

Correlação entre exercício físico e qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer

Correlation of physical exercise and quality of life in patients with Alzheimer's disease

Márcio Kamada¹, Jaqueline Suzuki Clemente¹, Amanda de Freitas Ferraz Monteiro¹, Lucas Vidal Gonçalves de Barros¹, Afonso Henrique Eckmann Helene¹, Diego Miguel Morato¹

Recebido da Faculdade de Medicina de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O aumento da expectativa de vida é crescente e, concomitante a isto, há a valorização de algumas patologias, que acompanham a senescência – dentre elas as demências. No Brasil, 54,15% dos pacientes com demência foram diagnosticados com doença de Alzheimer, que é um distúrbio neurodegenerativo. A terapia medicamentosa apresenta benefícios limitados, sendo importante uma busca de terapias adjuvantes, para melhorar a qualidade de vida e retardar a institucionalização. O objetivo deste estudo foi correlacionar os benefícios do exercício físico para o paciente com doença de Alzheimer, e a melhora na qualidade de vida e na evolução do doente. Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos indexados nas bases SciELO, LILACS e PubMed, publicados entre os anos de 2010 e 2016, utilizando os descritores “doença de Alzheimer” e “exercício físico”, pesquisados em português e inglês. Foram considerados para análise artigos redigidos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram encontrados 38 artigos no PubMed, 5 no LILACS e 4 na SciELO, sendo 28 selecionados, por sua maior relevância ao tema. O exercício físico possui efeito neuroprotetor na função cognitiva, por provocar redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral, ação antioxidante de enzimas de reparação e citocinas pró-inflamatórias, degradação de placas amiloides, aumento do metabolismo e da síntese de neurotransmissores, resultando em mudanças cerebrais benéficas – estrutural e funcionalmente. Exercícios físicos demonstraram bons resultados na preservação da função cognitiva e funcional desses pacientes. Porém, ainda são necessários mais estudos acerca do tema, pelo fato de as

pesquisas existentes apresentarem algumas limitações, principalmente quanto à amostragem. Este tema apresenta alta relevância e impacto da doença de Alzheimer nos pacientes.

Descritores: Doença de Alzheimer; Exercício; Fisioterapeutas; Disfunção cognitiva; Qualidade de vida

ABSTRACT

Increased life expectancy is growing and, with it, some pathologies accompanying senescence, such as dementia, are more valued. In Brazil, 54.15% of patients with dementia were diagnosed with Alzheimer's Disease (AD), which is a neurodegenerative disorder. Drug therapy has limited benefits, and a search of adjuvant therapies to improve the quality of life and delay institutionalization is important. The objective of this study was to correlate the benefits of physical exercise in patients with Alzheimer's Disease, and to improve the quality of life and evolution of these patients. Literature review of articles indexed in SciELO, Lilacs and PubMed databases, published between 2010-2016, using the key words “Alzheimer's disease” and “physical exercise” was performed. The articles written in Portuguese, English or Spanish were considered. Five articles were found in Lilacs, 38 in PubMed and 4 in Scielo, with 28 being selected due to their relation with the theme. Physical exercise has a neuroprotective effect on cognitive function by causing redistribution of cerebral blood flow, antioxidant action of repair enzymes, and pro-inflammatory cytokines, degradation of amyloid plaques, increased metabolism and synthesis of neurotransmitters, resulting in beneficial structural and functional brain changes. Physical exercises have shown good results in these patients' cognitive and functional preservation and/or improvement. However further studies about the subject are necessary because the existing studies have some limitations, mainly regarding sampling. This topic will have high relevance and impact of Alzheimer's Disease on patients.

Keywords: Alzheimer's disease; Exercise; Physical therapists; Cognitive dysfunction; Quality of life

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida é um fenômeno que tem sido observado nos últimos anos e, com isto, temos a valorização

1. Faculdade de Medicina de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 25/09/2017 – Data de aceite: 29/09/2017

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Márcio Kamada

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Imbuías

CEP 04829-240 – São Paulo, SP, Brasil

Tel.: (11) 98518-1000 – E-mail: mkamada@mkamada.med.br

de algumas patologias que acompanham o processo natural do envelhecer, como as demências e os distúrbios neuropsiquiátricos. Por isto, carecem de uma maior atenção dos serviços de saúde pública.

O próprio envelhecimento declina o sistema somatossensorial, visual e vestibular (controle do equilíbrio), o que aumenta os riscos de quedas nessa população, sendo que 65% destes episódios acometem idosos com algum nível de déficit cognitivo.⁽¹⁾ No Brasil, a prevalência das demências é de 7,1% em pessoas com mais de 65 anos de idade e, destes, 54,15% foram diagnosticados com doença de Alzheimer (DA) e 14,4% com demência mista (DA e demência vascular).⁽²⁾

A DA é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por acúmulo de placas amiloides extraneuronais e emaranhados neurofibrilares intraneuronais. Além disto, ocorrem perda de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert e da superfície ventral do prosencéfalo basal, diminuição da concentração de substância cinzenta no córtex pré-frontal (região cerebral que desempenha papel nas funções executivas),⁽³⁾ giro do cíngulo e do lóbulo parietal inferior.^(1,4,5)

Esta doença cursa com diminuição insidiosa do domínio cognitivo; transtornos de humor, comportamentais e psiquiátricos; um prejuízo progressivo por comprometimento da memória recente e semântica; déficit de atenção; e prejuízo nas habilidades visuoespaciais e da funções executivas,⁽¹⁾ o que leva à perda de autonomia pelo paciente e prejudica suas Atividades de Vida Diárias (AVDs). Destacam-se a amnésia, a agnosia e a afasia.⁽⁶⁾ Há ainda os sintomas neuropsiquiátricos: irritabilidade, alterações do sono e do apetite, delírios, alucinações, indiferença, ansiedade, agitação, euforia, labilidade, agressão e depressão.⁽⁵⁾ Estas desordens neuropsiquiátricas apresentam prevalência de 60% em pacientes com DA e 80% nos institucionalizados.⁽⁴⁾ Na DA, existe sinais de manifestações neurológicas, incluindo os extrapiramidais, presença de marcha frontal e mioclonias, representando aumento no risco de quedas dos pacientes e ônus emocional para sua família.⁽⁷⁾

O diagnóstico da DA é obtido pela clínica e por achados patológicos, sendo definitivo quando o paciente apresenta ambos. O critério clínico é caracterizado pela presença de comprometimento de dois domínios dentre linguagem, memória, função executiva, alteração de personalidade e habilidade visuoespacial. Não se utilizam, rotineiramente, os biomarcadores para a DA, porém há exames complementares, como a tomografia computadorizada de crânio, a ressonância magnética de crânio, o exame do líquido cefalorraquidiano e o eletroencefalograma, que auxiliam na exclusão de outras comorbidades.⁽⁸⁾ Como terapia farmacológica, temos as drogas anticolinesterásicas (rivastigmina, donepezil e galantamina) e antiglutamatérgica (memantina). Tal abordagem pode melhorar a resposta cognitiva e executar as AVDs nos meses iniciais de tratamento, porém ocorre estabilização após este período, ocorrendo, então, pequenos declínios cognitivos.⁽⁴⁾ A terapia medicamentosa apresenta benefícios limitados, sendo importante uma busca de alternativas não farmacológicas, como a prática de exercícios físicos, para melhorar a qualidade de vida e evitar a precoce institucionalização destes pacientes.^(6,9,10)

O objetivo desta revisão foi correlacionar os benefícios do exercício físico no paciente com doença de Alzheimer, e a melhora na qualidade de vida e na evolução deste indivíduo.

MÉTODOS

Este tema tem grande relevância na prática médica, por se tratar de enfermidade neurológica que cursa com déficit cognitivo e distúrbios neuropsiquiátricos, os quais demandam abordagens terapêuticas que visam à reabilitação do paciente, motivo pelo qual o exercício físico adquire importância como opção não farmacológica.

A revisão bibliográfica concentrou-se em periódicos indexados nas bases SciELO, LILACS e PubMed, abrangendo estudos internacionais e nacionais publicados entre 2010 e 2016, com o descritor “doença de Alzheimer” e o refinamento “exercício físico”, sendo considerados para análise os artigos redigidos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram encontrados 38 artigos no PubMed, 5 na LILACS e 4 na SciELO, tendo sido selecionados 28 por sua maior relevância ao tema do presente trabalho.

DISCUSSÃO

A prática diária de exercício físico beneficia a saúde dos pacientes com DA, incluindo sua forma de acometimento precoce,⁽³⁾ sendo usada como terapia complementar, o que aumenta a autonomia do paciente e reduz a sobrecarga dos cuidadores e o risco de institucionalização precoce. Ainda, o exercício possui um efeito neuroprotetor sobre a função cognitiva, por provocar uma redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral; uma ação antioxidante de enzimas de reparação e citocinas pró-inflamatórias; uma degradação de placas amiloides, que promovem a neurogênese e angiogênese; e um aumento do metabolismo e da síntese de neurotransmissores.^(2,6,10-15) Pesquisa com animais comprovou tais efeitos em resposta ao exercício físico.⁽¹²⁾

Para demonstrar a relação entre a deposição de placas amiloides e a prática de atividade física, foi feito um estudo envolvendo ratos transgênicos que sobre-expressam o gene APP (aumenta o depósito de placas amiloides no tecido cerebral). Os animais foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro com uma roda de corrida por 1 mês e o segundo, por 5 meses. Ao final, ambos os grupos apresentaram diminuição do depósito de placa amiloide no córtex frontal e no hipocampo, o que demonstra que poucos meses já são suficientes para reduzir a deposição de placas amiloides no cérebro.^(16,17)

A proteína tau estabiliza microtúbulos, a fim de facilitar o transporte de moléculas, como nutrientes e fatores de crescimento, entre os terminais do corpo axonal e neurônios, de modo bidirecional. Na DA, ocorrem alterações bioquímicas desta proteína por ação de quinases e fosfatases, que resultam em uma função biológica alterada.⁽¹⁸⁾ Um et al. demonstraram que camundongos que sobre-expressam o gene para proteína tau anormal provocaram aumento significativo nos níveis de enzimas glicogênio sintase quinase β , que fosforila a proteína tau e a acumula. Nos modelos animais, após o uso de esteira por 12 semanas, ocorreu redução significativa nos níveis da enzima glicogênio sintase

quinase β , indicando que o exercício pode reduzir a fosforilação desta proteína.⁽¹⁶⁾

Já a inflamação é um processo complexo, que envolve mecanismos celulares e moleculares de proteção quanto ao estresse em lesões e infecções. Este processo atua na DA, principalmente por moléculas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alta (TNF- α), e as interleucinas (IL) 1 beta e 6, adjacentes às placas amiloides, e também por células de resposta inflamatória, como linfócitos e macrófagos, além de aumentar e ativar astrócitos e micróglia no tecido cerebral. Tanto estudos em animais como em humanos mostraram que a atividade física reduz marcadores da neuroinflamação na DA. Estudo com ratos transgênicos com sobre-expressão do gene APP, que também provoca aumento dos níveis de marcadores de inflamação no cérebro, como a IL-1 beta e o TNF- α , foram sujeitos a exercícios de roda de corrida livre por 3 semanas, que, em relação ao grupo controle, reduziu os níveis dos marcadores inflamatórios, indicando menor resposta imunológica destes ratos no tecido cerebral.⁽¹⁹⁾

As alterações de sinapses estão presentes na DA, havendo relação entre o grau de perda sináptica e a gravidade do declínio cognitivo, pela redução do número de sinapses, principalmente nos córtices de associação e no hipocampo.⁽²⁰⁾ Na atividade física contínua em modelos animais em uma roda de corrida para 4 e outra para 24 semanas, ficou demonstrada a melhora nas propriedades sinápticas do hipocampo, sendo plausível a indicação de exercícios físicos regulares para otimização da cognição em pacientes com DA.⁽²¹⁾

As neurotrofinas são proteínas presentes no tecido cerebral, estimulando tanto o crescimento quanto a manutenção dos neurônios, e promovendo a participação destas células em uma variedade de funções específicas, como cognição e memória. Alterações da liberação de neurotrofinas, especialmente relacionados ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, sigla do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), que desencadeia distúrbios neurodegenerativos como a DA, sugerem uma relação inversa entre os níveis de neurotrofina e a presença de emaranhados neurofibrilares. Na utilização de um modelo de ratos transgênicos de DA, Belarbi et al. demonstraram que 9 meses de exercício em roda livre voluntária foram suficientes para aumentar os níveis de BDNF no cérebro de modo significativo, indicando a diminuição da progressão destes emaranhados e, consequentemente, da DA.⁽²¹⁾

Etnier et al. demonstraram que, apesar da atividade física promover alterações nos níveis de receptores para o BDNF, isto só ocorreu naqueles indivíduos portadores do gene para a Apolipoproteína E, que se relaciona a maior probabilidade de desenvolvimento da DA e a uma melhor eficácia das atividades físicas ou exercícios aeróbicos nesses pacientes.⁽²²⁾

A atividade física regular e supervisionada por 6 meses foi responsável por diminuir a frequência de distúrbios do sono nos casos de DA leve e moderada, visto que a alteração do ritmo circadiano e a fragmentação do sono são duas das mais frequentes causas de institucionalização, podendo o exercício físico atuar na abordagem de alterações do sono e atenuar esta sintomatologia.⁽²³⁾

Em estudo realizado na Califórnia, avaliou-se o efeito da caminhada, analisando variáveis como tempo e intensidade, na melhora de distúrbios neuropsiquiátricos, função cognitiva e

estado de humor, acompanhando os pacientes por 1 ano. Os efeitos das caminhadas foram dose-dependentes, mostrando que o exercício aeróbico aumenta a demanda de oxigênio e trabalha grandes grupos musculares por um período estendido, o que resulta em mudanças cerebrais benéficas, tanto estruturalmente como funcionalmente. Já o sedentarismo associa-se aos declínios funcional e cognitivo e à perda de vigor, assim como aumento das alterações de humor (raiva, confusão, depressão e fadiga).⁽¹²⁾ Os participantes foram divididos em dois grupos: ativos (n=84) e sedentários (n=20); o grupo dos ativos foi dividido em quem caminhou, em média, 1 hora por semana e aqueles que caminharam 2 horas ou mais por semana, chegando à conclusão de que os sedentários tiveram redução significativa de seu escore do Miniexame do Estado Mental (MMSE), que constitui fator preditivo na função cognitiva em pacientes com DA. Nos pacientes que caminharam 1 hora por semana, houve atenuação do escore do MMSE e, nos que caminharam por 2 horas ou mais por semana, houve aumento significativo do MMSE.⁽¹¹⁾

Hernandez et al. realizaram testes envolvendo pacientes com DA sedentários e outros que participavam de um programa de atividade física sistematizado, e observaram a manutenção das funções cognitivas e a melhora do equilíbrio. Houve, consequentemente, a redução da prevalência de quedas nos pacientes que realizavam exercício físico.⁽²⁴⁾

O exercício físico aeróbico promove a melhora da aptidão cardiorrespiratória, que, em idosos, tende a diminuir conforme a idade, o que afeta as AVDs e justifica a intervenção com exercícios aeróbicos.⁽²⁵⁾ Yu et al. mostraram que exames de ressonância magnética de crânio detectaram relativo aumento do hipocampo em pacientes submetidos a atividades de ciclismo, 20 a 50 minutos por sessão, três vezes por semana, durante 6 meses.⁽²⁶⁾

A rivastigmina é um inibidor colinérgico utilizado em estágios leves a moderados da DA. Estudo que dividiu os pacientes em dois grupos, sendo um que utilizava apenas o adesivo de rivastigmina, e o outro que associava estes adesivos às práticas de exercícios físicos para observar os efeitos dos exercícios físicos, mostrou melhora significativa tanto na qualidade de vida como no desempenho nas AVD nos pacientes com terapia combinada.⁽²⁷⁾

O trabalho de Pitkälä et al. envolveu 120 pacientes com diagnóstico de DA, que possuíam como cuidadores seus cônjuges e que foram divididos em três grupos: GE, que era um grupo baseado em exercícios em centros *daycare* com DA, supervisionado por dois terapeutas, e que realizava 1 hora de treino, duas vezes por semana; HE, que correspondia a um grupo que realizou exercícios administrados por fisioterapeutas nas casas dos pacientes, com treinos de 1 hora, duas vezes por semana; e CG, que era o controle. Os efeitos deletérios foram mais lentos nos grupos com intervenções do que no controle, com diferença significativa entre o HE e o CG, tanto aos 6 meses como aos 12 meses. Porém as diferenças entre o GE e o CG não foram aparentes. O principal objetivo deste estudo foi relacionar o ônus financeiro decorrente das incapacitações da DA. No GE, foram gastos \$19.274 por pessoa ao ano; no HE, \$22.646; e, no CG, \$29.745. Assim, os gastos foram menores nos pacientes que realizavam exercício físico supervisionado.⁽²⁸⁾ Com base nos bons resultados que os exercícios físicos têm sobre a DA, evidencia-se a importância desta abordagem nos protocolos de conduta.

O envelhecimento populacional correlaciona-se a um aumento da prevalência das doenças neurodegenerativas, como a DA, que apresenta abordagem terapêutica farmacológica pouco eficaz em sua evolução clínica, cursando com perda cognitiva e distúrbios neuropsiquiátricos, o que aumenta a busca por terapias não farmacológicas com a finalidade de atenuar os sintomas deletérios da DA.

Dentre as opções terapêuticas não farmacológicas, o exercício físico constitui modalidade que tem demonstrado bons resultados na preservação e/ou melhora cognitiva, funcional e física destes pacientes. Destacam-se as atividades aeróbicas sistematizadas, que aumentam o fluxo sanguíneo e a neurogênese, diminuem o estresse oxidativo e, possivelmente, reduzem as placas amiloides. Desta forma, são necessários mais estudos acerca do tema, devido a sua relevância e ao impacto benéfico na qualidade de vida dos pacientes com DA e seus familiares e cuidadores, assim como para uma possível redução dos gastos públicos com estes pacientes no futuro.

REFERÊNCIAS

- Yaari R, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease. *Semin Neurol*. 2007; 27(1):32-41.
- Christofolletti G, Oliani MM, Bucken-Gobbi LT, Gobbi S, Beinotti F, Stella F. Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):613-8.
- Hooghiemstra AM, Eggermont LH, Scheltens P, van der Flier WM, Bakker J, de Greef MH, et al. Study protocol: EXERCISE and cognition in sedentary adults with early-ONset dementia (EXERCISE-ON). *BMC Neurol*. 2012;12:75.
- Teixeira CV, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S, Nascimento C. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Rev Bras Fisiot*. 2012;26(4):543-51.
- Hernandez S, Stephany S, Vital TM, Gobbi S, Riani Costa JL, Stella F. Atividade física e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência de Alzheimer. *Motriz Rev Educ Fís*. 2011; 17(3):533-43.
- Ferrer SI, Ortiz CA, Àvila-Castells P. Reeducação psicomotriz en personas con enfermedad de Alzheimer. *Rev Méd Chile*. 2013; 141(6):735-42.
- Santos ML, Andrade MC. Incidência de quedas relacionada aos fatores de riscos em idosos institucionalizados. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2005;29(1):57-68.
- Gonçalves EG, Carmo JS. Diagnóstico da Doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. *Rev Psicol Saúde*. 2012;4(2):170-6.
- Viola LF, Nunes PV, Yassuda MS, Aprahamian I, Santos FS, Santos GD, et al. Effects of a multidisciplinary cognitive rehabilitation program for patients with mild Alzheimer's disease. *Clinics*. 2011; 66(8):1395-400.
- Vital TM, Hernandez SS, Gobbi S, Costa JL, Stella F. Systematized physical activity and depressive symptoms in Alzheimer's dementia: a systematic review. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):58-64.
- Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(3):190-6.
- Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(1):96-103.
- Gómez-Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*. 1998;85(1):53-61.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2): 125-30.
- Cunha FC, Cunha LC, Silva HM, Couto EA. Abordagem funcional e centrada no cliente na reabilitação de idoso com demência de Alzheimer avançada: relato de caso. *Rev Ter Ocup Univ São Paulo*. 2011;22(2):145-52.
- Um HS, Kang EB, Koo JH, Kim HT, Jin-Lee, Kim EJ, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*. 2011;69(2):161-73.
- Ke HC, Huang HJ, Liang KC, Hsieh-Li HN. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise. *Brain Res*. 2011;1403:1-11.
- Mondragón-Rodríguez S, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Acevedo-Aquino MC, Williams S. Phosphorylation of tau protein as the link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and connectivity failure: implications for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:940603.
- Johnston H, Boutin H, Allan SM. Assessing the contribution of inflammation in models of Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39:886-890.
- Ahskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):876-84.
- Belarbi K, Burnouf S, Fernandez-Gomez FJ, Laurent C, Lestavel S, Figeac M, et al. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiol Dis*. 2011;43(2):486-94.
- Etnier JL, Labban JD, Karper WB, Wideman L, Piepmeyer AT, Shih CH, et al. Innovative Research Design Exploring the Effects of Physical Activity and Genetics on Cognitive Performance in Community-Based Older Adults. *J Aging Phys Act*. 2015; 23(4):559-68.
- Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, Gobbi LT, Gobbi S, Stella F. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(2):259-66.
- Hernandez SS, Coelho FG, Gobbi S, Florindo S. Efeitos de um programa de atividade física nas funções cognitivas, equilíbrio e risco de quedas em idosos com demência de Alzheimer. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(1):68-74.
- Yu F, Savik K, Wyman JF, Bronas UG. Maintaining physical fitness and function in Alzheimer's disease: a pilot study. *Am J Alzheimer Dis Other Dement*. 2011;26(5):406-12.
- Yu F, Bronas UG, Konety S, Nelson NW, Dysken M, Jack C Jr, et al. Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial). *Trials*. 2014;15:394.
- Aguair P, Monteiro L, Feres A, Gomes I, Melo A. Rivastigmine transdermal patch and physical exercises for Alzheimer's disease: a randomized clinical trial. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(6):532-7.
- Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):894-901.