



O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY IN PREVENTING THE PROGRESSION OF ALZHEIMER'S
DISEASE: A LITERATURE REVIEW*

*EL PAPEL DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA*

Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹, Eulálio Sotero Galvão Júnior², João Pedro Lemos Ferreira de Freitas², Priscilla Nery Tavares Pereira², Diana Sampaio Ericeira², Vicente Ludgero Ribeiro Júnior², Gabriel de Sousa Teixeira e Silva², Carlos Menem Alves², Luis Gabriel Campos Pires², Marília Sória Loore Carvalho Paz²

e555197

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i5.5197>

PUBLICADO: 05/2024

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma forma comum de demência, representando um desafio crescente para a saúde pública devido ao envelhecimento da população. A atividade física tem sido estudada como uma intervenção potencial na prevenção e tratamento da DA. Objetivo: Esta revisão de literatura busca demonstrar o papel da atividade física na prevenção da progressão da DA. Métodos: Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 20 anos, abrangendo o período de 2004 a 2024, utilizando critérios de inclusão e exclusão específicos, e as bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Resultados e Discussão: Evidências consistentes demonstraram uma associação inversa entre atividade física e risco de desenvolvimento de DA, com benefícios adicionais na função cognitiva em pacientes diagnosticados com a doença. Mecanismos neurobiológicos, como a redução da inflamação e a promoção da neuroplasticidade, podem contribuir para esses efeitos benéficos. No entanto, a adesão a programas de exercícios permanece um desafio, especialmente em populações vulneráveis. Conclusão: A atividade física emerge como uma intervenção promissora na prevenção e tratamento da DA, com potencial para melhorar a saúde cerebral e a qualidade de vida. Estratégias integradas e personalizadas são necessárias para maximizar os benefícios da atividade física em populações vulneráveis, destacando a importância de abordagens colaborativas entre profissionais de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Atividade física. Exercício físico. Prevenção. Doença de Alzheimer. Saúde cerebral.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a common form of dementia and represents a growing public health challenge due to the aging of the population. Physical activity has been studied as a potential intervention in the prevention and treatment of AD. Objective: This literature review seeks to demonstrate the role of physical activity in preventing the progression of AD. Methods: This literature review was conducted through a systematic search of scientific literature published in the last 20 years, covering the period from 2004 to 2024, using specific inclusion and exclusion criteria, and electronic databases: PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar. Results and Discussion: Consistent evidence has shown an inverse association between physical activity and the risk of developing AD, with additional benefits in cognitive function in patients diagnosed with the disease. Neurobiological mechanisms, such as reducing inflammation and promoting neuroplasticity, may contribute to these beneficial effects. However, adherence to exercise programs remains a challenge, especially in vulnerable populations. Conclusion: Physical activity is emerging as a promising intervention in the prevention and treatment of AD, with the potential to improve brain health and quality of life. Integrated and personalized strategies

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba-IESVAP.

² Acadêmico (a) de Medicina.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

are needed to maximize the benefits of physical activity in vulnerable populations, highlighting the importance of physical activity in the treatment of AD.

KEYWORDS: *Physical activity. Physical exercise. Prevention. Alzheimer's disease. Brain health.*

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una forma común de demencia y representa un reto creciente para la salud pública debido al envejecimiento de la población. La actividad física se ha estudiado como posible intervención en la prevención y el tratamiento de la EA. Objetivo: Esta revisión bibliográfica pretende demostrar el papel de la actividad física en la prevención de la progresión de la EA. Métodos: Esta revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda sistemática de la literatura científica publicada en los últimos 20 años, abarcando el período comprendido entre 2004 y 2024, utilizando criterios específicos de inclusión y exclusión, y bases de datos electrónicas: PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar. Resultados y Discusión: Evidencias consistentes han demostrado una asociación inversa entre la actividad física y el riesgo de desarrollar EA, con beneficios adicionales en la función cognitiva en pacientes diagnosticados con la enfermedad. Los mecanismos neurobiológicos, como la reducción de la inflamación y la promoción de la neuroplasticidad, pueden contribuir a estos efectos beneficiosos. Sin embargo, la adherencia a los programas de ejercicio sigue siendo un reto, especialmente en poblaciones vulnerables. Conclusión: La actividad física se perfila como una intervención prometedora en la prevención y el tratamiento de la EA, con el potencial de mejorar la salud cerebral y la calidad de vida. Se necesitan estrategias integradas y personalizadas para maximizar los beneficios de la actividad física en poblaciones vulnerables, destacando la importancia de la actividad física en el tratamiento de la EA.

PALABRAS CLAVE: *Actividad física. Ejercicio físico. Prevención. Enfermedad de Alzheimer. Salud cerebral.*

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das formas mais comuns de demência, caracterizada pela deterioração progressiva das funções cognitivas e da capacidade funcional, afetando milhões de pessoas em todo o mundo (Zeisel; Bennet; Fleming, 2020). Com o aumento da expectativa de vida da população, a prevalência da DA tem aumentado significativamente, representando um desafio crescente para os sistemas de saúde e para a sociedade em geral (Lynch, 2019).

A atividade física tem sido amplamente investigada como uma intervenção potencialmente eficaz na prevenção e no manejo da DA (Masoumi, 2018). Estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado uma associação inversa entre a atividade física regular e o risco de desenvolvimento de demência, incluindo a DA (Norton *et al.*, 2014; Reitz; Mayeux, 2014). Essa associação sugere que a promoção de estilos de vida ativos pode desempenhar um papel crucial na redução do ônus da DA na população idosa (Zeisel; Bennet; Fleming, 2020).

Além do impacto na redução do risco de desenvolvimento da doença, a atividade física tem sido associada a benefícios significativos na função cognitiva e na qualidade de vida em indivíduos diagnosticados com DA (Ming *et al.*, 2020). Estudos clínicos têm demonstrado que programas de exercícios físicos podem retardar a progressão da deterioração cognitiva em pacientes com DA leve a moderada (Forbes *et al.*, 2015; Öhman *et al.*, 2016). Esses são achados que destacam o potencial da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

atividade física não apenas como uma medida preventiva, mas também como uma forma de intervenção terapêutica para indivíduos já afetados pela doença.

Os mecanismos pelos quais a atividade física exerce seus efeitos benéficos na prevenção e no tratamento da DA ainda não estão completamente elucidados (Machado, Carvalho e Da Rocha Sobrinho, 2020). No entanto, evidências emergentes sugerem que o exercício pode influenciar múltiplos processos fisiológicos e neurobiológicos associados à patogênese da doença, incluindo a redução da inflamação, a promoção da neuroplasticidade e a modulação dos sistemas de neurotransmissores (Cotman *et al.*, 2007; Erickson *et al.*, 2011). Compreender esses mecanismos é essencial para otimizar as estratégias de intervenção baseadas em atividade física, diante disso, essa revisão de literatura busca demonstrar o papel da atividade física na prevenção da progressão da DA.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 20 anos, abrangendo o período de 2004 a 2024. Utilizaram-se as seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram definidos como segue: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) idioma inglês, português ou espanhol; (3) investigação do papel da atividade física na prevenção da progressão da doença de Alzheimer; e (4) contribuição para uma compreensão mais abrangente dos efeitos da atividade física na saúde cerebral e na progressão da doença de Alzheimer. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos com foco exclusivo em outras condições médicas que não a doença de Alzheimer.

A estratégia de busca combinou termos relacionados à atividade física e doença de Alzheimer, utilizando o operador booleano "AND", para aumentar a sensibilidade da busca. As palavras-chave incluíram "atividade física", "exercício físico", "prevenção", "doença de Alzheimer" e "saúde cerebral". Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dos estudos inicialmente identificados, a distribuição por bases de dados foi a seguinte: PubMed (215 artigos), Web of Science (200 artigos), Scopus (180 artigos) e Google Scholar (210 artigos). Após a triagem dos títulos e resumos, 805 estudos foram selecionados para leitura completa. Dos estudos completos analisados, 61 preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra final para análise detalhada e síntese dos resultados.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas, Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva, Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

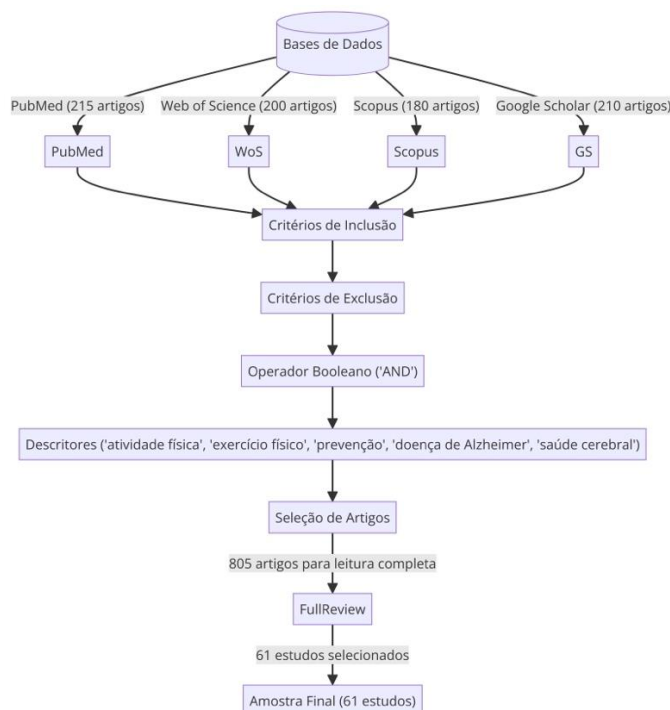


Imagem 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada no estudo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevalência e Impacto da Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa que representa um desafio global para os sistemas de saúde e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Xiao, 2023). Com o envelhecimento da população, a prevalência da DA continua a aumentar, destacando a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção e tratamento (Livingston *et al.*, 2020). Estudos epidemiológicos têm ressaltado o impacto substancial da DA não apenas em termos de custos de saúde, mas também na carga emocional para os pacientes e seus cuidadores (Brookmeyer *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Recentemente, a relação entre atividade física e saúde cerebral tem sido objeto de investigação intensiva, especialmente no contexto da prevenção e manejo da DA (NIU *et al.*, 2017). Pesquisas longitudinais têm consistentemente demonstrado uma associação inversa entre a atividade física regular e o risco de desenvolvimento de demência, incluindo a DA (Trevisan *et al.*, 2019; Hamer; Chida, 2009). Além disso, intervenções baseadas em atividade física têm sido associadas a melhorias significativas na função cognitiva em pacientes com DA (Lam *et al.*, 2012; Kivipelto *et al.*, 2020), ressaltando o potencial terapêutico dessa abordagem.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

Os mecanismos pelos quais a atividade física exerce seus efeitos benéficos na DA estão sendo cada vez mais elucidados. Estudos sugerem que a atividade física pode modular processos neurobiológicos como a neuroinflamação, neuroplasticidade e neurotransmissão, contribuindo para a proteção do cérebro contra os efeitos deletérios da DA (Brown *et al.*, 2013; Northey *et al.*, 2018). Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais eficazes e direcionadas para a DA.

Evidências da Associação entre Atividade Física e DA

A relação entre atividade física e o risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer (DA) tem sido amplamente investigada na literatura científica, com evidências consistentes apontando para uma associação inversa entre esses dois fatores (De La Rosa *et al.*, 2020). Estudos longitudinais têm corroborado essa associação, demonstrando que níveis mais elevados de atividade física estão associados a um menor risco de incidência de demência, incluindo a DA (Lopez-Ortiz *et al.*, 2021; Cass, 2017). Essas descobertas sugerem que a promoção de estilos de vida ativos pode desempenhar um papel crucial na redução do risco de desenvolvimento da DA, destacando a importância da atividade física como uma intervenção preventiva potencialmente poderosa.

Além da associação entre atividade física e risco de desenvolvimento de DA, estudos têm examinado os efeitos da atividade física na progressão da doença em indivíduos já diagnosticados. Resultados de pesquisas clínicas indicam que programas de exercícios físicos adaptados podem retardar a deterioração cognitiva em pacientes com DA leve a moderada, proporcionando benefícios significativos na função cognitiva e na qualidade de vida (Forbes *et al.*, 2015; Öhman *et al.*, 2016). Esses achados reforçam a importância da atividade física não apenas como medida preventiva, mas também como uma intervenção terapêutica complementar para indivíduos afetados pela DA.

Além dos benefícios diretos na redução do risco e na progressão da DA, a atividade física pode influenciar uma variedade de outros fatores de saúde que estão associados ao desenvolvimento da doença. Por exemplo, a atividade física regular pode promover a saúde cardiovascular, controlar os níveis de glicose no sangue e reduzir a inflamação sistêmica, todos os quais são fatores de risco conhecidos para a DA (Livingston *et al.*, 2020). Portanto, os efeitos benéficos da atividade física na saúde geral podem indiretamente contribuir para a prevenção e o manejo da DA.

Além dos efeitos diretos na função cognitiva, a atividade física pode proporcionar benefícios adicionais aos pacientes com DA por meio de mecanismos indiretos. Por exemplo, a atividade física regular tem sido associada a melhorias na saúde cardiovascular, controle dos níveis de glicose no sangue e redução da depressão e ansiedade, todos os quais podem afetar positivamente a função cognitiva em pacientes com DA (Zhang *et al.*, 2022). Além disso, a participação em programas de exercícios físicos pode promover interações sociais e engajamento comunitário, fatores que contribuem para o bem-estar psicossocial dos pacientes (Silva *et al.*, 2019).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

É importante ressaltar que os benefícios da atividade física na função cognitiva podem ser observados em diferentes estágios da doença, desde os estágios iniciais até os mais avançados (Rolland *et al.*, 2007). Embora os programas de exercícios possam precisar ser adaptados às necessidades e capacidades individuais dos pacientes em estágios mais avançados da DA, estudos sugerem que mesmo atividades simples, como caminhar, podem proporcionar benefícios significativos na função cognitiva e no bem-estar geral dos pacientes (Rolland *et al.*, 2007).

Mecanismos Neurobiológicos Subjacentes aos Benefícios da Atividade Física na DA

Os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos benefícios da atividade física na doença de Alzheimer (DA) têm sido objeto de intensa investigação, com evidências crescentes sugerindo uma interação complexa entre o exercício e processos fisiológicos cerebrais. Estudos como os de Cotman, Berchtold e Christine (2007) e Erickson *et al.*, (2011) têm destacado que a atividade física pode modular a expressão de genes relacionados à neuroplasticidade, promovendo a formação de novas conexões neuronais e fortalecendo as redes cerebrais. Essa plasticidade cerebral é crucial para a adaptação do cérebro a estímulos externos, facilitando a aprendizagem e a memória, processos que podem ser comprometidos na DA (Isso-Markku *et al.*, 2022).

Além disso, a atividade física tem sido associada à promoção da angiogênese cerebral, o processo de formação de novos vasos sanguíneos no cérebro (Ren; Xiao, 2023). Aumentar o suprimento sanguíneo para o cérebro pode melhorar a oxigenação e o transporte de nutrientes, proporcionando um ambiente mais propício para a função cerebral saudável. Isso é especialmente relevante na DA, onde a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral está associada ao comprometimento cognitivo (Ren; Xiao, 2023).

Além disso, a atividade física tem sido implicada na redução da neuroinflamação, um processo patológico comum na DA que contribui para a progressão da doença (McGurran, 2019). O exercício regular tem sido associado à modulação dos processos inflamatórios no cérebro, incluindo a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e o aumento de fatores anti-inflamatórios, resultando em um ambiente menos propenso à neurodegeneração (Andrade-Guerrero *et al.*, 2023).

Efeitos da Atividade Física na Redução da Inflamação e Estresse Oxidativo

A inflamação crônica e o estresse oxidativo são processos patológicos comuns na progressão da doença de Alzheimer (DA), desempenhando um papel significativo na neurodegeneração e no declínio cognitivo (Heneka *et al.*, 2015). Estudos como os de Gomes da Silva *et al.*, (2013) e De Melo Coelho *et al.*, (2013) têm sugerido que a atividade física regular pode exercer efeitos benéficos na redução desses processos prejudiciais. A prática regular de exercícios tem sido associada à diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e ao aumento da atividade antioxidante no cérebro.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

A atividade física pode modular a resposta inflamatória do organismo, resultando em uma redução da inflamação crônica associada à DA. O exercício tem sido relatado como capaz de regular a expressão de genes inflamatórios, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e promovendo um ambiente anti-inflamatório no cérebro (Gomes da Silva *et al.*, 2013). Além disso, a atividade física aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10), que podem ajudar a modular a resposta imunológica e reduzir a neuroinflamação (Paillard, 2015).

Além dos efeitos anti-inflamatórios, a atividade física também pode combater o estresse oxidativo, um processo que está intimamente ligado à neurodegeneração na DA (Heneka *et al.*, 2015). O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo, levando ao dano celular e à morte neuronal (Wang *et al.*, 2023). Estudos têm demonstrado que a prática regular de exercícios aumenta a atividade antioxidante no cérebro, protegendo contra o dano oxidativo e contribuindo para a preservação da função cerebral (Pahlavani, 2023).

Promoção da Neuroplasticidade e Formação de Novas Sinapses

A neuroplasticidade, um processo fundamental para a adaptação e reorganização do cérebro em resposta a estímulos ambientais, desempenha um papel crucial na manutenção da função cerebral saudável e pode ser comprometida na doença de Alzheimer (DA) (Holtmaat; Svoboda, 2009). Estudos, como os de Voss *et al.*, (2013) e Intlekofer e Cotman (2013), têm destacado que a atividade física regular está associada à promoção da neuroplasticidade. A prática de exercícios estimula a formação de novas sinapses e a sobrevivência de neurônios, especialmente no hipocampo e em outras áreas do cérebro relacionadas à memória e ao aprendizado (Lynch, 2019).

A promoção da neuroplasticidade pelo exercício físico pode ter implicações significativas para a prevenção e o tratamento da DA (Chandra, Sisodia e Vassar, 2023). A formação de novas sinapses e a reorganização neural facilitadas pela atividade física podem ajudar a compensar os danos neuronais associados à doença, preservando assim a função cognitiva em indivíduos em risco de desenvolver ou já diagnosticados com DA (Fernández-Calle *et al.*, 2022). Além disso, a neuroplasticidade induzida pelo exercício pode facilitar a adaptação do cérebro a mudanças patológicas, como a deposição de placas de beta-amiloide e emaranhados de proteína tau, características distintivas da DA (Baranowski *et al.*, 2020).

Estudos em modelos animais e humanos têm demonstrado que a atividade física pode modular a expressão de genes relacionados à neuroplasticidade, promovendo assim a sobrevivência e a integração de novos neurônios no circuito cerebral (Mee-Inta; Zhao; Kuo, 2019). Esses achados sugerem que o exercício regular não apenas preserva a função cerebral existente, mas também pode promover a plasticidade neural e a regeneração neuronal, oferecendo assim uma estratégia potencialmente eficaz para mitigar os efeitos da DA (Sujkowski *et al.*, 2022).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

Modulação dos Sistemas de Neurotransmissores

A modulação dos sistemas de neurotransmissores é um dos mecanismos pelos quais a atividade física pode influenciar positivamente a função cerebral e o bem-estar emocional em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Estudos, como os de Dishman *et al.* (2006) e Greenwood *et al.* (2011), têm demonstrado que a atividade física regular está associada a um aumento na liberação de neurotransmissores, como dopamina e serotonina. Esses neurotransmissores desempenham papéis essenciais na regulação do humor, da cognição e do comportamento, e sua modulação pode contribuir para os benefícios observados na função cognitiva e no bem-estar emocional em pacientes com DA (Dishman *et al.*, 2006; Greenwood., 2011).

A dopamina, por exemplo, está envolvida em processos cognitivos, como atenção, aprendizado e memória, e sua liberação aumentada pela atividade física pode melhorar essas funções em pacientes com DA (Dishman *et al.*, 2006). Além disso, a dopamina está associada à motivação e ao prazer, e seu aumento pode incentivar os pacientes a se engajarem mais em atividades cognitivamente estimulantes, como jogos mentais e interações sociais, que também são benéficas para a função cerebral (Deslandes *et al.*, 2009).

A serotonina, por sua vez, desempenha um papel importante na regulação do humor e na redução do estresse e da ansiedade (Zong *et al.*, 2022). A atividade física tem sido associada ao aumento dos níveis de serotonina no cérebro, o que pode contribuir para a melhoria do humor e do bem-estar emocional em pacientes com DA (Mahalakshmi *et al.*, 2020). Esses efeitos positivos da atividade física na modulação dos sistemas de neurotransmissores podem ter implicações significativas para a qualidade de vida dos pacientes, ajudando a mitigar os sintomas depressivos e a ansiedade frequentemente associados à DA (Wu *et al.*, 2020).

Além disso, a modulação dos sistemas de neurotransmissores pela atividade física pode ter efeitos neuroprotetores, protegendo os neurônios contra os danos causados pelo estresse oxidativo e neuroinflamação associados à DA (Dishman *et al.*, 2006). Isso sugere que os benefícios da atividade física na função cognitiva e no bem-estar emocional podem ser mediados, em parte, por sua capacidade de regular os sistemas de neurotransmissores e promover a neuroproteção no cérebro de pacientes com DA.

Adesão e Implementação de Programas de Exercícios em Populações Vulneráveis

A adesão e implementação de programas de exercícios em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com doença de Alzheimer (DA), são desafios importantes a serem enfrentados para maximizar os benefícios da atividade física nessas comunidades. Estudos, incluindo o de McAuley *et al.*, (2011), destacam que, embora os benefícios da atividade física sejam amplamente reconhecidos, a adesão a programas de exercícios continua sendo um obstáculo significativo. Isso é especialmente



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

verdadeiro em populações vulneráveis, onde existem barreiras adicionais, como limitações físicas, cognitivas e socioeconômicas, que podem dificultar a participação regular em atividades físicas.

Uma abordagem eficaz para promover a atividade física em populações vulneráveis é a implementação de programas adaptados às suas necessidades específicas. Programas de exercícios para idosos e indivíduos com DA devem ser cuidadosamente projetados levando em consideração fatores como capacidade física, cognitiva e motivação. Intervenções que oferecem variedade de atividades, suporte social, supervisão adequada e feedback individualizado têm mostrado maior eficácia na promoção da adesão e na melhoria da saúde física e mental nessas populações (Gine-Garriga *et al.*, 2010; Rosendahl *et al.*, 2008).

Além disso, estratégias de educação e conscientização sobre os benefícios da atividade física e a importância de um estilo de vida ativo podem desempenhar um papel crucial na promoção da adesão a programas de exercícios em populações vulneráveis (McAuley *et al.*, 2011). A inclusão de familiares e cuidadores no processo de implementação dos programas de exercícios também pode ser benéfica, fornecendo apoio emocional e prático aos participantes e incentivando sua participação regular nas atividades físicas.

Abordagem Multifatorial na Prevenção e Tratamento da DA

Abordagens multifatoriais na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DA) são essenciais dada a complexidade e natureza multifacetada da doença (Winblad *et al.*, 2016). A atividade física, embora desempenhe um papel significativo, é apenas um componente de um estilo de vida saudável que aborda vários aspectos da saúde física e mental. Estudos, como os de Livingston *et al.* (2020) e Guzman-Martinez *et al.*, (2021), enfatizam que estratégias integradas que combinam atividade física com outros fatores, como dieta adequada, controle do estresse, sono adequado e estimulação cognitiva, podem ser mais eficazes na redução do risco de desenvolvimento e na progressão da DA.

Essa abordagem multifatorial reconhece que a DA é influenciada por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (Khalsa, 2015). Ao adotar uma estratégia holística que aborda vários desses fatores, é possível criar um ambiente propício para a manutenção da saúde cerebral e a redução do risco de desenvolvimento da doença (McGurran *et al.*, 2019). A atividade física, por exemplo, pode ser combinada com uma dieta rica em antioxidantes e ácidos graxos ômega-3, conhecidos por seus efeitos neuroprotetores, além de estratégias de gerenciamento do estresse, como meditação e relaxamento, que podem reduzir a carga neuroinflamatória no cérebro (Barnard *et al.*, 2014; Rehfeld *et al.*, 2017).

Além disso, a estimulação cognitiva, por meio de atividades que desafiam o cérebro, como quebra-cabeças, jogos mentais e aprendizado de novas habilidades, pode complementar os efeitos benéficos da atividade física na preservação da função cognitiva e na plasticidade cerebral (Hsu *et al.*, 2018). Ao integrar esses diferentes aspectos em um plano de cuidados abrangente, é possível



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

maximizar os benefícios para a saúde cerebral e reduzir o risco de desenvolvimento da DA ao longo do tempo.

CONSIDERAÇÕES

Em conclusão, esta revisão bibliográfica destacou a importância da atividade física na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer (DA), bem como a necessidade de abordagens multifatoriais para maximizar os benefícios para a saúde cerebral. Evidências consistentes da literatura científica demonstraram que a atividade física regular está associada a uma redução no risco de desenvolvimento da DA, além de benefícios significativos na função cognitiva e na qualidade de vida em pacientes diagnosticados com a doença.

Além disso, foram discutidos os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos benéficos da atividade física na DA, incluindo a redução da inflamação, a promoção da neuroplasticidade e a modulação dos sistemas de neurotransmissores. No entanto, para alcançar resultados ótimos, é fundamental considerar abordagens integradas que abordem diversos aspectos da saúde, como dieta adequada, controle do estresse, sono adequado e estimulação cognitiva.

A implementação bem-sucedida de programas de exercícios em populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com DA, continua sendo um desafio, mas estratégias adaptadas e personalizadas podem aumentar a adesão e maximizar os benefícios para a saúde cerebral. Por fim, enfatizou-se a importância de uma abordagem colaborativa entre profissionais de saúde de diversas áreas para desenvolver planos de tratamento individualizados e abrangentes, que considerem as necessidades e preferências específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BARANOWSKI, Bradley J. *et al.* Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 45, n. 10, p. 1055-1065, 2020.

BARNARD, Neal D. *et al.* Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, v. 35, p. S74-S78, 2014.

BROOKMEYER, Ron *et al.* Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 2, p. 121-129, 2018.

BROWN, B. M.; PEIFFER, J. J.; MARTINS, R. N. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease?. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 8, p. 864-874, 2013.

CASS, Shane P. Alzheimer's disease and exercise: a literature review. **Current sports medicine reports**, v. 16, n. 1, p. 19-22, 2017.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

CHANDRA, Sidhanth; SISODIA, Sangram S.; VASSAR, Robert J. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. **Molecular neurodegeneration**, v. 18, n. 1, p. 9, 2023

COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.

COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.

DE LA ROSA, Adrian et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of sport and health science**, v. 9, n. 5, p. 394-404, 2020.

DE MELO COELHO, Flávia Gomes et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 10-15, 2013.

DESLANDES, Andréa et al. Exercise and mental health: many reasons to move. **Neuropsychobiology**, v. 59, n. 4, p. 191-198, 2009.

DISHMAN, Rod K. *et al.* Neurobiology of exercise. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 345-356, 2006.

ERICKSON, Kirk I. *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

FERNÁNDEZ-CALLE, Rosalía et al. APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: Impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. **Molecular neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 62, 2022.

FORBES, Dorothy et al. Exercise programs for people with dementia. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, 2015.

GINÉ-GARRIGA, Maria et al. The effect of functional circuit training on physical frailty in frail older adults: a randomized controlled trial. **Journal of aging and physical activity**, v. 18, n. 4, p. 401-424, 2010.

GOMES DA SILVA, Sérgio et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. **Journal of neuroinflammation**, v. 10, p. 1-6, 2013.

GREENWOOD, Benjamin N. *et al.* Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. **Behavioural brain research**, v. 217, n. 2, p. 354-362, 2011.

GUZMAN-MARTINEZ, Leonardo et al. New frontiers in the prevention, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 82, n. s1, p. S51-S63, 2021.

HAMER, Mark; CHIDA, Yoichi. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. **Psychological medicine**, v. 39, n. 1, p. 3-11, 2009.

HENEKA, Michael T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388-405, 2015.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

HOLTMAAT, Anthony; SVOBODA, Karel. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 647-658, 2009.

HSU, Chun Liang et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. **British journal of sports medicine**, v. 52, n. 3, p. 184-191, 2018.

INTLEKOFER, Karlie A.; COTMAN, Carl W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of disease**, v. 57, p. 47-55, 2013.

ISO-MARKKU, Paula et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. **British Journal of Sports Medicine**, v. 56, n. 12, p. 701-709, 2022.

KHALSA, Dharma Singh. Stress, meditation, and Alzheimer's disease prevention: where the evidence stands. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 48, n. 1, p. 1-12, 2015.

KIVIPELTO, Miia et al. World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. **Alzheimer's & dementia**, v. 16, n. 7, p. 1078-1094, 2020.

LAM, Linda C. W. *et al.* A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (Tai Chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 13, n. 6, p. 568. e15-568. e20, 2012.

LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

LOPEZ-ORTIZ, Susana et al. Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Ageing Research Reviews**, v. 72, p. 101479, 2021.

LYNCH, Chris. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey: Public health: Engaging people in AD/DRD research. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, p. e038255, 2020.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende; CARVALHO, Izabella Oliveira; DA ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 2020.

MAHALAKSHMI, B. *et al.* Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16, p. 5895, 2020.

MASOUMI, Javad et al. Apelin, a promising target for Alzheimer disease prevention and treatment. **Neuropeptides**, v. 70, p. 76-86, 2018.

MCAULEY, Edward et al. Self-efficacy: implications for physical activity, function, and functional limitations in older adults. **American journal of lifestyle medicine**, v. 5, n. 4, p. 361-369, 2011.

MCGURRAN, Hugo et al. Prevention and treatment of Alzheimer's disease: biological mechanisms of exercise. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 69, n. 2, p. 311-338, 2019.

MEE-INTA, Onanong; ZHAO, Zi-Wei; KUO, Yu-Min. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. **Cells**, v. 8, n. 7, p. 691, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

MING, Yung et al. Association of oral health–related quality of life and Alzheimer disease: A systematic review. **The Journal of prosthetic dentistry**, v. 124, n. 2, p. 168-175, 2020.

NIU, Hao *et al.* Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. **Neurología (English Edition)**, v. 32, n. 8, p. 523-532, 2017.

NORTHEY, Joseph Michael et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. **British journal of sports medicine**, v. 52, n. 3, p. 154-160, 2018.

NORTON, Sam et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 788-794, 2014.

ÖHMAN, Hannareeta et al. Effects of exercise on cognition: the Finnish Alzheimer disease exercise trial: a randomized, controlled trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 64, n. 4, p. 731-738, 2016.

PAHLAVANI, Hamed Alizadeh. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1243869, 2023.

PAILLARD, Thierry. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. **Sports medicine-open**, v. 1, p. 1-6, 2015.

REHFELD, Kathrin et al. Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, p. 241673, 2017.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 640-651, 2014.

REN, Jianchang; XIAO, Haili. Exercise Intervention for Alzheimer's Disease: Unraveling Neurobiological Mechanisms and Assessing Effects. **Life**, v. 13, n. 12, p. 2285, 2023.

ROLLAND, Yves et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 2, p. 158-165, 2007.

ROSENDAHL, Erik et al. A randomized controlled trial of fall prevention by a high-intensity functional exercise program for older people living in residential care facilities. **Aging clinical and experimental research**, v. 20, p. 67-75, 2008.

SILVA, Marcos Vinícius Ferreira et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **Journal of biomedical science**, v. 26, p. 1-11, 2019.

SUJKOWSKI, Alyson et al. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. **Ageing Research Reviews**, v. 74, p. 101543, 2022.

TREVISAN, Kaynara et al. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. **BioMed research international**, v. 2019, 2019.

VOSS, Michelle W. *et al.* Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends in cognitive sciences**, v. 17, n. 10, p. 525-544, 2013.

WANG, Minghui et al. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 76, 2023.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

O PAPEL DA ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Eulálio Sotero Galvão Júnior, João Pedro Lemos Ferreira de Freitas,
Priscilla Nery Tavares Pereira, Diana Sampaio Ericeira, Vicente Ludgero Ribeiro Júnior, Gabriel de Sousa Teixeira e Silva,
Carlos Menem Alves, Luis Gabriel Campos Pires, Marília Sófia Loore Carvalho Paz

WINBLAD, Bengt et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 5, p. 455-532, 2016.

WU, Chongyun et al. Effects of exercise training on anxious–depressive-like behavior in Alzheimer rat. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 52, n. 7, p. 1456, 2020.

XIAO, Jinwen et al. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures. **Human Brain**, v. 2, n. 3, 2023.

ZEISEL, John; BENNETT, Kirsty; FLEMING, Richard. **World Alzheimer Report 2020: Design, dignity, dementia: Dementia-related design and the built environment**. London, England: Alzheimer's Disease International, 2020.

ZHANG, Shiyun et al. The effect of aerobic exercise on cognitive function in people with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 23, p. 15700, 2022.

ZHANG, X.-X. *et al.* The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 8, p. 313-321, 2021.

ZONG, Boyi et al. Understanding how physical exercise improves Alzheimer's disease: cholinergic and monoaminergic systems. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 869507, 2022.