p = 0,05).
Nascimento et al. (2012)	<b>GE:</b> N= 10 (10F); 78,3 ± 8,2 a; CDR entre 1 e 2.  <b>GC:</b> N= 10 (10F); 79,4 ± 6,2 a; CDR entre 1 e 2.	<b>GE:</b> exercícios físicos (aeróbicos ( $\cong 70\%$ FCmáx), resistência muscular (15/20 repetições), exercícios de alongamento, coordenação e equilíbrio) associados ao treinamento cognitivo multimodal (atenção, reconhecimento, memória imediata, memória de trabalho e práticos). Protocolo: 3 vezes/semana (6 meses); 60 min./sessão (aquecimento, alongamento pré-exercício, sessão de exercícios, relaxamento e alongamento pós-exercício).  <b>GC:</b> sem intervenção.	- Sintomas neuropsiquiátricos (INP).  - Capacidade Funcional (PFAQ)	O GE apresentou redução dos sintomas neuropsiquiátricos (INP, p = 0,03).  Deterioração do desempenho funcional no GC (p = 0,008; TE = - 0,02) e estabilidade no GE (p = 0,49; TE = -0,06).
Andrade et al. (2013)	<b>GE:</b> N= 14 (12F); 78,6±7,1 a; CDR= 1,4±0,5.  <b>GC:</b> N= 16 (12F); 77,0±6,3 a; CDR= 1,3±0,5.	<b>GE:</b> exercícios físicos (fortalecimento muscular, aeróbio, flexibilidade e exercícios de equilíbrio) associados ao treinamento cognitivo multimodal (funções executivas, atenção e linguagem). Protocolo: 3 vezes/semana (16 semanas); 60 min./sessão (5 min. de aquecimento, 20 min. de exercício aeróbico e 35 min de atividades de dupla tarefa).  <b>GC:</b> sem intervenção.	- Funções cognitivas (MoCA, TDR, BAF, WAIS-SS).  - Capacidade Funcional (plataforma de força, TUG, Teste de sentar-levantar de 30 segundos, Teste de sentar-alcançar, EEB).	GE melhorou as funções cognitivas (BAF, p<0,001; MoCA, p<0,001; TDR, p=0,001; WAIS-SS, p=0,001); controle postural (p=0,04); equilíbrio dinâmico (p=0,001); força de membro inferior (p<0,001); e flexibilidade (p=0,01).

Síntese qualitativa das principais características metodológicas e achados dos estudos incluídos na revisão. GE: Grupo Experimental; N: tamanho da amostra; F: Feminino; a: anos; CDR: *Clinical Dementia Rating*; GC: Grupo Controle; min: minuto(s); MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; TDR: Teste de Desenho do Relógio; BAF: Bateria de Avaliação Frontal; WAIS-SS: Subteste de pesquisa de símbolos da Escala de Inteligência de Adultos Wechsler; TUG: teste *Timed Up and Go*; EEB: Escala de Equilíbrio Funcional de Berg; HRmáx: frequência cardíaca máxima; INP: Inventário Neuropsiquiátrico; PFAQ: Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer; TE: Tamanho do Efeito. Fonte: Dados do Estudo.

(Continuação)

**Tabela 2 (Continuação)**

Coelho et al. (2013)	<p>GE: N= 14 (sexo não especificado); 78,0±7,3a; CDR 1 (N=8), CDR 2 (N=6).</p> <p>GC: N= 13 (sexo não especificado); 77,1±7,4a; CDR 1 (N=7), CDR 2 (N=6).</p>	<p>EG: exercícios físicos (resistência/força, agilidade, flexibilidade, aeróbico, exercícios de equilíbrio) associados ao treinamento cognitivo multimodal (abstração, atenção, sequenciamento motor, organização planejada de respostas, julgamento, comportamento de autocontrole e flexibilidade mental).</p> <p>Protocolo: 3 vezes/semana (16 semanas); 60 min./sessão.</p> <p>CG: sem intervenção.</p>	<p>- Funções cognitivas (BAF, TDR, WAIS-SS III).</p> <p>- Capacidade Funcional (avaliação cinemática da marcha durante tarefa simples e tarefa dupla).</p>	<p>GE melhorou as funções cognitivas (BAF, <math>p &lt; 0,001</math>; WAIS-SS III, <math>p = 0,001</math>). O GC apresentou diminuição nos escores das funções executivas (TDR, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>O GE apresentou maior comprimento da passada na tarefa simples <math>p = 0,050</math> e o GC aumentou os erros durante a marcha com dupla tarefa (<math>p = 0,008</math>).</p>
Öhman et al. (2016)	<p><b>GE1:</b> N= 70 (30F); 77,7 ± 5,4 a; CDR 0,5-1 (N=24), CDR 2 (N=30), CDR 3 (N=16).</p> <p><b>GE2:</b> N= 70 (25F); 78,3 ± 5,1 a; CDR 0.5-1 (N=23), CDR 2 (N=37), CDR 3 (10).</p> <p><b>GC:</b> N= 70 (26F); 78,1 ± 5,3 a; CDR 0,5-1 (N=22), CDR 2 (N=37), CDR 3 (11).</p>	<p><b>GE1</b> (domiciliar, individual): exercícios físicos (equilíbrio, força, resistência e treinamento aeróbico) associados ao treinamento cognitivo unimodal (função executiva) em casa.</p> <p>Protocolo: 2 vezes/semana (12 meses); 60 min./sessão.</p> <p><b>GE2</b> (centro de convivência, em grupo): exercícios físicos (equilíbrio, força, resistência e treinamento aeróbico) associados ao treinamento cognitivo unimodal (função executiva).</p> <p>Protocolo: 2 vezes/semana (12 meses); 60 min./sessão.</p> <p><b>CG:</b> atendimento convencional no centro de convivência.</p>	<p>- Funções Cognitivas (TDR, TFV).</p> <p>- Capacidade Funcional (Teste de caminhada de 10m da <i>Short Physical Performance Battery</i>).</p>	<p>Apenas o GE1 promoveu melhor desempenho (<math>p = 0,03</math>) na função executiva (CDT, TE = 0,25; IC 95% = 0,06-0,48) que o GC (TDR, TE = -0,10; IC 95% = -0,27-0,16).</p> <p>Não houve mudança no TFV e no teste de caminhada de 10m em nenhum grupo.</p>

Síntese qualitativa das principais características metodológicas e achados dos estudos incluídos na revisão. GE: Grupo Experimental; N: tamanho da amostra; F: Feminino; a: anos; CDR: *Clinical Dementia Rating*; GC: Grupo Controle; min: minuto(s); TDR: Teste de Desenho do Relógio; TFV: Teste de Fluência Verbal; TE: Tamanho do efeito; GDS: *Global Deterioration Scale*; ADAS-cog: Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; FAQ: Questionário de Atividades Funcionais; GS: Grupo Saudável; FCmáx: frequência cardíaca máxima. Fonte: Dados do estudo.

(Continuação)

Tabela 2 (Continuação)

Ferreira et al. (2017)	Total= 19 participantes (15F).  GE: N= 11; 78 (62-85) a; CDR= entre 1 e 2.  GC: N= 8; 76,5 (63-89) a; CDR= entre 1 e 2.	GE: força muscular (progressão a cada duas semanas, a partir de 2 séries de 8/10 repetições), aeróbico (65% a 75% FC <sub>máx</sub> ), agilidade e exercícios de equilíbrio. Após sete semanas, o treinamento cognitivo multimodal (função executiva, atenção, habilidade visuoespacial e linguagem) foi incluído simultaneamente com as tarefas motoras. Protocolo: 3 vezes/semana (12 semanas); 60 min./sessão.  CG: sem intervenção.	- Função cognitiva (MEEM, TDR, BAF).  - Capacidade funcional (teste de sentar-levantar de 30 segundos, MGS).	GE apresentou melhora na função cognitiva frontal (BAF, $p \leq 0,05$ ) e força ( $p = 0,006$ ).  GC também apresentou melhora nas variáveis de força ( $p = 0,033$ ).
Öhman et al. (2017)	<b>EG1:</b> N= 63 (30F); 77,7 ± 5,4 a; CDR= 1,8±0,7.  <b>EG2:</b> N= 57 (20F); 77,9±5,2 y; CDR= 1,7±0,7.  <b>CG:</b> N= 59 (25F); 78,1±5,3 y; CDR= 2,2±1,8.	<b>GE1</b> (domiciliar, individual): exercícios físicos (equilíbrio, força e treinamento aeróbico) associados ao treinamento cognitivo unimodal (função executiva) em casa. Protocolo: 2 vezes/semana (12 meses); 60 min./sessão.  <b>GE2</b> (centro de convivência, em grupo): exercícios físicos (equilíbrio, força e treinamento aeróbico) associados ao treinamento cognitivo unimodal (função executiva). Protocolo: 2 vezes / semana (12 meses); 60 min./sessão.  <b>CG:</b> cuidados convencionais.	-  neuropsiquiátricos (INP, ECDD).	Sintomas (INP, Sem diferenças entre os grupos em sintomas neuropsiquiátricos (INP em 6 meses, $p = 0,41$ ; ECDD após 12 meses, $p = 0,81$ ) quando as análises foram ajustadas para idade, sexo, CDR basal e Medida de Independência Funcional.
Kampragkou et al. (2017)	<b>Total</b> = 30 participants (15F), ≥65 a, moderado (segundo estágio) of AD.  <b>GE:</b> N= 15.  <b>GC:</b> N= 15.	<b>GE:</b> 30 min. de exercício aeróbico (60% a 70% FC <sub>máx</sub> ), jogos de memória de 10 min., atenção, fala e música. Protocolo: 3 vezes/semana (12 semanas); 40 min./sessão.  <b>GC:</b> programa de jogo de memória.	- Funções cognitivas (MEEM, ADAS-cog).  - Capacidade funcional (KIHADL, Get up and Go, TEUP).	GC apresentou redução na função cognitiva (MEEM $p < 0,05$ ), GE melhorou a função cognitiva (ADAS-cog, $p < 0,05$ ) e o equilíbrio (OLST, $p < 0,05$ ).  Não houve mudanças em AVDs.
Silva et al. (2018)	<b>GE:</b> N= 12 (9F); 79,2±7,6a; CDR=1,5±0,5.  <b>GC:</b> N= 11 (10F); 77,0±5,6 a;	<b>GE:</b> exercício físico (treinamento de força/resistência, exercício aeróbico [65% a 75% FC <sub>máx</sub> ], flexibilidade, agilidade e exercícios de equilíbrio) associado ao treinamento cognitivo multimodal (atenção, julgamento, organização planejada de respostas, sequenciamento	- Capacidade funcional (avaliação cinemática da marcha durante tarefa simples e tarefa dupla).	O GE apresentou maior comprimento da passada ( $p = 0,003$ ), duração da passada ( $p = 0,03$ ), velocidade da passada ( $p$

---

CDR=1,7±0,5.	motor, abstração, autocontrole comportamental e flexibilidade mental).	<0,001) e cadência (p = 0,008) em
GS: N= 11 (9F); 75,8±4,8a.	Protocolo: 3 vezes/semana (16 semanas); 60 min./sessão.	relação ao GC após a intervenção.
	GC: sem intervenção.	
	GS: sem intervenção.	

---

Síntese qualitativa das principais características metodológicas e achados dos estudos incluídos na revisão. GE: Grupo Experimental; N: tamanho da amostra; F: Feminino; a: anos; CDR: *Clinical Dementia Rating*; CG: Grupo Controle; min.: minuto(s); FC<sub>máx</sub>: frequência cardíaca máxima; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CDT: Teste de Desenho do Relógio; BAF: Bateria de Avaliação Frontal; FPM: Força de preensão manual; INP: Inventário Neuropsiquiátrico; ECDD: Escala Cornell para Depressão em Demência; ADAS-cog: Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; KIIADL: Índice de Independência de Katz nas Atividades da Vida Diária; OLST: Teste de Equilíbrio em Uma Perna; AVDs: Atividades da Vida Diária. Fonte: Dados do estudo.

Em relação aos resultados avaliados, oito dos nove artigos incluíram medidas de desempenho cognitivo avaliadas por instrumentos como Mini Exame do Estado Mental - MEEM (Ferreira et al., 2017; Kampragkou et al., 2017; Ohman et al., 2016; Olazaran et al., 2004; Silva et al., 2018), Bateria de Avaliação Frontal – BAF (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Silva et al., 2018), Teste de Desenho do Relógio - TDR (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Ohman et al., 2016; Silva et al., 2018) Teste da Procura de Símbolos da Escala de Inteligência Wechsler para adultos - III (Coelho et al., 2013; Silva et al., 2018), Teste de Fluência Verbal - TFV (Ohman et al., 2016), Escala de avaliação da Doença de Alzheimer, subescala cognitiva - ADAS-cog (Kampragkou et al., 2017; Olazaran et al., 2004), *Montreal Cognitive Assessment* – MoCA (Andrade et al., 2013). Destacando que dois artigos não realizaram avaliação cognitiva pós-treinamento (Nascimento et al., 2012; Silva et al., 2018).

Os resultados relacionados com a capacidade funcional foram avaliados em sete dos nove estudos usando medidas como teste *Timed Up-and-Go* (Ferreira et al., 2017), Escala de Equilíbrio de Berg, Teste de sentar-levantar de 30 segundos, Teste de sentar-alcançar (Andrade et al., 2013), Questionário de Atividades Funcionais (QAF) (Olazaran et al., 2004), Teste de Caminhada de 10 Metros (Olazaran et al., 2004), Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (Nascimento et al., 2012), avaliação da marcha com câmera digital (Coelho et al., 2013; Silva et al., 2018) *Chair Lift and Sit Test (CLST)*, Força de preensão manual (Ferreira et al., 2017) e Índice de Independência nas Atividades de Vida Diária de Katz (Kampragkou et al., 2017).

Os sintomas de depressão foram mensurados em três estudos, dois deles pelo Inventário Neuropsiquiátrico (INP) (Nascimento et al., 2012; Öhman et al., 2017), um desses também utilizando a Escala Cornell para Depressão em Demência (ECDD) (Öhman et al., 2017) e um pela Escala de Depressão Geriátrica (EDG) (Olazaran et al., 2004).

Em relação às características dos protocolos de intervenção, sete estudos aplicaram o treino cognitivo no formato multimodal (exercícios para atenção, memória, funções executivas, linguagem e funções visuoespaciais) associado ao exercício físico (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Kampragkou et al., 2017; Nascimento et al., 2012; Olazaran et al., 2004; Silva et al., 2018), e dois estudos realizaram o treino cognitivo no formato unimodal (exercícios para funções executivas) associado ao exercício físico (Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017).

Todos os estudos incluíram grupos de intervenção com abordagem coletiva (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Kampragkou et al., 2017; Nascimento et

al., 2012; Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017; Olazaran et al., 2004; Silva et al., 2018), dois estudos adicionaram grupos de intervenção no formato individual, quando foram investigados três grupos, sendo dois grupos experimentais e um controle (Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017).

As modalidades de protocolo de exercícios físicos mais citadas foram exercícios aeróbicos de baixa a moderada intensidade (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Nascimento et al., 2012), flexibilidade, resistência muscular, treinamento de força e equilíbrio (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Nascimento et al., 2012; Ohman et al., 2016; Olazaran et al., 2004; Silva et al., 2018), treinamento de atividade funcional (Andrade et al., 2013), coordenação (Olazaran et al., 2004), ritmo (Olazaran et al., 2004), e exercícios de agilidade (Ferreira et al., 2017; Silva et al., 2018). A intensidade do treinamento aeróbio variou entre os estudos de 60% a 80% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade (Coelho et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Nascimento et al., 2012; Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017). Os protocolos de exercícios propostos diferiram quanto ao número de sessões, duração da sessão e período de acompanhamento. A duração dos protocolos propostos pelos estudos analisados variou de 12 semanas a 12 meses, com predominância de sessões de uma hora (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Kampragkou et al., 2017; Nascimento et al., 2012; Silva et al., 2018) realizado três vezes por semana (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Kampragkou et al., 2017; Nascimento et al., 2012; Silva et al., 2018).

### ***Qualidade dos estudos e viés de publicação***

Em relação ao risco de viés (Figura 2), dos nove artigos selecionados, quatro realizaram e descreveram de forma clara os procedimentos de randomização com alocação aleatória dos participantes e sigilo de alocação (Kampragkou et al., 2017; Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017; Olazaran et al., 2004), não houve geração de sequência aleatória em quatro estudos (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Nascimento et al., 2012) e ausência dessa informação em um (Silva et al., 2018). Quatro artigos descreveram o cegamento dos participantes (Kampragkou et al., 2017; Ohman et al., 2016; Öhman et al., 2017; Olazaran et al., 2004), três artigos (Coelho et al., 2013; Ferreira et al., 2017; Nascimento et al., 2012) não realizaram cegamento dos participantes e dois estudos não descreveram a realização do cegamento dos participantes (Andrade et al., 2013; Silva et al., 2018). Seis artigos realizaram e descreveram o cegamento dos profissionais que lideraram as

intervenções e avaliações e os três artigos restante não relataram essa informação (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013; Ferreira et al., 2017). Nenhum dos artigos apresentou desfecho incompleto. Embora três estudos tenham aplicado o mesmo teste de avaliação (TDR e BAF), um deles relatou seus resultados de forma seletiva e não pôde ser incluído na síntese quantitativa (metanálise) (Ohman et al., 2016).

**Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.**

	Gerção de sequência aleatória (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Instalação de grupo controle (viés de execução)	Cegamento dos participantes (viés de execução)	Mascaramento da avaliação do resultado (viés de detecção)	Dados incompletos no resultado (viés de atrito)	Informação seletiva (viés de reportagem dos dados)
Olazáran et al. (2004)	+	+	+	+	+	+	+
Nascimento et al. (2012)	-	-	+	-	+	+	+
Andrade et al. (2013)	-	?	+	?	?	+	+
Coelho et al. (2013)	-	?	+	-	?	+	+
Ohman et al. (2016)	+	+	+	+	+	+	-
Ferreira et al. (2017)	-	?	+	-	?	+	+
Kampragkou et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+
Ohman et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+
Silva et al. (2018)	?	?	+	?	+	+	+

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão mediante análise de cada item da ferramenta de risco de viés da *Cochrane*. Fonte: Dados do estudo.



A análise de cada domínio do risco de viés dos estudos incluídos foram apresentados em porcentagens, conforme demonstrado na figura 3. Em geral, a proporção de alto risco de viés foi pequena, a qualidade metodológica dos estudos em sua grande maioria foi considerada com moderado a baixo risco de viés.

**Figura 3 – Gráfico do risco de viés**



Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão mediante porcentagens nos domínios da ferramenta de risco de viés da *Cochrane*. Verificou-se predominância de estudos com moderado a baixo risco de viés. Fonte: Dados do estudo.

### ***Síntese Qualitativa***

#### *Efeitos no desempenho cognitivo*

O desempenho cognitivo foi avaliado em oito estudos. O ensaio conduzido por Andrade et al. (2013) revelou que a combinação do exercício físico e treino cognitivo resultou em uma melhora significativa da função cognitiva frontal (atenção e funções executivas) dos participantes do grupo experimental após o período de 16 semanas, em comparação ao grupo controle que não obteve nenhum efeito positivo.

Corroborando com tais achados, Coelho et al. (2013) e Ferreira et al. (2017) relataram melhorias significativas nas funções executivas do grupo experimental, mas especificamente nas medidas de abstração, organização, sequência motora, flexibilidade, atenção e memória operacional; e um declínio significativo no planejamento motor, organização e sequenciamento no grupo controle.

No estudo conduzido por Kampragkou et al. (2017), indivíduos com DA hospitalizados que concluíram o programa de intervenção apresentaram discreta melhora cognitiva, enquanto o grupo controle apresentou piora do desempenho cognitivo.

O estudo realizado por Olazaran et al. (2004) estruturado por um ano mostrou melhora no grupo experimental nos escores ADAS-cog e MEEM um mês após o protocolo, que durou até seis meses. Após esse período, foi observada uma estabilização da função cognitiva dos pacientes que continuaram participando do programa, enquanto os pacientes do grupo controle que receberam apenas suporte psicossocial apresentaram declínios nos escores dos testes ADAS-cog e MEEM durante o mesmo período (Olazaran et al., 2004). Neste estudo, pacientes com menor nível de escolaridade apresentaram melhor desempenho cognitivo após seis meses de tratamento.

Já o estudo proposto por Ohman et al. (2016) demonstrou que exercícios domiciliares personalizados causaram melhora significativa na função executiva, mensurada por meio do TDR, após uma intervenção de 12 meses, quando comparado com o programa de exercícios em grupo em centro de convivência e grupo controle que recebeu cuidados comunitários habituais. Além disso, esses autores observaram uma diminuição nos escores de TFV e MEEM durante a intervenção em todos os grupos, sem diferença significativa entre os grupos após 12 meses de intervenção, quando as análises foram ajustadas para idade, sexo e pontuação de TDR.

### *Efeitos na capacidade funcional*

Um total de sete estudos relataram resultados para capacidade funcional. No estudo conduzido por Nascimento et al. (2012), houve manutenção do desempenho funcional no grupo experimental após seis meses de intervenção, enquanto o grupo controle apresentou deterioração, em relação a força dos membros superiores e inferiores, nenhum grupo apresentou resultados satisfatórios. Os protocolos propostos por Andrade et al. (2013) e Kampragkou et al. (2017) foram capazes de melhorar significativamente a capacidade funcional dos grupos experimentais.

No estudo de Coelho et al. (2013), o grupo de exercício físico associado ao treinamento cognitivo não apresentou melhora significativa na maioria das variáveis da marcha, exceto o comprimento do passo que foi maior no grupo experimental do que no grupo controle após a intervenção, no entanto houve melhora da força dos membros inferiores. Em estudo realizado por Silva et al. (2018), o grupo experimental apresentou melhora no comprimento do passo, velocidade e duração da marcha. Por outro lado, no estudo realizado por Ohman et al. (2016), os resultados do teste de caminhada de 10 metros não demonstraram aumento na velocidade da marcha após o período de intervenção. Em relação

às variáveis de força, Ferreira et al. (2017) verificaram que a intervenção proposta foi capaz de promover melhorias significativas na força muscular dos membros inferiores em ambos os grupos.

### *Efeitos na Depressão*

Sintomas depressivos foram avaliados em três estudos. Um dos estudos demonstrou que após seis meses de intervenção, houve redução dos sintomas neuropsiquiátricos no grupo experimental, com piores escores para sintomas neuropsiquiátricos no grupo controle (Nascimento et al., 2012). Da mesma forma, o estudo realizado por Olazaran et al. (2004) observou que o grupo experimental manteve ou melhorou seu estado afetivo após a intervenção, principalmente no domínio agitação e irritabilidade.

Öhman et al. (2017), não detectaram alterações significativas nos sintomas depressivos entre os grupos experimentais (protocolo realizado em casa VS em instituição de longa permanência) e o grupo controle de cuidados convencionais, medidos através do INP após seis meses de intervenção, ou pelo ECDD após doze meses, quando as análises foram ajustadas para idade, sexo, avaliação clínica de demência e medida de independência, indicando manutenção em ambos.

### *Síntese Quantitativa - Metanálise*

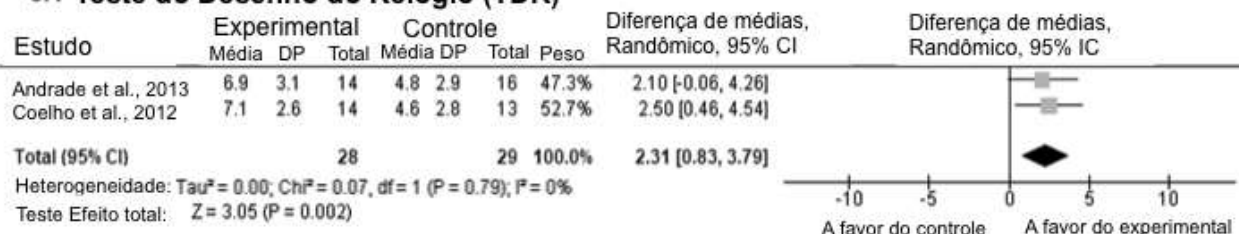
#### *Efeitos no desempenho cognitivo*

Em relação à metanálise, os escores dos testes TDR e BAF foram analisados apenas em dois artigos (Coelho et al., 2013; Andrade et al., 2013). Os resultados de outros estudos foram apresentados de forma heterogênea, impossibilitando sua inclusão na metanálise.

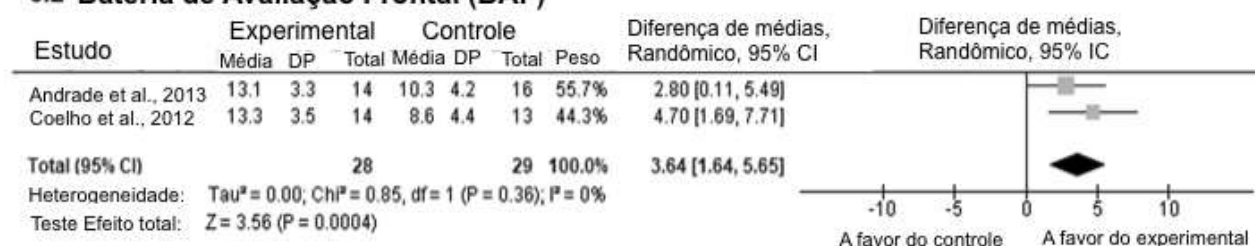
Os resultados revelaram diferenças significativas no tamanho do efeito para as funções executivas e atenção medidas pelo Teste do Desenho do Relógio ( $Z= 3,05$ ;  $p= 0,002$ ), e funções cognitivas frontais medidas pela Bateria de Avaliação Frontal ( $Z= 3,56$ ;  $p = 0,0004$ ) (Figura 4). Apesar disso, tais achados não são suficientes para garantir os efeitos do treinamento cognitivo associado ao exercício físico, devido à escassez de ensaios clínicos de alta qualidade metodológica e com tamanho amostral adequado.

**Figura 4** - Influência do exercício sistematizado associado ao treinamento cognitivo no desempenho cognitivo de indivíduos com DA em comparação ao grupo controle mensurado através do TDR (Figura 3.1) e BAF (Figura 3.2).

### 3.1 Teste do Desenho do Relógio (TDR)



### 3.2 Bateria de Avaliação Frontal (BAF)



Através da metanálise, observou-se favorecimento do grupo exposto ao treinamento cognitivo associado ao exercício físico, com diferenças significativas no tamanho do efeito para as funções executivas e atenção medidas pelo Teste do Desenho do Relógio ( $Z = 3,05$ ;  $p = 0,002$ ), e funções cognitivas frontais medidas pela Bateria de avaliação Frontal ( $Z = 3,56$ ;  $p = 0,0004$ ). Fonte: Dados do Estudo.

### Efeitos na Capacidade Funcional e Depressão

Diante do número relativamente limitado de artigos recuperados e da heterogeneidade entre os estudos quanto aos protocolos de intervenção, instrumentos de avaliação, desfechos, análise e medidas dos resultados, que impossibilitou o agrupamento dos dados, não foi possível a realização de metanálises para os desfechos capacidade funcional e depressão.

## 4. Discussão

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e estudos *crossover* avaliando o efeito do treinamento cognitivo associado ao exercício físico no desempenho cognitivo, na capacidade funcional e nos sintomas depressivos de idosos com DA. As análises qualitativas e quantitativas dos estudos selecionados revelaram benefícios da terapia combinada (exercício físico e treinamento cognitivo) no desempenho cognitivo de indivíduos com DA. Em relação aos desfechos

secundários, houve mínimo ou nenhum efeito da terapia combinada sobre a capacidade funcional e os sintomas depressivos, embora a minoria dos estudos tenha examinado esse desfecho.

Abordagens não farmacológicas como o exercício físico e o treinamento cognitivo, realizados de forma isolada ou associada, vem ganhando espaço no tratamento de indivíduos com comprometimento cognitivo. Esses benefícios, entretanto, parecem estar diretamente relacionados com características do protocolo de intervenção proposto como intensidade, frequência e tipo de exercício físicos, bem como domínios cognitivos estimulados. Tal fato, sugere a necessidade de uma seleção criteriosa dos parâmetros de programas de tratamento, para que resultados terapêuticos efetivos sejam atingidos.

No que diz respeito ao tipo exercício físico, efeitos fisiológicos distintos nas funções cognitivas estão relacionados a exercícios aeróbicos e resistidos. O primeiro tipo de exercício, parece estar relacionado a melhorias na vascularização cerebral, liberação de substâncias neurotróficas, que agem otimizando as funções cognitivas e preservando a massa cinzenta e o volume hipocampal. Por outro lado, exercícios resistidos parecem estar relacionados ao aumento dos níveis de substâncias de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e a homocisteína circulantes (McGough et al., 2019; Suetta et al., 2010). Assim, com base no pressuposto de que diferentes tipos de exercícios podem levar a efeitos fisiológicos específicos, a heterogeneidade dos protocolos de intervenção observados na presente revisão, pode ter representado uma variável de confundimento para comparação entre os estudos, limitado a meta-análise proposta e influenciando diretamente os resultados encontrados.

Ainda considerando peculiaridade de programas de exercícios físico, sabe-se que quando associado ao treinamento cognitivo, exercícios de intensidade moderada têm sido recomendado como dose ideal para resultados cognitivos em idosos saudáveis ou indivíduos com demência, corroborando com os achados da presente revisão (Erickson, Weinstein & Lopez, 2012; Wu et al., 2019). Por outro lado, exercícios de alta intensidade podem provocar um quadro de fadiga sistêmica, resultando no declínio do desempenho cognitivo (Moore, Romine, O'Connor P, & Tomporowski, 2012). Nenhum dos protocolos dos estudos da presente revisão propôs a realização de exercícios de alta intensidade, o que pode ter favorecido os desfechos positivos descritos na maioria dos estudos.

Por fim, no que diz respeito à frequência semanal e duração total dos programas de exercícios físico para idosos com demência, não existe consenso na literatura (Groot et al., 2016). Os ensaios clínicos incluídos na presente revisão, envolveram programas de intervenção com duração variando entre 12 semanas e 12 meses. A maior duração de treinamento, no entanto parece não ter influenciado os resultados do desempenho cognitivo

(Nascimento et al., 2012; Ohman et al., 2016; Olazaran et al., 2004), pelo contrário houve ganhos no desempenho cognitivo mais significativos nos ensaios com duração mais curta. Esses achados vão de encontro ao estudo proposto por Erickson et al. (2012), segundo o qual programas de exercício físico com duração de seis a 12 meses têm efeitos mais claros na estrutura do cérebro. Tal divergência pode ser explicado pelo caráter progressivo da DA e do estágio de evolução da doença no final do período de tratamento. Assim, quanto mais longa a intervenção, mais provável que haverá declínio na cognição. Além disso, os estudos descritos na presente revisão envolveram não apenas exercício físico, mas também o treinamento cognitivo, o que pode exigir uma maior demanda energética, e a longo prazo um sobrecarga no sistema neuronais podendo resultar no declínio do desempenho cognitivo. Essas são apenas hipóteses que não podem ser confirmadas diante das variáveis analisadas na presente revisão.

Características do treino cognitivo, também podem influenciar os resultados da presente revisão. De modo geral, os estudos que fizeram parte da presente revisão observaram-se um predomínio da modalidade multimodal, focada em dois a quatro domínios cognitivos simultaneamente, os domínios mais treinados foram atenção e funções executivas. Essa escolha pode ser justificada pela superioridade do treinamento multimodal em comparação ao treinamento simples sobre a função cognitiva de idosos (Yorozuya et al., 2019). O sucesso dessa modalidade terapêutica está associado ao favorecimento da neuroplasticidade e aprendizagem motora, por meio de mudanças estruturais e funcionais no cérebro (Ward et al., 2017).

Por outro lado, a maioria dos estudos avaliou medidas de função cognitiva global, quando o MEEM foi o teste utilizado para avaliação da função cognitiva nos estudos analisados. Tal fato, limita comparações e compreensão dos efeitos do treinamento cognitivo sobre domínios específicos.

Diante do exposto, observa-se que os efeitos encontrados da combinação do exercício físico com o treinamento cognitivo em indivíduos com DA podem ser justificados por um somatório dos efeitos que cada uma das terapias já apresenta individualmente. Entretanto, esta linha de raciocínio é consolidada ao considerarmos o exercício físico como um otimizador dos substratos neurais necessários para uma melhor consolidação da neuroplasticidade proporcionada pelo treinamento cognitivo. Dessa forma, o exercício físico, parece representar um catalizador dos efeitos do treinamento cognitivo nos indivíduos com DA.

Além das características do programa de tratamento proposto fatores biológicos e psicossociais dos indivíduos com DA podem influenciar os efeitos da associação entre

exercício físico e treinamento cognitivo. Os estudos da presente revisão observaram que fatores como escolaridade, local de realização das sessões de tratamento e nível de comprometimento cognitivo inicial influenciaram os resultados descritos.

Segundo Öhman et al. (2017), os efeitos do exercício sobre a cognição na AD podem ser mínimos quando os indivíduos já apresentam comprometimento cerebral significativo, sendo necessário que a intervenção seja iniciada na fase pré-clínica da patologia. Assim, melhores resultados seriam observados por exemplo, em indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou em estágio inicial (Baker et al., 2010). A maioria dos estudos incluídos na presente revisão, entretanto, foi conduzido com pacientes com DA em estágio leve, o que limita conclusões a respeito de intervenções que associam exercícios físicos e treinamento cognitivo para os outros estágios.

O melhor desempenho cognitivo de indivíduos com menor escolaridade após a realização de protocolos de exercício físico e treinamento cognitivo, por sua vez, pode estar associado a reserva cognitiva. Tal conceito se refere à capacidade do cérebro de lidar com mudanças cerebrais usando processos cognitivos que estão relacionados com recursos neurais adicionais criados por experiências de vida (Ferreira et al., 2017). Assim, a influência da baixa escolaridade nos efeitos cognitivos pode ser justificada pela menor reserva cognitiva, em indivíduos com menor nível educacional, o que os tornam mais sensíveis à intervenção quando comparados com indivíduos com reserva cognitiva superior (Olazaran et al., 2004).

Já os melhores resultados apresentados por Ohman et al. (2016) e Öhman et al. (2017) em protocolos de tratamento realizados em domicílio pode estar relacionado a maior proximidade entre o desempenho das atividades propostas nos protocolos e atividades cotidianas do indivíduos, uma vez que as mesmas são realizadas em um ambiente familiar para o paciente, além disso, a realização do protocolo em domicílio minimiza faltas e descontinuidade do protocolo de tratamento, comuns dessa população diante de sua dependência de cuidados de terceiros (Middleton et al., 2018).

### ***Limitações***

Apesar dos critérios metodológicos para a realização da presente revisão, limitações metodológicas nos estudos selecionados podem ter comprometidos os resultados encontrados. A falta de descrições claras da randomização e alocação dos participantes para os grupos experimental e controle; ausência de informações sobre possíveis indivíduos APOE  $\epsilon 4$  positivos; e a falta de cegamento na maioria dos estudos levou a presença de vieses. Tais

fatores levam a um nível de evidência incerto, apesar dos resultados encontrados na metanálise. Isso também pode ser atribuído à imprecisão e inconsistência dos resultados verificada nos estudos selecionados, devido principalmente ao tamanho inadequado da amostra e à heterogeneidade entre os estudos.

Além disso, outras limitações importantes devem ser destacadas como a diversidade de protocolos de treinamento e instrumentos de avaliação. Os protocolos variaram em duração total, duração da sessão, frequência semanal e desfechos analisados, o que pode ter influenciado os resultados da presente revisão. Por fim, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão não consideram todos os estágios da DA como fator de confundimento para seus resultados, o que pode representar um viés de seleção, limitando a confiabilidade e replicabilidade dos resultados.

## 5. Conclusão

Apesar dos resultados benéficos encontrados em cada um dos estudos e na metanálise, ainda não é possível garantir que o exercício físico combinado ao treinamento cognitivo otimize as funções cognitivas, capacidade funcional e sintomas depressivos em indivíduos com DA. Isto se deve principalmente às limitações encontradas, como diferenças entre os protocolos de intervenção e risco de viés nos estudos incluídos.

Assim, sugere-se o desenvolvimento de estudos futuros com critérios metodológicos estabelecidos, bem como a criação de protocolos sistematizados e claros para simplificar sua replicação, a fim de possibilitar a publicação de novos referenciais teóricos, colaborando para uma melhor conduta clínica e para o conhecimento científico quanto à eficácia das abordagens não farmacológicas no tratamento de indivíduos com DA.

## Referências

Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12(4), 459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001

Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Systematic Review*(6), CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2



Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., . . . Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of Neurology*, 67(1), 71-79. doi: 10.1001/archneurol.2009.307

Cass, S. P. (2017). Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Current Sports Medicine Reports*, 16(1), 19-22. doi: 10.1249/JSR.0000000000000332

Coelho, F. G., Andrade, L. P., Pedrosa, R. V., Santos-Galduroz, R. F., Gobbi, S., Costa, J. L., & Gobbi, L. T. (2013). Multimodal exercise intervention improves frontal cognitive functions and gait in Alzheimer's disease: a controlled trial. *Geriatrics & Gerontology International*, 13(1), 198-203. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00887.x

Andrade, L. P., Gobbi, L. T., Coelho, F. G., Christofolletti, G., Costa, J. L., & Stella, F. (2013). Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: a controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(11), 1919-1926. doi: 10.1111/jgs.12531

Dos Santos Picanco, L. C., Ozela, P. F., de Fatima de Brito Brito, M., Pinheiro, A. A., Padilha, E. C., Braga, F. S., . . . da Silva Hage-Melim, L. I. (2018). Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 25(26), 3141-3159. doi: 10.2174/0929867323666161213101126

Du, Z., Li, Y., Li, J., Zhou, C., Li, F., & Yang, X. (2018). Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 1593-1603. doi: 10.2147/CIA.S169565

Erickson, K. I., Weinstein, A. M., & Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 615-621. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.09.008

Ferreira, B. N., Lopes, E. D. S., Henriques, I. F., Reis, M. M., Pádua, A. M., Figueiredo, F., . . . Coelho, F. G. M. (2017). Dual Task Multimodal Physical Training in Alzheimer's Disease:

Effect on Cognitive Functions and Muscle Strength. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 19(5), 575-584.

Frese, M., Rousseau, D. M., & Wiklund, J. (2014). The emergence of evidence-based entrepreneurship. *Entrepreneurship Theory and Practice*, 38(2), 209-216.  
doi:10.1111/etap.12094

Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G., van Berckel, B. N., Scheltens, P., Scherder, E. J., . . . Ossenkoppele, R. (2016). The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*, 25, 13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005

Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.

Jia, R. X., Liang, J. H., Xu, Y., & Wang, Y. Q. (2019). Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 19(1), 181. doi: 10.1186/s12877-019-1175-2

Kampragkou, C., Iakovidis, P., Kampragkou, E., & Kellis, E. (2017). Effects of a 12-Week Aerobic Exercise Program Combined with Music Therapy and Memory Exercises on Cognitive and Functional Ability in People with Middle Type of Alzheimer's Disease. *International Journal of Physiotherapy*, 4. doi: 10.15621/ijphy/2017/v4i5/159420

Liang, J. H., Xu, Y., Lin, L., Jia, R. X., Zhang, H. B., & Hang, L. (2018). Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(20), e10744. doi: 10.1097/MD.00000000000010744

McGough, E. L., Lin, S. Y., Belza, B., Becofsky, K. M., Jones, D. L., Liu, M., . . . Logsdon, R. G. (2019). A Scoping Review of Physical Performance Outcome Measures Used in Exercise Interventions for Older Adults With Alzheimer Disease and Related Dementias. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 42(1), 28-47. doi: 10.1519/JPT.0000000000000159

Middleton, L. E., Black, S. E., Herrmann, N., Oh, P. I., Regan, K., & Lanctot, K. L. (2018). Centre- versus home-based exercise among people with mci and mild dementia: study protocol for a randomized parallel-group trial. *BMC Geriatrics*, *18*(1), 27. doi: 10.1186/s12877-017-0684-0

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, *4*(1), 1.

Moore, R. D., Romine, M. W., O'Connor P, J., & Tomporowski, P. D. (2012). The influence of exercise-induced fatigue on cognitive function. *Journal of Sports Sciences*, *30*(9), 841-850. doi: 10.1080/02640414.2012.675083

Nascimento, C. M., Teixeira, C. V., Gobbi, L. T., Gobbi, S., & Stella, F. (2012). A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, *16*(3), 197-204. doi: 10.1590/s1413-35552012005000017

Ohman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., . . . Pitkala, K. H. (2016). Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *64*(4), 731-738. doi: 10.1111/jgs.14059

Öhman, H., Savikko, N. R. N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., . . . Pitkälä, K. H. (2017). Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease—Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX). *European Geriatric Medicine*, *8*(2), 153-157.

Olazaran, J., Muniz, R., Reisberg, B., Pena-Casanova, J., del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. J., . . . Sevilla, C. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, *63*(12), 2348-2353. doi: 10.1212/01.wnl.0000147478.03911.28

Paiva, F. F., de Albuquerque Pereira, I. C. R., da Silva, J. M. L., da Silva Cruz, L. B., Costa, T. S., Maia, C. C., ... & Panzetti, T. M. N. (2020). Atividades lúdicas como estratégia terapêutica paliativa na mitigação dos processos crônico-degenerativos da doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, 9(7), e580974547-e580974547.

Silva, D. O., Barbieri, F. A., Simieli, L., dos Santos, P. C. R., Beretta, V. S., Coelho, F. G. M., . . . Gobbi, L. T. B. (2018). A program of physical activity improves gait impairment in people with Alzheimer's disease. *Motriz*, 24(1), 1-6.

Silva, M. V. F., Loures, C. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 33. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y

Silva, L. W. S., Nascimento, T. R., Valença, T. D. C., Alves, L. F. S., Pires, N. O., da Silva, A. G., ... & Santos, F. M. (2020). Efeitos do exercício físico na alteração postural e funcionalidade de idosos: cuidados ao longeviver saudável. *Research, Society and Development*, 9(8), e48985329-e48985329.

Suetta, C., Clemmensen, C., Andersen, J. L., Magnusson, S. P., Schjerling, P., & Kjaer, M. (2010). Coordinated increase in skeletal muscle fiber area and expression of IGF-I with resistance exercise in elderly post-operative patients. *Growth Hormone and IGF Research*, 20(2), 134-140. doi: 10.1016/j.ghir.2009.11.005

Ward, N., Paul, E., Watson, P., Cooke, G. E., Hillman, C. H., Cohen, N. J., . . . Barbey, A. K. (2017). Enhanced Learning through Multimodal Training: Evidence from a Comprehensive Cognitive, Physical Fitness, and Neuroscience Intervention. *Scientific Reports*, 7(1), 5808. doi: 10.1038/s41598-017-06237-5

Wu, C., Yi, Q., Zheng, X., Cui, S., Chen, B., Lu, L., & Tang, C. (2019). Effects of Mind-Body Exercises on Cognitive Function in Older Adults: A Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 749-758. doi: 10.1111/jgs.15714

Yorozuya, K., Kubo, Y., Tomiyama, N., Yamane, S., & Hanaoka, H. (2019). A Systematic Review of Multimodal Non-Pharmacological Interventions for Cognitive Function in Older

People with Dementia in Nursing Homes. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(1-2), 1-16. doi: 10.1159/000503445

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Ana Gonçalves Lima Neta – 30%

Mírian Celly Medeiros Miranda David - 20%

Bruna Thays Santana de Araújo – 10%

Gabriela Lopes Gama – 15%

Jéssica Costa Leite - 25%