



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus Presidente Prudente

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO NA MELHORA DA
SENSIBILIDADE À INSULINA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Discente: Orlando Mendes Camilo Neto

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Monteiro Seraphim

Presidente Prudente

2026

ORLANDO MENDES CAMILO NETO

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO NA MELHORA DA
SENSIBILIDADE À INSULINA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em Ciências
do Movimento, à Faculdade de Ciências e
Tecnologias – FCT/UNESP, Campus de
Presidente Prudente.

Programa de Pós-Graduação em Ciências do
Movimento.

**Presidente Prudente
2026**

C183e

Camilo Neto, Orlando Mendes

Efeitos do exercício físico resistido na melhora da sensibilidade à insulina em indivíduos com doença de Alzheimer: : uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Orlando Mendes Camilo Neto. -- Presidente Prudente, 2026

43 p. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientadora: Patricia Monteiro Seraphim

1. Exercícios físico. 2. Doença de Alzheimer. 3. Resistência à Insulina. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

Esta pesquisa apresenta potencial impacto social ao contribuir para o enfrentamento da Doença de Alzheimer, uma condição que afeta um número crescente de pessoas idosas e gera impactos significativos para famílias, cuidadores e sistemas de saúde. Ao analisar evidências científicas sobre os efeitos do exercício resistido na sensibilidade à insulina, o estudo amplia a compreensão de estratégias não farmacológicas que podem auxiliar no cuidado e na qualidade de vida dessa população. Os achados indicam que o exercício resistido pode favorecer mecanismos metabólicos e biológicos relacionados à saúde cerebral, como a melhora da sensibilidade à insulina, a redução de processos inflamatórios e o estímulo a fatores associados à manutenção das funções cognitivas e funcionais. O trabalho está alinhado ao ODS 3 – Saúde e Bem-estar, ao promover o envelhecimento saudável e a saúde mental, e ao ODS 10 – Redução das Desigualdades, ao reforçar intervenções de baixo custo e potencial aplicação no sistema público de saúde.

Potential impact of this research

This research has potential social impact by contributing to the understanding and management of Alzheimer's disease, a condition that affects a growing elderly population and imposes significant burdens on families, caregivers, and health systems. By analyzing scientific evidence on the effects of resistance exercise on insulin sensitivity, the study advances knowledge on non-pharmacological strategies that may support care and improve quality of life in individuals with Alzheimer's disease. The findings suggest that resistance exercise may promote metabolic and biological mechanisms related to brain health, including improved insulin sensitivity, reduced inflammatory processes, and stimulation of factors associated with the maintenance of cognitive and functional abilities. This work aligns with Sustainable Development Goal 3 – Good Health and Well-being, by supporting healthy aging and mental health, and with SDG 10 – Reduced Inequalities, by highlighting low-cost interventions with potential applicability in public health systems.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO NA MELHORA DA SENSIBILIDADE À INSULINA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

AUTOR: ORLANDO MENDES CAMILO NETO

ORIENTADORA: PATRICIA MONTEIRO SERAPHIM

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências do Movimento, área: Biodinâmica do Movimento pela Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ADRIANO POLICAN CIENA**
Data: 09/02/2026 19:12:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. ADRIANO POLICAN CIENA (Participação Virtual)
Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Rio Claro - IB

Documento assinado digitalmente
 **JEAN DONIZETE SILVEIRA TALIARI**
Data: 12/02/2026 10:14:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. JEAN DONIZETE SILVEIRA TALIARI (Participação Virtual)
Departamento de Medicina / Centro Universitário de Santa Fé do Sul - UNIFUNEC

Documento assinado digitalmente
 **RENATA CALCIOLARI ROSSI**
Data: 09/02/2026 19:25:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. RENATA CALCIOLARI ROSSI (Participação Virtual)
Departamento de Patologia / Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE

Presidente Prudente, 09 de fevereiro de 2026.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha avó, Izaura, exemplo de amor e humildade, cuja memória permanece viva em meu coração e em minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por me conceder saúde, força, sabedoria e perseverança ao longo de toda esta jornada acadêmica, sustentando-me nos momentos de dificuldade e permitindo a concretização deste trabalho.

À Prof. Dra. Patricia Monteiro Seraphim, por ter me orientado, pelo apoio, amizade e credibilidade depositada em mim.

Registro minha gratidão ao colega João Carlos de Oliveira Júnior, pela colaboração e auxílio na elaboração deste estudo.

Um agradecimento em especial à minha esposa Laura, pelo amor, paciência, incentivo incansável e compreensão em todos os momentos, sendo meu principal apoio emocional durante o processo de desenvolvimento desta dissertação. Você é minha maior companheira.

À minha família, pelo apoio incondicional, pelos valores transmitidos e pelo estímulo permanente aos estudos, fundamentais para a minha formação pessoal e acadêmica.

Às instituições em que atuo, pela flexibilidade e compreensão diante de compromissos acadêmicos: Centro de Reabilitação Lucy Montoro de Fernandópolis, em especial ao gerente Dr. Flávio Benez; Colégio CEIA de Palmeira do Oeste; e Colégio CECAFE de Santa Fé do Sul.

A todos o meu sincero muito obrigado.

Resumo

Contextualização: A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa crônica que afeta milhões de pessoas globalmente, sendo a principal causa de demência em idosos acima de 60 anos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022). Evidências recentes sugerem uma conexão significativa entre o descontrole metabólico da insulina e o desenvolvimento da DA (BERLANGA-ACOSTA et al., 2020). O exercício físico resistido tem emergido como uma intervenção não farmacológica promissora, capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a neuroinflamação e promover alterações neurobiológicas benéficas (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2019). No entanto, a influência específica do exercício na sensibilidade à insulina em pacientes com DA necessita de investigação aprofundada. **Objetivo:** Este estudo visa avaliar o impacto do exercício físico resistido sobre a sensibilidade à insulina em pessoas com Doença de Alzheimer, por meio de uma revisão sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). **Metodologia:** A revisão segue as diretrizes PRISMA 2020 e envolve buscas nas bases de dados Embase, MEDLine/PubMed, CENTRAL, SPORTDiscus, PEDro e Cochrane Library. Foram incluídos ECRs que investigam o efeito de programas de exercícios resistidos em adultos com DA ou condições associadas, comparando grupos que praticam e não praticam exercício físico, e que avaliem a sensibilidade à insulina. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela escala TESTEX. **Resultados:** Foram identificados 207 estudos, dos quais apenas 4 ensaios clínicos randomizados atenderam aos critérios de inclusão. As intervenções envolveram diferentes modalidades de exercício resistido aplicadas em idosos com Alzheimer, comprometimento cognitivo leve ou T2DM associado à DA. Os estudos mostraram melhorias em biomarcadores neurotróficos (BDNF, IGF-1), redução de marcadores inflamatórios (TNF- α e IL-15), aprimoramento do controle glicêmico e da sensibilidade à insulina (especialmente nos estudos com treinamento funcional), além de ganhos em desempenho físico e função cognitiva. A qualidade metodológica variou, e houve grande heterogeneidade nos protocolos. **Conclusão:** O exercício físico resistido mostra potencial como intervenção complementar no tratamento da Doença de Alzheimer, com possíveis benefícios associados a sensibilidade à insulina. Contudo, ainda há escassez de estudos que investiguem diretamente essa relação, evidenciando a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e com protocolos padronizados.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Treinamento resistido. Sensibilidade à insulina.

Abstract

Background: Alzheimer's Disease (AD) is a chronic neurodegenerative condition affecting millions of people worldwide and represents the leading cause of dementia in individuals over 60 years of age (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022). Recent evidence suggests a significant association between insulin metabolic dysregulation and the development of AD (BERLANGA-ACOSTA et al., 2020). Resistance exercise has emerged as a promising non-pharmacological intervention capable of improving insulin sensitivity, reducing neuroinflammation, and promoting beneficial neurobiological adaptations (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2019). However, the specific influence of exercise on insulin sensitivity in patients with AD requires further investigation. **Objective:** This study aimed to evaluate the impact of resistance exercise on insulin sensitivity in individuals with Alzheimer's Disease through a systematic review of Randomized Controlled Trials (RCTs). **Methods:** The review followed the PRISMA 2020 guidelines and included searches in the Embase, MEDLine/PubMed, CENTRAL, SPORTDiscus, PEDro, and Cochrane Library databases. RCTs investigating resistance exercise programs in adults with AD or related conditions were included, comparing individuals who performed exercise with those who did not, and assessing insulin sensitivity outcomes. The methodological quality of the studies was evaluated using the TESTEX scale. **Results:** A total of 207 studies were identified, of which only four randomized controlled trials met the inclusion criteria. The interventions involved different resistance exercise modalities applied to older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, or Type 2 Diabetes Mellitus associated with AD. The studies reported improvements in neurotrophic biomarkers (BDNF, IGF-1), reductions in inflammatory markers (TNF- α and IL-15), enhanced glycemic control and insulin sensitivity (particularly in studies involving functional training), as well as improvements in physical performance and cognitive function. Methodological quality varied among studies, and there was considerable heterogeneity in the exercise protocols. **Conclusion:** Resistance exercise shows potential as a complementary intervention in the management of Alzheimer's Disease, with possible benefits related to insulin sensitivity. However, there is still a lack of studies directly investigating this relationship, highlighting the need for more robust clinical trials with standardized protocols.

Keywords: Alzheimer's disease. Resistance training. Insulin sensitivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Resumo da estratégia de busca “PICOS” mostrando os critérios para a justificativa da revisão sistemática.....pág. 9

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA representando o processo de busca na literatura e seleção dos estudos.....pág. 12

Quadro 2. Características dos estudos achados.....pág 13.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação e qualidade metodológica com base na escala TESTEX de estudos incluídos nesta revisão sistemática.....	pág.16
--	--------

LISTA DE ABREVIATURAS

1RM – Uma repetição máxima (One Repetition Maximum)

A β – Peptídeo beta-amiloide

A β -40 – Peptídeo beta-amiloide 40

A β -42 – Peptídeo beta-amiloide 42

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

CCL – Comprometimento cognitivo leve

C-MCI – Grupo controle com comprometimento cognitivo leve

C-mAD – Grupo controle com Doença de Alzheimer leve

DA – Doença de Alzheimer

ECRs – Ensaios clínicos randomizados

ER – Exercício resistido

FCR – Frequência cardíaca de reserva

FGF-2 – Fator de crescimento de fibroblastos 2 (Fibroblast Growth Factor-2)

HbA1c – Hemoglobina glicada

HIFT – Treinamento funcional de alta intensidade (High-Intensity Functional Training)

HOMA-IR – Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

IDE – Enzima degradadora de insulina

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor-1)

I κ K – Quinase do inibidor do fator nuclear kappa B (I κ B kinase)

IL – Interleucina

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL-15 – Interleucina 15

IR – Receptor de insulina

JNK – Quinase c-Jun N-terminal (c-Jun N-terminal kinase)

LIFT – Treinamento funcional de baixa intensidade (Low-Intensity Functional Training)

MAPT – Proteína tau associada a microtúbulos (Microtubule-Associated Protein Tau)

MCI – Comprometimento cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment)

RI – Resistência à insulina

sTREM2 – Receptor solúvel ativador expresso em células mieloides 2 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2)

T2DM – Diabetes mellitus tipo 2 (Type 2 Diabetes Mellitus)

T-MCI – Grupo treinamento com comprometimento cognitivo leve

T-mAD – Grupo treinamento com Doença de Alzheimer leve

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

TR – Treinamento resistido

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivos específicos	16
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	17
	PROTOCOLO.....	17
3.1	Estratégias de Busca e Critérios de Elegibilidade.....	17
3.2	Seleção dos estudos e extração dos dados	18
3.3	Qualidade do estudo e Avaliação do risco de viés	19
4.	RESULTADOS.....	20
4.1	Características dos estudos.....	22
4.2	Qualidade metodológica e risco de viés.....	24
4.3	Características da intervenção.....	25
4.4.	Características dos instrumentos de avaliação	27
4.5	Desfechos Cognitivos e Biomarcadores	27
5.	DISCUSSÃO	29
5.1	Desenho experimental, amostra e diagnóstico da Doença de Alzheimer	30
5.2	Características e efeitos do treinamento físico resistido	31
5.3	Fatores relacionados à sensibilidade à insulina e marcadores neurobiológicos pelo treinamento resistido	33
6.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	35
7.	CONCLUSÃO	36
8.	REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência na população idosa, caracterizada por declínio progressivo da memória, das funções executivas e da autonomia funcional, afetando gravemente a qualidade de vida de pacientes e familiares (Alzheimer's Association, 2016; Machado *et al.*, 2020; Viana *et al.*, 2022). O tipo mais comum de demência é causado pela DA, representando 50 a 70% dos casos de demência neurodegenerativa prevalentes (Gomide *et al.*, 2022). No início, os sintomas incluem dificuldade em recordar eventos recentes, nomes e conversas, além de desafios na solução de problemas, muitas vezes associados à apatia e sintomas depressivos. Nos estágios mais avançados, ocorrem dificuldades na fala, na deglutição, nas habilidades visuoespaciais e na marcha, resultando em uma redução significativa da funcionalidade e da independência do indivíduo (Lima *et al.*, 2022, Brucki *et al.*, 2022). Os sintomas dessa doença afetam o paciente tanto em suas funções fisiológicas básicas quanto nas funções cognitivas relacionadas a emoções, lembranças, afeto e convivência social. Nesse contexto, compreender as características do tratamento torna-se essencial, uma vez que a promoção da autonomia, da independência e do cuidado adequado dos envolvidos com o paciente é fundamental para alcançar um manejo terapêutico eficaz (Caramelli *et al.*, 2022).

A DA é definida por perda sináptica e neuronal, deposição de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada associada a microtúbulos intracelulares (MAPT), especialmente em regiões como o hipocampo, o córtex cerebral, o córtex entorrinal e o estriado ventral (Machado *et al.*, 2020; Delano *et al.*, 2019). Durante décadas, a doença foi interpretada predominantemente como um processo neurodegenerativo marcado por deposição anormal dessas proteínas e por neuroinflamação. Entretanto, uma mudança significativa na compreensão fisiopatológica ocorreu quando estudos passaram a considerar a DA também como um distúrbio metabólico do cérebro (Falco *et al.*, 2016; Berlanga-Acosta *et al.*, 2020).

Evidências recentes indicam que essas alterações neuropatológicas estão intimamente ligadas a disfunções metabólicas cerebrais, especialmente envolvendo a sinalização da insulina e o transporte de glicose (Falco *et al.*, 2016; Berlanga-Acosta *et al.*, 2020). O cérebro depende fortemente da glicólise para suprimento energético,

e falhas na sinalização da insulina cerebral comprometem a manutenção sináptica e a plasticidade neural, contribuindo para o declínio cognitivo (Falco *et al.*, 2016; Andrade *et al.*, 2024).

A insulina possui papel neuroprotetor e participa diretamente do processamento da memória, sendo crucial para a manutenção da saúde cerebral. A perda do controle na regulação desse hormônio pode contribuir para o envelhecimento cerebral patológico e agravar condições demenciais. De maneira geral, pacientes com DA demonstram redução dos níveis de insulina e uma diminuição no número de seus receptores no cérebro (Falco *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2022). Frequentemente, esses pacientes apresentam resistência à insulina (RI) cerebral, caracterizada pela diminuição dos receptores de insulina (IR), pela ativação da via pró-inflamatória JNK/TNF α e pelo aumento do estresse oxidativo. Tais alterações promovem hiperfosforilação da tau e reduzem a depuração de A β devido à competição entre insulina e a enzima degradadora de insulina (IDE), acelerando a neurodegeneração (Li, Song & Leng, 2015; De la Monte *et al.*, 2012). Esses achados reforçam a hipótese de que a DA compartilha mecanismos etiopatológicos com a síndrome metabólica e o diabetes tipo 2, sendo inclusive descrita como “diabetes tipo 3” (Silva *et al.*, 2022). Ademais, essas alterações no metabolismo da glicose e na RI cerebral afetam neurotransmissores, prejudicam a neuroplasticidade e desencadeiam processos pró-inflamatórios via ativação de citocinas (De la Monte *et al.*, 2012; Berlanga-Acosta *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2019).

Diante dessas evidências, torna-se claro que a interconexão entre o desequilíbrio metabólico da insulina e o desenvolvimento da DA é um fenômeno complexo. Compreender os mecanismos subjacentes a esse processo é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas, visando retardar a progressão da doença e aprimorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Silva *et al.*, 2020).

O envelhecimento populacional está associado ao aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a DA, cujo tratamento representa um desafio significativo para os profissionais da saúde, dada a baixa eficácia das abordagens farmacológicas em alterar sua evolução clínica. Essa limitação contribui para a busca crescente por terapias não farmacológicas. Entre elas, o exercício físico tem demonstrado bons resultados na preservação ou melhoria das funções cognitivas, funcionais e físicas desses pacientes (Kamada *et al.*, 2018) e retardar a progressão

da demência (Hernández *et al.*, 2015; Gauthier *et al.*, 2022). Entre as modalidades de exercício, o treinamento resistido (TR) demonstra benefícios consistentes contra sarcopenia, fragilidade e declínio funcional em idosos (Kirk-Sanchez & McGough, 2014; Souza *et al.*, 2023). Além disso, o TR pode induzir adaptações neurobiológicas relevantes para a DA, incluindo aumento da neurogênese, angiogênese, sinaptogênese e upregulation do IGF-1 — fator chave envolvido na plasticidade neuronal e na regulação dos níveis de A β e tau (Nagamatsu *et al.*, 2013; Heisz *et al.*, 2017).

Estudos recentes também indicam que a adoção de hábitos saudáveis, como a prática regular de exercícios físicos — incluindo treinamento aeróbico, resistido e multimodal — possui grande potencial como intervenção não farmacológica. Esses hábitos podem ajudar a reduzir os impactos da demência, atenuar distúrbios neuropsiquiátricos e otimizar a aptidão funcional (Hernández *et al.*, 2015; Gauthier *et al.*, 2022). A atividade física também desempenha papel importante na redução da neuroinflamação associada à demência, promovendo benefícios no tecido cerebral, como redução de marcadores inflamatórios (Kamada *et al.*, 2018). Em particular, o exercício resistido (ER) é capaz de aumentar o volume do hipocampo e promover angiogênese cerebral, melhorando a memória e reduzindo o risco de desenvolvimento de demência em idosos (Souza *et al.*, 2023). Além disso, o ER contribui para reverter a perda de função e a deterioração da estrutura muscular associada ao envelhecimento (Jiang *et al.*, 2025). O treinamento resistido produz efeitos benéficos nas funções cognitivas em idosos cognitivamente preservados (Kirk-Sanchez & McGough, 2014) e em idosos com comprometimento cognitivo, como déficits de memória (Nagamatsu *et al.*, 2013). Em populações com demência, estudos observaram ganhos em memória imediata, reconhecimento e cognição global após intervenções resistidas (Wang *et al.*, 2025), bem como melhorias em memória, função executiva e cognição global em idosos com CCL e com DA (Nagamatsu *et al.*, 2013).

Outro possível mecanismo que conecta o treinamento resistido à melhoria cognitiva é o aumento do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que desempenha papel crucial na neurogênese e no controle de marcadores da DA, como a redução dos níveis de β -amiloide no cérebro e a depuração de proteína tau hiperfosforilada (Heisz *et al.*, 2017). Em linha com essas evidências, o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) recomenda a inclusão do treinamento resistido no tratamento de pacientes com DA (American College of Sports Medicine,

2019). Outro marcador neurobiológico merecedor de avaliação é o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro). O BDNF está intimamente ligado à plasticidade sináptica e à sinalização insulínica neuronal, sugerindo que a elevação desse fator pode refletir não apenas na melhora da sensibilidade à insulina, mas também na neurogênese e aprimoramento do metabolismo energético cerebral (Yamada *et al.*, 2002; Vivar *et al.*, 2013; Azevedo *et al.*, 2025).

Diante do exposto, compreender os mecanismos patológicos relacionados à resistência à insulina e sua interação com o desenvolvimento da DA é essencial para o avanço no tratamento dessa condição neurodegenerativa. Embora o exercício resistido seja uma estratégia promissora para a melhora da função cognitiva e redução da neuroinflamação, sua influência específica sobre a sensibilidade à insulina em pacientes com DA ainda precisa ser mais claramente elucidada para o estabelecimento de protocolos padronizados que otimizem a melhora clínica desses indivíduos. Apesar desses avanços, permanece incerto até que ponto o treinamento resistido é capaz de reverter ou atenuar a resistência à insulina cerebral e os mecanismos metabólicos associados à DA. A ausência de protocolos otimizados que explorem sistematicamente essa relação evidencia uma lacuna crítica na literatura, visto que o comprometimento da sensibilidade à insulina é um dos principais determinantes da progressão neuropatológica e do declínio cognitivo nessa doença.

Pelo exposto acima, formulamos a hipótese de que o treinamento resistido pode melhorar a sensibilidade à insulina e modular mecanismos neurobiológicos associados à DA, contribuindo para a redução da progressão neurodegenerativa e para a preservação da cognição em indivíduos afetados. Assim, torna-se essencial investigar o papel do TR como estratégia terapêutica para o manejo metabólico e funcional da Doença de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

Avaliar o impacto do exercício resistido sobre a sensibilidade à insulina e sobre mecanismos neurobiológicos associados à Doença de Alzheimer, por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

2.1 Objetivos específicos

- Identificar estudos relevantes que abordam o efeito do exercício físico resistido na sensibilidade à insulina em pacientes com Doença de Alzheimer.

- Coletar informações detalhadas de cada estudo, incluindo características dos participantes, desenhos de intervenção, medidas de sensibilidade à insulina ou outros desfechos metabólicos ou neurobiológicos e resultados relevantes.
- Interpretar os achados da revisão sistemática em relação à questão de pesquisa e às implicações clínicas.
- Avaliar se alterações na sensibilidade à insulina se associam a mudanças cognitivas relatadas nos estudos.
- Interpretar criticamente o conjunto das evidências e suas implicações para o manejo clínico da DA.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

PROTOCOLO

3.1 Estratégias de Busca e Critérios de Elegibilidade

A revisão foi relatada de acordo com as recomendações dos “Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises” (PRISMA 2020) (Page *et al.*, 2021), e envolve apenas dados anonimizados. Nenhuma informação pessoal foi coletada, e não foram realizados procedimentos em participantes humanos. Assim, a aprovação ética não se faz necessária.

Esta revisão sistemática foi registrada prospectivamente no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251068455.

A pesquisa foi realizada de forma abrangente através das bases de dados eletrônicas Embase, MEDLine/PubMED, CENTRAL, Web of Science, SPORTDiscus (EBSCO), PEDro, e Cochrane Library, utilizando termos MeSH para realização da busca com “Adultos”, “Alzheimer”, “Idosos”, “Exercício Físico”, “Insulina”, e seus respectivos descritores na língua inglesa, e palavras livres para conceitos-chave relacionados aos aspectos fisiopatológicos da DA, notavelmente, níveis de insulina nos tecidos avaliados e programas de intervenções de exercícios. Para a estratégia de busca será utilizado: ("Alzheimer" OR "Alzheimer Disease") AND ("Adult" OR "Aged" OR "Elderly") AND ("Exercise" OR "Physical activity" OR "Resistance training") AND ("Insulin" OR "Insulin Resistance"). Em caso de necessidade de adequação para alguma base de dados, seriam feitas as devidas adaptações, porém não foram necessárias.

Os estudos incluídos são provenientes de periódicos revisados por pares, publicados a partir do início da base de dados, estão de acordo com o os elementos “PICOS” (quadro 1) e atendem aos seguintes critérios: (1) Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), que representam o padrão ouro em termos de qualidade da evidência para estudar relações causais, uma vez que a randomização elimina grande parte do viés inerente a outros desenhos de estudo; (2) a principal intervenção avaliada compreender programas de exercícios resistidos para humanos (e não atividades físicas autorrelatadas avaliadas por questionários); (3) indivíduos com diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA) com ou sem comorbidades associadas como (obesidade, diabetes, hipertensão arterial); (4) presença de grupos de controle para fins de comparação com os efeitos do tipo de exercício avaliado (inativo ou ativo); e (5) estudos que examinaram os efeitos na sensibilidade à Insulina.

Quadro 1. Resumo da estratégia de busca “PICOS” mostrando os critérios para a justificativa da revisão sistemática.

População	Indivíduos adultos com diagnóstico clínico de Doença de Alzheimer (qualquer grau de severidade).
Intervenção	Programas de exercício físico resistido, Treinamento Físico resistido.
Comparação	Grupos que praticaram exercício físico e grupos que não praticam exercício físico resistido.
Outcome	Medidas de sensibilidade à insulina (ex.: HOMA-IR, glicemia, insulina plasmática, clamp euglicêmico, OGTT) e biomarcadores cerebrais e/ou inflamação (BDNF, IGF-1, TNF- α)
Tipos de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR).

Todos os estudos que não atenderam aos critérios mencionados anteriormente ou publicações duplicadas foram prontamente excluídos. Estudos com animais ou estudos em que um desenho de ECR não foi empregado ou sem um grupo de controle também foram excluídos. Além disso, foram excluídos artigos de revisão, editoriais, teses, dissertações, trabalhos de conferência, estudos descritivos, artigos de opinião e estudos de caso. Os desfechos de interesse são os parâmetros de melhora da sensibilidade à insulina.

3.2 Seleção dos estudos e extração dos dados

O processo de seleção dos artigos foi realizado de maneira independente por dois pesquisadores (OMCN e JOJ), onde os títulos e resumos dos artigos devolvidos das pesquisas iniciais foram selecionados com base nos critérios

de elegibilidade acima identificados. Subsequentemente, foi utilizada a ferramenta Rayyan, criada com o objetivo de otimizar o processo de revisões sistemáticas, tornando mais fácil o compartilhamento de referências e possibilitando a comparação das decisões de inclusão ou exclusão (Kellermeyer; Harnke; Knight, 2018).

Em um terceiro momento, foi conduzida uma busca em cascata rastreando trabalhos/autores relacionados por meio das bibliografias ou listas de referências de estudos relevantes no presente tópico. Quando surgiram discrepâncias entre os dois avaliadores, foi marcada uma reunião para discutir a inclusão ou exclusão do estudo. Caso não houvesse um consenso entre os dois pesquisadores (OMCN e JOJ), um terceiro avaliador (PMS) foi chamado para tomar a decisão final.

Para ilustrar o processo de seleção até a inclusão dos estudos, é apresentada a **figura 1** com o fluxograma da revisão, utilizando-se como referência, o preconizado pela PRISMA - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Page *et al.*, 2021) que inclui o número de artigos identificados na literatura (Identificação), triagem e remoção de duplicatas, eliminação por título, resumo e avaliação dos artigos na íntegra e exclusão com base nos critérios de elegibilidade (Triagem), e a inclusão final dos estudos (Included). O software online Rayyan foi utilizado para facilitar a seleção e classificação dos estudos.

O processo de coleta de dados ocorreu de forma estrutural apoiada em dois investigadores (OMCN e JOJ), onde ambos extraíram os seguintes dados dos estudos selecionados para preenchimento do **quadro 2**: identidade (ID) do estudo, nome do primeiro autor, ano de publicação, dados dos participantes (tamanho total da amostra e idade), base de dados, desenho do estudo, intervenções de exercício e grupos de controle, características dos programas de exercício (duração da intervenção, modalidades de exercício, frequência, duração das sessões, etc.).

3.3 Qualidade do estudo e Avaliação do risco de viés

A avaliação independente da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos selecionados foi realizada por dois revisores (OMCN e JOJ), e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por meio de discussão aberta. Foi utilizada a escala TESTEX (Lourenço, *et al.*, 2024), que é uma ferramenta de avaliação de qualidade e relato de estudos, indicativo de credibilidade científica, e que abrange os principais critérios para a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos, levando em consideração aspectos específicos relacionados a intervenções de exercício físico.

A escala é composta por 12 critérios, alguns dos quais permitem múltiplos pontos, resultando em uma pontuação total que pode alcançar 15 pontos (cada item recebe 1 ponto, com exceção do item 6, que é avaliado em 3 pontos, e do item 8, que é pontuado com 2 pontos), distribuídos em:

- Definição dos critérios de elegibilidade;
- Especificação da randomização;
- Ocultação de alocação;
- Semelhança entre os grupos na linha de base;
- Cegamento do avaliador;
- Avaliação de pelo menos 85% dos participantes para as medidas de resultado;
- Análise de "intenção de tratar";
- Relato de comparações estatísticas entre grupos;
- Apresentação de medidas pontuais e de variabilidade para todas as medidas de resultado relatadas;
- Monitoramento das atividades no grupo de controle;
- Manutenção da intensidade relativa do exercício constante;
- Características do volume de exercício e do gasto energético.

Todos os estudos escolhidos foram avaliados com a escala TESTEX, somando as pontuações de validade interna dos critérios, e a nota final calculada com base no máximo de 15 pontos. Vale destacar que a qualidade dos estudos não foi um critério para exclusão.

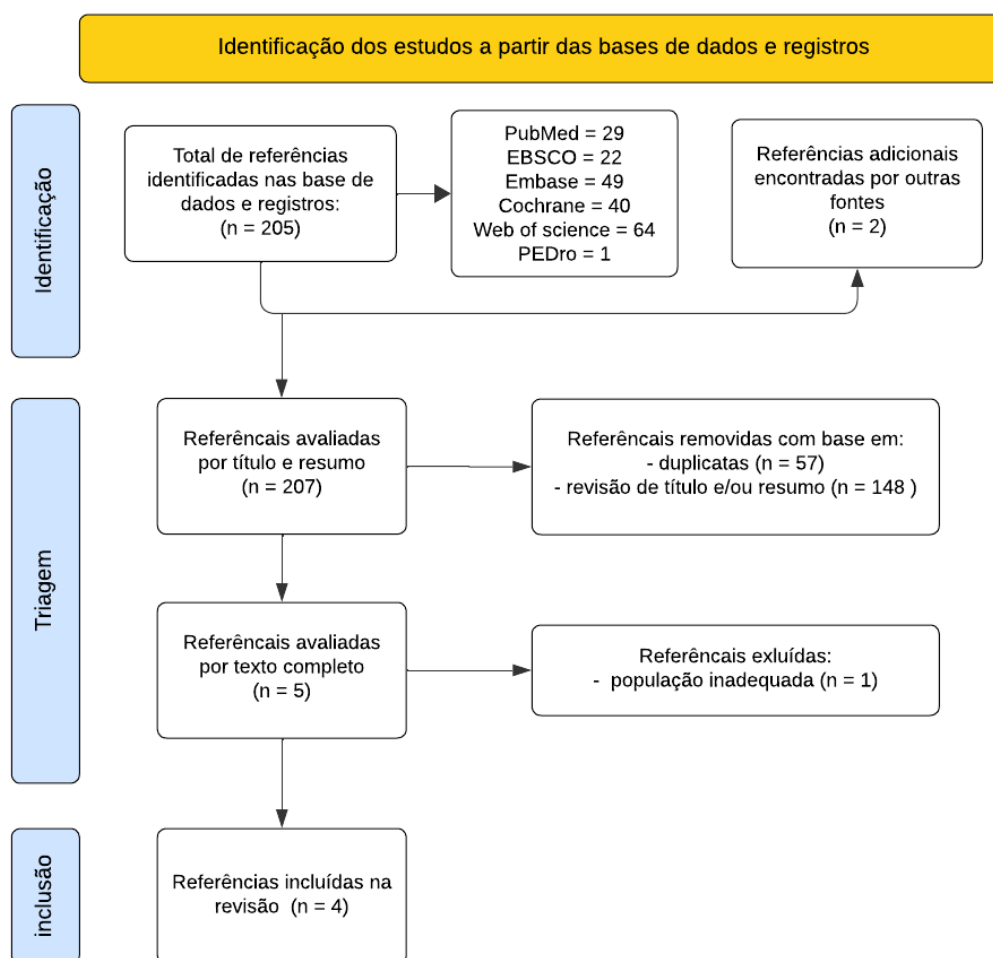
Foram conduzidas as avaliações de acordo com os parâmetros definidos na tabela "Avaliação dos Revisores e Critérios de Julgamento" criada por Carvalho et al. (Carvalho; Silva; Grande, 2013). Dois avaliadores independentes foram encarregados de avaliar o risco de viés, e em situações de discordância em suas conclusões, um terceiro revisor, com ampla experiência, foi consultado.

4. RESULTADOS

O processo de seleção dos artigos é ilustrado na Figura 2. Considerando os critérios de inclusão estabelecidos, a estratégia de busca eletrônica forneceu um total de 205 estudos, dos quais 29 foram encontrados no PubMed, 22 na EBSCO, 49 no Embase, 40 na Cochrane Library, 64 na Web of Science, e 1 na PEDro, e 2 estudos adicionais foram identificados por meio da triagem da lista de referências/autores

relevantes dos artigos incluídos, totalizando 207 estudos. Na etapa de triagem, todas as 207 referências foram avaliadas por título e resumo. Destas, 57 foram removidas por duplicidade e 148 foram excluídas após a leitura de título e/ou resumo, por não atenderem aos critérios de elegibilidade.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA representando o processo de busca na literatura e seleção dos estudos.



Fonte: De autoria própria baseado no fluxograma PRISMA (2020).

Assim, 5 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Após essa etapa, um estudo foi excluído por apresentar população inadequada, resultando em 4 ECRs que atenderam aos critérios de inclusão. Assim, esta revisão sistemática compreendeu um total de quatro (4) estudos (Chen *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022; Ghahfarrokhi *et al.*, 2024).

4.1 Características dos estudos

O quadro 1 apresenta os tamanhos das amostras, as características dos participantes, os desenhos dos estudos, as características das intervenções aplicadas como programas de exercício e um resumo dos principais achados de cada estudo. Os estudos foram publicados entre 2017 e 2024.

Quadro 2 – Características dos estudos achados.

Estudos	Amostra (total N)	Base de dados	Idade	Desenho do estudo	Sessões/duração	Tipo de exercício	Resumo dos achados
CHEN et al., 2017.	90 part.	PubMed	65 ± 80 anos	ECR	36 semanas	Dieta e exercício no controle; Medicamentos orais e insulina no grupo de força; Tratamento personalizado do grupo de mitigação	Grupo de mitigação teve uma taxa de controle glicêmico mais alta, menos complicações diabéticas, menor taxa de demência de início e progressão mais lenta. O controle moderado da glicose foi mais benéfico para pacientes idosos com diabetes tipo 2 e demência.
TSAI et al., 2019.	55 part.	Embase	60 ± 85 anos	ECR	16 semanas (45 min, 3 vezes por semana)	Resistência (RE) e Aeróbico (AE)	Ambos melhoraram a performance neurocognitiva e a saúde bioquímica e aumentaram BDNF e reduziram TNF- α e IL-15, mas de formas distintas. O exercício aeróbico foi mais eficaz para reduzir insulina e melhorar o desempenho cardiorrespiratório.
YANG et al., 2022.	48 part.	Embase	60 ± 90 anos	ECR	12 semanas (30 min., 5 vezes por semana)	Sport stacking (Empilhamento esportivo)	Melhorias na função cognitiva (avaliação neuropsicológica), nos biomarcadores moleculares (BDNF, IGF-1, TNF- α) e na ativação cerebral, com mudanças observadas nas regiões cerebrais associadas à cognição e movimentos motores.
GHAHFA RROKHI et al., 2024	48 part.	Pubmed	70 ± 75 anos	ECR	12 semanas	HIFT: alta intensidade, baixo volume; / LIFT: baixa intensidade, alto volume.	O treinamento funcional HIFT e o LIFT foram seguros e eficazes em idosos com diabetes tipo 2 e comprometimento cognitivo. Ambos melhoraram a função física e cognitiva, com maiores ganhos no HIFT, que também apresentou tendência à melhora da sensibilidade à insulina (redução da glicemia e HbA1c).

Fonte: De autoria própria (2025).

Os principais resultados desta revisão estão dispostos no Quadro 2.

Os estudos experimentais envolveram intervenções físicas em pacientes com Doença de Alzheimer (DA), comprometimento cognitivo leve (MCI) ou déficit cognitivo associado ao diabetes tipo 2 (T2DM). Dentre estes, dois estudos foram conduzidos na China (Chen *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2022), um no Irã (Ghahfarrokhi *et al.*, 2024) e um em Taiwan (Tsai *et al.*, 2019.).

O número total de participantes analisados foi de 241 indivíduos, com a faixa etária dos participantes variando entre 53 e 85 anos. O estudo de Chen *et al.* (2017) incluiu participantes com idade média de $65,5 \pm 8,2$ anos (53-80 anos), Ghahfarrokhi *et al.* (2024) reportou média de $67,5 \pm 5,8$ anos, Yang *et al.* (2022) abrangeu a média de 60 ± 90 anos e Tsai *et al.* (2019) incluiu participantes entre 60-85 anos.

Quanto ao diagnóstico, 138 participantes apresentaram diagnóstico confirmado. Especificamente, Chen *et al.* incluíram exclusivamente 90 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) associado à Doença de Alzheimer (DA). De forma semelhante, Yang *et al.* investigaram 48 idosos com diagnóstico clínico de demência do tipo Alzheimer. Por outro lado, Ghahfarrokhi *et al.* avaliaram 48 idosos com T2DM e pontuação inferior a 23 no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), valor indicativo de comprometimento cognitivo ou demência, sem especificação etiológica para Doença de Alzheimer. Tsai *et al.* (2019) incluíram 55 participantes com comprometimento cognitivo leve (MCI), condição considerada um estágio de transição entre o envelhecimento normal e a demência (Espinosa *et al.*, 2013), avaliados por meio de critérios clínicos padronizados para comprometimento cognitivo leve amnésico (aMCI) e pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).

Em relação a distribuição amostral, o estudo de Yang *et al.* (2022) incluiu um total de (n=24), divididos em dois grupos de intervenção: T-MCI (n=12) e T-mAD (n=12), Chen *et al.* (2017) avaliaram dois grupos de intervenção, sendo o grupo Strength (n=30), submetido a controle glicêmico intensivo, e o grupo Mitigation (n=30), com controle glicêmico moderado. No estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024) os participantes foram distribuídos em dois tipos de treinamento funcional: HIFT, de alta intensidade (n=16), e LIFT, de baixa intensidade (n=16). Por fim, Tsai *et al.* (2019) compararam os efeitos entre um grupo aeróbico (n=19) e um grupo de treinamento resistido (n=18).

Os grupos controle variaram de 11 a 30 participantes, sendo: Yang *et al.* (2022) (n=24: 13 C-MCI + 11 C-mAD), Chen *et al.* (2017) (n=30), Tsai *et al.* (2019) e Ghahfarrokhi *et al.* (2024) (n=18).

4.2 Qualidade metodológica e risco de viés

Na Tabela 1, a escala de qualidade metodológica e risco de viés (TESTEX) é apresentada, sendo pontuadas entre a primeira e quinta pergunta valores referentes a qualidade metodológica dos artigos analisados e, a partir da sexta pergunta, valores referentes da condução e subtipos de análises realizadas (Lourenço, *et al.*, 2024).

Tabela 1 – Avaliação e qualidade metodológica com base na escala TESTEX de estudos incluídos nesta revisão sistemática.

ITENS	CHEN et al., 2017.	TSAI et al., 2019.	YANG et al., 2022.	GHAHFARROKHI et al., 2024
1 - Critérios de elegibilidade especificados	1	1	1	1
2 - Randomização especificada	1	1	1	1
3 - Ocultação de alocação	0	1	1	1
4 - Grupos semelhantes na linha de base	1	1	1	1
5 - cegamento do avaliador (para pelo menos um resultado-chave)	0	0	1	1
6 - Medidas de resultado avaliadas em 85% dos pacientes	2	0	0	3
7 - Análise de intenção de tratar	0	0	0	1
8 - Comparações estatísticas entre grupos relatadas	2	2	2	2
9 – Medidas pontuais e medidas de resultados relatadas	1	1	1	1
10 - Monitoramento de atividades em grupos de controle	0	0	0	0
11 - A intensidade relativa do exercício permaneceu constante	0	1	0	1
12 - Volume de exercício e gasto energético	0	1	1	1
SCORE TOTAL	8	9	9	14

Fonte: De autoria própria (2025).

Dos estudos pontuados, o estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024) obtiveram maior pontuação geral do teste (14 pontos), já o estudo de Chen *et al.*

(2017) obteve a menor pontuação (8 pontos). Os estudos de Tsai *et al.* (2019) e Yang *et al.* (2022) obtiveram 9 pontos na escala.

No subcampo da qualidade metodológica dos estudos (questão 1 a 5), o estudo de Yang *et al.* (2022) e Ghahfarrokhi *et al.* (2024) apresentam a pontuação máxima (5 pontos), já o estudo de Chen *et al.* (2017) apresentou a menor pontuação (3 pontos) neste quesito. Nas questões de condução e análise dos estudos (questão 6 a 12), o estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024) apresentou maior pontuação (9 pontos), já o estudo de Yang *et al.* (2022) apresentou a menor pontuação (4 pontos). De modo geral, os itens mais frágeis somados os 4 estudos foram: (item 7) a análise da intenção de tratar (Chen *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022); (item 10) o não monitoramento de atividades nos grupos de controle (todos os estudos).

Os itens que atingiram pontuação máxima para todos os estudos foram: (item 1) a especificação dos critérios de elegibilidade; (item 2) randomização especificada, (item 4) grupos semelhantes na linha de base, (item 8) as comparações estatísticas relatadas entre os grupos; (item 9) a descrição de medidas pontuais e medidas de variabilidade para todas as medidas de resultados relatados; Os investigadores (OMCN e JOJ) concordaram com 12 das 12 questões propostas no TESTEX, não sendo necessário um terceiro investigador.

4.3 Características da intervenção

As modalidades de intervenção avaliadas nos estudos incluíram diferentes tipos de exercícios e protocolos, com variações quanto à intensidade, duração e frequência semanal.

No estudo de Yang *et al.* (2022) a intervenção consistiu em um exercício coordenativo com o uso de copos especializados, realizado durante 30 minutos por sessão, cinco dias por semana, ao longo de 12 semanas. O protocolo incluiu três padrões progressivos de empilhamento (3-3-3, 3-6-3 e Cycle), com aumento gradual da complexidade motora.

Em Chen *et al.* (2017) foram adotadas três abordagens distintas: (1) Grupo Controle, submetido apenas a orientações de dieta e exercício; (2) Grupo Strength, que recebeu um controle glicêmico intensivo com medicação oral, insulina subcutânea ou bomba de infusão, tendo como metas glicemia pré-prandial $\leq 7,0$ mmol/L, pós-prandial $\leq 12,0$ mmol/L e HbA1c $\leq 7,0\%$; e (3) Grupo Mitigation, que

seguiu um controle glicêmico moderado e personalizado, com metas de glicemia pré-prandial $\leq 10,0$ mmol/L e pós-prandial $\leq 20,0$ mmol/L no período de 3 a 6 meses.

No estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024), os participantes foram divididos em dois grupos. O grupo HIFT (High-Intensity Functional Training) realizou sessões de 30 a 35 minutos, três vezes por semana, com intensidade entre 75 e 85% da frequência cardíaca de reserva (equivalente a 120–125% do limiar de lactato), mantendo uma razão repouso: atividade de 1:1. Já o grupo LIFT (Low-Intensity Functional Training) executou sessões de 40 a 45 minutos, cinco vezes por semana, com intensidade entre 35 e 45% da FCR (70–75% do limiar de lactato), adotando uma razão repouso: atividade de 1:3. Ambos os programas incluíram exercícios de resistência, força de membros superiores e inferiores, equilíbrio postural e estabilidade do core.

Por fim, Tsai *et al.* (2019) compararam duas modalidades de treinamento. O grupo aeróbico realizou atividades de caminhada e ciclismo com intensidade entre 50 e 75% da FCR, durante 50 a 60 minutos por sessão, três vezes por semana, ao longo de 16 semanas. O grupo resistido executou oito exercícios multiarticulares em 2 a 3 séries de 8 a 12 repetições, com intensidade entre 70 e 80% de uma repetição máxima (1RM), e progressão de carga a cada quatro semanas.

Apenas dois estudos incluíram exercícios resistidos estruturados. Ghahfarrokhi *et al.* (2024) aplicaram exercícios funcionais integrados voltados ao fortalecimento dos membros superiores e inferiores, à estabilidade do core e ao controle pélvico, variando entre 7 e 14 repetições conforme a fase e intensidade do treinamento. Tsai *et al.* (2019) por sua vez, utilizaram oito exercícios específicos — incluindo leg press, extensão e flexão de joelhos, remada sentada, supino e desenvolvimento de ombros — com progressão sistemática de carga, iniciando em 70% de 1RM e aumentando gradualmente ao longo das semanas.

A aderência às intervenções foi elevada em todos os estudos. Ghahfarrokhi *et al.* relataram maior taxa de aderência no HIFT (91%) em comparação ao LIFT (87,5%), e ambas as modalidades foram consideradas seguras e bem aceitas pelos participantes. Yang *et al.* (2022) monitoraram a aderência por meio de registros em diário e vídeos semanais das práticas domiciliares, indicando boa conformidade com o protocolo.

4.4. Características dos instrumentos de avaliação

Nenhum dos estudos incluídos avaliou biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), limitando-se às análises sanguíneas periféricas (Chen *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022; Ghahfarrokhi *et al.*, 2024).

Relacionado a marcadores metabólicos e à sensibilidade à insulina, Ghahfarrokhi *et al.* (2024) utilizaram o índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), enquanto Tsai *et al.* (2019) mediram os níveis séricos de insulina. Chen *et al.* (2017) focaram no controle glicêmico, sem mensurar diretamente a sensibilidade à insulina. Parâmetros glicêmicos, como glicemia de jejum e HbA1c, foram analisados em três estudos (Chen *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2019; Ghahfarrokhi *et al.*, 2024).

No que diz respeito aos fatores neurotróficos, o BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) foi avaliado por Tsai *et al.* (2019) e Yang *et al.* (2022), enquanto o IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) foi analisado em três estudos (Chen *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2022). Os fatores VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2) foram investigados apenas por Tsai *et al.* (2019).

Entre os marcadores inflamatórios, o TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) e as interleucinas (IL-6, IL-8, IL-15 e IL-1 β) foram examinadas predominantemente por Yang *et al.* (2022) e Tsai *et al.* (2019). O marcador sTREM2 (soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) foi investigado exclusivamente por Yang *et al.* (2022). Por fim, quanto aos marcadores relacionados à Doença de Alzheimer (DA), apenas Yang *et al.* (2022) avaliaram biomarcadores específicos, incluindo A β -40 e A β -42.

4.5 Desfechos Cognitivos e Biomarcadores

Os níveis de fatores neurotróficos apresentaram respostas distintas conforme o tipo de intervenção. Yang *et al.* (2022) observaram que os níveis plasmáticos de BDNF aumentaram significativamente nos grupos com comprometimento cognitivo leve treinado (T-MCI) e Alzheimer leve treinado (T-mAD), em comparação aos controles ($\Delta=41,6\pm24,3$ vs. $-7,5\pm55,2$ ng/ml; $\Delta=29,9\pm33,4$ vs. $-23,5\pm25,5$ ng/ml, respectivamente; $p<0,05$). Em contrapartida, Tsai *et al.* (2019) relataram aumento significativo de BDNF exclusivamente no grupo submetido ao exercício aeróbico, sem mudanças significativas no grupo resistido.

Quanto ao IGF-1, Yang *et al.* (2022) relataram aumento significativo apenas no grupo T-MCI ($\Delta=2,7\pm5,3$ vs. $-4,7\pm11,6$ ng/ml no controle, $p<0,05$). Por outro lado, Tsai *et al.* (2019) observaram que o IGF-1 aumentou exclusivamente no grupo resistido ($p<0,05$), sem alterações no grupo aeróbico. No caso dos fatores VEGF e FGF-2, Tsai *et al.* (2019) não encontraram mudanças significativas em nenhum dos grupos após 16 semanas de intervenção.

Em relação aos marcadores inflamatórios, Yang *et al.* (2022) identificaram um aumento nos níveis plasmáticos de IL-6 no grupo T-MCI ($\Delta=0,5\pm0,2$ vs. $1,0\pm0,2$ pg/ml, $p<0,05$), embora a maioria dos demais marcadores, como IL-1 β e IL-6, tenha permanecido inalterada, com exceção do aumento paradoxal da IL-6 observado nesse grupo. Já Tsai *et al.* (2019) observaram redução significativa dos níveis de TNF- α apenas no grupo aeróbico ($p<0,05$), sem mudanças no grupo resistido. Além disso, IL-15 apresentou diminuição significativa em ambos os grupos (aeróbico e resistido, $p<0,05$), enquanto IL-1 β , IL-6 e IL-8 não mostraram alterações relevantes após o treinamento.

Os estudos também avaliaram o impacto dos programas de exercício sobre parâmetros metabólicos. Chen *et al.* (2017) relataram que a taxa de alcance da meta glicêmica foi significativamente maior no grupo Mitigation em comparação ao grupo Strength (80,0% vs. 53,3%, $p=0,028$). Da mesma forma, Ghahfarrokhi *et al.* (2024) observaram melhoras significativas na glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR em ambos os grupos de treinamento de alta (HIFT, $p\leq0,001$) e baixa intensidade (LIFT, $p\leq0,008$), quando comparados ao controle. Além disso, a HbA1c reduziu significativamente em ambos os grupos (HIFT: $p\leq0,001$; LIFT: $p\leq0,008$). Tsai *et al.* (2019) também relataram redução significativa nos níveis de insulina apenas no grupo aeróbico ($p<0,05$).

Quanto à pressão arterial, Ghahfarrokhi *et al.* (2024) descreveram reduções significativas tanto da pressão sistólica quanto diastólica em ambos os grupos de treinamento (HIFT, $p\leq0,004$; LIFT, $p\leq0,023$).

Em termos de desempenho físico, Ghahfarrokhi *et al.* (2024) observaram melhorias significativas no teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos (HIFT e LIFT, $p\leq0,001$) em relação ao controle. No entanto, testes de equilíbrio, 10MWT, SSST, TUG e hand grip mostraram melhorias significativas apenas no grupo HIFT ($p\leq0,038$). De forma complementar, Tsai *et al.* (2019) relataram aumento significativo do VO_2 max estimado e melhora no chair stand test no grupo

aeróbico, enquanto a força de preensão manual (hand grip) aumentou no grupo resistido.

No acompanhamento clínico de longo prazo, Chen *et al.* (2017) reportaram resultados expressivos após três anos de seguimento. O grupo Mitigation apresentou menor ocorrência de complicações diabéticas (20,0%) em comparação aos grupos Strength (46,7%) e Controle (50,0%), com $p=0,033$. Além disso, a incidência de hipoglicemia foi maior no grupo Strength (26,7%) comparado aos grupos Mitigation (3,2%) e Controle (3,3%), $p=0,028$. O coma hiperosmolar diabético foi mais frequente no grupo Controle (33,3%), $p=0,021$. A incidência de nova demência foi significativamente menor no grupo Mitigation (10,0%) em relação aos grupos Strength (30,0%) e Controle (36,7%), $p=0,048$, e a progressão da demência também ocorreu com menor frequência nesse grupo (6,7% vs. 26,7% e 33,3%; $p=0,035$). Por fim, o tempo de sobrevivência foi significativamente maior entre os participantes do grupo Mitigation ($\chi^2=32,308$, $p<0,001$).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos do exercício resistido na sensibilidade da insulina em indivíduos diagnosticados com Doença de Alzheimer. Na literatura, revela-se um aumento progressivo no interesse científico pelo tema e pela intervenção à DA com a utilização do exercício físico, sobretudo a partir de 2016, embora que, ainda haja uma carência significativa de pesquisas em países de baixa e média renda, como os da América Latina, onde a prevalência de demências tende a crescer nas próximas décadas (Alzheimer's Association, 2022b).

A incidência de doenças neurodegenerativas tem apresentado um crescimento contínuo em escala global, tornando-se tema recorrente de debate em diferentes nações. Estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que, até 2050, cerca de 152 milhões de indivíduos poderão estar convivendo com algum tipo de demência (World Health Organization, 2017). No contexto brasileiro, marcado pelo processo de transição demográfica, observa-se um aumento progressivo do contingente de pessoas idosas (Oliveira *et al.*, 2019). Esse envelhecimento populacional está associado ao crescimento dos casos de demência no país. Em 2016, o Brasil ocupava a segunda posição mundial em prevalência de demência nessa faixa etária (Nichols *et al.*, 2019). Diante desse panorama, novos desafios se

impõem ao sistema de saúde brasileiro no enfrentamento das doenças neurodegenerativas (Feter; Leite, 2021).

Os estudos experimentais envolveram intervenções físicas em pacientes com DA, comprometimento cognitivo leve (MCI) ou déficit cognitivo associado ao diabetes tipo 2 (T2DM). O número total de participantes analisados foi de 241 indivíduos, com faixa etária variando entre 53 e 85 anos. O tamanho amostral variou de 48 a 90 participantes. Quanto ao diagnóstico de DA, 113 participantes (46,9%) apresentaram diagnóstico confirmado. Especificamente, Yang *et al.* (2022) incluíram 24 pacientes com DA leve, enquanto Chen *et al.* (2017) incluíram exclusivamente 90 pacientes com T2DM combinado com DA.

Embora o objetivo inicial desta revisão sistemática fosse avaliar o impacto do exercício resistido sobre a sensibilidade à insulina especificamente em pacientes com DA, os quatro estudos incluídos não objetivaram resultados diretos sobre esse desfecho nessa população. Vale lembrar que, esta revisão sistemática possui ineditismo perante a avaliação do treinamento resistido na melhora da sensibilidade à insulina em indivíduos com DA e que, portanto, impede comparações e análises de resultados anteriores.

Entretanto, os achados demonstram uma relação consistente entre a melhora da sensibilidade à insulina e as adaptações neurotróficas e inflamatórias decorrentes de programas de exercício físico em indivíduos com DA, comprometimento cognitivo leve (MCI) e condições metabólicas associadas, sendo possível traçar paralelos à consequente relação entre a sensibilidade à insulina para a população alvo, que serão abordados a seguir.

5.1 Desenho experimental, amostra e diagnóstico da Doença de Alzheimer

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentaram delineamentos experimentais robustos, compostos exclusivamente por ensaios clínicos randomizados (ECRs), o que reforça a força metodológica das evidências obtidas. O uso de ECRs é considerado o padrão-ouro para investigar os efeitos de intervenções, especialmente em populações clínicas heterogêneas (Sharma *et al.*, 2020). A randomização, especificada em todos os trabalhos analisados, contribuiu para minimizar vieses e assegurar maior equilíbrio entre os grupos (Miola *et al.*, 2024), sendo um dos itens de maior pontuação na avaliação TESTEX.

Outro ponto de destaque é a amplitude etária dos participantes, que variou entre 53 e 90 anos. Essa dispersão pode introduzir diferenças funcionais, metabólicas e neurocognitivas que impactam a responsividade às intervenções, sobretudo quando se considera que a progressão da DA é marcada por estágios clínicos bem definidos (Santos *et al.*, 2017; Moreira *et al.*, 2020). Estudos como o de Yang *et al.* (2022), que distribuíram separadamente indivíduos com MCI (T-MCI) e Alzheimer leve (T-mAD), fornecem maior precisão ao permitir comparações entre estágios distintos do declínio cognitivo. Entretanto, outros estudos não distinguiram claramente o estágio da doença, dificultando a interpretação do efeito do exercício em fases específicas da neurodegeneração.

O tamanho amostral dos estudos variou substancialmente, indo de 48 a 90 participantes. Amostras reduzidas, como as observadas em Yang *et al.* (2022) e Ghahfarrokhi *et al.* (2024), podem limitar o poder estatístico e aumentar a probabilidade de viés tipo II (Miot *et al.*, 2011), especialmente quando os desfechos envolvem biomarcadores neurotróficos e inflamatórios, que apresentam grande variabilidade interindividual (Culicetto *et al.*, 2025).

Um aspecto crítico refere-se à caracterização das amostras. Parte dos estudos não apresentou descrição clara sobre o diagnóstico, subtipo ou estadiamento da demência, o que representa fragilidade importante, já que essas variáveis interferem diretamente nos mecanismos fisiológicos e na condução do treinamento resistido (Moreira *et al.*, 2020). Além disso, esses estudos aplicaram intervenções bem estruturadas e relataram taxas elevadas de aderência, o que fortalece a confiabilidade de seus resultados internos (Ernest *et al.*, 2023).

5.2 Características e efeitos do treinamento físico resistido

Considerando aspectos gerais, intervenções resistidas em indivíduos com Doença de Alzheimer, embora ainda limitadas, mostraram melhora em memória imediata, reconhecimento e cognição global, reforçando seu papel no manejo da doença (Ryan e Kelly, 2016; Liu *et al.*, 2023), e tem-se consolidado como uma estratégia eficiente para idosos, tanto com comprometimento cognitivo leve quanto com DA, apresentando efeitos positivos sobre a massa e função muscular, manutenção da autonomia e preservação de funções cognitivas (Kirk-Sanchez; Mcgough, 2014; Souza *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2025).

Tratando-se dos efeitos do exercício para esta população, estudos prévios em modelos experimentais apresentam que o exercício exerce efeito direto sobre a sensibilidade à insulina, promovendo aumento do consumo de energia, maior captação e metabolismo da glicose por tecidos periféricos e pelo cérebro, melhorando processos cognitivos e prevenindo disfunções metabólicas associadas a doenças neurodegenerativas (Malin *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2024; Fauzi *et al.*, 2023).

Apesar dos benefícios bem documentados do exercício físico resistido, ainda não há consenso quanto às dosagens ideais de volume, intensidade, frequência e duração necessárias para potencializar os efeitos sobre a cognição e sobre o metabolismo em indivíduos idosos (Erickson *et al.*, 2019). Tampouco é reforçado o conceito de reprodutibilidade, haja visto as lacunas sobre a descrição dos protocolos que compõem o treinamento resistido.

Quando analisado o volume semanal de sessões, Tsai *et al.* (2019) e Ghahfarrokhi *et al.* (2024), com o grupo HIFT realizaram o menor volume com 3 sessões por semana, e o maior volume de sessões apresentado foram 5 sessões semanais no estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024) no grupo LIFT e Yang *et al.* (2022).

No que diz respeito à intensidade dos protocolos analisados, o estudo de Ghahfarrokhi *et al.* (2024), a intensidade foi rigidamente controlada: o protocolo HIFT empregou cargas elevadas, variando entre 75–85% da frequência cardíaca de reserva ou até 120–125% do limiar de lactato, enquanto o LIFT utilizou intensidades substancialmente mais baixas, entre 35–45% da frequência cardíaca de reserva. Tsai *et al.* (2019), a intensidade inicial situou-se entre 60–70% de 1RM, com progressão planejada até 75–80% de 1RM ao longo das semanas, refletindo um modelo mais tradicional e padronizado de treinamento resistido. Já no estudo de Yang *et al.* (2022), não envolveu parâmetros formais.

Em relação ao tempo total de treinamento adotado, Ghahfarrokhi *et al.* (2024), tanto o protocolo HIFT quanto o LIFT foram aplicados durante um período relativamente curto de 6 semanas, caracterizando uma intervenção de curta duração. Em contraste, o estudo de Tsai *et al.* (2019) apresentou o maior tempo de intervenção entre os protocolos revisados, com 16 semanas de treinamento combinado, seguindo o padrão mais prolongado encontrado em programas tradicionais de resistência. No estudo de Yang *et al.* (2022), o sport stacking foi conduzido ao longo de 12 semanas, posicionando-se entre as durações intermediárias.

No estudo de Chen *et al.* (2017), embora o treinamento resistido integrasse um programa de controle glicêmico intensivo, a descrição do número de sessões semanais, intensidade, duração, e tempo de treinamento não foi detalhada, impossibilitando sua comparação direta com os demais.

Desta forma, verifica-se a relação de heterogeneidade nos estudos nas diferentes variáveis ligadas ao controle do treinamento revelando ausência de padronização e destacando a necessidade de maior clareza metodológica em futuras intervenções.

5.3 Fatores relacionados à sensibilidade à insulina e marcadores neurobiológicos pelo treinamento resistido

O aumento dos fatores neurotróficos, especialmente o BDNF e o IGF-1, apresenta-se fortemente associado à melhora da sensibilidade à insulina (Vorkapic-Ferreira *et al.*, 2017). Yang *et al.* (2022) observaram elevação significativa dos níveis plasmáticos de BDNF e IGF-1 nos grupos treinados com Alzheimer leve (T-mAD) e MCI (T-MCI). De forma complementar, Tsai *et al.* (2019) relataram aumento de BDNF no grupo submetido ao exercício aeróbico e de IGF-1 no grupo resistido, indicando que diferentes modalidades de exercício ativam vias moleculares distintas, porém convergentes na promoção da homeostase metabólica.

O IGF-1, é reconhecido por modular a sinalização da insulina, favorecendo tanto o transporte de glicose neuronal quanto a função cognitiva. (Schwartz *et al.*, 2024; Miao, 2025). Segundo Li, Song e Leng (2015), a insulina e o IGF-1 inibem a produção de A β por meio da ativação de Akt e subsequente inibição da GSK-3 β , uma das principais quinases envolvidas na formação de placas senis. Indicando assim, que o aumento de IGF-1 pode estar relacionado a uma melhora da sensibilidade à insulina induzida pelo exercício resistido, e que contribui para retardar a progressão neuropatológica da DA (Tsai *et al.*, 2015; Jiang *et al.*, 2025).

Esses resultados reforçam a hipótese de que a melhora da sensibilidade à insulina, induzida pelo exercício resistido, pode atuar como um elo fisiológico entre os ganhos metabólicos e os benefícios neurocognitivos observados (Pauli *et al.*, 2009; Vorkapic-Ferreira *et al.*, 2017).

Outro aspecto relevante é que o exercício resistido reduziu marcadores inflamatórios sistêmicos que estão diretamente implicados no desenvolvimento da resistência à insulina e na progressão de alterações cognitivas e neurodegenerativas,

mostrando a relação com possível aumento da sensibilidade à insulina. Tsai *et al.* (2019) reportaram diminuição significativa de TNF- α e IL-15 após o treinamento resistido e aeróbico. A redução de TNF- α é particularmente relevante, uma vez que esse mediador inflamatório está diretamente implicado na fosforilação serina do receptor de insulina, um mecanismo central da resistência à insulina (Carvalho *et al.*, 2006; Freitas *et al.*, 2014; Cruz *et al.*, 2021). O TNF- α ativa proteínas inflamatórias como a c-jun N-terminal (JNK) e I κ B cinase (IkK), que inibem a sinalização da insulina ao modificar a proteína do substrato do receptor da insulina (Barbosa *et al.*, 2018).

Ao modular a inflamação periférica, o exercício resistido contribui para quebrar o ciclo fisiopatológico entre inflamação crônica, disfunção metabólica e prejuízo cognitivo, favorecendo um ambiente neurobiológico mais favorável. (Panveloski-Costa *et al.*, 2011). E ainda, a atenuação da inflamação sistêmica promovida pelo exercício físico resistido pode contribuir para restaurar a sinalização insulínica (Pauli *et al.*, 2009; Braga *et al.*, 2025), favorecendo a captação de glicose e reduzindo o estresse oxidativo neuronal (Wei *et al.*, 2021).

Nos estudos de intervenção metabólica, as evidências apontam que a melhora da sensibilidade à insulina acompanha não apenas o controle glicêmico, mas também a preservação da função cognitiva e a redução do risco de demência (Meng *et al.*, 2025).

Já no estudo de Yang *et al.* (2022), observou-se uma elevação paradoxal de IL-6 no grupo T-MCI, resultado que pode sugerir um agravamento do estado inflamatório. No entanto, é importante considerar que a IL-6 apresenta um papel dual no organismo: além de atuar como citocina pró-inflamatória, também exerce funções anti-inflamatórias e metabólicas quando liberada de forma aguda durante o exercício físico (Pereira *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2022). Nesse contexto, a IL-6 induzida pelo exercício é caracterizada por atuar estimulando vias metabólicas benéficas, como a melhora do transporte de glicose e a ativação de AMPK, favorecendo assim a homeostase glicêmica e a sensibilidade à insulina (Pedersen *et al.*, 2012; Callegari *et al.*, 2022).

Dessa forma, o aumento de IL-6 observado no estudo não necessariamente reflete um processo inflamatório deletério, mas pode indicar uma resposta fisiológica adaptativa decorrente do treinamento resistido, especialmente relevante no contexto do comprometimento cognitivo leve. Tal resposta adaptativa vai de acordo com os achados da literatura que apontam que a IL-6 induzida pelo

exercício estimula a liberação de IL-10 e inibe a produção de TNF- α , contribuindo para um ambiente metabólico menos inflamatório e mais favorável à sinalização insulínica (Pedersen *et al.*, 2012; Callegari *et al.*, 2022).

De maneira semelhante, Ghahfarrokhi *et al.* (2024) apresentaram reduções significativas na glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR após o treinamento de alta (HIFT) e baixa intensidade (LIFT), acompanhadas de melhora da capacidade funcional e do desempenho físico global.

Encontram-se na literatura muitos estudos que apresentam a resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associada com déficit cognitivo em suas categorias extremas, em casos clínicos sobre dislipidemia, fatores de risco cardiovasculares, obesidade, ácido úrico, hepatopatia e consumo de álcool (Bau *et al.*, 2007; Kwon *et al.*, 2012; de Jonge *et al.*, 2014; Hsieh *et al.*, 2014; Loria *et al.*, 2014; Jani *et al.*, 2014; Feldman *et al.*, 2015; Hermans *et al.*, 2017), porém, tratando-se da doença de Alzheimer não encontram-se artigos publicados, conferindo caráter inovador à proposta investigativa deste estudo.

A queda nos índices de resistência à insulina foi acompanhada por melhora da performance em testes como a caminhada de 6 minutos e o TUG, sugerindo que o aumento da eficiência metabólica periférica pode ter contribuído para melhor oxigenação e função neuromuscular (Queiroz *et al.*, 2009; Pauli *et al.*, 2009; Antunes Neto *et al.*, 2012).

De forma integrada, os resultados sugerem que a melhora da sensibilidade à insulina pode constituir um mecanismo central de convergência entre os benefícios metabólicos, neurotróficos e cognitivos observados nas intervenções com exercício físico resistido. O exercício modula positivamente a sinalização da insulina tanto em nível periférico quanto central, favorecendo o aumento de fatores neurotróficos (BDNF, IGF-1), a redução da inflamação sistêmica (TNF- α , IL-15) e a otimização da função sináptica.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações da presente revisão sistemática devem ser pontuadas, sendo principalmente o número reduzido de artigos incluídos, uma vez que estudos que verificaram o efeito do treinamento resistido em pacientes com Doença de Alzheimer e os diferentes tipos de demências e seus efeitos na sensibilidade à insulina são escassos, se não, inexistente. Além disso, a

heterogeneidade dos protocolos de treinamento resistido adotados, como intensidade, duração e instrumentos diferentes dificultam análises e comparações.

Essa lacuna identificada reflete uma fragilidade importante da literatura atual e motiva a realização de estudos que integrem evidências diretas relacionadas aos mecanismos fisiológicos envolvidos na relação entre o exercício resistido, metabolismo da insulina e neuroproteção. Ao encontro desta lacuna, sugere-se que sejam apresentadas em futuras investigações uma estruturação, descrição e desenvolvimento dos protocolos de treinamento, reforçando o conceito de reprodutibilidade dos protocolos de exercício em estudos experimentais.

Futuras pesquisas devem ser incentivadas para elucidar os potenciais efeitos do treinamento resistido na melhora da sensibilidade à insulina em pacientes idosos com demência, sanando as limitações ora identificadas, sendo necessário investigar os modelos de intervenção e uma maior produção em número de ensaios clínicos randomizados controlados para se obter resultados mais robustos.

7. CONCLUSÃO

Em suma, as evidências atuais suportam a inclusão do exercício físico resistido como parte integrante do tratamento multidisciplinar da Doença de Alzheimer, mas, apesar do número crescente de publicações, a literatura ainda carece de estudos que avaliem especificamente a intervenção de treinamento resistido com desfecho primário voltado a análise da sensibilidade à insulina em pacientes com Alzheimer.

Contudo, os achados nos permitem traçar perspectivas promissoras desta intervenção não farmacológica na melhora da sensibilidade à insulina visto sua capacidade de promover adaptações neurobiológicas diretamente relacionada ao metabolismo da insulina. Isso reforça a originalidade desta revisão e destaca a necessidade de futuras investigações nessa linha. Ressalta-se ainda necessidade de estudos clínicos mais robustos, com protocolos padronizados, descrição claras das variáveis de treinamento e critérios diagnósticos precisos de demência, que incluam a avaliação de marcadores metabólicos. Esses avanços poderão consolidar a compreensão sobre o papel do exercício resistido na sensibilidade à insulina na Doença de Alzheimer.

8. REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 4, p. 459–509, 2016.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. 2022b
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Being Active With Alzheimer's Disease. 2019.
- ANDRADE, L. J. DE O. et al.. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 18, p. e20230032, 2024.
- ANTUNES NETO, J. M. F.; MARQUEZINI, N.; ZACCARIOTO, A. D.; SILVÉRIO, G. M.; SILVA, A. P. DA. Micro-RNA, resistência à insulina e exercício físico: Avanços científicos no controle da Síndrome Metabólica. *RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 6, n. 33, 21 dez. 2012.
- AZEVEDO, Francisco Honeidy Carvalho. Caracterização in silico do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). *Lumen et Virtus, São José dos Pinhais*, v. 16, n. 53, p. 1-20, 2025.
- BAU, P. F. et al. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol*, v. 41, n. 7, p. 479–488, 2007.
- BRAGA JUNIOR, I. J. G.; SOUSA, M. S. S. R. de; LIMA, A. C. M. de; MELO, V. C. de; SOUZA, D. M. de; LIMA, C. X. de; ARAÚJO, P. do S. C. de. Os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico sobre a obesidade relacionada com resistência à insulina. *Caderno Pedagógico, [S. l.]*, v. 22, n. 12, p. e21105, 2025.
- BARBOSA, Paulo Henrique; CARNEIRO, Flávia; MARTELLI, Anderson; TRIGO, Elke Lima. Via de sinalização do fator de necrose tumoral alfa (TNF-A), síntese e liberação no exercício físico. *Archives of Health Investigation*, v. 7, n. 3, p. 91-95, 2018.
- BERLANGA-ACOSTA, J. et al. Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 11, 2020.
- BRUCKI, S. M. D.; APRAHAMIAN, I.; BORELLI, W. V.; SILVEIRA, V. C. da; FERRETTI, C. E. de L.; SMID, J.; et al. Manejo das demências em fase avançada: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3, p. 101–120, set. 2022.
- CALLEGARI, Rineu Otavio Marchiori; OLIVEIRA, Alexandre Gabarra. Efeitos do exercício físico na resposta da interleucina-6 durante o tratamento da síndrome metabólica: uma revisão narrativa. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano, Canoas*, v. 10, n. 1, 2022.
- CARAMELLI, Paulo; MARINHO, Valeska; LAKS, Jerson; et al. Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do

Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3, supl. 1, set. 2022. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT.

CARVALHO, A. P. V. D.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração. *Diagn Tratamento*, 18, n. 1, 2013.

CARVALHO, Maria Helena Catelli de e COLAÇO, André Luiz e FORTES, Zuleica Bruno. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CHEN, Y. et al. Effect of different blood glucose intervention plans on elderly people with type 2 diabetes mellitus combined with dementia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 21, n. 11, p. 2702-2707, jun. 2017.

CRUZ, Júlia Rosental de Souza; PAULA, Fernanda Borges de Araújo. Vias de sinalização da insulina: uma breve revisão da literatura. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, p. 661-?, out./dez. 2021.

CULICETTO, L.; CARDILE, D.; MARAFIOTI, G.; et al. Recent advances (2022-2024) in eye-tracking for Parkinson's disease: a promising tool for diagnosing and monitoring symptoms. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 17, p. 1534073, 2025.

DE JONGE, P.; ROEST, A. M. Why would associations between cardiometabolic risk factors and depressive symptoms be linear? *BMC Medicine*, v. 12, p. 199, 2014.

DE LA MONTE, Suzanne - Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. (2012) 9, 35–66.

DELANO, Eslen et al. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. *Vittale – Revista de Ciências da Saúde*, v. 31, n. 1, p. 84-101, 2019.

ERICKSON, K. I. et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 51, n. 6, p. 1242–1251, jun. 2019.

ERNST, M.; FOLKERTS, A.-K.; GOLLAN, R.; LIEKER, E.; CARO-VALENZUELA, J.; ADAMS, A.; CRYNS, N.; MONSEF, I.; DRESEN, A.; ROHEGER, M.; EGGERS, C.; SKOETZ, N.; KALBE, E. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, Art. No. CD013856, 2023.

ESPINOSA, A.; ALEGRET, M.; VALERO, S.; VINYES-JUNQUE, G.; HERNANDEZ, I.; MAULEON, A. et al. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 34, p. 769–780, 2013.

FALCO, Anna; SCHNEIDER CUKIERMAN, Daphne; HAUSER-DAVIS, Rachel A.; REY, Nicolás A. DOENÇA DE ALZHEIMER: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. *Química Nova*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 63- 80, 2016.

FAUZI, A.; THOE, E. S.; QUAN, T. Y.; YIN, A. C. Y. Insights from insulin resistance pathways: therapeutic approaches against Alzheimer associated diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 37, n. 11, p. 108629, 2023.

FELDMAN, E. L.; KIM, B. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 47, e149, 2015.

FETER, N.; LEITE, J. S. Is Brazil ready for the expected increase in dementia prevalence? *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. e00056421, 2021.

FREITAS, Marcelo Conrado; Ceschini, Fabio Luis; RAMALLO, Bianca Trovello. Resistência à insulina associada à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.

GHAHFARROKHI, M. M.; SHIRVANI, H.; RAHIMI, M. et al. Feasibility and preliminary efficacy of different intensities of functional training in elderly type 2 diabetes patients with cognitive impairment: a pilot randomised controlled trial. *BMC Geriatrics*, v. 24, n. 1, p. 71, 2024.

GAUTHIER S, et al. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London, England: Alzheimer's Disease International. 2022.

GOMIDE M. E. M. A.; Pereira C. E. R. S. de O.; Santos T. M. dos; Lopes L. M. B.; Soares C. V.; Wagner M. C. N.; Amorim I. de M.; Ribeiro A. C. G. P.; Miranda A. P. de O.; Figueiredo Júnior H. S. de. Uma abordagem geral da demência: Doença de Alzheimer e Demência Vascular. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 18, p. e11047, 3 out. 2022.

HEISZ, J. J. et al. The effects of physical exercise and cognitive training on memory and neurotrophic factors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 29, n. 11, p. 1895–1907, nov. 2017.

HERMANS, M. P.; AHN, S. A.; ROUSSEAU, M. F. The mixed benefit of low lipoprotein(a) in type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*, v. 16, n. 1, p. 171, 2017.

HERNÁNDEZ, S. S. S. et al. What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. *Journal of Aging and Physical Activity*, v. 23, n. 4, p. 659–668, out. 2015.

HSIEH, C. H. et al. Is lower uric acid level better? A combined cross-sectional and longitudinal study in the elderly. *Endocrine*, v. 47, n. 3, p. 806–815, 2014.

JANI, B. D. et al. Revisiting the J shaped curve, exploring the association between cardiovascular risk factors and concurrent depressive symptoms in patients with cardiometabolic disease: findings from a large cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 14, p. 139, 2014.

JIANG, W.; WANG, X.; MAO, L. Effects of resistance exercise on cognitive function, neurotrophic factors, brain structure, and brain function in older adults: a narrative review. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 107, n. 1, p. 15–38, 2025.

KAMADA, Márcio; CLEMENTE, J. S.; MONTEIRO, A. de F. F.; BARROS, L. V. G. de; HELENE, A. H. E.; MORATO, D. M. Correlation of physical exercise and quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 119-122, abr.-jun. Faculdade de Medicina de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil. 2018.

KELLERMEYER, L.; HARNKE, B.; KNIGHT, S. Covidence and Rayyan. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, v. 106, n. 4, p. 580, out. 2018.

KIRK-SANCHEZ, N. J.; MCGOUGH, E. L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, v. 9, p. 51, dez. 2014. 57

KWON, O. W. et al. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 35, n. 9, p. 1064–1072, 2012.

LI, Xiaohua; SONG, Dalin; LENG, Sean X. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*, v. 10, p. 549-560, 2015.

LIMA NETA, A. G. et al. Efficacy of cognitive training associated with physical exercises on Alzheimer's dementia: a meta-analysis. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, 2020.

LIU, J.; VAN BEUSEKOM, H.; BU, X. L.; CHEN, G.; CASTRO, P. H. R. et al. Preserving cognitive function in patients with Alzheimer's disease: The Alzheimer's disease neuroprotection research initiative (ADNRI). *Neuroprotection*, v. 1, n. 2, p. 84–98, dez. 2023.

LOURENÇO, C. L. M.; QUEIROZ, C. O. TESTEX: UMA FERRAMENTA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E QUALIDADE DE RELATO EM ESTUDOS DE TREINAMENTO COM EXERCÍCIO FÍSICO. *Cenas Educacionais*, v. 7, p. e16552, 2024.

LORIA, P. et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis*, v. 232, n. 1, p. 99–109, 2014.

MALIN, S. K.; STEWART, N. R.; UDE, A. A.; ALDERMAN, B. L. Brain insulin resistance and cognitive function: influence of exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 133, n. 6, p. 1368–1380, dez. 2022.

MACHADO, A. P. R. .; CARVALHO, I. O. .; ROCHA SOBRINHO, H. M. da . NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER. *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*, [S. l.], v. 6, n. 14, 2020.

MENG, X.; ZHANG, H.; ZHAO, Z. Diabetes tipo 3 e reprogramação metabólica de neurônios cerebrais: causas e estratégias terapêuticas. *Molecular Medicine*, v. 31, p. 61, 2025.

MIAO, J.; ZHANG, Y.; SU, C. et al. Sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina na doença de Alzheimer: fisiopatologia e estratégias terapêuticas. *Molecular Neurobiology*, v. 62, p. 3195–3225, 2025.

MIOLA, A. C.; ESPÓSITO, A. C. C.; MIOT, H. A. Técnicas de randomização e alocação para estudos clínicos. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 23, e20240046, 2024.

MIOT, Hélio Amante. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *Journal Vascular Brasileiro*, v. 10, n. 4, p. 275-282, 2011.

MOREIRA, Marcos; MOREIRA, Shirlene Vianna. O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer: uma perspectiva neurológica. *Psicologia em Pesquisa*, Juiz de Fora, v. 14, n. 3, dez. 2020.

NAGAMATSU, L. S. et al. Physical Activity Improves Verbal and Spatial Memory in Older Adults with Probable Mild Cognitive Impairment: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *Journal of Aging Research*, v. 2013, p. 1–10, 2013.

NICHOLS, E. et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, v. 18, n. 1, p. 88–106, 2019.

OLIVEIRA, A. S. Transição demográfica, transição epidemiológica e envelhecimento populacional no Brasil. *Hygeia – Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, v. 15, n. 32, p. 69–79, 2019.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, p. n71-n71, 2021.

PANVELOSKI-COSTA, A. C. et al. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético de ratos obesos e melhora sensibilidade à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 2, p. 101-110, mar. 2011.

PAULI, José Rodrigo; CINTRA, Dennys Esper; SOUZA, Claudio Teodoro de; ROPELLE, Eduardo Rochette. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico

melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, n. 4, p. 401 jun. 2009.

PEDERSEN, B.; FEBBRAIO, M. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 8, p. 457–465, 2012. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.

PEREIRA JUNIOR, M.; ANDRADE, R. D.; LAZARINI JUNIOR, J. R.; ORNELLAS, F. H. Efeito agudo do exercício resistido sobre a interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa em idosos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 9, n. 56, p. 597-604, 2016.

QUEIROZ, Andréia Cristiane Carrenho; CARDOSO JR., Crivaldo Gomes; FORJAZ, Cláudia Lúcia de Moraes. Treinamento resistido e resistência à insulina no envelhecimento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 19, n. 2, Supl. A, p. 29-34, abr./jun. 2009.

RYAN, S. M.; KELLY, Á. M. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, v. 27, p. 77–92, 2016.

SANTOS, Paulo; MORAIS, Luana; SIMIELI, Lucas; LIRANI-SILVA, Ellen; VITÓRIO, Rodrigo; OLIVEIRA-FERREIRA, Maria; CAETANO, Maria; GOBBI, Lilian. Comparação do equilíbrio e da mobilidade funcional entre pacientes com doença de Parkinson ativos e inativos. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, [S. l.], v. 21, n. 6, p. 534–541, 2017.

SCHWARTZ, S. S.; HERMAN, M. E.; TUN, M. T. H. et al. A dupla vida do metabolismo da glicose: saúde cerebral, homeostase glicêmica e seus pacientes com diabetes tipo 2. *BMC Medicine*, v. 22, p. 582, 2024.

SHARMA, Neha; SRIVASTAV, Adarsh Kumar; SAMUEL, Asir John. Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, Salvador, Brazil, v. 10, n. 3, p. 512–519, 2020.

SHEN, J.; WANG, X.; WANG, M.; ZHANG, H. Potencial mecanismo molecular do exercício na reversão da resistência à insulina e na melhora de doenças neurodegenerativas. *Frontiers in Physiology*, v. 15, 2024.

SILVA, Aline Santana da; BORIN, Fabiane Yamacita Yuri. A fisiopatologia da doença de Alzheimer. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, v. 38, n. especial, 2022. LIMA NETA, A. G. et al. Efficacy of cognitive training associated with physical exercises on Alzheimer's dementia: a meta-analysis. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, 2020.

SILVA, M.V.F. et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*, v. 26, p. 33, 2019.

SILVA, Ana Clara da Costa et al. A resistência à insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 1, 2022.

SOUZA, Lidia Nunes Nora de; VILARINO, Guilherme Torres; ANDRADE, Alexandro. O que sabemos sobre os efeitos do exercício físico na demência, excluindo a doença de Alzheimer? Revisão sistemática de ensaios clínicos internacionais. *Retos*, número 51, p. 1001-1013, 2023.

TSAI, Chia-Liang et al. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 9, p. 23, fev. 2015.

TSAI, Chia-Liang et al. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, v. 16, n. 4, p. 316-332, 2019.

VIANA, G. R. .; SANTOS, D. R. dos .; BERGAMASCHI, J. V. .; PIOL, L. de A. .; BROSEGHINI, L. D. R. .; SOUZA, C. de . Aspectos neurodegenerativos da doença de alzheimer na população senil: uma revisão integrativa e qualitativa. *Revista foco*, [S. l.], v. 15, n. 5, p. e510, 2022.

VIVAR, C. et al. Monitors of neuroplasticity: the role of BDNF. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 105, p. 25-34, 2013.

VORKAPIC-FERREIRA, Camila; GOÍIS, Rayanne Souza; GOMES, Luis Paulo; BRITTO, Andre; BASTOS, Afrânio; DANTAS, Estélio Henrique Martins. A importância do exercício para a saúde: o papel do IGF-1 periférico no aumento da sensibilidade à insulina e saúde cerebral. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 23, n. 5, p. 421-427, 2017.

YAMADA K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci.* Jan 4;70(7):735-44. 2002.

YANG, Ziyang et al. Effects of Sport Stacking on Neuropsychological, Neurobiological, and Brain Function Performances in Patients With Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, 2022.

WANG, S.; XU, H.; LIU, G.; CHEN, L. Non-pharmacological treatment of Alzheimer's disease: an update. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 17, 2025.

WEI, Zenghui; KOYA, Jagadish; REZNIK, Sandra E. Insulin resistance exacerbates Alzheimer disease via multiple mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, v. 15, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Geneva, 2017.