



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE

FRANCIELY OLIVEIRA DE ANDRADE SANTOS

EXERCÍCIO RESISTIDO NA FUNÇÃO COGNITIVA E
ANSIEDADE DE MODELOS ANIMAIS COM DOENÇA
DE ALZHEIMER

Lagarto - SE

2024

FRANCIELY OLIVEIRA DE ANDRADE SANTOS

**EXERCÍCIO RESISTIDO NA FUNÇÃO COGNITIVA E
ANSIEDADE DE MODELOS ANIMAIS COM DOENÇA
DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área Temática: Medicina I.

Linha de Pesquisa: Pesquisa Clínica Avançada.

Orientadora: Profa. Dra. Lavinia Teixeira-Machado

Lagarto - SE

2024

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SERGIPE**

S237e Santos, Franciely Oliveira de Andrade
Exercício resistido na função cognitiva e ansiedade de modelos animais com doença de alzheimer / Franciely Oliveira de Andrade Santos ; orientadora Lavinia Teixeira-Machado. – Lagarto, SE, 2024.
77f. ; il.

Dissertação (mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Medicina. 2. Doença de Alzheimer. 3. Modelos animais em pesquisa. 4. Exercício resistido. 5. Envelhecimento. 6. Ansiedade. I. Machado, Lavinia Teixeira, orient. II. Título.

CDU 616-053.9

RESUMO

Exercício resistido na função cognitiva e ansiedade de modelos animais com Doença de Alzheimer., De Andrade Santos. Francieli Oliveira, Lagarto/ SE, 2024.

Introdução: O comprometimento da função cognitiva é uma das principais características da doença de Alzheimer (DA). As habilidades cognitivas são importantes preditores de saúde e funcionalidade, e quando em declínio pode acabar comprometendo a qualidade de vida. O exercício tem sido muito estudado como fator preventivo para declínio cognitivo, e o exercício resistido (ER), têm sido proposto como alternativa para a prevenção da DA. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática e meta-análise para investigar os efeitos do ER na função cognitiva de modelos animais com DA e seus mecanismos fisiológicos. **Método:** esta revisão seguiu o checklist PRISMA e teve protocolo submetido na PROSPERO (CRD42019131266). Foi utilizado quatro bases de dados: MedLine/PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, e não foi utilizado filtros quanto a ano de publicação ou linguagem. O critério de elegibilidade seguiu a estratégia PICOS (P- animais (ratos e camundongos com DA); I- exercício resistido; C- sedentário ou sham; O- função cognitiva (memória) e ansiedade; S- estudos experimentais pré-clínicos). O risco de viés e a qualidade metodológica foram avaliados por dois instrumentos: SYRCLE e CAMARADES. Para meta-análise foi calculado a diferença média padronizada usando intervalos de confiança de 95% e considerando o modelo de efeitos aleatórios e $p < 0,05$ para determinar a significância, enquanto o índice de Higgins foi utilizado para observar heterogeneidade. **Resultados:** 1.807 estudos foram encontrados após busca. Depois de finalizar a etapa de leitura e o processo de seleção, 11 estudos foram incluídos nesta revisão, e dentro deles nove estudos foram incluídos para meta-análise. Quatro estudos aplicaram ER antes da indução da DA, sete estudos aplicaram ER após a indução da DA ou na condição de DA. Todos os estudos incluíram 550 animais adultos e mais velhos com peso entre 25-280g. Apenas dois estudos incluíram animais fêmeas. Na meta-análise, encontramos um efeito significativo do ER na memória ($p = 0,001$) com um grande tamanho de efeito (TE) (1,02; IC 95%: 0,41; 1,64) e heterogeneidade moderada ($I^2 = 66\%$) em comparação com o grupo de controle, mas não mostrou um efeito significativo na ansiedade ($p=0,22$). Os estudos incluídos apresentavam alto risco de viés e qualidade metodológica moderada. **Conclusão:** Essa revisão sugere que ER quando realizado por quatro ou seis semanas, mais de três dias por semana, teve efeito no declínio na memória, apesar da heterogeneidade dos estudos incluídos. No entanto, não há evidências sobre impacto na ansiedade. Portanto, o ER pode ser uma estratégia potencial para prevenir o declínio cognitivo ocasionado por DA em modelos animais.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, modelo animal, exercício resistido, memória e ansiedade.

ABSTRACT

Resistance exercise on cognitive function and anxiety in animal models of Alzheimer's disease., De Andrade Santos. Franciely Oliveira, Lagarto/ SE, 2024.

Introduction: Cognitive function impairment is one of the main characteristics of Alzheimer's disease (AD). Cognitive abilities are important predictors of health and functionality, and their decline can compromise quality of life. Exercise has been extensively studied as a preventive factor for cognitive decline, and resistance exercise (RE) has been proposed as an alternative for preventing AD. **Objective:** to conduct a systematic review and meta-analysis to investigate the effects of resistance exercise (RE) on cognitive function in animal models of Alzheimer's disease (AD) and its physiological mechanisms. **Method:** This review followed the PRISMA checklist and had its protocol registered in PROSPERO (CRD42019131266). Four databases were searched: MedLine/PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, without filters for year of publication or language. Eligibility criteria followed the PICOS strategy (P: animals—rats and mice with AD; I: resistance exercise; C: sedentary or sham; O: cognitive function (memory) and anxiety; S: preclinical experimental studies). Risk of bias and methodological quality were assessed using two tools: SYRCLE and CAMARADES. For the meta-analysis, the standardized mean difference was calculated using 95% confidence intervals, considering a random-effects model and $p < 0.05$ for significance, while Higgins' index was used to observe heterogeneity. **Results:** A total of 1,807 studies were identified. After completing the screening and selection process, 11 studies were included in this review, and nine were included in the meta-analysis. Four studies applied RE before AD induction, while seven applied RE after AD induction or in the AD condition. All studies included 550 adult and older animals weighing between 25–280g. Only two studies included female animals. In the meta-analysis, a significant effect of RE on memory was observed ($p = 0.001$) with a large effect size (ES) (1.02; 95% CI: 0.41–1.64) and moderate heterogeneity ($I^2 = 66\%$) compared to the control group, but no significant effect was found for anxiety ($p = 0.22$). The included studies presented a high risk of bias and moderate methodological quality. **Conclusion:** This review suggests that RE, when performed for four to six weeks, more than three days per week, had an effect on memory decline, despite the heterogeneity of the included studies. However, there is no evidence of its impact on anxiety. Therefore, RE may be a potential strategy to prevent cognitive decline caused by AD in animal models.

Key words: Alzheimer disease, animal model, resistance exercise, memory and anxiety.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Divisão dos tipos de memória.....	14
Figura 2. Fluxograma para auxiliar no critério de comprometimento cognitivo leve e no estabelecimento de um diagnóstico.....	19
Figura 3. Exemplo do modelo do exercício resistido em camundongos com medidas 1,1×0,18m, 2cm de espaçamento entre os degraus da grade, 80° de inclinação.....	27
Figura 4. Fluxograma da pesquisa bibliográfica da revisão sistemática.....	34
Figura 5. Sumarização do risco de viés dos estudos incluídos.....	46
Figura 6. A. <i>Forest plot</i> da análise do subgrupo do tempo de intervenção do efeito do ER na memória em comparação com o grupo controle. Um modelo de efeito aleatório foi aplicado. B. <i>Forest plot</i> da frequência de intervenção por semana, análise de subgrupo do efeito do ER na memória em comparação com o grupo de controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.....	49
Figura 7. A. <i>Forest plot</i> da análise do subgrupo etário do efeito do ER na memória em comparação com o controle. B. <i>Forest plot</i> da análise do subgrupo sexual do efeito do ER na memória em comparação com o controle. C. <i>Forest plot</i> da análise de subgrupos de instrumentos de avaliação do efeito do ER na memória em comparação com o controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.....	51
Figura 8. <i>Forest plot</i> de análise do efeito do ER na ansiedade em comparação com o grupo controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Princípios e determinantes do exercício resistido.....	23
Tabela 2: Características dos estudos.....	35
Tabela 3: Avaliação metodológica da qualidade utilizando o checklist de 10 itens do CAMARADES.....	43

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

QV	Qualidade de vida
CCL	Comprometimento cognitivo leve
DA	Doença de Alzheimer
AVD	Atividades de vida diária
CPF	Córtex pré-frontal
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
IL	Interleucina
ER	Exercício Resistido
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
FE	Função executiva
VP	Velocidade do processamento
BNST	<i>Bed Nucleus of the Stria Terminalis</i>
PAG	<i>Periaqueductal Gray</i>
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
CRF	Corticotropina
CCL-amns	Comprometimento cognitivo leve- amnésico
CCL-Na	Comprometimento cognitivo leve não amnésico
MoCA	<i>Montreal cognitive Assessment</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
DCL	Demência com corpos de Lewy
DFT	Demência frontotemporal
CCV	Comprometimento cognitivo vascular
TREM 2	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i>
ApoE	Apolipoproteína E
AChE	Acetilcolinesterase
A β	<i>Amyloid Beta</i>
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
PSEN	<i>Presenilin</i>
OKA	Ácido okadáico
AnkG	Ankyrin G
Cm	Centímetros
AEDI	Adaptação específica às demandas impostas

1RM	1 Repetição Máxima
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
TGF - β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
CAMARADES	<i>Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i>
WoS	<i>Web of Science</i>
SYRCLE	<i>SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation</i>
RoB	Risco de viés
DMP	Diferença média padronizada
IC	Intervalos de confiança
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
TE	Tamanhos de efeito
LPS	Lipopolissacarídeo
STZ	Estreptozotocina
VEH	Veículo injetado
NI	Não informado
EA	Exercício aeróbico
D- Gal	D-galactose
OVX	Ovariectomizada
Ea	Enriquecimento ambiental
Es	Enriquecimento social
Gc	Grupo chá
NOR	<i>Novel object recognition</i>
MWM	<i>Morris Water Maze</i>
OR	<i>Object recognition memory task</i>
EPM	<i>Elevated plus maze</i>
SR	<i>Social recognition task</i>
CMS	Carga máxima suportada
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>

Bcl2	Proteína 2 do linfoma de células B
TrkB	Tropomiosina quinase B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 <i>Função cognitiva e ansiedade no envelhecimento</i>	14
2.2 <i>Comprometimento cognitivo e Doença de Alzheimer</i>	17
2.3 <i>Neurociência do exercício resistido do modelo animal ao humano</i>	22
3. MÉTODO.....	28
3.1 <i>Registro e protocolo</i>	28
3.2 <i>Critério de elegibilidade e estratégia de busca</i>	28
3.3 <i>Seleção e coleta de dados</i>	29
3.4 <i>Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica</i>	29
3.5 <i>Meta-análise</i>	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1 <i>Seleção dos estudos</i>	31
4.2 <i>Características dos estudos</i>	32
4.2.1 <i>Protocolo ER e instrumentos de avaliação</i>	33
4.3 <i>Resultados descritivos dos estudos individuais</i>	40
4.4 <i>Risco de viés e qualidade metodológica</i>	42
4.5 <i>Meta-análise</i>	45
4.5.1. <i>ER na função cognitiva (memória) e análise de subgrupos</i>	45
4.5.2. <i>ER na ansiedade</i>	50
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÃO.....	59
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICES	74
ANEXOS	77

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é caracterizado por mudanças referentes a fatores pessoais e ambientais, com perdas estruturais e funcionais. As perdas estruturais envolvem o sistema osteomuscular, com diminuição de massa óssea, redução de massa e fibras musculares. O sistema nervoso também passa por mudanças, com alterações nas substâncias cinzenta e branca, principalmente de regiões associadas a função cognitiva. As perdas funcionais, como diminuição da aptidão física, condicionamento cardiorrespiratório e das habilidades cognitivas são as mais estudadas na literatura (Hugo; Ganguli, 2014; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018; Weller *et al.*, 2018).

O declínio cognitivo em pessoas idosas pode ser classificado em quatro níveis: (1) em decorrência do próprio envelhecimento; (2) comprometimento cognitivo subjetivo, caracterizado por queixas cognitivas, porém o teste de triagem não apresenta alterações; (3) comprometimento cognitivo leve (CCL), estágio intermediário entre a cognição sem alteração e o declínio cognitivo significativo, porém sem impacto nas habilidades funcionais; e (4) demência, que envolve disfunção cognitiva grave, e afeta o funcionamento social e/ou ocupacional da pessoa (Hugo; Ganguli, 2014; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018; Smid *et al.*, 2022). A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência (Smid *et al.*, 2022).

Aproximadamente 55 milhões de pessoas tem diagnóstico de demência no mundo, e estima-se que o número triplique em 30 anos nos países de baixo e médio rendimento, que abrigará cerca de 60% dessa população (World Health Organization, 2021). A demência é uma das principais barreiras de participação social e na realização de atividades de vida diária (AVD), fato que ocasiona a dependência funcional dessas pessoas (Harada; Love; Triebel, 2013; Cabeza *et al.*, 2018). Pois, além do prejuízo de algumas habilidades cognitivas, como memória e velocidade de processamento, há alterações comportamentais relacionadas a sintomas neuropsiquiátricos como depressão e apatia (Lyketsos *et al.*, 2011; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018; Weller *et al.*, 2018).

Para que o envelhecimento seja ativo, a autonomia na realização de tarefas é fundamental para a qualidade de vida (QV) (Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018; Weller *et al.*, 2018). Fatores protetores associados ao estilo de vida social, físico e mental são excelentes estratégias para a preservação da QV de pessoas idosas com declínio cognitivo (Hugo; Ganguli, 2014; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018). Assim, uma estratégia que pode ser utilizada para pessoas idosas é a prática regular de atividade física (Karssemeijer *et al.*, 2017; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018).

Atividade física é fundamental para envelhecer de forma ativa e prevenir diversos agravos à saúde, e quando associado a ambientes cognitivamente desafiadores são fundamentais para a neuroplasticidade (Karssemeijer *et al.*, 2017). O exercício físico que mais vem sendo estudado é o aeróbico. O exercício aeróbico exerce um efeito positivo na redução da taxa de progressão do declínio cognitivo em humanos com demência ou comprometimento cognitivo leve, pois aumenta a neurogênese, resultando em aumento do volume do córtex pré-frontal (CPF) (Groot *et al.*, 2016; Law *et al.*, 2020). Além disso, pode melhorar a cognição e a memória e aumentar os níveis de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e interleucina (IL)-6 (IL-6) no modelo de camundongo com DA (Choi *et al.*, 2018).

Dentre as diversas intervenções de exercício físico, o exercício resistido (ER) tem sido constantemente recomendado para idosos (Bull *et al.*, 2020). Esta abordagem vem sendo recentemente estudada em humanos, pois está associada a uma melhor função cognitiva global, memória e função executiva, bem como ganho de força muscular, diminuição do risco de quedas e alteração de sintomas psicológicos, como ansiedade e depressão (Cassilhas *et al.*, 2007; Liu-Ambrose *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2020; Sui *et al.*, 2021). Efeitos positivos do ER na função cognitiva também foram observados em idosos e pacientes com DA (Ozkaya *et al.*, 2005; Cassilhas *et al.*, 2007; Liu-Ambrose *et al.*, 2012). Modelos animais de DA têm sido utilizados para estudar os mecanismos da condição e propor diferentes estratégias terapêuticas (Götz; Bodea; Goedert, 2018).

A maioria das investigações que são conduzidas aplicam exercício aeróbico para compreender os efeitos benéficos do exercício nesta condição em modelo animal (Ozbeyli *et al.*, 2017; Adlard *et al.*, 2018). No entanto, sabe-se que o ER pode ser uma importante estratégia e explorar seus efeitos do ER pode ser de grande valor para entender como ele influencia as funções cognitivas do cérebro com DA. Recentemente uma revisão destacou o impacto dos ER na disfunção cognitiva e na DA tanto em modelos humanos quanto em animais (Azevedo *et al.*, 2023), porém ela apresenta algumas limitações importantes como, ausência da análise do risco de viés e meta-análise dos estudos encontrados. A inexistência de uma meta-análise dificulta a obtenção de estimativas quantitativas precisas sobre os efeitos do ER na função cognitiva, visto que essa análise permite o agrupamento dos resultados, o que aumenta o poder estatístico de uma intervenção sobre o desfecho e a confiabilidade das conclusões. Além disso, a avaliação do risco de viés é um fator essencial, pois identifica limitações metodológicas encontradas nos estudos utilizados e assegura maior transparência dos resultados.

Diante disso, se faz necessário uma revisão sistemática com meta-análise para compreender mais abrangente e precisa sobre os efeitos do ER na função cognitiva em modelos

animais com DA. Essa abordagem permite uma análise transparente e quantitativa sobre os aspectos cognitivos e comportamentais dos ER em modelos animais de DA diante a exposição ao exercício e identificar possíveis fatores que impactam no desfecho. Portanto, o objetivo dessa dissertação foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise para verificar os efeitos do ER na função cognitiva de modelos animais com DA e seus mecanismos fisiológicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Função cognitiva e ansiedade no envelhecimento

As habilidades cognitivas são importantes preditoras de saúde e mortalidade, e estão correlacionadas entre si. Elas podem ser fluídas, incluindo memória, velocidade de processamento, funções executivas, ou podem ser cristalizadas (pragmática), relacionadas ao conhecimento sobre os números, letras, palavras (Lövdén *et al.*, 2020). Essa dissertação focará nas habilidades fluídas.

A memória envolve diferentes regiões cerebrais e é responsável pelo registro e armazenamento de informações para ter acesso em um momento posterior. Os diferentes tipos de memória podem ser classificados pelo tempo de duração, como memória de curtíssimo prazo, curto prazo e longo prazo (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016). Está última pode ser dividida em: implícita (aprendizado inconsciente do ser humano) e explícita (aprendizado consciente pelo ser humano). Veja a figura 1 para visualizar a divisão dos tipos de memórias.

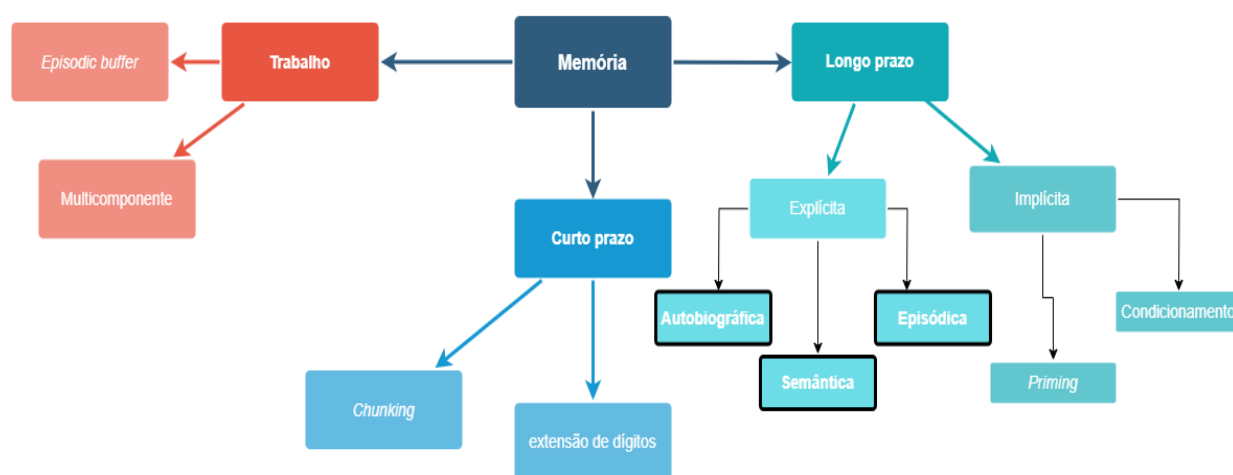


Figura 1. Divisão dos tipos de memória. (Fonte: Autoria própria.)

A memória implícita permanece inalterada ou com pouco declínio durante o processo de envelhecimento e está relacionada a atos motores como andar de bicicleta e alterações comportamentais decorrente de estímulos positivos ou negativos (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016). Pode ser subdividida em: memória de procedimento e condicionamento. Enquanto a memória explícita, pode ser subdividida em: semântica, episódica e autobiográfica (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016).

A memória episódica relaciona-se com áreas do hipocampo, córtex entorrinal, e algumas regiões frontoestriatais, e é composta por informações de um contexto em determinado tempo e espaço, permite lembrar de situações específicas em um determinado tempo e local (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016). Nesse tipo de memória o declínio ocorre

durante todos os momentos da vida, no entanto, é a que tem mais impacto com o envelhecimento, enquanto a memória semântica relaciona-se com áreas corticais do lobo temporal e parietal inferior, e é responsável pelo conhecimento e significado de fatos e palavras (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016).

A diferença entre memória de curto prazo e longo prazo está relacionada a capacidade de armazenamento e na duração. Enquanto a memória de longo prazo envolve processos de consolidação mediados que transformam informações transitórias por meio da potenciação de longo prazo (Cowan *et al.*, 2005; Cowan, 2008; Price *et al.*, 2014). Esse mecanismo de potenciação refere-se ao aumento da transmissão de sináptica de dois ou mais neurônios, este é dependente do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual atua como um detector de coincidência para despolarização pré e pós-sináptica (Price *et al.*, 2014). A memória de curto prazo serve como armazenamento transitório para configurar outros processamentos cognitivos e depende de circuitos neuronais como CPF e hipocampo (Cowan *et al.*, 2005; Cowan, 2008).

Esta é caracterizada por recordação ou reconhecimento de informações por mecanismos chamado *chunk* (agrupamento) de informações e permite o agrupamento de múltiplas informações (Cowan *et al.*, 2005; Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018). A memória de trabalho é frequentemente relacionada à de curto prazo, pois ambas envolvem a retenção temporária de informações necessárias para a execução de uma tarefa (Cowan *et al.*, 2005; Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018). No entanto, a memória de trabalho é um sistema multicomponente, composto por subsistemas que incluem a memória verbal, visual-espacial e o executivo central, os quais operam de forma integrada (Cowan *et al.*, 2005; Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018).

Esse sistema permite armazenar e manipular informações com o objetivo de apoiar funções cognitivas mais complexas. Para funcionar de forma eficaz, a memória de trabalho depende de processos como a atenção e outras funções executivas centrais e interage com a memória de longo prazo, como o pensamento abstrato, o raciocínio, o aprendizado e a inteligência fluida, o que a torna fundamental para melhorar a cognição global (Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018). Dessa forma, a memória de trabalho é baseada na noção de foco atencional ajustável e na capacidade de armazenamento da atenção (Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018).

A rede neural responsável pela memória de trabalho é complexa e envolve diversas áreas do cérebro. A rede frontoparietal — incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex cingulado anterior e o córtex parietal —, além de áreas sensoriais, são particularmente importantes, pois essas regiões são necessárias para o controle executivo, a tomada de decisão,

a atualização e a manutenção de informações, e a recuperação e manipulação de dados armazenados (Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018). Essa rede também ajusta a atenção de acordo com as demandas de cada tarefa. Além das áreas corticais, estruturas não corticais, como os gânglios da base (especificamente o núcleo caudado) e o tálamo, contribuem significativamente durante a fase de codificação e manutenção da tarefa. Essas regiões ajudam a aprimorar o foco atencional, suprimindo distrações, especialmente em tarefas que envolvem a memória de trabalho verbal (Cowan, 2008; Chai; Hamid; Abdullah, 2018).

A função executiva (FE) e a velocidade do processamento (VP) são habilidades que também declinam com o decorrer do envelhecimento (Freitas *et al.*, 2016). A FE é uma habilidade complexa importante do ser humano no cotidiano e em novas situações, visto que ela possibilita planejar, organizar, raciocinar sobre ações, tomar decisões e resolver problemas, e se relaciona com outras habilidades cognitivas como memória operacional (armazena temporariamente informações), categorização, flexibilidade cognitiva, controle atencional, cognição social (adaptação do comportamento a depender do contexto ambiental) (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016).

Estruturalmente, as FE estão associadas ao CPF dorsolateral e ao córtex cingulado anterior, que se relacionam principalmente com processos cognitivos. Adicionalmente, os CPF ventromedial e o córtex orbitofrontal estão mais envolvidos no processamento emocional (Freitas *et al.*, 2016). Com o envelhecimento, ocorre uma redução da VP devido à desaceleração generalizada do funcionamento cerebral, o que pode contribuir para o declínio cognitivo relacionado à idade em várias habilidades, como resolução de problemas, memória de trabalho e compreensão da linguagem (Harada; Love; Triebel, 2013; Freitas *et al.*, 2016).

Entre as alterações fisiológicas consideradas normais ao longo da vida está a atrofia cerebral, ou seja, a redução da massa cinzenta e da substância branca, mais pronunciada no CPF, mas também, embora de forma menos acentuada, nos lobos temporais e no hipocampo. No entanto, quando essas alterações começam a afetar a funcionalidade e a independência do idoso nas atividades do cotidiano, é necessária uma investigação para identificar um possível comprometimento cognitivo leve ou até o início de demência.

O processo de envelhecimento, além de alterações na memória e habilidades cognitivas, é marcado por transtornos mentais comuns, como ansiedade e depressão (Tangai *et al.*, 2014). Essa dissertação abordou mais sobre ansiedade, visto que foi observado na revisão sistemática a avaliação de sintomas ansiosos em modelos animais com DA. A ansiedade é caracterizada

por um estado de hipervigilância e mudanças fisiológicas, como a ativação da resposta ao estresse (Tangai *et al.*, 2014; Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022).

Em animais, manifesta-se como comportamento defensivo diante de ameaças ou situações estressantes. Na DA, a prevalência de ansiedade varia de 9,4% a 39%, sendo mais frequente nas fases avançadas da doença (Tangai *et al.*, 2014). Sintomas ansiosos, como preocupação excessiva, tensão, irritabilidade e divagação, estão associados a maior comprometimento nas atividades de vida diária, possivelmente devido à perda de autonomia e à sensação de inadequação social, gerando maior dependência (Tangai *et al.*, 2014; Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022).

Circuitos neurais interconectados, incluindo o hipocampo, a amígdala, o *Bed Nucleus of the Stria Terminalis* (BNST), a *Periaqueductal Gray* (PAG) e o CPF, estão envolvidos na ansiedade e no estresse contínuo (Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022). O estresse ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que regula a liberação de hormônios para lidar com estímulos estressantes. A neurodegeneração em regiões cerebrais associadas às emoções pode impactar o eixo HHA, exacerbando os sintomas ansiosos e depressivos e intensificando a neurodegeneração (Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022).

A literatura sobre a ansiedade e sua avaliação em modelos animais com DA ainda apresenta inconsistências, dificultando o avanço das pesquisas nesse campo (Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022). Um dos modelos mais confiáveis com fenótipo ansiogênico em sistemas semelhantes aos humanos é o rato transgênico TgF344-DA. A ansiedade e depressão são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento da DA, isso porque a hiperativação do eixo HHA precede a formação de placas amiloides (Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022). Esse processo é desencadeado pela liberação de corticotropina (CRF), ocitocina e arginina vasopressina por células neuroendócrinas do hipotálamo. O CRF, ao alcançar a hipófise anterior, estimula a liberação de adrenocorticotropina, que entra na circulação sistêmica e promove a liberação de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores), mantendo assim o ciclo de estresse e neurodegeneração (Pentkowski *et al.*, 2021; Botto *et al.*, 2022).

2.2 Comprometimento cognitivo e Doença de Alzheimer

A demência é uma síndrome frequentemente resultante de várias condições neurológicas, podendo ser classificada em neurodegenerativa (irreversível) ou não neurodegenerativa (potencialmente reversível) (Gale, Acar e Daffner, 2018; Mehta e Schneider, 2023). Causas comuns de demência reversível incluem deficiências vitamínicas,

hipotireoidismo, abuso crônico de álcool e transtornos como depressão e ansiedade grave. Nos idosos, a maioria dos casos de demência é neurodegenerativa, com a DA representando aproximadamente 80% dos casos, seguida pela demência com corpos de Lewy e demência vascular (Gale; Acar; Daffner, 2018; Mehta; Schneider, 2023). O aumento da população idosa, associado ao crescimento dos casos de demência, é uma questão de saúde pública, visto que demências estão entre as principais causas de morte e incapacidade mundialmente (Weller *et al.*, 2018).

O comprometimento cognitivo pode ser classificado em subjetivo, leve e grave/demência. Esses níveis de comprometimento são influenciados por fatores como escolaridade, sexo, idade, sedentarismo, doenças cardiovasculares, depressão (responsável por 40% dos casos de demência globalmente), consumo de álcool, entre outros (Hugo; Ganguli, 2014; Smid *et al.*, 2022). Em razão desses múltiplos fatores, a prevalência global de comprometimento cognitivo leve (CCL) é de 15,56%, aumentando para 21,27% em idosos com mais de 80 anos e para 19,75% em pessoas com menor nível de escolaridade (Bai *et al.*, 2022). As taxas anuais de conversão de CCL para DA podem variar de 10% a 12% (Smid *et al.*, 2022). Embora o CCL apresente essa taxa de conversão para DA, a identificação de um comprometimento leve também pode auxiliar na detecção de outros processos demenciais além da DA, considerando que a taxa de conversão para essas outras condições é de 39,2% (Chen *et al.*, 2022).

Existem dois tipos de CCL amnésico (CCL-amns) e não amnésico (CCL-Na). O primeiro é considerado um precursor da DA quando associado a biomarcadores de presença de placas amilóides e proteína tau, refere-se a pessoas com memória prejudicada quando comparado com idade e nível de escolaridade, no entanto não apresenta alteração em função cognitiva global e nem AVD (Petersen *et al.*, 2018; Tangalos; Petersen, 2018). O segundo apresenta alteração em outros domínios cognitivos além da memória como função executiva, linguagem, e pode possuir menor riscos de evolução para demências ou evoluir para síndromes como demência frontotemporal, afasia progressiva primária, entre outras (Petersen *et al.*, 2018; Tangalos; Petersen, 2018).

Dessa forma, o diagnóstico de CCL favorece a detecção precoce de diversas demências nos estágios prodrômicos (Petersen *et al.*, 2018; Tangalos; Petersen, 2018). Os instrumentos utilizados para triagem são *Montreal cognitive Assessment* (MoCA) e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), no entanto são insuficientes para realização de diagnóstico e deve ser utilizado questões como, história clínica de seis meses a um ano e outros testes

neuropsicológicos para avaliar a função cognitiva e seus outros domínios de acordo com idade, sexo e escolaridade, bem como seu desempenho funcional (Petersen *et al.*, 2018). A figura 2 demonstra um fluxograma para guiar o diagnóstico de CCL e possível evolução para demência ou não.

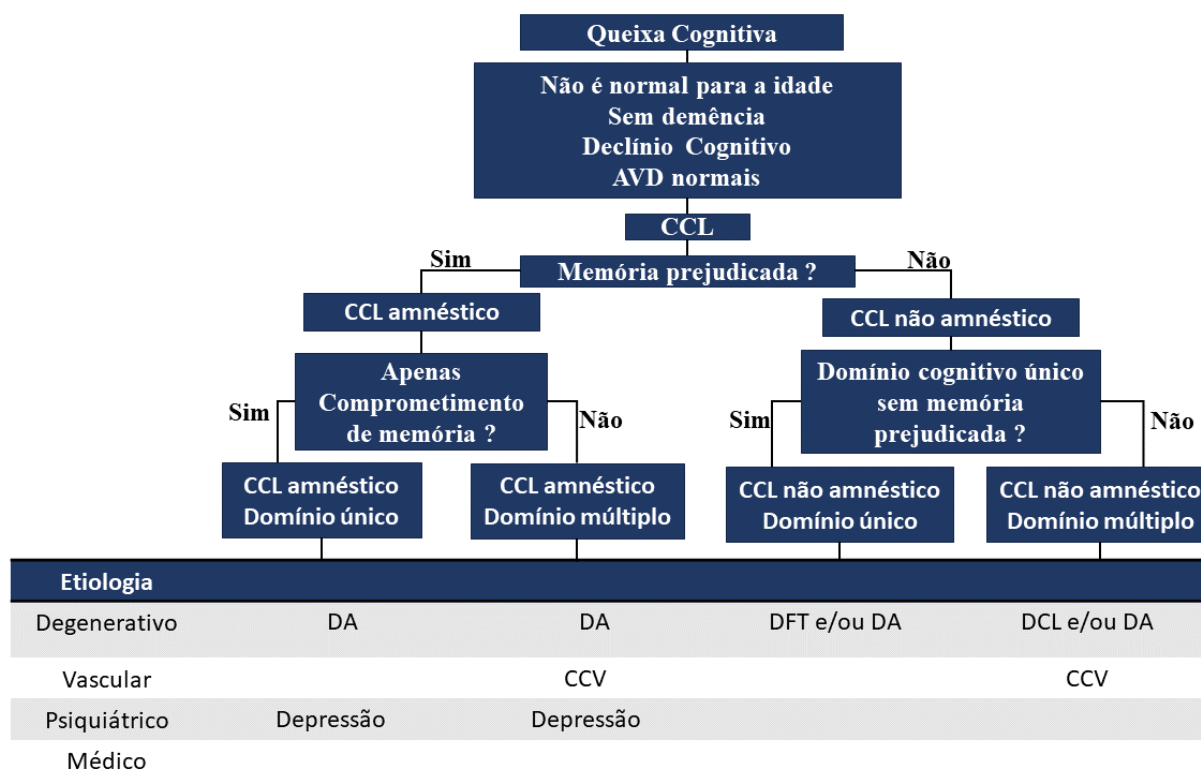


Figura 2. Fluxograma para auxiliar no critério de comprometimento cognitivo leve e no estabelecimento de um diagnóstico. DA = Doença de Alzheimer; DCL = demência com corpos de Lewy; DFT = demência frontotemporal; CCL = comprometimento cognitivo leve; CCV = comprometimento cognitivo vascular. (Fonte: versão adaptada Petersen *et al.*, 2018)

Para diferenciar entre CCL-amns e CCL-Na, o critério principal é observar as queixas de memória. Após um diagnóstico inicial, é importante investigar a etiologia e as causas para um diagnóstico mais preciso. Isso inclui avaliar se o início dos sintomas foi lento e gradual, indicando uma possível degeneração, ou se há fatores de risco vasculares ou histórico de acidentes vasculares cerebrais. Além disso, deve-se verificar se o comprometimento cognitivo é causado por uma síndrome demencial ou outras condições, como depressão, diabetes mellitus mal controlada e distúrbios do sono (Petersen *et al.*, 2018). Exames como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons para amiloide e análise do líquido cefalorraquidiano também podem auxiliar na identificação das causas. Por exemplo, sinais como atrofia do lobo temporal medial e disseminação da proteína tau para áreas laterais do lobo

temporal na ressonância magnética indicam um pior prognóstico e uma progressão compatível com a doença de Alzheimer (DA) (Petersen *et al.*, 2018).

A DA, umas das principais causas de demência, pode se desenvolver ao longo de um continuum de 15 a 25 anos antes do aparecimento de sintomas evidentes, sendo o CCL um dos primeiros sinais observáveis (Scheltens *et al.*, 2021). Estima-se que o número de casos de DA aumente até 2050, e a sua incidência aumenta a cada cinco anos após 65 anos. Por se tratar de uma demência e ocasionar incapacidades e diminuição de autonomia, cuidar de uma pessoa com DA custa em média mais de 35 mil dolares, além de toda sobrecarga emocional à família (Scheltens *et al.*, 2021).

Fatores de risco incluem gênero feminino, idade avançada (com incidência de 25-50% em indivíduos acima de 85 anos), a presença do gene TREM2 e do alelo apolipoproteína E (ApoE) $\epsilon 4$, que aumenta em 3 a 4 vezes o risco de desenvolver a DA. Em contraste, o alelo protetor ApoE $\epsilon 2$ reduz o risco pela metade (Khan; Barve; Kumar, 2020; Scheltens *et al.*, 2021). O diagnóstico de DA baseia-se também em biomarcadores, incluindo o acúmulo de β -amiloide, a formação de emaranhados neurofibrilares de tau fosforilada e a neurodegeneração (Khan; Barve; Kumar, 2020; Scheltens *et al.*, 2021).

No nível fisiológico, os processos demenciais resultam do acúmulo de proteínas em áreas corticais ou subcorticais do cérebro, o que leva à degeneração dos neurônios e de células gliais em diversas regiões, causando alterações nas vias neurais e nas funções cerebrais (Gale, Acar; Daffner, 2018; Mehta; Schneider, 2023). Cada tipo de demência afeta áreas cerebrais específicas e possui etiologias distintas. Por exemplo, a DA está associada ao acúmulo de proteínas tau e β -amilóide no córtex cerebral, enquanto a demência com corpos de Lewy apresenta atrofia cortical em regiões do tronco cerebral e sistema límbico, com depósitos de α -sinucleína (Mehta; Schneider, 2023).

Mecanismos complexos, incluindo a interação da ApoE com placas de β -amiloide estão envolvidos para o desenvolvimento de DA (Khan; Barve; Kumar, 2020). Isso porque as variantes do gene TREM2, que estão associadas a um maior risco de desenvolvimento da doença, dificultam a ligação do TREM2 à ApoE, o que aumenta a resposta neuroinflamatória, ativa a microglia e promove a liberação de citocinas, resultando em morte celular e neurodegeneração. O comprometimento da barreira hematoencefálica, agravado pela presença do alelo ApoE $\epsilon 4$, também contribui para o desenvolvimento de demência, pois dificulta a remoção das placas amilóides (Khan; Barve; Kumar, 2020).

Além disso, a disfunção sináptica e o desequilíbrio de neurotransmissores desempenham um papel na progressão da DA. O sistema colinérgico, essencial para a cognição, é alterado, promovendo eventos pró-inflamatórios. A integridade sináptica é prejudicada, especialmente devido a alterações nos receptores de n-acetilcolina e à acetilcolinesterase (AChE), que ao interagir com o peptídeo *Amyloid Beta* (A β), favorece a formação de placas amiloides. Outro impacto significativo é a perda de neurônios serotoninérgicos, afetando a plasticidade cortical e a formação da memória (Khan; Barve; Kumar, 2020).

Para compreender os mecanismos das intervenções terapêuticas e avaliar a eficácia do tratamento de qualquer transtorno, bem como o desenvolvimento da própria doença, é essencial o desenvolvimento de estudos pré-clínicos (Chen; Zhang, 2022). A etiologia DA ainda não é totalmente compreendida. Existem duas abordagens principais para se obter modelos de experimentais da doença: a mutação de genes autossômicos dominantes em animais transgênicos, e modelos intervencionistas, nos quais sintomas e alterações fisiológicas semelhantes à DA são induzidos por produtos químicos (Esquerda-Canals *et al.*, 2017; Chen; Zhang, 2022). Além disso, há modelos espontâneos, como o de babuínos (*Macaca mulatta*), que desenvolvem emaranhados neurofibrilares e sintomas semelhantes à DA, mas esses modelos apresentam altos custos de manutenção e baixa taxa de reprodução, o que limita seu uso em pesquisas (Sani *et al.*, 2003; Esquerda-Canals *et al.*, 2017; Chen; Zhang, 2022).

Os modelos em roedores, utilizados nesta dissertação, possuem vantagens como baixo custo de manutenção e reprodução em curto prazo, embora não desenvolvam a DA naturalmente. Neste caso, a indução de DA de início precoce pode ser feita por meio da alteração genética dos genes *Amyloid Precursor Protein* (APP) ou dos genes Presenilin (PSEN) 1 ou PSEN2. Essa indução genética pode ocorrer por duas vias: injeção pronuclear e substituição específica do gene (Hardy; Selkoe, 2002; Chen; Zhang, 2022). O gene APP está localizado no cromossomo 21, e as mutações nos locais β -secretase, α -secretase (ou seja, dentro da região A β) ou γ -secretase influenciam no processamento e desenvolvimento da DA (Esquerda-Canals *et al.*, 2017; Chen; Zhang, 2022).

O primeiro modelo transgênico APP, derivado de plaquetas foi desenvolvido em 1995 e mostra o comprometimento do aprendizado espacial com a idade, com placas amiloides surgindo entre 6 e 9 meses (Chen; Zhang, 2022). Outros modelos, como os camundongos Tg2576 e APP23 diferem no início do comprometimento da memória e na deposição amiloide; o primeiro apresenta deposição tardia, aos 10-11 meses, enquanto o segundo exhibe

comprometimento precoce aos 3 meses e deposição amiloide aos 6 meses (Esquerda-Canals; *et al.*, 2017; Chen; Zhang, 2022).

Modelos com mutações duplas apresentam a patologia precoce e acelerada (Chen; Zhang, 2022). Camundongos bigênicos combinam mutações de APP e PSEN1, apresentando acúmulo de placas amiloides e comprometimento cognitivo ainda mais rápido do que camundongos monogênicos (Chen; Zhang, 2022). O modelo triplo transgênico 3xTg-DA, menos extremo, combina mutações dos genes A β PP Swe, PS1 M146V e tau P301L, sendo amplamente utilizado para estudar o desenvolvimento da DA por meio de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares no cérebro (Chen; Zhang, 2022).

A DA esporádica de início tardio ocorre naturalmente e não está associada a mutações genéticas específicas. Diferentes fatores, como doenças vasculares, disfunção mitocondrial e neuroinflamação crônica, estão relacionados a ela, resultando no aumento da produção de APP e na hiperfosforilação da proteína tau (Chen; Zhang, 2022). Assim, para um modelo ideal de DA esporádica tardia, é necessário que ocorra inflamação neuronal prolongada (mais de 7 dias) antes da deposição de placas amiloides e da hiperfosforilação da tau. O modelo PolyI utiliza RNA sintético para estimular respostas imunológicas, imitando neuroinflamação de forma cronológica (Chen; Zhang, 2022). A exposição ao PolyI provoca inflamação persistente e, ao longo da vida, leva ao aumento da fosforilação da proteína tau, comprometimento cognitivo e alterações na memória de reconhecimento espacial, características da DA. Esse modelo é adequado para estudar especialmente os estágios iniciais da DA (Chen; Zhang, 2022).

Outro modelo relevante é o induzido pelo ácido okadáico (OKA), que inibe enzimas específicas, resultando em hiperfosforilação da tau e neurodegeneração. A injeção intracerebroventricular de OKA em ratos provoca comprometimento de memória e astrogliose, embora não leve ao desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares agregados da proteína tau hiperfosforilada (Esquerda-Canals *et al.*, 2017; Chen; Zhang, 2022). Os modelos transgênicos p25 e Ankyrin G (AnkG) também são úteis; o primeiro ativa vias que promovem neuroinflamação e deposição de tau, simulando o desenvolvimento cronológico da patologia da DA, enquanto o segundo permite estudar a função axonal e defeitos na substância branca observados nas fases iniciais da DA, sugerindo que anomalias em proteínas específicas, como AnkG, contribuem para o declínio cognitivo e a disfunção neuronal na DA (Chen; Zhang, 2022). O conhecimento sobre os modelos da DA oferece *insights* sobre o desenvolvimento neurofisiológico e cronológico da doença, o que facilita a compreensão de tratamentos, sejam eles farmacológicos ou não.

2.3. Neurociência do exercício resistido (ER) do modelo animal ao humano.

O comportamento sedentário é responsável por contribuir com diversas condições crônicas, o que torna a inatividade física um problema de saúde pública (Kohl *et al.*, 2012). O estilo de vida e hábitos saudáveis, quando adquiridos precocemente, geram impacto na expectativa de vida e na saúde daqueles que chegam à terceira idade. Em outras palavras, mudanças no estilo de vida otimizam a saúde das pessoas à medida que envelhecem e garantem maior participação e autonomia na sociedade (Daniel, 2020; Friedman, 2020). Alguns hábitos saudáveis incluem a prática de atividade física, alimentação balanceada e nutritiva, bem-estar emocional, sono adequado e regulado, participação em grupos culturais de apoio, meditação para redução de estresse, entre outros (Daniel, 2020; Friedman, 2020).

Além de uma dieta saudável e treinamento cognitivo, a atividade física regular está entre os principais fatores protetores contra o declínio cognitivo, pois reduz a polifarmácia das pessoas idosas, diminui fatores de risco metabólicos e vasculares, e previne outras comorbidades (Langa; Levine, 2014; Jongsiriyanyong; Limpawattana, 2018). As diretrizes de 2020 sobre atividade física e comportamento sedentário recomendam fortemente a prática de atividade física de intensidade moderada ou alta por pelo menos 3 dias por semana, pois aumenta capacidade funcional e previne quedas (Bull *et al.*, 2020). Dessa forma, é importante que a atividade física esteja presente em todos os planos de cuidado para a pessoa idosa, com objetivo de promover maior funcionalidade e autonomia.

O exercício é uma atividade física amplamente estudada para diversos desfechos, como força muscular, função cognitiva, equilíbrio e QV. Pode ser realizado por meio de diferentes modalidades, como aeróbico, resistido, multicomponente, de equilíbrio e proprioceptivo (Mora; Valencia, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021). As diretrizes para exercício físico para população idosa recomendam, para exercício aeróbico, qualquer atividade (caminhada, dança, natação, hidroginástica) com intensidade moderada por pelo menos 150 minutos por semana para obter benefícios para saúde, sendo que maiores benefícios podem ser alcançados ao realizar 300 minutos por semana (Mora; Valencia, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021). Para o treinamento de força (resistência elástica, pesos manuais, aparelhos de musculação, alguns exercícios do Ioga) não há um tempo específico, mas o recomendado é no mínimo duas vezes por semana com intensidade moderada, realizando pelo menos 1 série de 8 a 12 repetições, sendo que 2 a 3 séries são mais eficazes (Mora; Valencia, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021).

O exercício é uma estratégia que deve ser utilizada como medida preventiva para condições crônicas de saúde relacionadas ao envelhecimento. O ER é um exercício ativo que necessita de uma força externa aplicada para promover uma contração muscular dinâmica ou

estática que resiste à força aplicada (Kisner; Colby, 2013). A prescrição de exercício deve considerar aspectos como volume e intensidade e possíveis adaptações fisiológicas, como aumento da capacidade de força e do tamanho das fibras musculares e adaptações neurais como maior recrutamento de unidades motoras (Kisner; Colby, 2013). Para melhorar o desempenho muscular, o qual envolve força, potência e resistência muscular, e conseguir uma prescrição de exercícios otimizada é necessário seguir alguns princípios: sobrecarga, especificidade, adaptação específica às demandas impostas, reversibilidade (Kisner; Colby, 2013). A tabela 1 abaixo traz conceitos importantes sobre o ER.

Tabela 1. Princípios e determinantes do exercício resistido (Kisner; Colby, 2013).

<i>Princípios do Exercício</i>	
Adaptação específica às demandas impostas (AEDI)	É uma extensão da lei de Wolff, a qual diz que com o tempo o corpo se adapta as cargas impostas a ele. Por isso deve seguir de forma específica parâmetros do exercício que cumpram as necessidades e objetivos funcionais da pessoa.
Especificidade	O aumento de algum fator como força, potência e resistência são específicos para cada meta de treinamento, ou seja, a adaptação e resposta ao ER são específicas ao estímulo induzido.
Sobrecarga	Aplicar cargas progressivas sobre o músculo, manipulando volume ou intensidade, afim de exceder a capacidade metabólica muscular.
Progressão	Envolve um aumento gradual e padronizado de uma carga exposta ao corpo, a qual deve promover uma adaptação contínua ao treinamento. Pode ser feito através de fatores como volume, intensidade, tipo de contração muscular, frequência, etc.
Reversibilidade	Todas mudanças adaptativas ocasionadas pelo ER são transitórias após 1 ou 2 semanas de destreinamento.
<i>Determinantes do ER</i>	

Volume	Refere-se ao somatório total de repetições e séries de um exercício durante uma sessão de exercícios multiplicada pela carga usada.
Série	Refere-se ao número predeterminado de repetições em sequência agrupadas
Repetição	Refere-se ao número de vezes em que um movimento específico é repetido
Intensidade	É a quantidade de carga/peso imposta ao músculo em contração durante cada repetição.
Estabilização	Manter estável o segmento que está sendo trabalhado durante o movimento realizado durante o exercício para promover o alinhamento correto das fibras musculares de acordo com a sua ação.
1 repetição máxima (RM)	Maior carga que um músculo pode movimentar ao longo de uma amplitude de movimento uma vez.
Frequência	É o número de vezes de ER diariamente ou semanalmente.
Duração	Número total de semanas ou meses em que o ER é executado.
Intervalo de Repouso	O descanso é necessário para o corpo recuperar do efeito agudo do exercício. Deve haver um equilíbrio entre o aumento de carga e o intervalo de repouso entre cada série e sessões.
Velocidade do exercício	Esta afeta a tensão, força e potência que o músculo produz. A relação força-velocidade varia de acordo com a contração muscular concêntricas (aumenta velocidade, força diminui) e excêntrica (aumenta velocidade e aumenta força inicialmente).

Periodização e variações no treinamento	Variações padronizadas na intensidade, repetição, série ou frequência durante um intervalo de tempo específico
Ordem dos exercícios	Primeiro deve ser exercitados grandes grupos musculares e músculos multiarticulares antes de pequenos grupos e uniarticulares.

Abreviações: ER= exercício resistido.

Para compreender as alterações fisiológicas promovidas pelo exercício e explicar seus benefícios, é essencial desenvolver em modelos em animais. Inicialmente, esses modelos utilizavam durações, frequências e instrumentos variados, além de reforços negativos induzidos por choques elétricos, o que dificultava a interpretação precisa dos resultados e afetava as respostas neurobiológicas do exercício.

Diante dessas limitações, Cassilhas *et al.* (2013) desenvolveram um modelo padronizado e adaptado, baseado em uma escalada vertical sem reforços negativos. Esse protocolo consiste em uma escada com 18 centímetros (cm) de largura, 110cm de altura, angulação de 80° e degraus espaçados a cada 2cm (Cassilhas *et al.*, 2013). No topo da escada, há uma câmara quadrada de 20cm de largura, altura e profundidade, que serve como local de descanso entre as séries de subida. A base da escada é mantida afastada do chão para evitar o contato da cauda do animal com o solo (Figura 3). A sobrecarga era fixada utilizando cabo de aço inoxidável de 13.5 centímetros, um *coastlock Snap Swivel* para prender cada um dos cilindros e um *scotch 23 Rubber Tape* para fixar *Coastlock Snap* na cauda do animal (Cassilhas *et al.*, 2013). Veja figura 3 para visualizar um exemplo do modelo do ER em modelos animais camundongos ou ratos.

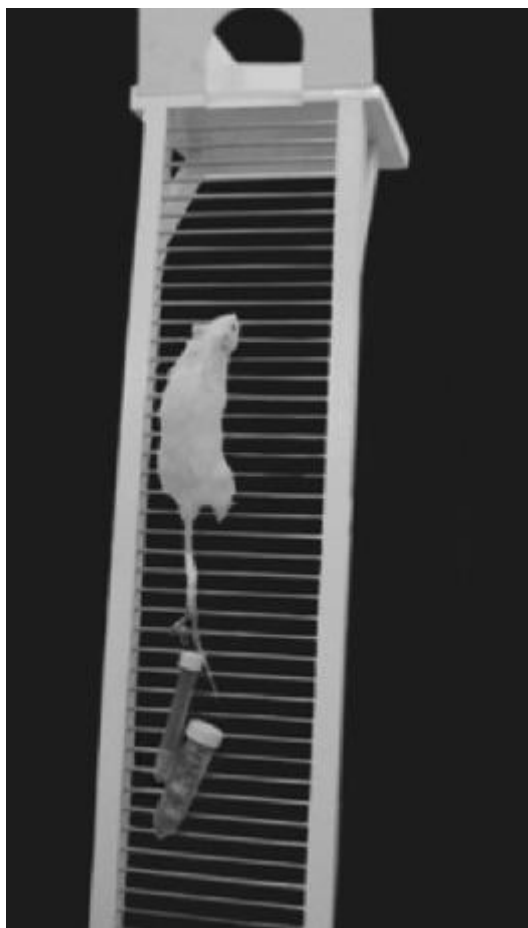


Figura 3. Exemplo do modelo do exercício resistido em camundongos com medidas 1,1×0,18m, 2cm de espaçamento entre os degraus da grade, 80° de inclinação. (Fonte: Rodrigues; Borin; Da Silva, 2016)

Quanto ao treinamento, há um período de adaptação com duração de três dias com três tentativas por dia, a primeira foi feita com 35cm de distância do local de descanso e essa distância aumentava a cada tentativa (Cassilhas *et al.*, 2013). O tempo de subida da escada em segundo é a medida observada e a redução desse tempo significa um padrão de aprendizagem. Para familiarizar o animal ao ambiente, ele foi mantido na caixa acima da escada durante um minuto, antes de iniciar as tentativas. Após esse período de adaptação começa a aplicação do protocolo com 8 séries de 8 a 12 repetições com sobrecarga progressiva na escada (Cassilhas *et al.*, 2013).

A progressão da carga era feita da seguinte forma: as duas primeiras repetições compreendiam a 50% da massa corporal total do animal, 75% terceira e quarta, 90% quinta e sexta, 100% sétima e oitava. O intervalo de descanso entre as séries era de 60 segundos (Cassilhas *et al.*, 2013). Foi percebido com esse protocolo hipertrofia muscular no gastrocnêmio e flexores plantares, o que implica em um treinamento resistido efetivo para hipertrofia.

Os efeitos fisiológicos que o exercício pode promover em cada sistema corporal são diversos. No sistema cardiovascular e pulmonar ele reduz os marcadores inflamatórios, melhora o débito cardíaco, a reatividade endotelial, força dos músculos respiratórios, além de promover melhor troca gasosa (Mora; Valencia, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021). No sistema neurológico e neuropsicológico, o exercício promove uma maior velocidade de condução nervosa e no fluxo sanguíneo cerebral, melhora o equilíbrio, atenção, memória, e aumenta o volume hipocampal e cortical. No sistema imunológico e endócrino, ele promove redução de inflamação sistêmica, dos perfis lipídicos, do percentual de gordura, melhora a resistência à insulina. No sistema musculoesquelético, aumenta massa muscular e óssea, força, potência e síntese de colágeno. Além disso, promove benefícios sociais e melhora participação social (Mora; Valencia, 2018; Izquierdo *et al.*, 2021).

No cérebro, o exercício aumenta o fluxo sanguíneo para áreas cerebrais responsáveis pela função cognitiva e memória, como o hipocampo e giro denteado, além disso promove efeito neurotrófico e protetor em doenças como DA, por meio de neurotrofinas e fatores de crescimento como o BDNF, o *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) (Cassilhas *et al.*, 2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016; Cheng; Wang; Wang, 2022). O BDNF quando ativado via PGC-1 α /FNDC5/Irisina, melhora os receptores insulina, o que diminui a neuroinflamação, melhora a neurogênese hipocampal, e plasticidade sináptica (Cassilhas *et al.*, 2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016). A resistência a insulina é uma característica para o desenvolvimento da DA, pois envolve alterações moleculares na via da fosfoinositol-3-quinase, reduz a atividade dos receptores de insulina relacionados ao metabolismo da glicose e favorece a neuroinflamação através da ativação da micróglia e astrócitos, do estresse oxidativo, entre outros fatores (Cassilhas *et al.*, 2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016).

A irisina, um fator muscular liberado após realização do exercício, é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, aumentar o tempo de vida neuronal e reduzir toxicidade ocasionada pelas placas amiloides pela via de sinalização PI3K/Akt (Cassilhas *et al.*, 2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016). Outros fatores musculares como catepsina B, CLU e GPLD1 desempenha papel significativo na limpeza e na regulação da inflamação de placas amilóides. Além disso, o exercício melhora a estrutura e função da barreira hematoencefálica (BHE), reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e otimizando a função das células endoteliais, o que faz com que a permeabilidade da BHE seja diminuída e impede a entrada de substâncias nocivas no cérebro (Cassilhas *et al.*, 2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016; Cheng; Wang; Wang, 2022).

Outro mecanismo que envolve a proteção neuronal, é a regulação da resposta inflamatória no corpo, através na inibição de fatores pró-inflamatórios e aumento dos fatores anti-inflamatórios, como ocorre na micróglia, a qual ela sai de seu estado pró-inflamatório (M1) para um estado anti-inflamatório (M2) e libera IL-10 e *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β), promovendo a depuração de A β e o reparo neural (Cassilhas *et al.*,2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016;). Os astrócitos também tem função de diminuir mediadores pró-inflamatórios e aumenta o suporte neurotróficos, regulação da depuração de neurotransmissores e manutenção da saúde neuronal (Cassilhas *et al.*,2012; Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016; Cheng; Wang; Wang, 2022). Adicionalmente, os oligodendrócitos ajudam na mielinização e reparo neurais por meio de fatores neurais como BDNF e *Nerve growth fator* (NGF). Assim, o potencial efeito anti-inflamatório do exercício é um importante fator para atrasar e manter a função cognitiva geral (Cassilhas; Tufik; De Mello, 2016; Cheng; Wang; Wang,2022)

.

3. MÉTODO

3.1. Registro e protocolo

Este protocolo de revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em 31 de julho de 2019 e possui número de registro: CRD42019131266. Esta revisão foi baseada nas *Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies* (CAMARADES) e foi realizada em conformidade com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021).

3.2. Critérios de elegibilidade e estratégia de busca

A questão norteadora a qual baseou essa revisão foi “Qual a influência do ER na cognição em modelos animais experimentais com DA?”.

Os critérios de elegibilidade adotados seguiram a estratégia PICOS:

P – modelo animal (rato e camundongo) com DA;

I – apenas ER antes ou após a indução cerebral de modelos animais de DA utilizando aparelhos de escada vertical inclinada e pesos;

C – sedentário ou SHAM;

O – função cognitiva (desfecho primário), ansiedade (desfecho secundário);

S – estudos pré-clínicos.

Os critérios de exclusão foram estudos que investigavam modelos animais sem DA, ER associados a suplementos nutricionais ou medicamentos, ou que não tinham a função cognitiva/memória como desfecho. Foram excluídos estudos *in vitro*, estudos com humanos e outros tipos que não fossem de intervenção.

A busca foi realizada em junho de 2023 nas seguintes bases de dados: *MedLine/PubMed* (utilizamos *Syricle animal filter*- Apêndice 1), Scopus, Web of Science (WoS) e Google Scholar. As palavras-chave utilizadas foram: "exercise program", "strength training", "resistance training", "resistance exercise", "strength exercise"; "cognition", "memory", "cognitive function", "animal", "rat", "rodents", "mice", "mouse", and "murine".

Para cada base de dados foi realizado adaptação na busca. Não foram aplicados filtros e nem restrições de ano ou idioma de publicação (ver detalhes da estratégia de busca em apêndice 1). Para seleção manual de estudos foi realizado a leitura das listas de referências de revisões sistemáticas com temas semelhantes encontradas durante a busca nas bases de dados e dos estudos incluídos. Além disso, anais de conferências, periódicos e outras fontes de bases de dados não bibliográficas (painel de conferência), inéditos e estudos em andamento (registrados

com estudos experimentais) e pesquisas gratuitas na web foram utilizados quando enquadravam nos critérios de elegibilidade.

3.3. Seleção e coleta de dados

Dois revisores (FOAS e AAP) avaliaram de forma independente os títulos e resumos encontrados por meio do gerenciador *Rayyan on-line* (Ouzzani *et al.*, 2016) e extraíram os dados dos artigos incluídos. Foram incluídos estudos que atendiam os critérios de elegibilidade e a estratégia PICOS. Após a avaliação dos títulos e resumos, os mesmos dois revisores realizaram a leitura completa dos estudos, e foi feita a seleção final. O teste Kappa foi utilizado para verificar a confiabilidade interavaliadores onde valores ≤ 0 indicam nenhuma concordância e valores 0,81–1,00 indicam concordância perfeita (McHugh *et al.*, 2012). Após discussão em cada fase, outros dois pesquisadores (LTM e RMA) resolveram as divergências e discrepâncias.

Os dados extraídos foram colocados na planilha do Windows Excel® e Review Manager (versão 5.4) (*The Cochrane collaboration*, 2012). Foram extraídas informações como, nome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem, tamanho da amostra (grupo controle e grupo intervenção), condições de comparação, número de grupos experimentais, animal (sexo, modelos, peso, idade, droga), protocolos e intervenções (dose, frequência, duração, equipamento), medições de resultados, resultados e conclusão, em uma planilha do Excel. Caso os dados não estivessem disponíveis no artigo ou não reportassem dados numéricos relevantes dos resultados no texto, foi enviado e-mail como forma de contato com os autores desses estudos. Além disso, quando possível, os dados que estavam em gráficos e figuras foram extraídos.

3.4. Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica

Dois revisores (FOAS e AAP) utilizaram *SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE) e CAMAREDES para avaliar o *risk of bias* (RoB) e a qualidade metodológica (Macleod *et al.*, 2004; Hooijmans *et al.*, 2014), e outros dois (LTM e RMA) resolveram divergências. O SYRCLE consiste em seis domínios de vieses (seleção, desempenho, detecção, atrito, viés de relato e outros vieses) que são identificados com base em evidências empíricas e considerações teóricas. Os domínios são classificados como RoB baixo (verde), incerto (amarelo) e alto (vermelho). O checklist CAMAREDES foi respondido com sim ou não, para os critérios de [1] publicação em periódico revisado por pares; [2] declaração de controle de temperatura; [3] randomização para tratamento ou controle; [4] ocultação de alocação - indução cega de DA (ou seja, ocultação da alocação do grupo de tratamento no momento da indução da DA); [5] avaliação cega do resultado; [6] espécies de animais apropriadas e modelos de DA; [7] adaptação/familiarização com aparelhos de exercício; [8]

cálculo do tamanho da amostra; [9] declaração de conformidade com regulamentos éticos; e [10] declaração sobre possíveis conflitos de interesse.

3.5. Meta-análise

Para realizar a meta-análise foi utilizado o software Review Manager (programa de computador) (*The Cochrane collaboration*, 2012). Os efeitos do grupo experimental (ER) versus controle (sedentário, controle ou SHAM) na função cognitiva e ansiedade foram calculados através da diferença média padronizada (DMP) usando intervalos de confiança (IC) de 95% por meio de medidas como média, desvio padrão (DP) e número de participantes em cada grupo. Caso as médias e DP não estivessem disponíveis diretamente, utilizou-se uma fórmula de transformação para os dados expressos em erro padrão ($EP \times \sqrt{N}$) e para estudos que utilizaram gráficos para visualização dos dados, foi utilizado o *Web Plot Digitizer* 4.6 (Rohatgi, 2004).

O critério adotado para cálculo dos pesos de cada estudo na meta-análise é a variância inversa, que para o modelo de efeitos aleatórios considera tanto os DP individuais quanto a variância entre estudos, geralmente calculada pelo método Der Simonian-Laird (Borenstein *et al.*, 2009). Após análise, dados como tamanhos de efeito (TE), IC 95% e valores de p foram agrupados em uma tabela e os resultados foram representados no *Forest Plot*, utilizando $p < 0,05$ para determinar a significância. Foi considerado o tamanho do efeito classificado por Cohen como pequeno (0,2), moderado (0,5) e grande (0,8) (Lachenbruch, 1989).

A análise de heterogeneidade usou o teste Qui-quadrado e o índice de Higgins (I^2), e resultados com $I^2 < 40\%$ indicam heterogeneidade não significativa; I^2 entre 30 e 70% pode representar heterogeneidade moderada; I^2 entre 75 e 100% é uma heterogeneidade significativa (Borenstein *et al.*, 2009). A análise de subgrupo foi realizada para explorar a heterogeneidade. Para análise de sensibilidade, foi removido sistematicamente um estudo da análise para avaliar a influência e o efeito de cada estudo nos resultados. Se um estudo afetou ou influenciou o efeito, nós o excluímos da meta-análise. Se mais de 10 estudos fossem incluídos na análise, o viés de relato seria avaliado pela assimetria do gráfico de funil.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção de estudos

Na busca foram encontrados um total de 1.807 estudos relevantes e com a remoção das duplicatas (n=613) restaram 1.194. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 1.172 estudos e selecionados 22 para leitura completa na íntegra. Destes, 11 estudos foram excluídos porque não atendiam aos critérios de elegibilidade, oito possuíam população errada (Cassilhas *et al.*, 2012; Suijo *et al.*, 2013; Fernandes *et al.*, 2016; Vilela *et al.*, 2017; Feter *et al.*, 2019; Segabinazi *et al.*, 2020; Jafarzadeh *et al.*, 2021; Serra *et al.*, 2022), um apresentou resultado errado (Hashiguchi *et al.*, 2020), um intervenção errada (Nigam *et al.*, 2017) e um não foi encontrado (Okten *et al.*, 2022).

No total foram incluídos 11 estudos atenderam os critérios de inclusão, os quais utilizaram diferentes instrumentos e formas de apresentar o mesmo desfecho (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Farzi *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023). Para a meta-análise, foram excluídos dois estudos (Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021), um (Kelty *et al.*, 2019) após análise de sensibilidade e um (Schmidt *et al.*, 2021) porque a população é sobreposta ao estudo em 2019 (Schmidt *et al.*, 2019). O teste Kappa (1,0 na primeira etapa e 1,0 na segunda etapa) indicou concordância quase perfeita entre os pesquisadores. Os detalhes do processo de seleção dos estudos são apresentados na Figura 4.

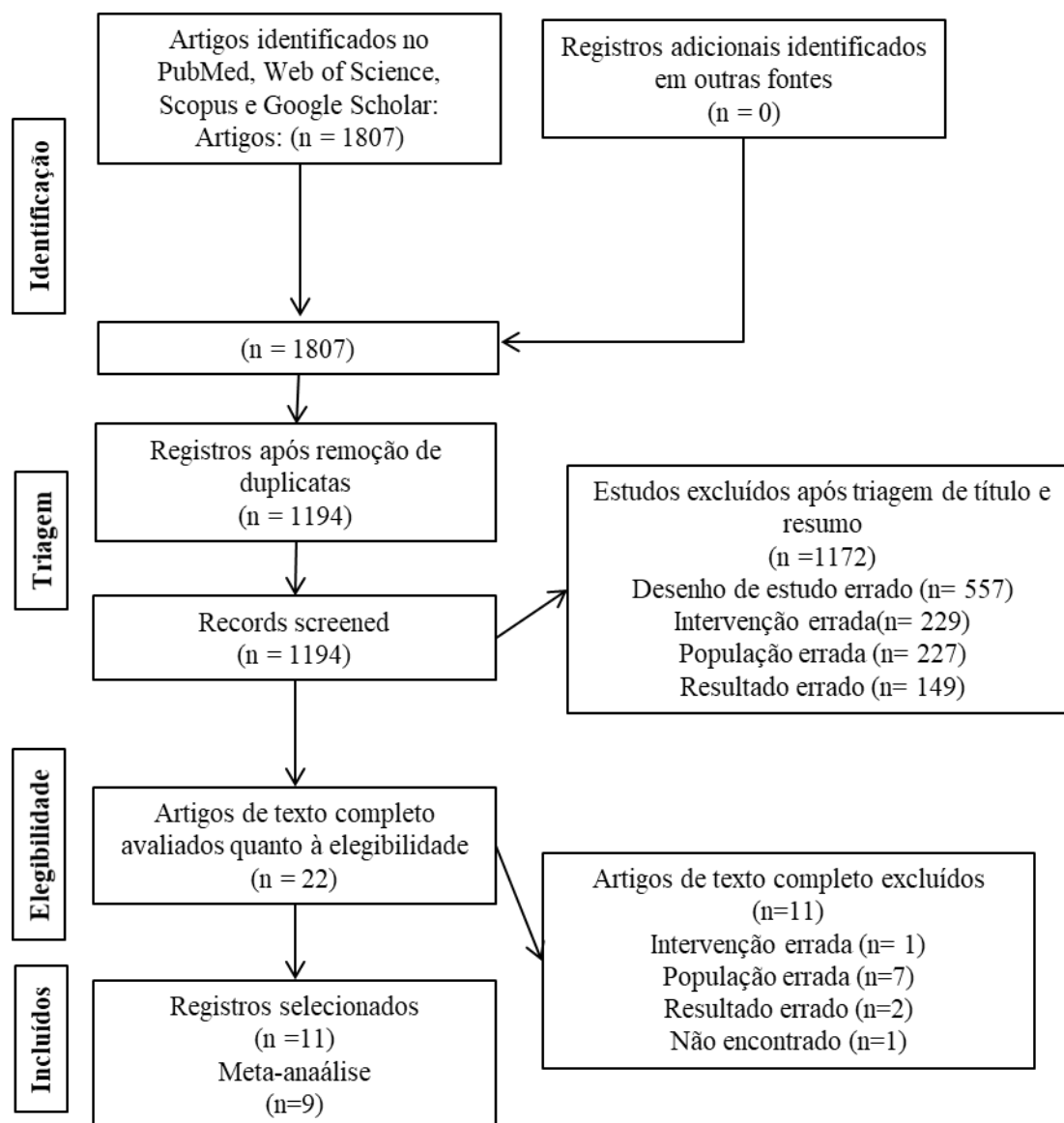


Figura 4. Fluxograma da pesquisa bibliográfica da revisão sistemática.

4.2. Características dos estudos

Os 11 estudos foram publicados em periódicos de 2017 a 2023, sendo o Brasil com maior número de estudos (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023). Destes, quatro estudos aplicaram ER antes da indução da DA (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022), enquanto sete estudos aplicaram ER após a indução da DA ou na condição da DA (Ozbeyli *et al.*, 2017; Farzi *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023).

O peso dos animais incluídos variou entre 25-280g. A maioria dos estudos não informaram o peso (Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023) e três

estudos não informaram o número de animais (Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2023). Todos os detalhes são mostrados na Tabela 2.

Os estudos utilizaram animais adultos com idades variando de 4 a 36 semanas e apenas dois deles utilizaram fêmeas (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019). Ratos do modelo *Wistar* foram as espécies mais comuns (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019; Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022), seguidos por camundongos transgênicos com DA (3xTg e APPswe/PS1dE9) (Liu *et al.*, 2020, Campos *et al.*, 2023) e camundongos *Swizz* (Martini *et al.*, 2020). Os estudos utilizaram cinco formas diferentes de gerar neurodegeneração e desenvolver modelos de DA em roedores: A β (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Farzi *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2022; Schmidt *et al.*, 2021; Rahmati *et al.*, 2023), lipopolissacarídeo (LPS) (Kelty *et al.*, 2019), D-galactose (Ozbeyli *et al.*, 2017), transgênico DA (Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023) e estreptozotocina (STZ) (Martini *et al.*, 2019). Veja detalhes na Tabela 2.

4.2.1. Protocolo ER e instrumentos de avaliação

Todos os estudos utilizaram treinamento resistido progressivo como ER através da subida com peso em escada vertical. O período de treinamento variou de 6 a 8 semanas, 2 a 5 dias por semana. A dose de exercício variou de 1 a 8 séries com 4 a 12 repetições. As condições de comparação foram exercício aeróbico, SHAM, controle, sedentarismo e enriquecimento social. Veja detalhes na Tabela 2.

Os instrumentos mais utilizados para avaliar a memória foram *Object and Social recognition memory task* (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022), *Novel object recognition* (Farzi *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023), *Morris Water Maze* (Martini *et al.*, 2019; Rahmati *et al.*, 2023) e *Barnes Maze Testing* (Kelty *et al.*, 2019). Enquanto a ansiedade foi avaliada por *Elevated plus maze* (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022), *open field test* (Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023) e *hole plate test* (Ozbeyli *et al.*, 2017). Outra forma de avaliar a ansiedade foi pelo peso e massa corporal, e se o animal comeu ou bebeu água (Liu *et al.*, 2020).

Tabela 2: Características dos estudos.

1º Autor (ano)	País	Animal				Regime de exercícios	Duração total	Frequên- cia- dia/sema- na	Dose (séries/repeti- ções)	Adminis- tração de Drogas	Avalia- ção	Resultados		Conclusão	
		N	N por grupo	Modelo	Gênero							Idade/peso	Memória		Ansiedade
Exercício resistido após condição de DA de indução															
Campos (2023)	Brasil	NI	12-15/grupo	Ratos transgênicos com DA APPswe/PS1dE9	Macho	6-7 meses/NI	O aparelho de escalada é uma escada com 110 cm de altura e 18 cm de largura, com distância de 2 cm entre cada degrau, com inclinação de 80ºe um abrigo no topo	4 semanas	3 dias/semana	1 série com 11 repetições nas duas primeiras sessões 75% do peso corporal, terceira e quarta tentativas foi de 90%, quinta e sexta tentativas a sobrecarga foi de 100% do peso corporal e a partir da sétima tentativa o aumento de carga foi de 3g.	DA transgêni- co APPswe/ PS1dE9	NOR and open field test	Não há diferença entre os grupos no índice de discriminação para o teste de reconhecimento de novos objetos, mas melhora nos sintomas de ansiedade	A ER evitou a ocorrência de comportamen- tos como aumento da locomoção total e diminuição do percentual de travessias centrais	O exercício resistido pode contribuir para a diminuição das placas Aβ do hipocampo, e isso pode ter contribuído e normalizado a memória e o comportament o em dias alternados durante 4 semanas no modelo transgênico de DA
Farzi (2018)	Irã	50	Controle (10); Cirurgia simulada (10); Aβ+seden- tário (10); Aβ+exercí- cio aeróbico (10); Exercício	Ratos Wistar	Macho	2 meses/250–280 g	Treinament o resistido (subir escada - 100 cm de comprimen- to, grade de 2 cm, inclinação de 85° com pesos	8 semanas	2 dias/semana	1 série de 10 repetições	Aβ	NOR	ER aumentou significativame- nte o tempo de exploração do novo objeto nos ratos injetados com Aβ	–	O exercício melhora o comprometime- nto da memória induzido pela DA.

			Aβ+resist ência (10)				presos nas caudas).									
Kelty (2019)	United states	NI	10–14 ratos/grup o (VEH; LPS; LPS-RT)	Ratos Wistar	Fêmea	1 mês /NI	Treinament o de resistência progressiva (subida com peso em escada vertical)	6 semanas	3 dias/sema na	8 séries	LPS	Barnes Maze Testing	ER foi capaz de reverter os declínios de aprendizagem espacial induzidos pelo LPS usando o procedimento e os parâmetros dos presentes experimentos	—	A cognição melhorada foi associada ao aumento da plasticidade sináptica, bem como ao aumento da sinalização IGF-1/AKT	
Liu (2020)	China	31	DA sedentário (7); ER DA (8); Controle sedentário (8); Controle de ER (8)	Ratos transgênicos com DA (B6; 129- Psen1tm1M pm Tg (APPSwe, tauP301L) 1L fa/MmJax)	Macho	9 meses/Ni	Os ratos foram motivados a subir uma escada de 1 m até um total de 15 vezes, com pesos progressiva mente mais pesados presos às suas caudas e 2 minutos de descanso entre cada subida.	4 semanas	Dias alternado s	1 série de 15 repetições. Os pesos carregados foram equivalentes a 15%, 30%, 50% e 75% do peso corporal nas semanas 1, 2, 3 e 4, respectivame nte.	DA transgêni ca (B6; 129- Psen1tm 1Mpm Tg (APPSwe , tauP301L)	NOR and open field test	O ER aumentou o índice de reconheciment o no teste NOR, bem como reduziu a latência de escape e o número de erros no teste do labirinto em Y, mas não melhorou a ansiedade	ER não reduziu os sintomas de ansiedade induzidos por Aβ	O treinamento de resistência pode representar uma estratégia alternativa de exercício para retardar a progressão da doença na doença de Alzheimer	
Martini (2020)	Brasil	26	Cirurgia simulada (9); STZ (8); STZ + EXE (9)	Ratos Swizz	Macho	Adulto/25-35g	Escada de 1 m, com grades de 1,5 cm	4 semanas	5 dias/sema na	1 série de 10 repetições. semana 1: período de adaptação; semana 2:10% do peso	STZ	MWM	Aumento do ER no tempo gasto e na distância percorrida no quadrante alvo no teste MWM	—	Exercício de força suprimiu o comprometime nto da memória e modulou a via de sinalização	

colocada
no topopara cada
repetição de
subida)melhorou o
tempo gasto no
quadrante alvo
e o número de
travessias na
área da
plataforma em
comparação
aos grupos de
controle.*Exercício resistido antes da indução da condição de DA*

Lima (2022)	Brasil	62	Controle (8); A β (9); Corrida (7); Corrida+ A β (8); Força (7); Força+A β (8); Simultâneo (7); Simultâneo+A β (8)	Ratos Wistar	Macho	2 meses/Ni	Uma escada vertical feita sob medida em madeira e ferro (1,1 × 0,18 m, grade de 2 cm, inclinação de 80°) com uma câmara de alojamento (20 × 20 × 20 cm) colocada no topo	8 semanas	3 dias/sema na	8 subidas de escada sendo 2 repetições para cada carga, resultando em 8 séries de 8–12 repetições com intervalo de descanso de 1 minuto entre as repetições.	A β	OR; SR; EPM	ER não evitou o declínio de memória de reconheciment o induzido por A β	ER não reduziu os sintomas de ansiedade induzidos por A β	O treinamento simultâneo, incluindo corrida e ER na mesma sessão, é ineficaz na prevenção de déficits de memória de reconheciment o em ratos A β
Prado Lima (2018)	Brasil	80	Controle (20); Ea (20); ER (20); ES (20)	Ratos Wistar	Macho	3 meses/350- 380g	Escada de 1 m com degraus separados por 2 cm entre si	8 semanas	3 dias/sema na	1 série de 8 repetições	A β	OR; SR; EPM	ER evita deficiências na memória de reconheciment o de objetos, déficits de memória de reconheciment o social e é mais eficaz na	ER não reduziu os sintomas de ansiedade induzidos por A β	Ea e ER causam reversão dos déficits de memória e efeito de A β na peroxidação lipídica induzida por A β

										proteção da memória					
Schmidt (2019)	Brasil	64	8-12/grupo (Controle; Control+RunEx; Aβ; Aβ+RunEx; Aβ+StrEx)	Ratos Wistar	Macho	2 meses/Ni	Treinamento de resistência progressivo (subida com peso em escada vertical - 1,1 m × 0,18 m, grade de 2 cm, inclinação de 80°)	8 semanas	3 dias/semana	subidas de escada com 2 repetições para cada carga de 50%, 75%, 90% e 100% do MCL, 8 séries de 8-12 repetições com intervalo de descanso de 1 minuto entre as repetições	Aβ	OR; SR; EPM	ER evitou declínio de memória de curto e longo prazo na memória OR e SR	ER não reduziu os sintomas de ansiedade induzidos por Aβ	O treino de força melhora tanto o reconhecimento social como a memória de reconhecimento de objetos a curto e longo prazo.
Schmidt (2021)	Brasil	NI	10-12/grupo (Controle; Control+Gc; Control+StrEx; Control+Gc+StrEx; semelhante a DA; semelhante a DA+Gc; semelhante a DA+StrEx; semelhante a DA Gc+StrEx)	Ratos Wistar	Macho	2 semanas/Ni	Escada vertical de 110 cm de altura, 18 cm de largura, 2 cm entre os degraus e inclinação de 80° com câmara de alojamento (20 × 20 × 20 cm) no topo	8 semanas	3 dias/semana	subidas de escada com 2 repetições para cada carga de 50%, 75%, 90% e 100% do CMS, 8 séries de 8-12 repetições com intervalo de descanso de 1 minuto entre as repetições	Aβ	OR; SR; EPM	ER preveniu o declínio na memória e preservou a memória de reconhecimento social.	ER não preveniu sintomas de ansiedade induzidos por Aβ	O ER ou chá verde pode ser eficaz contra deficiências cognitivas resultantes de um modelo semelhante ao da DA, mas os benefícios não se somam quando as duas intervenções estão associadas

Abreviaturas: VEH= Veículo injetado; LPS= lipopolissacarídeo; ER= exercício resistido; NI= Não informado; EA= Exercício aeróbico; A β = beta-amilóide; D-Gal= D-galactose; OVX= ovariectomizada; Ea= enriquecimento ambiental; ES= enriquecimento social; Gc= grupo chá; NOR *Novel object recognition*; MWM= *Morris Water Maze*; OR= *Object recognition memory task*; EPM: *Elevated plus maze*; SR= *Social recognition task*; STZ= Estreptozotocina; CMS=carga máxima suportada; IGF-I= *insulin-like growth factor-I*; BDNF = *brain-derived neurotrophic factor*.

4.3. Resultados descritivos dos estudos individuais

Três estudos avaliaram a massa muscular (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019, Rahmati *et al.*, 2023). Esses estudos utilizaram ER após a indução da DA e relataram aumento da massa muscular magra de músculos como o gastrocnêmio (Kelty *et al.*, 2019, Rahmati *et al.*, 2023), tibial anterior e extensor longo dos dedos (Kelty *et al.*, 2019), além de aumentar a área de secção transversal da cadeia pesada da miosina (Fibras MyHC) IIB (Rahmati *et al.*, 2023). Dos quatro estudos que avaliaram o peso corporal (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2022), apenas um realizou ER antes da indução da DA (Lima *et al.*, 2022) sem diferença entre os grupos. Das investigações que analisaram o ER após a indução da DA, não foi observada diferença no peso corporal entre os grupos em um estudo (Kelty *et al.*, 2019), enquanto nos outros dois estudos (Ozbeyli *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020) observaram aumento do peso corporal nos grupos sedentários em comparação com o exercício grupos.

A maioria dos estudos nesta revisão mostrou os efeitos positivos do exercício na redução e prevenção do comprometimento cognitivo em ratos com DA (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Kelty *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2019; Farzi *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Rahmati *et al.*, 2023), independentemente do momento da indução da DA. Apenas dois estudos não mostraram efeito significativo do ER no comprometimento cognitivo em relação aos demais (Lima *et al.*, 2022) antes da indução da DA e Campos *et al.* (2023), depois da indução.

Dos estudos incluídos, sete avaliaram a ansiedade (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schimidt *et al.*, 2019; Farzi *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023). Quatro aplicaram ER antes da indução da DA (Lima *et al.*, 2022 41, 45-47), enquanto três usaram ER após a indução da DA (Ozbeyli *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020; 7, 19, 48). Apenas Campos *et al.* (2023) mostraram que o ER preveniu a ocorrência de comportamentos ansiosos. Eles observaram aumento na locomoção total e diminuição na porcentagem de cruzamentos centralizados pelo teste de campo aberto em animais submetidos ao ER (Campos *et al.*, 2023). Os outros estudos não mostraram melhora no resultado da ansiedade em comparação com os outros grupos (Ozbeyli *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020; Prado Lima *et al.*, 2018; Schimidt *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2021). Seis avaliaram atividades de locomoção e exploratórias (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schimidt *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023). Quatro estudos utilizaram ER antes da indução da DA (Prado Lima *et al.*, 2018; Schimidt *et al.*, 2019; Schimidt *et al.*, 2021;

Lima *et al.*, 2022) e dois estudos utilizaram ER após a indução da DA (Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023). Todos os estudos não demonstraram diferença entre os grupos ER e controle.

Os quatro estudos que realizaram ER antes da indução da DA demonstraram redução do estresse oxidativo ao diminuir a peroxidação lipídica e melhorar a capacidade antioxidante ao estimular a ação neuroprotetora na região do hipocampo (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022), diminuindo os níveis de malondialdeído e aumentando os níveis do fator de crescimento neural (Ozbeyli *et al.*, 2017). Quatro estudos avaliaram a AchE (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Farzi *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021). Três estudos avaliaram o ER antes da indução da DA; dois deles mostraram que o ER preveniu a diminuição da atividade da AchE (Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021) e um (Prado Lima *et al.*, 2018) não encontrou diferenças significativas entre os grupos. Um estudo que realizou ER após indução de DA mostrou efeito positivo (Farzi *et al.*, 2019).

Os estudos incluídos que realizaram ER após a indução da DA relataram outros resultados significativos (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023). Nesses o ER reduziu os níveis de corticosterona (Campos *et al.*, 2023) e o número de placas amilóides no córtex frontal e hipocampo (Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023), bem como promoveu um efeito anti-inflamatório regulando marcadores pró-inflamatórios como, o *Tumor Necrosis Factor* alfa (TNF- α) e IL- 1 beta, e aumentou o mediador anti-inflamatório IL-10 no hipocampo (Liu *et al.*, 2020). Dois estudos relataram níveis aumentados de *Insulin-like growth factor* (IGF) -1 e aumento da proliferação da sinalização e proliferação do antígeno nuclear celular no giro denteado (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019). Ozbely *et al.* (2017) mostraram que o ER diminuiu os níveis de malondialdeído e aumentou os níveis do fator de crescimento neural (Ozbeyli *et al.*, 2017).

O ER favoreceu a modulação dos níveis de proteína X associada ao BCL-2 e da proteína 2 do linfoma de células B (Bcl2) e aumentou os níveis de proteínas vesiculares pré-sinápticas (Martini *et al.*, 2020). Outros estudos também mostraram aumento de proteínas vesiculares pré-sinápticas em vez de proteínas estruturais pós-sinápticas (Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020). Dois estudos que avaliaram o BDNF apresentaram resultados controversos (Ozbeyli *et al.*, 2017; Martini *et al.*, 2020). Níveis aumentados de receptor de BDNF e tropomiosina quinase B (TrkB) foram observados no hipocampo de camundongos com DA após ER (Martini *et al.*, 2020), enquanto nenhuma diferença significativa foi observada em outro estudo (Ozbeyli *et al.*,

2017). A diminuição no número de fibras MyHC IIb e no número de células satélites miofibrilares em ratos com DA foi revertida pelo ER (Rahmati *et al.*, 2023).

4.4. Risco de viés e qualidade metodológica

A qualidade de cada estudo foi avaliada utilizando a lista de verificação de 10 itens do CAMARADES (26). Todos os estudos foram publicados em periódicos revisados por pares. O controle de temperatura e a alocação aleatória em grupos foram descritos em 10 estudos incluídos (90,9%), apenas Farzi *et al.* (2019) não os descreveu. Todos os estudos incluídos não relataram sigilo de alocação, enquanto a avaliação cega foi documentada em quatro dos onze estudos (36,3%) (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021). Todos os estudos utilizaram espécies de animais apropriadas e o uso de adaptação e familiarização com o aparelho de exercício. Nenhum estudo relatou como realizou o cálculo do tamanho da amostra para cada grupo. Uma declaração de conformidade com os requisitos regulamentares foi relatada em todos os estudos incluídos. Uma declaração de conflitos de interesse foi relatada em sete dos onze estudos (63,6%); apenas Lima *et al.* (2022) e Schmidt *et al.* (2019) não relataram. A faixa média de pontuação de qualidade para os estudos incluídos foi de 6,9 (variação de 6 a 8), o que indica uma qualidade moderada a boa (veja detalhes na tabela 3).

Tabela 3: Avaliação Metodológica da Qualidade utilizando o checklist de 10 itens do CAMARADES.

1º Autor (ano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Qualidade escore
Farzi (2019)	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	6
Kelty (2019)	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	6
Lima (2022)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	6
Liu (2020)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	7
Martini (2020)	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	8
Özbeyli (2017)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	7
Prado Lima (2018)	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	8
Schmidt (2019)	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N	7
Schmidt (2021)	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	8
Campos (2023)	S	S	N	N	N	S	S	N	S	S	6
Rahmati (2023)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	7

Legendas: (1) publicação em periódico revisado por pares; (2) declaração de controle de temperatura; (3) randomização para tratamento ou controle; (4) indução cega da alocação da doença de Alzheimer (ou seja, ocultação da alocação do grupo de tratamento no momento da indução do anúncio); (5) avaliação cega do resultado; (6) espécies animais e modelos de anúncios apropriados; (7) adaptação/familiarização com aparelhos de exercício; (8) cálculo do tamanho da amostra; (9) declaração de conformidade com regulamentos éticos; e (10) declaração sobre possíveis conflitos de interesse. Abreviação: S=sim, N= não.

A avaliação do viés para todos os estudos incluídos é exibida na Figura 5. Consideramos um alto risco de viés de seleção porque nenhum estudo ocultou a alocação. Além disso, sete estudos tiveram um alto risco de viés considerando as características basais, pois não informaram o peso do animal (Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023). Bem como, os estudos não esclareceram como foi conduzida a sequência aleatória dos grupos; foi realizado randomização, mas não explicaram o procedimento. Dentre esses estudos com alto risco desse viés, três (Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023) realizaram ER antes da indução da DA.

Em relação ao viés de performance, todos os estudos mostraram alto risco de viés para mascaramento dos cuidadores e pesquisadores. Apenas quatro estudos que realizaram ER após indução de DA mostraram alto risco para alojamento de animais (Ozbeyli *et al.*, 2017; Farzi *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Campos *et al.*, 2023), enquanto os demais apresentaram risco incerto (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Rahmati *et al.*, 2023). Dessa forma, foram classificados como viés incerto, visto que relataram a alocação dos animais em gaiolas, mas não explicaram o processo.

O viés de detecção foi avaliado mascarando os avaliadores dos resultados e randomizando a avaliação dos resultados. Quatro estudos (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021) realizaram mascaramento, dos quais apenas um (Martini *et al.*, 2020) realizou ER após indução de DA. Nenhum estudo relatou randomização para avaliar os resultados.

		Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Características da linha de base (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Alojamento aleatório (viés de performance)	Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance)	Avaliação dos resultados aleatórios (viés de detecção)	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)	Outros vieses
Campos 2023	?	?	-	-	?	-	-	-	+	+	+
Farzi 2019	?	?	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Kelty 2019	?	?	+	-	-	-	-	-	-	+	+
Lima 2022	?	?	+	-	?	-	-	-	+	+	?
Liu 2020	?	?	+	-	?	-	-	-	+	+	+
Martini 2020	?	?	+	-	?	-	-	+	+	+	+
Özbeyli 2017	?	?	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Prado Lima 2018	?	?	+	-	?	-	-	+	-	+	+
Rahmati 2023	?	?	-	-	?	-	-	+	+	+	+
Schmidt 2019	?	?	+	-	?	-	-	+	-	+	?
Schmidt 2021	?	?	+	-	?	-	-	+	-	+	+

Figura 5. Sumarização do risco de viés dos estudos incluídos.

Para viés de atrito, quatro estudos (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021) foram classificados como alto risco de viés, porque não especificaram o número de animais em cada grupo (ou seja, 8-10 por grupo) e não relataram a possível perda de animais e potencial exclusão de dados de análise. Desses estudos apenas Kelty *et al.* (2019) realizaram ER após indução de DA. Os outros sete estudos tiveram baixo risco de viés (Özbeyli *et al.*, 2017; Farzi *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023), e apenas Lima *et al.* conduziram ER antes da indução da DA (Lima *et al.*, 2022).

Para viés de relato, todos os estudos tiveram baixo risco de viés, porque apresentaram todos os desfechos avaliados. Em relação a outras possíveis fontes de viés, avaliamos se o estudo estava livre de influência inadequada dos financiadores. Dois estudos (Schmidt *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2022), que realizaram ER antes da indução da DA, foram classificados como tendo um risco de viés incerto, porque não deixaram de forma direta e declarada, no texto, possíveis conflitos de interesse com financiadores. Os outros estudos (antes e depois da indução da DA) foram classificados como tendo um baixo risco de viés (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Farzi *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023).

4.5. Meta-análise

Dos 11 estudos incluídos em nossa revisão, apenas nove estudos foram considerados para a meta-análise. Dentre esses, incluímos sete na análise do efeito do ER na memória de reconhecimento (Ozbeyli *et al.*, 2017; Farzi *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023) e cinco estudos na análise da ansiedade (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Lima *et al.*, 2022).

Foram excluídos estudos da análise da memória de reconhecimento por não apresentarem o resultado total do teste, dividindo-o em memória de longo e curto prazo (Prado Lima *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2019). Devido à análise de sensibilidade, Campos *et al.* (2023) foi excluído da análise da ansiedade devido ao seu método diferente de medição. Além disso, não houve estudos suficientes para realizar análises sobre memória de reconhecimento social, AchE e ER antes da indução, porque dois dos estudos (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019) apresentaram os dados de forma diferente dos demais (Lima *et al.*, 2022). Devido a isso, o estudo de Lima *et al.* (2022) foi incluído na análise ER global após indução de DA para resultados de memória e ansiedade.

4.5.1. ER na função cognitiva (memória) e análise de subgrupos

Os sete estudos incluídos incluíram 151 animais, sendo 77 no grupo ER e 74 no grupo controle. Na meta-análise, encontramos um efeito significativo do ER na memória ($p = 0,001$) com um grande tamanho de efeito (TE) (1,02; IC 95%: 0,41; 1,64) e heterogeneidade moderada ($I^2 = 66\%$) em comparação com o grupo de controle.

Para explorar a heterogeneidade, foi conduzido uma análise de subgrupos do tempo de intervenção. Ambos os subgrupos, 4 semanas ($p=0,02$; $I^2= 79\%$; TE= 1,27; IC 95%: 0,17; 2,38)

e mais de seis semanas ($p=0,02$; $I^2=38\%$; $TE= 0,80$; IC 95%: 0,14, 1,45), exibiram tamanhos de efeito grandes e efeitos significativos. No entanto, o subgrupo de intervenção de 4 semanas apresentou elevada heterogeneidade ($I^2= 79\%$) e um amplo intervalo de confiança (IC). Veja detalhes na Figura 6A.

Para a análise de subgrupo baseada na frequência de intervenção por semana, o subgrupo com 2 dias por semana não apresentou efeito significativo ($p=0,19$) e TE moderado (0,6; IC 95%: -0,30; 1,50), enquanto o subgrupo com 5 dias por semana teve um efeito significativo ($p = 0,003$) e um grande tamanho de efeito (1,89; IC 95%: 0,65; 3,12). Não foi possível analisar a heterogeneidade, pois ambos os subgrupos (2 dias e 5 dias) tiveram apenas um estudo (Farzi *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020). O subgrupo com 3 dias por semana apresentou um efeito significativo ($p=0,02$) e um grande tamanho de efeito (0,97; IC 95%: 0,18; 1,76), mas exibiu heterogeneidade moderada ($I^2=73\%$). Veja detalhes na Figura 5B.

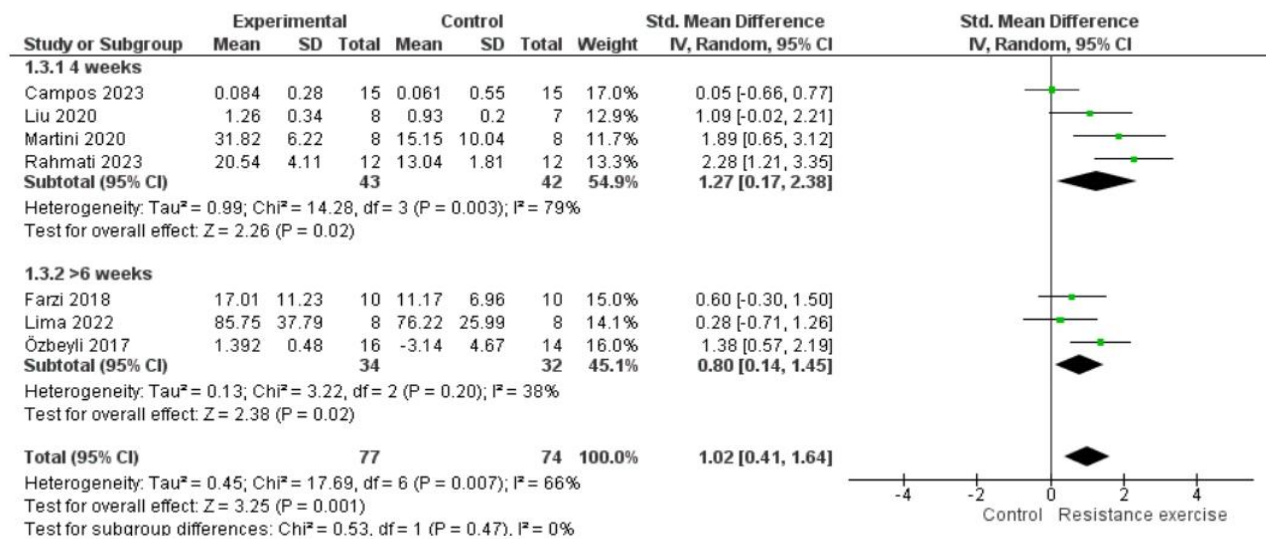
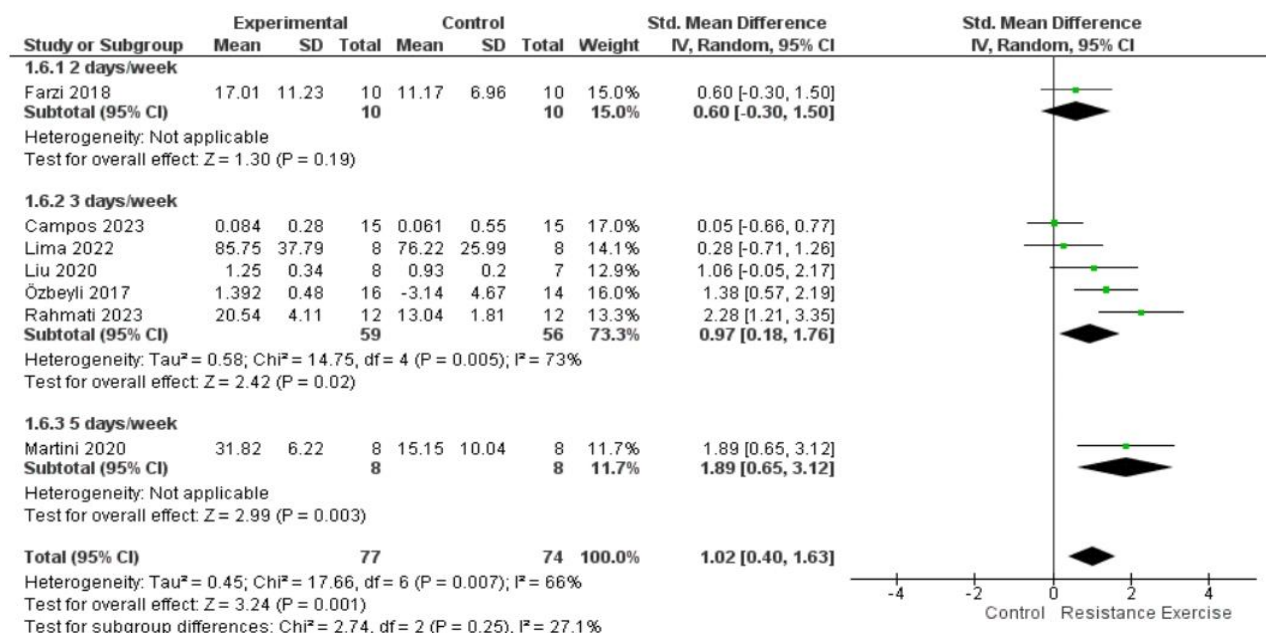
A**B**

Figura 6. A. *Forest plot* da análise do subgrupo do tempo de intervenção do efeito do ER na memória em comparação com o grupo controle. Um modelo de efeito aleatório foi aplicado. **B.** *Forest plot* da frequência de intervenção por semana, análise de subgrupo do efeito do ER na memória em comparação com o grupo de controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.

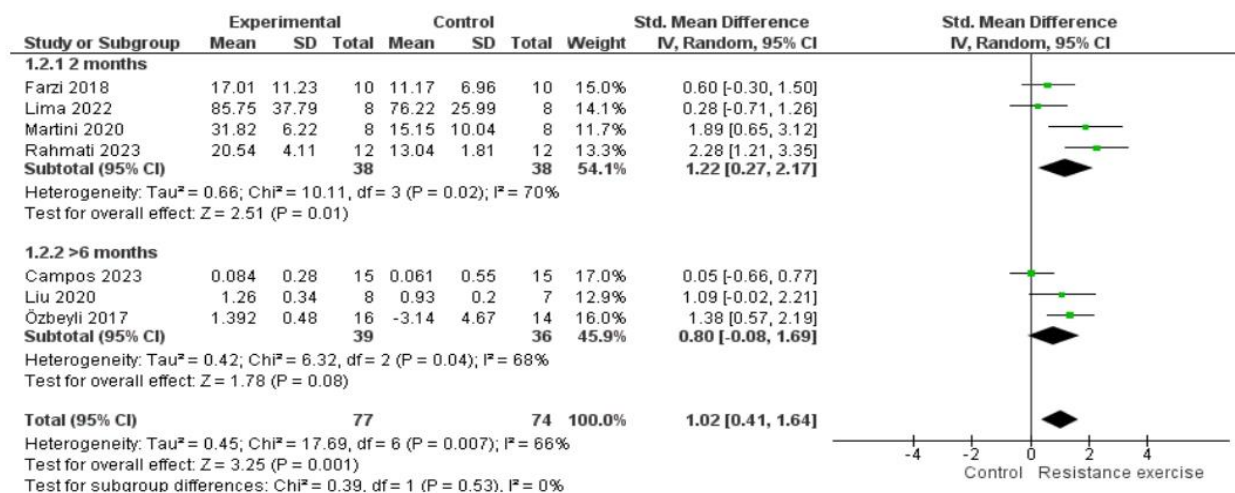
Na análise de subgrupos etários, incluindo estudos com animais dois meses mais velhos, que mostraram efeito significativo ($p=0,01$), heterogeneidade moderada ($I^2=70\%$) e tamanho de efeito grande (1,22; IC 95%: 0,27; 2,17). Por outro lado, estudos envolvendo animais com mais de seis meses não produziram efeito significativo ($p=0,08$; $I^2=68\%$; $TE=0,8$; 95% CI: -0,08, 1,69). Veja detalhes na Figura 7A.

Para a análise do subgrupo de sexo, as mulheres exibiram um efeito significativo ($p=0,0008$) com um tamanho de efeito grande (1,38; IC 95%: 0,57; 2,19). A avaliação da heterogeneidade não foi possível porque o grupo continha apenas um estudo (Ozbeyli *et al.*, 2017). Em contraste, os homens mostraram um efeito significativo ($p=0,008$) e um grande tamanho de efeito (0,96; IC 95%: 0,25; 1,68) e heterogeneidade moderada ($I^2=69\%$). Ambos os subgrupos demonstraram um grande tamanho de efeito e um efeito significativo, mas o subgrupo masculino foi associado à heterogeneidade na análise. Veja detalhes na Figura 7B.

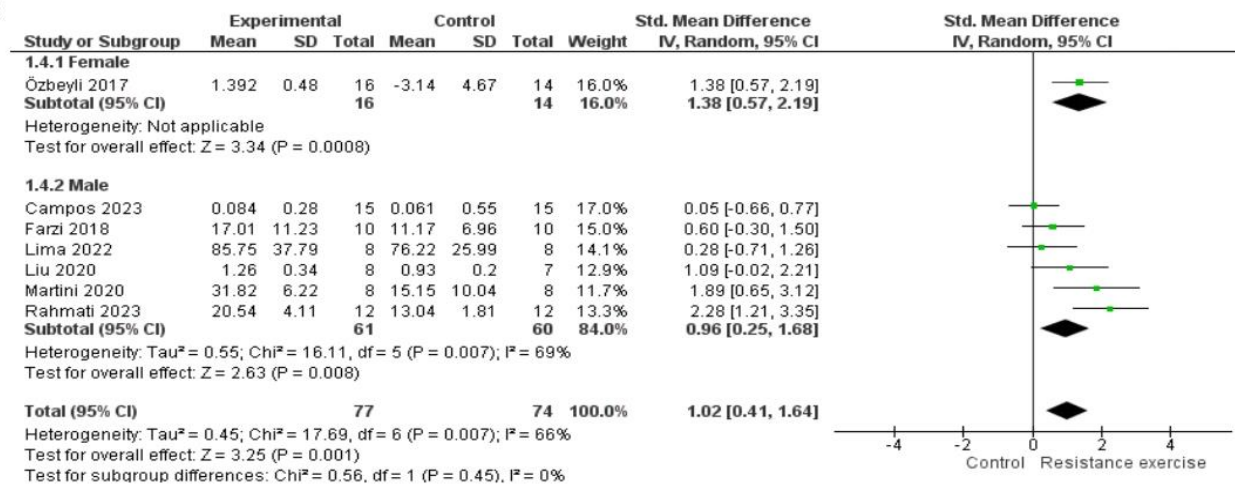
Na análise de subgrupo de instrumentos de avaliação, o subgrupo tarefa de reconhecimento de objetos novos demonstrou efeito significativo ($p=0,01$), com tamanho de efeito moderado (0,65; IC 95%: 0,13; 1,18) e heterogeneidade moderada ($I^2=42\%$). Por outro lado, no subgrupo MWM, não houve heterogeneidade, acompanhada por um grande tamanho de efeito (2,11; IC 95%: 1,30; 2,92) e efeito significativo ($p<0,00001$). Ambos os subgrupos exibiram um efeito significativo da intervenção; no entanto, o subgrupo MWM implicou um grande tamanho de efeito da intervenção. Consulte a Figura 7C para obter detalhes.

Na análise de sensibilidade, retirando-se individualmente os estudos de Martini *et al.* (2020) ($p=0,006$; $I^2=67\%$; $TE=0,91$), Ozbeyli *et al.* (2017) ($p=0,008$; $I^2=69\%$; $TE=0,96$) e Rahmati *et al.* (2023) ($p=0,004$; $I^2=53\%$; $TE=0,81$) resultou em redução do tamanho do efeito e do efeito significativo da intervenção. Por outro lado, retirando os estudos de Lima *et al.* (2022) ($p=0,001$; $I^2=69\%$; $TE=1,15$), Farzi *et al.* (2019) ($p=0,003$; $I^2=71\%$; $TE=1,11$), e Campos *et al.* (2023) ($p<0,0001$; $I^2=52\%$; $TE=1,21$) levou a uma melhora no TE. O estudo de Liu *et al.* (2020) não causou diferença no TE (1,02); entretanto, sua remoção aumentou a heterogeneidade ($I^2=72\%$).

A



B



C

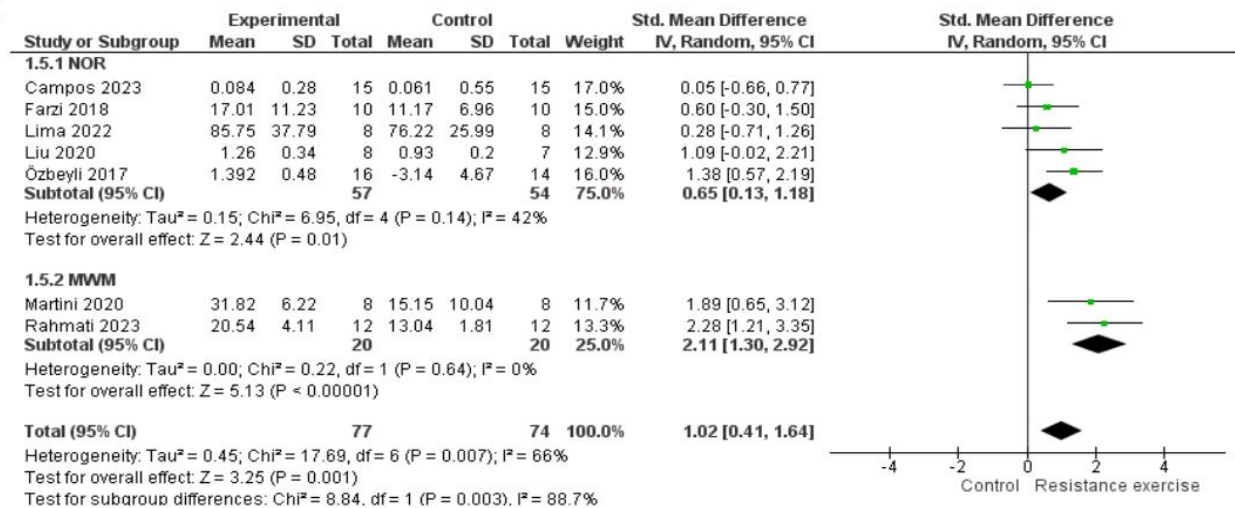


Figura 7. A. Forest plot da análise do subgrupo etário do efeito do ER na memória em comparação com o controle. **B.** Forest plot da análise do subgrupo sexual do efeito do ER na memória em comparação com o controle. **C.** Forest plot da análise de subgrupos de instrumentos de avaliação do efeito do ER na memória em comparação com o controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.

4.5.2. ER sobre ansiedade

Os cinco estudos incluíram 114 animais, sendo 57 no grupo ER e 57 no grupo controle. Nossa meta-análise não encontrou nenhum efeito significativo do ER na ansiedade de ratos com DA ($p = 0,22$), produzindo um tamanho de efeito pequeno (0,29; IC 95%: -0,76, 0,17) e heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$) em comparação com o grupo controle veja Figura 8.

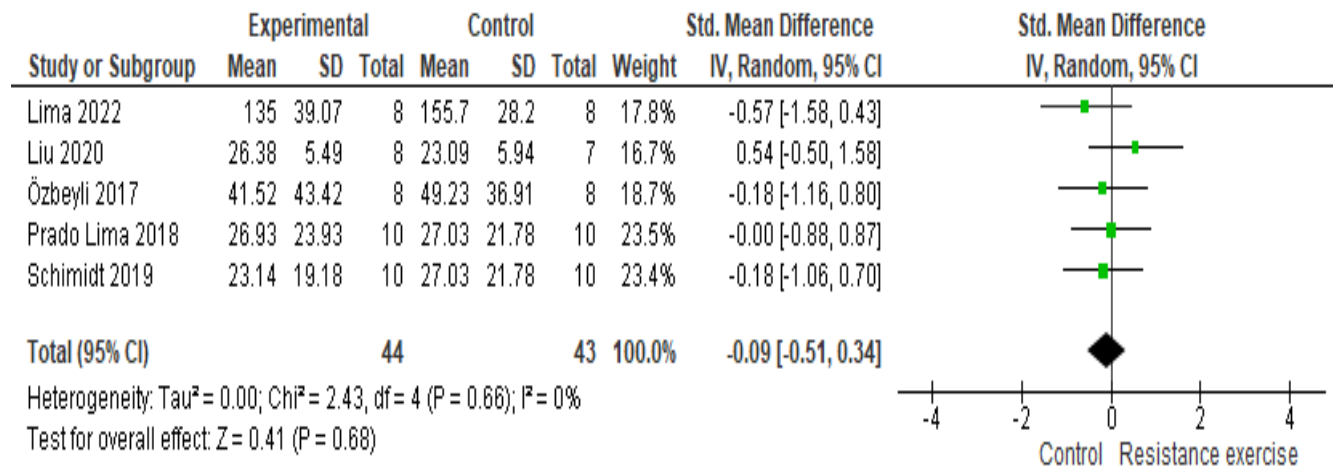


Figura 8. *Forest plot* de análise do efeito do ER na ansiedade em comparação com o grupo controle. Modelo de efeito aleatório foi aplicado. Std: padronizada; IC: intervalo de confiança.

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise reuniu evidências que investigam os efeitos do ER na função cognitiva e ansiedade, bem como os mecanismos fisiológicos em modelos animais com DA. Os 11 estudos incluídos exploraram a memória, com quatro aplicando ER antes da indução da DA (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022) e sete aplicando ER após a indução da DA (Ozbeyli *et al.*, 2017; Farzi *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Martini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023; Rahmati *et al.*, 2023). Entre estes, sete avaliaram a ansiedade, com quatro aplicando ER antes da indução da DA (Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022) e três aplicando ER após a indução da DA (Ozbeyli *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023). Em geral, quase todos os estudos indicaram alterações positivas nos componentes neurobiológicos. Nossos resultados revelaram um efeito positivo da ER na memória; no entanto, nenhum efeito significativo sobre a ansiedade foi observado.

A maioria dos estudos incluídos que administraram ER antes e depois da indução da DA relataram efeitos positivos na memória (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Farzi *et al.*, 2019; Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Schmidt *et al.*, 2021; Rahmati *et al.*, 2023). Porém, os estudos realizados por Lima *et al.* (2022) (ER antes da indução) e Campos *et al.* (2023) (ER após indução) não demonstrou efeito positivo neste desfecho. A meta-análise indicou um efeito significativo na memória ($p=0,001$) e exibiu um grande tamanho de efeito (1,02). No entanto, nossa análise revelou heterogeneidade moderada (66%) em comparação com o grupo controle. Assim, considerando o número limitado de tais estudos, as variações nos métodos de medição, não analisamos estudos que aplicaram ER antes da indução da DA. Estudos mais precisos e padronizados são necessários para explorar este tema.

Revisões recentes indicaram que o ER melhora a função cognitiva, especificamente a memória, a atenção e a função executiva em pessoas idosas com comprometimento cognitivo leve (Azevedo *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2023). Um ensaio clínico randomizado demonstrou que um programa de ER em pessoas com DA leve foi positivamente associado à melhora da função cognitiva e ao melhor desempenho nas atividades da vida diária (Papatsimpas *et al.*, 2023). Estas descobertas estão alinhadas com os resultados dos nossos estudos incluídos envolvendo o modelo animal da DA, sugerindo que o ER pode ser uma ferramenta útil para a prevenção e tratamento do comprometimento cognitivo em pacientes com DA.

Sexo e idade são outros fatores importantes a serem considerados em nossa análise. Considerando as diferenças entre os sexos, esta revisão incluiu apenas dois estudos (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019) com fêmeas. Nossa análise mostrou uma estimativa de efeito maior em fêmeas do que em machos. Estes dados são relevantes porque estudos sobre diferenças de sexo e idade na DA relataram que as mulheres correm maior risco (Mielke, 2018; Nebel *et al.*, 2018), sugerindo a necessidade de mais estudos com fêmeas para compreender melhor o impacto do ER nos modelos animais da DA. Outro ponto a ser considerado é a maior expectativa de vida do sexo feminino, sendo a idade o maior fator de risco para DA (Nebel *et al.*, 2018). Em nossa revisão, apenas três estudos utilizaram animais com mais de 6 meses (Ozbeyli *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023), e apenas um dos estudos incluídos utilizou fêmeas nesta idade (Ozbeyli *et al.*, 2017), o que limita o número de estudos e implica na precisão dos resultados. Em nossa meta-análise, os animais mais jovens tiveram uma estimativa de efeito maior, apesar da heterogeneidade entre os estudos, pois dois estudos atingiram a linha nula e o IC amplo. Portanto, iniciar um programa regular de ER numa idade mais jovem pode ser considerado uma estratégia para prevenir um maior declínio cognitivo.

Além de melhorar a memória, foi demonstrado que o ER reduz o número de placas A β (Liu *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023), a hipofosforilação da tau e a peroxidação lipídica no hipocampo e no córtex (Ozbeyli *et al.*, 2017; Prado Lima *et al.*, 2018; Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022). Também aumenta o número de microglia (Campos *et al.*, 2023) e os níveis de IL-10 (mediador antiinflamatório) (Liu *et al.*, 2020). Nossa revisão demonstrou que o ER diminuiu os fatores pró-inflamatórios (TNF- α e IL-1) (Liu *et al.*, 2020). No estágio inicial da doença, a micróglia realiza uma resposta imune que resulta na remoção de A β através do mecanismo de fagocitose, englobando depósitos insolúveis desse peptídeo e ativando proteases extracelulares, como a neprilissina. Porém, nos estágios finais da DA, há uma diminuição na capacidade da micróglia de fagocitar A β , aumentando consequentemente as citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 (Hansen; Hanson; Sheng, 2018; De la Rosa *et al.*, 2020). Nesse sentido, a aplicação do ER nas fases iniciais deve ser uma boa estratégia para reduzir a neuroinflamação e a peroxidação lipídica causada pela DA.

Nossa revisão também demonstrou que o ER poderia reduzir os níveis de malondialdeído, resultado da peroxidação lipídica (Ozbeyli *et al.*, 2017). Seu alto nível tem sido considerado fator de risco para DA, pois contribui para a patogênese da doença (Lopez-Roquelme *et al.*, 2017). O ER pode ser empregado como fator modificador e estratégia de prevenção em pessoas com declínio cognitivo e com níveis elevados de malondialdeído. Outro

mecanismo observado nesta revisão foi um aumento nos níveis de proteínas vesiculares pré-sinápticas, como a sinaptotagmina-1, no córtex frontal e no hipocampo (Kelty *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020). Estas proteínas são essenciais para manter a homeostase da função cognitiva, desempenhando papel fundamental no desenvolvimento sináptico e servindo como um sensor de cálcio chave para exocitose e endocitose. Além disso, a redução destas proteínas pode induzir neurodegeneração lenta (Haberman *et al.*, 2012).

O exercício físico tem a capacidade de aumentar a neurogênese regulando neurotrofinas como o BDNF, o NGF e o IGF-1, principalmente no hipocampo através da metilação do DNA e transcrição genética (Fernande; Arida; Gomez-Pinilla, 2017). Estas neurotrofinas desempenham um papel protetor contra o estresse oxidativo causado por doenças neurodegenerativas. Nossa revisão apresentou achados divergentes em relação aos níveis de BDNF entre os estudos. Enquanto o estudo de Martini *et al.* (2020) observaram níveis aumentados de BDNF, Ozbeyli *et al.* (2017) não encontraram diferença entre os grupos ER e controle. Essa disparidade nos resultados pode ser atribuída a variações nos modelos animais, no tipo de medicamento utilizado para induzir a DA e no momento da coleta da amostra após o ER. O exercício físico aumenta a plasticidade neuronal, aumentando a sinalização das vias mediadas pelo BDNF através das proteínas CaMKII, ERK1/2 e CREB, enquanto o IGF-1 ativa outras vias, como AKT e ERK1/2, levando ao aumento da proliferação neuronal (Davis *et al.*, 2000; Fernandes *et al.*, 2017). Nossa revisão apoia estas descobertas e demonstra que ER pode elevar os níveis de NGF, IGF-1, BDNF e receptor TrkB. Essa sinalização ocorre através da mediação das proteínas CaMKII, ERK1/2 e CREB, sugerindo que o ER pode ativar mecanismos antiapoptóticos, promover a neurogênese e exercer efeito protetor sobre os neurônios, melhorando consequentemente a função cognitiva.

Sete dos 11 estudos incluídos na nossa revisão não relataram um efeito positivo do ER na ansiedade. As evidências existentes demonstram que o ER pode reduzir a ansiedade tanto na população saudável como naquelas com condições clínicas crônicas (Strickland *et al.*, 2014; Gordon *et al.*, 2017). Os mecanismos potenciais subjacentes a estes benefícios incluem um aumento na participação social e no sentimento de autoeficácia, juntamente com efeitos fisiológicos como um aumento nos níveis de IGF-1, uma diminuição na inflamação e modulação dos níveis de cortisol (Strickland *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2023). Um estudo pré-clínico mostrou que o ER protege contra o aparecimento de ansiedade/depressão, diminuindo a sinalização TRkB do hipocampo e a neuroinflamação em ratos expostos a estresse prolongado (Jung *et al.*, 2023). No entanto, a nossa meta-análise não revelou um efeito significativo na

ansiedade. Embora não tenha havido heterogeneidade estatística, os estudos incluídos exibiram um alto RoB, o que pode impactar os resultados relatados devido à heterogeneidade, como protocolos experimentais mal padronizados.

Possíveis explicações para esse resultado negativo em relação a ansiedade incluem o uso de intensidades mais elevadas, o que pode gerar maior estresse. Portanto, apesar da ansiedade ocorrer em aproximadamente 39% das pessoas com DA e representar um fator de risco para o desenvolvimento da doença (Zhao *et al.*, 2016), há uma falta de informações consistentes sobre o efeito do ER nas alterações comportamentais e nos sintomas neuropsiquiátricos na população com DA. Estudos clínicos e pré-clínicos mais padronizados, considerando diferentes intensidades, são necessários para investigar o efeito ansiolítico do ER na DA e compreender seus possíveis mecanismos.

Diretrizes para exercício físico sugerem que, para melhorar a aptidão muscular em idosos, ER com intensidade leve a moderada (até 50% de 1 repetição máxima) e três séries de 8 a 12 repetições realizadas duas a três vezes por semana já podem provocar efeitos/adaptações musculares e moleculares. Além disso, foi sugerido que realizar mais séries (4 séries) por grupo muscular é mais eficiente para ganhar força (American College of Sports Medicine, Garber *et al.*, 2011). Em nossa revisão, os estudos empregaram diferentes intensidades e regimes de exercício, dependendo do momento da indução da DA. A maioria dos estudos que administraram ER antes da indução da DA utilizou exercícios de intensidade moderada a alta, envolvendo 8 séries de 8 a 12 repetições (Schmidt *et al.*, 2019; Schmidt *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022).

Embora os estudos que implementaram ER após a indução da DA também tenham aplicado exercícios de intensidade moderada a alta, não chegaram a um consenso quanto ao número de séries e repetições. Dentre os estudos que utilizaram ER após indução da DA, quatro envolveram 1 série de 10-15 repetições (Farzi *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Martini *et al.*, 2020; Campos *et al.*, 2023), dois estudos utilizaram 8 séries (Ozbeyli *et al.*, 2017; Kelty *et al.*, 2019) e um estudo empregou 5 séries de 4 repetições (Rahmati *et al.*, 2023). Nossa meta-análise revelou que, embora ambas as durações de intervenção (quatro e seis semanas) tenham produzido efeitos significativos na memória, o ER com duração superior a seis semanas forneceu resultados mais confiáveis do que o exercício realizado por apenas quatro semanas. Além disso, nossa análise demonstrou que o ER realizado mais de três dias por semana teve um efeito estimado maior, sugerindo que uma maior frequência de exercício levou a um efeito protetor mais pronunciado na memória.

5.1. Limitações

Os resultados desta revisão sistemática e meta-análise devem ser considerados com algumas limitações. Os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés, principalmente no desempenho e na detecção; ou seja, os pesquisadores não eram cegos, a alocação dos animais não foi feita adequadamente entre os grupos e não descreveram como os animais foram randomizados. Outro ponto a ser considerado é a diferença no momento da indução da DA entre os estudos incluídos, o que também dificulta a interpretação e implicações dos resultados, pois o momento da indução altera a finalidade do exercício, necessitando de mais estudos para observar os efeitos do ER antes da indução. Nossa meta-análise exibiu heterogeneidade moderada, atribuída a diversos fatores, incluindo sexo, idade, frequência de treinamento e tempo de intervenção.

Os estudos incluídos diferiram em termos de sexo dos animais; a maioria dos estudos utilizou animais machos e apenas dois incluíram fêmeas. A idade também variou entre os estudos, com a maioria utilizando animais adultos em vez de animais mais velhos. O modelo animal escolhido também foi limitante, pois não restringimos o tipo de modelo. Mais estudos que utilizem modelos transgênicos são necessários. Em relação ao treinamento, embora a intensidade tenha sido mais padronizada, o tempo de intervenção e o número de séries e repetições por sessão não foram padronizados entre os estudos incluídos. Além disso, nossa análise incluiu apenas sete estudos sobre resultados de memória e cinco estudos sobre resultados de ansiedade.

Mais estudos, especialmente aqueles que avaliam a ansiedade, são necessários. Todos esses fatores associados, juntamente com possíveis fatores de confusão e heterogeneidade, impedem uma avaliação quantitativa robusta e uma interpretação precisa dos resultados. São necessários mais estudos pré-clínicos de alta qualidade para confirmar os efeitos do ER na melhoria da cognição/memória e ansiedade em modelos animais com DA.

6. CONCLUSÃO

Nosso trabalho revelou que o ER realizado por três vezes por semana, durante mais de quatro semanas teve um efeito positivo na memória em modelos animais com DA, mas não teve um impacto significativo na ansiedade. Portanto, consideramos o ER uma estratégia potencial para prevenir o declínio cognitivo em modelos animais com DA. A partir disso, destaca-se a importância da pesquisa translacional, considerando as particularidades de cada tipo de estudo, para observar e compreender esse efeito do exercício na neuroplasticidade e como fator protetor na DA em humanos e entender os mecanismos através dos estudos pré-clínicos.

Contudo, os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés devido a variações em suas características. Esta conclusão sublinha a necessidade de estudos mais padronizados envolvendo modelos animais para obter uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o ER influencia a função cognitiva. Isso porque a metodologia aplicada em estudos pré-clínicos apresenta fraquezas em questões importantes como randomização da amostra e cegamento dos pesquisadores, o que impacta em vieses de seleção e de performance. Além da amostra ser pequena e dividir em diferentes grupos, o que impossibilita ainda mais a precisão dos resultados.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser uma revisão em modelos animais, ela tem importância no âmbito social, pois contribui para o avanço do conhecimento científico sobre estratégias promissoras para prevenção do declínio cognitivo em condições neurodegenerativas como a DA. Ele fornece informações e reforça o efeito protetor do ER como intervenção acessível e não farmacológica, alinhando-se ao objetivo maior de melhorar a qualidade de vida de indivíduos que convivem com condições semelhantes. Diante disso, esse trabalho deixa aberto e fundamenta a pesquisa em humanos com DA, através da padronização das séries e frequência, principalmente.

Além disso, deve-se observar também o papel do exercício em sintomas além do cognitivo, como a ansiedade e depressão, os quais são muito comuns em pessoas com DA. Apesar desse estudo não encontrar nenhuma evidência que mostre impacto do ER na ansiedade, mais estudos se fazem necessário, visto que as medidas de efeito para ansiedade em modelos animais são amplas, a falta de padronização pode implicar novamente nos resultados.

Durante o mestrado, tive a oportunidade de expandir minha formação acadêmica e profissional e definir com o que escolho ser como pessoa e nestes âmbitos. Publiquei os resultados deste trabalho em uma revista científica com fator de impacto 8.5, o que evidencia a relevância e qualidade da pesquisa realizada (ANEXO A). Além disso, publiquei um segundo artigo, sobre equoterapia e epilepsia, em uma revista com fator de impacto 1.8, ampliando minha atuação em outras áreas de interesse científico (ANEXO B). Desenvolvi uma revisão sistemática sobre o método Pilates na função cognitiva, a qual estou finalizando e pretendo publicação na revista *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* com fator de impacto 3.6.

Minha vivência acadêmica também incluiu um estágio docente de um ano na disciplina de Prática de Ensino na Comunidade, a qual contribui para a formação de estudantes em temas como território, territorialização e história das políticas públicas no Brasil, consolidando minha experiência no ensino superior. Concomitantemente, realizei um curso de bioestatística que foi essencial para a análise dos dados desta pesquisa e colaborei na orientação de um trabalho de conclusão de curso que explorou uma das vertentes do meu projeto inicial: Método Pilates no comprometimento cognitivo em ILPI. Apesar das dificuldades logísticas que impediram a aplicação prática do método, a pesquisa inicial possibilitou a caracterização do perfil cognitivo, funcional, sociodemográfico e mental de idosos com comprometimento cognitivo residentes em ILPI, o que representa um passo importante para o avanço do projeto. Por fim, continuarei seguindo a área acadêmica fui aprovada na prova de ingresso para o doutorado no Programa de

Neurologia/Neurociências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) avaliado em nota 6 da CAPES 2017-2020, com o objetivo de continuar aprofundando na neurociência relacionando principalmente ao comprometimento cognitivo e envelhecimento.

REFERÊNCIAS

ADLARD, P. A. et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 17, p. 4217-4221, 2005.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 41, n. 3, p. 687-708, 2009.

AZEVEDO, C. V. et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 17, p. 1131214, 2023.

BAI, W. et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. **Age and ageing**, v. 51, n. 8, p. afac173, 2022.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J.P.T, **Rothstein HR. Introduction to meta-analysis**. John Wiley & Sons, 2009,Ltd. ISBN: 9780470057247

BOTTO, R. et al. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 7, p. 4107-4124, 2022.

BULL, F. C. et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, v. 54, n. 24, p. 1451-1462, dez. 2020.

CABEZA, R. *et al.* Cognitive neuroscience of healthy aging: Maintenance, reserve, and compensation. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 19, n. 11, p. 701, 2018. Disponível em:

CAMPISI, Judith et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. **Nature**, v. 571, n. 7764, p. 183-192, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292558/>. Acesso em:03/04/2024.

CAMPOS, H. C. *et al.* Neuroprotective effects of resistance physical exercise on the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1132825, 2023. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1132825/full?utm_source=itaquiraine mfoco.com.br&utm_medium=referral&utm_content=portal_primenews&utm_campaign=hotfixpress. Acesso em: 15/07/2023.

CASSILHAS, R. C. et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1401-1407, 2007.

CASSILHAS, R. C. et al. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 1215-1220, 2012.

CASSILHAS, Ricardo C.; TUFIK, Sergio; DE MELLO, Marco Túlio. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular and molecular life sciences**, v. 73, p. 975-983, 2016.

CASSILHAS, Ricardo Cardoso et al. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 19, p. 178-184, 2013.

CHAI, Wen Jia; ABD HAMID, Aini Ismafairus; ABDULLAH, Jafri Malin. Working memory from the psychological and neurosciences perspectives: a review. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 401, 2018.

CHARLES, S. T.; CARSTENSEN, L. L. Social and emotional aging. **Annual review of psychology**, v. 61, p. 383-409, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950961/>. Acesso em: 05/04/2024.

CHEN, P. et al. Global prevalence of mild cognitive impairment among older adults living in nursing homes: a meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 88, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906613/>. Acesso em: 05/04/2024.

CHEN, Zhi-Ya; ZHANG, Yan. Animal models of Alzheimer's disease: Applications, evaluation, and perspectives. **Zoological Research**, v. 43, n. 6, p. 1026, 2022.

COWAN, Nelson et al. On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. **Cognitive psychology**, v. 51, n. 1, p. 42-100, 2005.

COWAN, Nelson. What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. **Progress in brain research**, v. 169, p. 323-338, 2008.

DANIEL, K. M. Best practices for promoting healthy aging. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 4, p. 713-718, 2020.

DAVIS, S. et al. The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP response element-binding protein to control long-term potentiation-dependent gene expression in the dentate gyrus in vivo. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 12, p. 4563-4572, 2000.

DE LA ROSA, A. 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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498620/>. Acesso em: 02/04/2024

DZIECHCIAZ, M.; FILIP, R.. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 21, n. 4, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528930/>. Acesso em: 02/04/2024.

ESQUERDA-CANALS, Gisela et al. Mouse models of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 4, p. 1171-1183, 2017.

FARZI, M. A. *et al.* Exercise improves recognition memory and acetylcholinesterase activity in the beta amyloid-induced rat model of Alzheimer's disease. **Annals of neurosciences**, v. 25, n. 3, p. 121-125, 2019. Disponível em: <https://karger.com/Article/FullText/488580>. Acesso em: 14/08/2023.

FERNANDES, J. *et al.* A single bout of resistance exercise improves memory consolidation and increases the expression of synaptic proteins in the hippocampus. **Hippocampus**, v. 26, n. 8, p. 1096-1103, 2016.

FERNANDES, J.; ARIDA, R. M.; GOMEZ-PINILLA, F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 443-456, 2017.

FETER, N. *et al.* How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory?. **Physiology & behavior**, v. 201, p. 42-52, 2019.

FREITAS, E. V.; PY, L. **Tratado de geriatria e gerontologia**. ed. 4. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. ISBN 978-85-277-2949-9.

FRIEDMAN, S. M. Lifestyle (Medicine) and Healthy Aging. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 4, p. 645-653, 2020.

GALE, S.A.; ACAR, D.; DAFFNER, K.R. Dementia. **Am J Med**, v.136, n.10, p 1161-1169, 2018.

GARBER, Carol Ewing *et al.* Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GORDON, B. R. *et al.* The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials. **Sports Medicine**, v. 47, p. 2521-2532, 2017. Disponível em: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-017-0769-0&casa_token=Uggtgku1guUAAAAA:AAR9hNRZq4anDwmuAuMfssUPbok2F-EDXoNI_dSjspvZjwkMlrdO-SFnDg-hrywcttc89qPZ7QlWEycIJtE. Acesso em:20/07/2023

GÖTZ, J.; BODEA, L. G.; GOEDERT, M. Rodent models for Alzheimer disease. **Nat Rev Neurosci**. v. 19, n. 10, p.583–598, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0054-8>

GRAINGER, S. A. *et al.* Aging is associated with multidirectional changes in social cognition: Findings from an adult life-span sample ranging from 18 to 101 years. **The Journals of Gerontology: Series B**, v. 78, n. 1, p. 62-72, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985278/>. Acesso em: 05/04/2024.

GROOT, C. *et al.* The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: a meta-analysis of randomized control trials. **Ageing research reviews**, v. 25, p. 13-23, 2016.

HABERMAN, A. et al. The synaptic vesicle SNARE neuronal Synaptobrevin promotes endolysosomal degradation and prevents neurodegeneration. **Journal of Cell Biology**, v. 196, n. 2, p. 261-276, 2012.

HANSEN, D. V.; HANSON, J. E.; SHENG, M.. Microglia in Alzheimer's disease. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 2, p. 459-472, 2018.

HARADA, C.N.; LOVE, C. N.; TRIEBEL, K. L. Normal cognitive aging. **Clinics in geriatric medicine**, v. 29, n. 4, p. 737-752, 2013. Disponível em: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(13\)00059-1/fulltext](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(13)00059-1/fulltext). Acesso em: 20/10/2023.

HASHIGUCHI, D. et al. Resistance exercise decreases amyloid load and modulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 73, n. 4, p. 1525-1539, 2020.

HUGO, J.; GANGULI, M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Clinics in geriatric medicine**, v. 30, n. 3, p. 421-442, 2014. DOI: 10.1016/j.cger.2014.04.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037289/>. Acesso em: 13/06/2023.

HUANG, X. *et al.* Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of sport and health science**, v. 11, n. 2, p. 212-223, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209525462100051X>. Acesso em: 13/06/2023.

IZQUIERDO, M. et al. International exercise recommendations in older adults (ICFSR): expert consensus guidelines. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 25, n. 7, p. 824-853, 2021.

JAFARZADEH, G. et al. Effects of eight weeks of resistance exercises on neurotrophins and trk receptors in alzheimer model male wistar rats. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 349, 2021.

JONGSIRIYANYONG, S.; LIMPAWATTANA, P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 33, n. 8, p. 500-507, 2018. DOI: 10.1177/1533317518791401. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30068225/>. Acesso em: 13/06/2023.

JUNG, J. T. K. *et al.* Resistance Training Modulates Hippocampal Neuroinflammation and Protects Anxiety-Depression-like Dyad Induced by an Emotional Single Prolonged Stress Model. **Molecular Neurobiology**, v. 60, n. 1, p. 264-276, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-022-03069-x>. Acesso em: 13/06/2023.

KARSSEMEIJER, E. E. *et al.* Positive effects of combined physical and cognitive training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. **Aging Research Reviews**, v. 40, p. 75-83, 2017. DOI: 10.1016/j.arr.2017.09.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912076/>. Acesso em: 13/06/2023.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. **Current neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020.

KELTY, T. J. et al. Resistance-exercise training ameliorates LPS-induced cognitive impairment concurrent with molecular signaling changes in the rat dentate gyrus. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 127, p. 254-263, 2019.

KISNER, C.; COLBY, L. A. **Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2016.

KOHL, H. W. et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **The lancet**, v. 380, n. 9838, p. 294-305, 2012.

LACHENBRUCH, P. A. Statistical power analysis for the behavioral sciences. **Journal of the American Statistical Association**, v. 84, n. 408, p. 1096-1097, 1989.

LANGA, K. M.; LEVINE, D. A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. **Jama**, v. 312, n. 23, p. 2551-2561, 2014.
DOI: [10.1001/jama.2014.13806](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25514304/>. Acesso em: 14/06/2023.

LAW, C-Kit et al. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. **Journal of physiotherapy**, v. 66, n. 1, p. 9-18, 2020.

LIMA, K. R. *et al.* Concurrent exercise does not prevent recognition memory deficits induced by beta-amyloid in rats. *Physiology & Behavior*, v. 243, p. 113631, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938421003188>. Acesso em: 20/07/2023.

LIU, Y. *et al.* Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. **Journal of neuroinflammation**, v. 17, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12974-019-1653-7>. Acesso em: 14/06/2023

LIU-AMBROSE, T. et al. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. **Neurobiology of Aging**, v. 33, p. 1690-1698, 2012.

LÓPEZ-RIQUELME, N. et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele and malondialdehyde level are independent risk factors for Alzheimer's disease. **SAGE Open Medicine**, v. 4, p. 2050312115626731, 2016.

LÖVDÉN, M. *et al.* Education and cognitive functioning across the life span. **Psychological Science in the Public Interest**, v. 21, n. 1, p. 6-41, 2020. DOI: [10.1177/1529100620920576](https://doi.org/10.1177/1529100620920576). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772803/> Acesso em: 14/06/2023.

LYKETOS, C. G. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Alzheimer & Dementia**, v. 7, n. 5, p. 532-539, 2011. DOI: [10.1016/j.jalz.2011.05.2410](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889116/>. Acesso em: 15/06/2023.

MACLEOD, M. R. *et al.* Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**, v. 35, n. 5, p. 1203-1208, 2004.

MARTINI, F. *et al.* Strength exercise suppresses STZ-induced spatial memory impairment and modulates BDNF/ERK-CAMKII/CREB signalling pathway in the hippocampus of mice. **Cell Biochemistry and Function**, v. 38, n. 2, p. 213-221, 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cbf.3470?casa_token=6u-41NWmDPkAAAAA:JroOFkh4O3f1qrKddeSgGjdB32ktGVD0KGA6y-igVTCileXjc652URH8uyfZTc6VPWLWKlhqt2iOLHaF7A. Acesso em: 15/06/2023.

MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia medica**, v. 22, n. 3, p. 276-282, 2012.

MEHTA, R. I.; SCHNEIDER, J. A. Neuropathology of the common forms of dementia. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 39, n. 1, p. 91-107, 2023.

MIELKE, M. M. Sex and gender differences in Alzheimer's disease dementia. **The Psychiatric times**, v. 35, n. 11, p. 14, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390276/>. Acesso em: 15/06/2023.

MORA, J. C.; VALENCIA, W. M. Exercise and older adults. **Clinics in geriatric medicine**, v. 34, n. 1, p. 145-162, 2018.

NEBEL, R. A. *et al.* Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 9, p. 1171-1183, 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526018301304?casa_token=aE9HFD BR-88AAAAA:bYpvB5PZ22An7njU_m59KyNe-9eqMq24BJ2CD5L7H2HSf2KGyjis0mNMvEG54EO2IcT0ERNPysH4. Acesso em: 15/06/2023.

NIGAM, S. M. *et al.* Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. **Journal of neurochemistry**, v. 142, n. 2, p. 286-296, 2017.

ÖKTEN O. *et al.* The Therapeutic effect of aerobic, resistance and combined exercise in vascular dementia rat model by improving cognitive function (Online). 2022. <http://openaccess.biruni.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12445/2052>. Accessed 3 May 2023.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, p. 1-10, 2016.

ÖZBEYLI, D. *et al.* Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. **Behavioural brain research**, v. 328, p. 159-177, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432817303522?casa_token=xlCjoYPsfMwAAAAA:n_kThnogo1K1uQNvsrruOuSk4LZejoavtz4CCnITKRf2KzKsjyFpqBX2UEnezCmCcaD_9Df6G. Acesso em: 20/06/2023.

ÖZKAYA, G. Y. et al. Effect of strength and endurance training on cognition in older people. **Journal of sports science & medicine**, v. 4, n. 3, p. 300, 2005.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, 2021.

PAPATSIMPAS V. et al. Does Therapeutic Exercise Support Improvement in Cognitive Function and Instrumental Activities of Daily Living in Patients with Mild Alzheimer's Disease? A Randomized Controlled Trial. **Brain Sci.** v.13, n.7, p. 1112, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci13071112>.

PARTRIDGE, L.; DEELEN, J.; SLAGBOOM, P. E. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 561, n. 7721, p. 45-56, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185958/>. Acesso em: 04/04/2024.

PETERSEN, R. C. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 90, n. 3, p. 126-135, 2018.

PENTKOWSKI, N. S. et al. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 647-658, 2021.

PRADO LIMA, M. G. *et al.* Environmental enrichment and exercise are better than social enrichment to reduce memory deficits in amyloid beta neurotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 10, p. E2403-E2409, 2018. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1718435115>. Acesso em: 14/08/2023.

PRICE, R. et al. Effects of antipsychotic D2 antagonists on long-term potentiation in animals and implications for human studies. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 54, p. 83-91, 2014.

RAHMATI, M. et al. Resistance training restores skeletal muscle atrophy and satellite cell content in an animal model of Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 2535, 2023.

RODRIGUES, Marcella Damas; BORIN, Sergio Henrique; SILVA, Carlos Alberto da. Relações metabólicas em ratos sob o treinamento anaeróbio em escada. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 39, n. 1, p. 63-67, 2017.

ROHATGI, A. Manual do usuário do WebPlotDigitizer versão 3.4. 2004. URL <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app>.

SERRA, F. T. et al. Resistance exercise improves learning and memory and modulates hippocampal metabolomic profile in aged rats. **Neuroscience Letters**, v. 766, p. 136322, 2022.

SEGABINAZI, E. et al. Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility, and hippocampal synaptic plasticity

parameters in healthy rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, p. e9816, 2020.

SCHELTENS, P. et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SCHIMIDT, H. L. *et al.* Strength training and running elicit different neuroprotective outcomes in a β -amyloid peptide-mediated Alzheimer's disease model. **Physiology & behavior**, v. 206, p. 206-212, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938419300563>. Acesso em: 14/08/2023.

SCHIMIDT, H. L. *et al.* Strength training or green tea prevent memory deficits in a β -amyloid peptide-mediated Alzheimer's disease model. **Experimental Gerontology**, v. 143, p. 111186, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556520305349?casa_token=W9NB9q26I18AAAAA:-hWxDjJqPUQVRCnuSjvZzGpaAqDWf09EGE-Al8dvS5ZATOV1PcWwpzZf-VxQ2JBpvh9L7F99ZF_6. Acesso em : 14/08/2023.

SMID, J. *et al.* Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência-diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n. 3, sup 1, p. 1-24, 2022. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>. Acesso em: 15/06/2023.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. The anxiolytic effects of resistance exercise. **Frontiers in psychology**, v. 5, p. 753, 2014. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.00753/full>. Acesso em: 14/08/2023.

SUI, S. X. et al. Skeletal muscle health and cognitive function: a narrative review. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1, p. 255, 2020.

SUIJO, K. et al. Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. **International journal of sports medicine**, v. 34, n. 04, p. 368-375, 2013.

TANGALOS, E. G.; PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment in geriatrics. **Clinics in geriatric medicine**, v. 34, n. 4, p. 563-589, 2018.

TAGAI, Kenji et al. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 38, n. 3-4, p. 153-160, 2014.

The CochraneCollaboration. RevMan whenever its output is used: Review Manager (RevMan). 2020.

TOOTS, A. et al. The effects of exercise on falls in older people with dementia living in nursing homes: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 20, n. 7, p. 835-842. e1, 2019.

VILELA, T. C. et al. Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. **Molecular neurobiology**, v. 54, p. 7928-7937, 2017.

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. **F1000Research**, v. 7, 2018. DOI: [10.12688/f1000research.14506.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/>. Acesso em: 15/06/2023.

ZHANG, L. et al. Meta-analysis: resistance training improves cognition in mild cognitive impairment. **International journal of sports medicine**, v. 41, n. 12, p. 815-823, 2020.

ZHAO, Q-F. et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 190, p. 264-271, 2016.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

Estratégia de busca modelo animal:

PUBMED: (Adicionar filtro SYRCLE – vide abaixo)

(Resistance training[mesh] OR “Exercise program” OR “Physical program” (resistance AND (training[tiab] OR exercise[tiab]))) OR (strength AND (training[tiab] OR exercise[tiab]))) AND (Cognition[mesh] OR memory[mesh] OR cogniti*[tiab] OR memory[tiab] OR memories)

FILTRO SYRCLE PARA PUBMED:

("animal experimentation"[MeSH Terms] OR "models, animal"[MeSH Terms] OR "invertebrates"[MeSH Terms] OR "Animals"[Mesh:noexp] OR "animal population groups"[MeSH Terms] OR "chordata"[MeSH Terms:noexp] OR "chordata, nonvertebrate"[MeSH Terms] OR "vertebrates"[MeSH Terms:noexp] OR "amphibians"[MeSH Terms] OR "birds"[MeSH Terms] OR "fishes"[MeSH Terms] OR "reptiles"[MeSH Terms] OR "mammals"[MeSH Terms:noexp] OR "primates"[MeSH Terms:noexp] OR "artiodactyla"[MeSH Terms] OR "carnivora"[MeSH Terms] OR "cetacea"[MeSH Terms] OR "chiroptera"[MeSH Terms] OR "elephants"[MeSH Terms] OR "hyraxes"[MeSH Terms] OR "insectivora"[MeSH Terms] OR "lagomorpha"[MeSH Terms] OR "marsupialia"[MeSH Terms] OR "monotremata"[MeSH Terms] OR "perissodactyla"[MeSH Terms] OR "rodentia"[MeSH Terms] OR "scandentia"[MeSH Terms] OR "sirenia"[MeSH Terms] OR "xenarthra"[MeSH Terms] OR "haplorhini"[MeSH Terms:noexp] OR "strepsirhini"[MeSH Terms] OR "platyrrhini"[MeSH Terms] OR "tarsii"[MeSH Terms] OR "catarrhini"[MeSH Terms:noexp] OR "cercopithecidae"[MeSH Terms] OR "hylobatidae"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms:noexp] OR "gorilla gorilla"[MeSH Terms] OR "pan paniscus"[MeSH Terms] OR "pan troglodytes"[MeSH Terms] OR "pongo pygmaeus"[MeSH Terms]) OR ((animals[tiab] OR animal[tiab] OR mice[Tiab] OR mus[Tiab] OR mouse[Tiab] OR murine[Tiab] OR woodmouse[tiab] OR rats[Tiab] OR rat[Tiab] OR murinae[Tiab] OR muridae[Tiab] OR cottonrat[tiab] OR cottonrats[tiab] OR hamster[tiab] OR hamsters[tiab] OR cricetinae[tiab] OR rodentia[Tiab] OR rodent[Tiab] OR rodents[Tiab] OR pigs[Tiab] OR pig[Tiab] OR swine[tiab] OR swines[tiab] OR piglets[tiab] OR piglet[tiab] OR boar[tiab] OR boars[tiab] OR "sus scrofa"[tiab] OR ferrets[tiab] OR ferret[tiab] OR polecat[tiab] OR polecats[tiab] OR "mustela putorius"[tiab] OR "guinea pigs"[Tiab] OR "guinea pig"[Tiab] OR cavia[Tiab] OR callithrix[Tiab] OR marmoset[Tiab] OR marmosets[Tiab] OR cebuella[Tiab] OR hapale[Tiab] OR octodon[Tiab] OR chinchilla[Tiab] OR chinchillas[Tiab] OR gerbillinae[Tiab] OR gerbil[Tiab] OR gerbils[Tiab] OR jird[Tiab] OR jirds[Tiab] OR merione[Tiab] OR meriones[Tiab] OR rabbits[Tiab] OR rabbit[Tiab] OR hares[Tiab] OR hare[Tiab] OR diptera[Tiab] OR flies[Tiab] OR fly[Tiab] OR dipteral[Tiab] OR drosophila[Tiab] OR drosophilidae[Tiab] OR cats[Tiab] OR cat[Tiab] OR carus[Tiab] OR felis[Tiab] OR nematoda[Tiab] OR nematode[Tiab] OR nematoda[Tiab] OR nematode[Tiab] OR nematodes[Tiab] OR sipunculida[Tiab] OR dogs[Tiab] OR dog[Tiab] OR canine[Tiab] OR canines[Tiab] OR canis[Tiab] OR sheep[Tiab] OR sheeps[Tiab] OR mouflon[Tiab] OR mouflons[Tiab] OR ovis[Tiab] OR goats[Tiab] OR goat[Tiab] OR capra[Tiab] OR capras[Tiab] OR rupicapra[Tiab] OR chamois[Tiab] OR haplorhini[Tiab] OR monkey[Tiab] OR monkeys[Tiab] OR anthropoidea[Tiab] OR anthropoids[Tiab] OR saguinus[Tiab] OR tamarin[Tiab] OR tamarins[Tiab] OR leontopithecus[Tiab] OR hominidae[Tiab] OR ape[Tiab] OR apes[Tiab] OR pan[Tiab] OR paniscus[Tiab] OR "pan paniscus"[Tiab] OR bonobo[Tiab]

OR bonobos[Tiab] OR troglodytes[Tiab] OR "pan troglodytes"[Tiab] OR gibbon[Tiab] OR gibbons[Tiab] OR siamang[Tiab] OR siamangs[Tiab] OR nomascus[Tiab] OR symphalangus[Tiab] OR chimpanzee[Tiab] OR chimpanzees[Tiab] OR prosimians[Tiab] OR "bush baby"[Tiab] OR prosimian[Tiab] OR bush babies[Tiab] OR galagos[Tiab] OR galago[Tiab] OR pongidae[Tiab] OR gorilla[Tiab] OR gorillas[Tiab] OR pongo[Tiab] OR pygmaeus[Tiab] OR "pongo pygmaeus"[Tiab] OR orangutans[Tiab] OR pygmaeus[Tiab] OR lemur[Tiab] OR lemurs[Tiab] OR lemuridae[Tiab] OR horse[Tiab] OR horses[Tiab] OR pongo[Tiab] OR equus[Tiab] OR cow[Tiab] OR calf[Tiab] OR bull[Tiab] OR chicken[Tiab] OR chickens[Tiab] OR gallus[Tiab] OR quail[Tiab] OR bird[Tiab] OR birds[Tiab] OR quails[Tiab] OR poultry[Tiab] OR poultries[Tiab] OR fowl[Tiab] OR fowls[Tiab] OR reptile[Tiab] OR reptilia[Tiab] OR reptiles[Tiab] OR snakes[Tiab] OR snake[Tiab] OR lizard[Tiab] OR lizards[Tiab] OR alligator[Tiab] OR alligators[Tiab] OR crocodile[Tiab] OR crocodiles[Tiab] OR turtle[Tiab] OR turtles[Tiab] OR amphibian[Tiab] OR amphibians[Tiab] OR amphibia[Tiab] OR frog[Tiab] OR frogs[Tiab] OR bombina[Tiab] OR salientia[Tiab] OR toad[Tiab] OR toads[Tiab] OR "epidalea calamita"[Tiab] OR salamander[Tiab] OR salamanders[Tiab] OR eel[Tiab] OR eels[Tiab] OR fish[Tiab] OR fishes[Tiab] OR pisces[Tiab] OR catfish[Tiab] OR catfishes[Tiab] OR siluriformes[Tiab] OR arius[Tiab] OR heteropneustes[Tiab] OR sheatfish[Tiab] OR perch[Tiab] OR perches[Tiab] OR percidae[Tiab] OR perca[Tiab] OR trout[Tiab] OR trouts[Tiab] OR char[Tiab] OR chars[Tiab] OR salvelinus[Tiab] OR "fathead minnow"[Tiab] OR minnow[Tiab] OR cyprinidae[Tiab] OR carps[Tiab] OR carp[Tiab] OR zebrafish[Tiab] OR zebrafishes[Tiab] OR goldfish[Tiab] OR goldfishes[Tiab] OR guppy[Tiab] OR guppies[Tiab] OR chub[Tiab] OR chubs[Tiab] OR tinca[Tiab] OR barbels[Tiab] OR barbus[Tiab] OR pimephales[Tiab] OR promelas[Tiab] OR "poecilia reticulata"[Tiab] OR mullet[Tiab] OR mullets[Tiab] OR seahorse[Tiab] OR seahorses[Tiab] OR mugil curema[Tiab] OR atlantic cod[Tiab] OR shark[Tiab] OR sharks[Tiab] OR catshark[Tiab] OR anguilla[Tiab] OR salmonid[Tiab] OR salmonids[Tiab] OR whitefish[Tiab] OR whitefishes[Tiab] OR salmon[Tiab] OR salmons[Tiab] OR sole[Tiab] OR solea[Tiab] OR "sea lamprey"[Tiab] OR lamprey[Tiab] OR lampreys[Tiab] OR pumpkinseed[Tiab] OR sunfish[Tiab] OR sunfishes[Tiab] OR tilapia[Tiab] OR tilapias[Tiab] OR turbot[Tiab] OR turbots[Tiab] OR flatfish[Tiab] OR flatfishes[Tiab] OR sciuridae[Tiab] OR squirrel[Tiab] OR squirrels[Tiab] OR chipmunk[Tiab] OR chipmunks[Tiab] OR suslik[Tiab] OR susliks[Tiab] OR vole[Tiab] OR voles[Tiab] OR lemming[Tiab] OR lemmings[Tiab] OR muskrat[Tiab] OR muskrats[Tiab] OR lemmus[Tiab] OR otter[Tiab] OR otters[Tiab] OR marten[Tiab] OR martens[Tiab] OR martes[Tiab] OR weasel[Tiab] OR badger[Tiab] OR badgers[Tiab] OR ermine[Tiab] OR mink[Tiab] OR minks[Tiab] OR sable[Tiab] OR sables[Tiab] OR gulo[Tiab] OR gulos[Tiab] OR wolverine[Tiab] OR wolverines[Tiab] OR minks[Tiab] OR mustela[Tiab] OR llama[Tiab] OR llamas[Tiab] OR alpaca[Tiab] OR alpacas[Tiab] OR camelid[Tiab] OR camelids[Tiab] OR guanaco[Tiab] OR guanacos[Tiab] OR chiroptera[Tiab] OR chiropteras[Tiab] OR bat[Tiab] OR bats[Tiab] OR fox[Tiab] OR foxes[Tiab] OR iguana[Tiab] OR iguanas[Tiab] OR xenopus laevis[Tiab] OR parakeet[Tiab] OR parakeets[Tiab] OR parrot[Tiab] OR parrots[Tiab] OR donkey[Tiab] OR donkeys[Tiab] OR mule[Tiab] OR mules[Tiab] OR zebra[Tiab] OR zebras[Tiab] OR shrew[Tiab] OR shrews[Tiab] OR bison[Tiab] OR bisons[Tiab] OR buffalo[Tiab] OR buffaloes[Tiab] OR deer[Tiab] OR deers[Tiab] OR bear[Tiab] OR bears[Tiab] OR panda[Tiab] OR pandas[Tiab] OR "wild hog"[Tiab] OR "wild boar"[Tiab] OR fitchew[Tiab] OR fitch[Tiab] OR beaver[Tiab] OR beavers[Tiab] OR jerboa[Tiab] OR jerboas[Tiab] OR capybara[Tiab] OR capybaras[Tiab]) NOT medline[subset])

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY ("Physical program" OR (resistance AND (training OR exercise))
OR (strength AND (training OR exercise))) AND TITLE-ABS-KEY (cogniti* OR
memory OR memories) AND TITLE-ABS-KEY (animal OR animals OR rat OR rats
OR rodents OR mice OR mouse OR murine)

Web of Science

((TS Physical program" OR (resistance AND (training OR exercise)) OR (strenght AND
(training OR exercise)))) AND TS=(cogniti* OR memory OR memories)) AND TS=(animal
OR animals OR rat OR rats OR rodents OR mice OR mouse OR murine)

Google scholar

“progressive resistance exercise” AND “animal model” ANd “cognitive function”

ANEXO

CHECKLIST PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	11-12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	12-13
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	30
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	30
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	30
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	31
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	31
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	31
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	31
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	31
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	32
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	32
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	32
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	32
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity,	32

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	32
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	32
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	32
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	33
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	34
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	42-44
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	44
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	47
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	47
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	47
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	44-53
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	53
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	57
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	57
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	53-57
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	53
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	53
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	53
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

ANEXO

Anexo A: referente ao artigo dessa dissertação

J Prev Alz Dis 2024;
Published online April 10, 2024, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2024.75>

Review

Effectiveness of Resistance Exercise on Cognitive Function in Animal Models of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

F.O. de Andrade Santos¹, A.A. Passos², R.M. Arida³, L. Teixeira-Machado^{1,2,4}

1. Graduate Program in Applied Health Sciences, Federal University of Sergipe, Lagarto, Brazil; 2. Graduate Program in Psychology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil; 3. Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 4. Department of Education in Health, Federal University of Sergipe, Lagarto, Brazil.

Corresponding Author: Ricardo Mario Arida, Physiology Department, Federal University of São Paulo, SP, Brazil, arida@unifesp.br

Anexo B

Journal Pre-proofs

Equine-assisted therapy in quality of life and functioning of people with active epilepsy: A feasibility study

Franciely Oliveira de Andrade Santos, Caroline Souza-Santos, Adrielle Andrade Passos, Roseane Nunes de Santana Campos, Paulo Ricardo Martins-Filho, Ricardo Mario Arida, Lavinia Teixeira-Machado

PII: S2589-9864(24)00064-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2024.100707>

Reference: EBR 100707

To appear in: *Epilepsy & Behavior Reports*

Received Date: 18 April 2024

Revised Date: 25 July 2024

Accepted Date: 21 August 2024

Please cite this article as: F. Oliveira de Andrade Santos, C. Souza-Santos, A. Andrade Passos, R. Nunes de Santana Campos, P. Ricardo Martins-Filho, R. Mario Arida, L. Teixeira-Machado, Equine-assisted therapy in quality of life and functioning of people with active epilepsy: A feasibility study, *Epilepsy & Behavior Reports* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2024.100707>

