

**Escola Superior de Desporto de Rio Maior**

**Impacto da Atividade Física na qualidade de vida em sujeitos com  
Alzheimer: Revisão Sistemática com Meta-análise**

**Dissertação**

**Mestrado em Atividade Física e Saúde**

**Mariana Isabel Valentim Mendes**

**Orientação:**

**Professor Doutor Diogo Manuel Teixeira Monteiro**

**Professor Doutor Luís Filipe Cid Serra**

Março, 2023

Dedicatória

À minha mãe, por me ensinar sempre a lutar.

## Agradecimentos

O terminar desta fase representa o empenho e trabalho que desempenhei ao longo de todos estes anos que frequentei a Escola Superior de Desporto de Rio Maior. Nem sempre foi fácil, mas com a ajuda de professores, amigos, colegas e principalmente a minha família consegui ultrapassar este percurso com sucesso, aprendendo tudo aquilo que preciso para entrar no mundo profissional.

Ao Professor Doutor Diogo Monteiro, por todo o apoio que me deu não só nesta fase do mestrado, mas também a nível da licenciatura. Sempre acreditou que seríamos capazes de alcançar tudo aquilo que conseguíssemos se fôssemos dedicados e empenhados em tudo o que fazemos.

Ao Professor Doutor Nuno Couto, que desde o primeiro dia esteve sempre disponível para me ajudar em tudo aquilo que eu precisasse seja em que circunstância fosse.

À Melissa, que foi casa e suporte para aguentar todos os momentos menos fáceis que fui passando ao longo dos anos que frequentei a ESDRM. Agradeço pela amizade, pelas ajudas constantes e principalmente pela motivação e empenho que colocava em tudo o que fazia. Será para sempre uma grande inspiração para mim, por tudo aquilo que conseguiu alcançar pela sua força de vontade. Desejo o melhor que a vida lhe possa trazer.

Aos meus pais, sem eles nada disto seria possível. Por todo o apoio dado nesta fase, que não foi fácil para nenhum dos dois, mas que sempre tentaram e quiseram que eu estudasse e que tivesse um futuro que me pudesse orgulhar. Obrigada por tudo o que fizeram e fazem por mim.

Por último, agradecer a todas as pessoas que se cruzaram comigo ao longo destes anos em que frequentei a ESDRM e que de alguma maneira ou de outra me ensinaram alguma coisa.

Estes são sem dúvida os melhores anos da nossa vida!

## **Impacto da Atividade Física na qualidade de vida em sujeitos com Alzheimer: Revisão Sistemática com Meta-análise**

### **Resumo**

Esta revisão sistemática e meta-análise visava analisar o efeito da atividade física sobre a qualidade de vida de sujeitos com a doença de Alzheimer. A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados electrónicas PubMed e Web of Science. Foram realizados ensaios controlados aleatórios com intervenções baseadas no exercício. Foram identificados quatro estudos. Os efeitos foram resumidos utilizando diferenças médias padronizadas (intervalos de confiança de 95%), utilizando modelos de efeito aleatório. Os resultados mostraram que o exercício não teve efeito significativo na qualidade de vida de sujeitos com Alzheimer. Assim, o efeito das intervenções de exercício sobre a qualidade de vida dos doentes com Alzheimer não é conclusivo.

Palavras-chave: “Adultos”, “Alzheimer”, “Exercício Físico”, “Idosos” e “Qualidade de Vida”.

## **Impact of Physical Activity on quality of life in Alzheimer's patients: Systemtic review with Meta-analyss**

### ***Abstract***

*This systematic review and meta-analysis aimed to analyse the effect of physical activity on the quality of life of subjects with Alzheimer's disease. Search was performed using electronics databases PubMed and Web of Science. Randomized controlled trials with exercise-based interventions were performed. Four studies were identified. The effects were summarized using standardized mean differences (95% confidence intervals) using random-effect models. The results showed that exercise had no significant effect on the quality of life of people with Alzheimer. Thus, the effect of exercise interventions on the quality of life of patients with Alzheimer's disease is not conclusive.*

*Keywords: "Adults", "Alzheimer's", "Elderly", "Physical Exercise" and "Quality of Life."*

## Índice

Dedicatória .....	i
Agradecimentos.....	ii
<b>Impacto da Atividade Física na qualidade de vida em sujeitos com Alzheimer: Revisão Sistemática com Meta-análise.....</b>	<b>iii</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>iii</b>
<b>Impact of Physical Activity on quality of life in Alzheimer's patients: Systemtic review with Meta-analyss .....</b>	<b>iv</b>
<b><i>Abstract</i>.....</b>	<b>iv</b>
Lista de abreviaturas .....	vi
Lista de figuras .....	vii
Lista de tabelas.....	viii
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
1.1. Enquadramento .....	9
1.2. Objetivos.....	12
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
Estratégia de Pesquisa .....	<b>Erro! Marcador não definido.</b>
Critérios de Elegibilidade .....	13
Seleção de Estudo.....	13
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
Resultado da pesquisa .....	14
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>5. LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS.....</b>	<b>22</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>23</b>

## Lista de abreviaturas

DA - Doença de Alzheimer

LDC – Ligeira Deficiência Cognitiva

OCDE - Organização para Cooperação e Desenvolvimento Económico

CAT – Treino aeróbio contínuo

IAT – Treino aeróbio intervalado

QoL-AD – Questionário de qualidade de vida na doença de Alzheimer

EF – Exercício Físico

QV – Qualidade de vida

EuroQoL – Questionário que avalia a qualidade de vida na saúde

ADAS-Cog – Escala cognitiva de avaliação da doença de Alzheimer

MoCA - Questionário que avalia a saúde cognitiva

MMSE – Exame mínimo do estado mental

## Lista de figuras

**Figura 1: Fluxograma de artigos incluídos e excluídos de acordo com PRISMA...**

**Figura 2: Resumo do risco de enviesamento para casa artigo incluído - Bias .....**

**Figura 3: Meta análise dos estudos incluídos .....**

## Lista de tabelas

**Tabela 1: PICO - Categorias e palavras chave utilizadas para a identificação do estudo.....**

**Tabela 2: Características dos estudos incluídos.....**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Enquadramento

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais prevalente de demência nos idosos, não havendo ainda cura (Alzheimer's Association, 2018). Caracteriza-se por ser uma doença degenerativa primária do cérebro, por conter um declínio progressivo das funções cognitivas, tais como memória, pensamento, compreensão, cálculo, linguagem, capacidade de aprendizagem e julgamento e, pode apresentar-se perante três categorias ou tipos diferentes: Alzheimer de Início Precoce, Alzheimer de Início Tardio ou Alzheimer Esporádico e Alzheimer Familiar (Alzheimer's Disease).

Os fatores de risco envolvidos na patogénese da DA são múltiplos, entre os quais: a idade média de início aos 65 anos (Alzheimer's Association, 2018); o sexo, uma vez que é mais comum nas mulheres (Garre-Olmo, 2018); a presença do gene apolipoproteína E4, relacionado com a produção de  $\beta$ amyloid (Raber et al., 2004); história familiar (Chourak & Seshadri, 2014; Loy et al., 2014); a presença de deficiência cognitiva (Jack et al., 2011); fatores de risco para a doença cardiovascular (Alzheimer's Association, 2018); o nível de educação social (Di Marco et al., 2014); história de lesões cerebrais traumáticas e níveis elevados de homocisteína associados ao desenvolvimento de doenças cardíacas e neuropatias (Sánchez-Cuevas et al., 2009).

A DA, leva muitas vezes a alterações no comportamento, na personalidade e na capacidade funcional da pessoa. Estes indivíduos, à medida que a doença avança, tornam-se cada vez mais dependentes de terceiros, acabando por necessitar de cuidados ao nível das atividades elementares do dia-a-dia, como a higiene pessoal, a alimentação, o vestuário (Correia et al., 2015).

Segundo Qiong-Bin et al. (2019), referem que estudos epidemiológicos recentes evidenciaram que fatores como bilinguismo/multilinguismo, educação, ocupação, experiência musical, exercício físico e atividades de lazer, correlacionam-se com uma taxa mais lenta de declínio da memória durante o envelhecimento, um início retardado de uma ligeira deficiência cognitiva (LDC), e/ou uma menor incidência de demência. A estimulação da função cerebral pode afetar favoravelmente a interação entre genes e ambiente, aumentar a reparação e a reserva cognitiva, e assim retardar o envelhecimento cerebral e adiar a DA (Qiong-Bin et al., 2019).

A demência, incluindo a DA, e outras doenças cerebrais são, de longe, os principais contribuintes para a dependência. A nível mundial, 50 milhões de pessoas vivem com demência, um número que se pensa aumentar para 132 milhões até 2050 (Prince et al., 2015). Uma meta-análise realizada por Fiest et al. (2016), mostrou que a prevalência da DA era de aproximadamente 4% a nível mundial. Em algumas áreas como a Europa, a prevalência é de 5,05%, sendo mais elevada nas mulheres do que nos homens (7,13% vs. 3,31%) (Niu et al., 2017).

Segundo o relatório de 2015 da Alzheimer's Disease International estima-se que a prevalência da demência em pessoas com 60 e mais anos varia de 4,6% na Europa Central e 8,7% no Norte de África e no Médio Oriente, noutras regiões os dados variam entre 5,6 e 7,6%. Em 2015, viviam 46,8 milhões de pessoas com demência em todo o mundo (Prince et al., 2015).

O relatório anual da DA de 2022, diz-nos que os Estados Unidos, em comparação com a média dos cinco anos antes de 2020, registaram-se mais 15.925 mil mortes da DA e 44.729 mais mortes de todas as demências, incluindo a de Alzheimer, em 2020. Isto é, respetivamente, 13% e 17% mais do que o esperado (U.S. Department of Health and Human Services). Relatórios preliminares de 2021 mostram pelo menos mais 11.000 mortes por Alzheimer e outras demências em comparação com a média dos cinco anos anteriores a 2020 (Alzheimer's Disease Facts and figures, 2022).

De acordo os dados da Alzheimer Europe, estes apontam que em Portugal entre 2018 e 2050 a incidência seja de 193 516 mil para 346 905 mil de pessoas com demência (Dementia in Europe Yearbook, 2019).

Por outro lado, no Relatório "Health at a Glance 2017" da OCDE publicado a 10 de novembro de 2017, são apresentados novos dados sobre a prevalência da demência, colocando Portugal como o 4º país com mais casos por cada mil habitantes. A média da OCDE é de 14.8 casos por cada mil habitantes, sendo que para Portugal a estimativa é de 19.9. De acordo com este relatório, a estimativa do número de casos com demência para Portugal sobe para mais de 205 mil pessoas, número que subirá para os 322 mil casos até 2037 (Health at a Glance, 2017).

Atualmente o tratamento para a DA é feita através de medicamentos farmacológicos, sendo eles os inibidores da colinesterase (tratamento na doença leve a moderada) e os antagonistas do recetor NMDA (tratamento na doença moderada a grave) (Alzheimer Europe). Diversos autores afirmam que, intervenções baseadas no exercício podem ser um complemento não farmacológico para a DA. Para além da saúde geral e do bem-estar, o exercício físico é uma ferramenta valiosa em todos os contextos de cuidados de

saúde. O exercício é utilizado em vários contextos de reabilitação para visar a função do músculo esquelético após uma lesão ou para melhorar a capacidade funcional global. Além disso, o exercício demonstrou ser promissor como uma intervenção eficaz de melhoria cognitiva para adultos mais velhos com deficiências cognitivas (Colcombe & Kramer, 2003; Heyn, 2003; Heyn et al., 2004; Heyn et al., 2008).

O Relatório da Oms 2022, diz-nos que cerca de 7-8% de todos os casos de doença cardiovascular, depressão e demência, poderiam ser evitados se as pessoas fossem mais ativas (Global status report on physical activity, 2022).

A Atividade Física constitui uma abordagem ecológica (juntamente com a alimentação e a estimulação cognitiva) suscetível de manter ou mesmo melhorar a função cognitiva de indivíduos idosos saudáveis (Voelcker-Rehage & Niemann, 2013) e reduzir o risco de demência - por exemplo, a DA (Abe, 2012; Buchman et al., 2012).

A prática de exercício físico pode influenciar positivamente os níveis cardiovascular, hormonal, neurológico e respiratório (Henskens et al., 2018). Estimular a atividade física parece assim melhorar a vitalidade do cérebro e pode ser uma intervenção para abrandar o declínio relacionado com a demência (Henskens et al., 2018).

Os mecanismos do efeito do exercício sobre a função cognitiva também podem ser conceptualizados a nível psicossocial. Por exemplo, as alterações induzidas pelo exercício nos parâmetros do sono podem ser mediadoras dos benefícios cognitivos observados com o exercício. Outra possibilidade é que os efeitos de melhoria do humor com o exercício levem a melhorias cognitivas. Embora todas estas sejam possibilidades, neste ponto são em grande parte especulações, dada a escassez de literatura que testa tais hipóteses. Um cenário provável é que existem muitas vias diferentes que explicam como o exercício influencia a cognição e que estas vias podem diferir em função de diversas variáveis, tais como, grupo etário, estado da doença, tipo de exercício, duração e volume do exercício, intensidade do exercício, ou estado cognitivo de base (Faieta et al., 2021).

Um estudo feito por Song & Yu (2019), no qual avaliaram o efeito de um programa de exercícios aeróbios de intensidade moderada na função cognitiva e na qualidade de vida (QV) de idosos com comprometimento cognitivo leve, diz-nos que QV foi melhorada no grupo de intervenção em comparação ao grupo de controlo. Os itens do questionário de QV – DA, que obtiveram resultados significativos comparando o grupo de intervenção e de controlo foram, energia, memória, autoidentidade, envolvimento na diversão e na vida em geral (Song & Yu, 2019).

Enette et al. (2020), compararam o efeito de 9 semanas de treino aeróbio contínuo (CAT) ao treino aeróbio intervalado (IAT) através do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nível plasmático, aptidão aeróbia, desempenho cognitivo, e QV entre os idosos com DA. As sessões de exercício (CAT e IAT) consistiam em 18 sessões de 30 minutos de ciclismo, duas vezes por semana, ao longo de 9 semanas. Durante o mesmo período, o grupo de controlo esteve envolvido em sessões de informação interativas. Foi aplicado o questionário de QV na DA (QoL-AD), sendo que os resultados afirmaram que no grupo CAT, houve melhorias significativas em comparação com o grupo IAT e o grupo de controlo, após o período de intervenção. Dois domínios da ferramenta QoL-AD foram significativamente melhorados (humor e dinheiro) (Enette et al., 2020).

O constructo teórico de QV em demência envolve a valorização pelo próprio da sua realidade interna (subjéctiva) e externa (objectivável), a sua interpretação e integração, tendo em conta as suas convicções e valores, sendo este processo fortemente influenciado pelo estado de humor (Lawton, 1994; Jonker et al., 2004; Byrne-Davis et al., 2006). Esta conceptualização pressupõe que existem aspetos da QV que apenas podem ser avaliados pelo próprio, pelo que é expectável que exista diferença de interpretação da QV pelo próprio e pelo seu cuidador (Lawton, 1994; Jonker et al., 2004; Byrne-Davis et al., 2006).

A definição de QV do grupo de trabalho em QV da OMS é particularmente elucidativa deste tipo de abordagem: sendo a QV definida como “a perceção que o indivíduo tem da sua posição na vida no contexto da sua cultura e sistema de valores, em relação com os seus objetivos, expectativas, normas e preocupações. É um conceito alargado, influenciado de forma complexa pela saúde física do indivíduo, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e a sua relação com aspetos significativos do seu meio” (WHOQOL Group, 1997).

## 1.2. Objetivos

A presente revisão sistemática com meta análise pretende examinar qual o impacto a Atividade Física (AF) na qualidade de vida (QV) de sujeitos com a patologia de Alzheimer. Mais especificamente: Avaliar os efeitos do exercício ao nível da frequência, intensidade duração e tipo de EF recomendado para melhorar a QV de pacientes com Alzheimer.

## 2. MÉTODOS

### Critérios de Elegibilidade

Os estudos elegíveis devem concentrar-se em adultos com doença de Alzheimer (DA) e sem quaisquer outros problemas de saúde associados. Os artigos que avaliaram os efeitos do exercício físico com doenças clínicas em comorbidade (i.e., diabetes, Parkinson, hipertensão entre outras) serão excluídos, as idades serão compreendidas entre os 18 e os 65 anos.

Na revisão sistemática será usada como orientação os itens preferenciais para relatórios de revisões sistemáticas e Declaração de Meta Análise (Prisma 2020).

As fontes de pesquisa foram feitas através das bases de dados eletrónicas PubMed e Web of Science, utilizando os termos “Adultos”, “Alzheimer”, “Exercício Físico”, “Idosos” e “Qualidade de Vida” (Tabela 1).

**Tabela 1.** PICO - Categorias e palavras-chave utilizadas para a identificação do estudo.

<b>Categorias</b>	<b>Palavra-chave</b>
População	Idosos; Homens; Mulheres; Alzheimer;
Intervenção	Exercício Físico; Tratamento; Prevenção
Comparação	Doentes com alzheimer sem exercício físico
Outcome	Qualidade de Vida
Estudo	RCT

### Seleção de Estudo

Primeiro, os títulos e resumos dos artigos devolvidos das pesquisas iniciais serão selecionados com base nos critérios de elegibilidade acima identificados. Em segundo lugar, os artigos completos serão analisados em detalhe e selecionados para elegibilidade. Em terceiro lugar, as referências bibliográficas de todos os artigos considerados serão pesquisadas manualmente para identificar qualquer artigo relevante perdido na estratégia de pesquisa.

O processo de seleção dos estudos, bem como a informação de publicação, o desenho do estudo, a população do estudo (i.e., características dos participantes), os métodos de intervenção (conteúdo da intervenção incluindo a duração, frequência, intensidade e conteúdo dos componentes de EF), os quadros teóricos, os instrumentos de avaliação e os resultados da intervenção (ou seja, resultados dos estudos sobre a DA) serão

sintetizados e inseridos num fluxograma. Pode utilizar-se como referência, o preconizado pela PRISMA - *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (Page et al., 2020).

Os principais resultados de interesse incluem o efeito do EF na QV de adultos e idosos com a DA.

### Qualidade do estudo e risco de enviesamento

Foi utilizada a ferramenta do risco de enviesamento para avaliar os estudos de QV utilizados. O risco de enviesamento foi classificado como: baixo risco, pouco claro/desconhecido, ou alto risco. Utilizámos sete tipos de critérios de enviesamento: Geração de sequência aleatória (viés de selecção), Ocultação de atribuição (viés de selecção), Cegueira dos participantes e pessoas (viés de desempenho), Cegueira da avaliação dos resultados (viés de deteção), Dados incompletos dos resultados (viés de atrito), Comunicação seletiva (viés de comunicação) e Outro viés (Sterne et al., 2019).

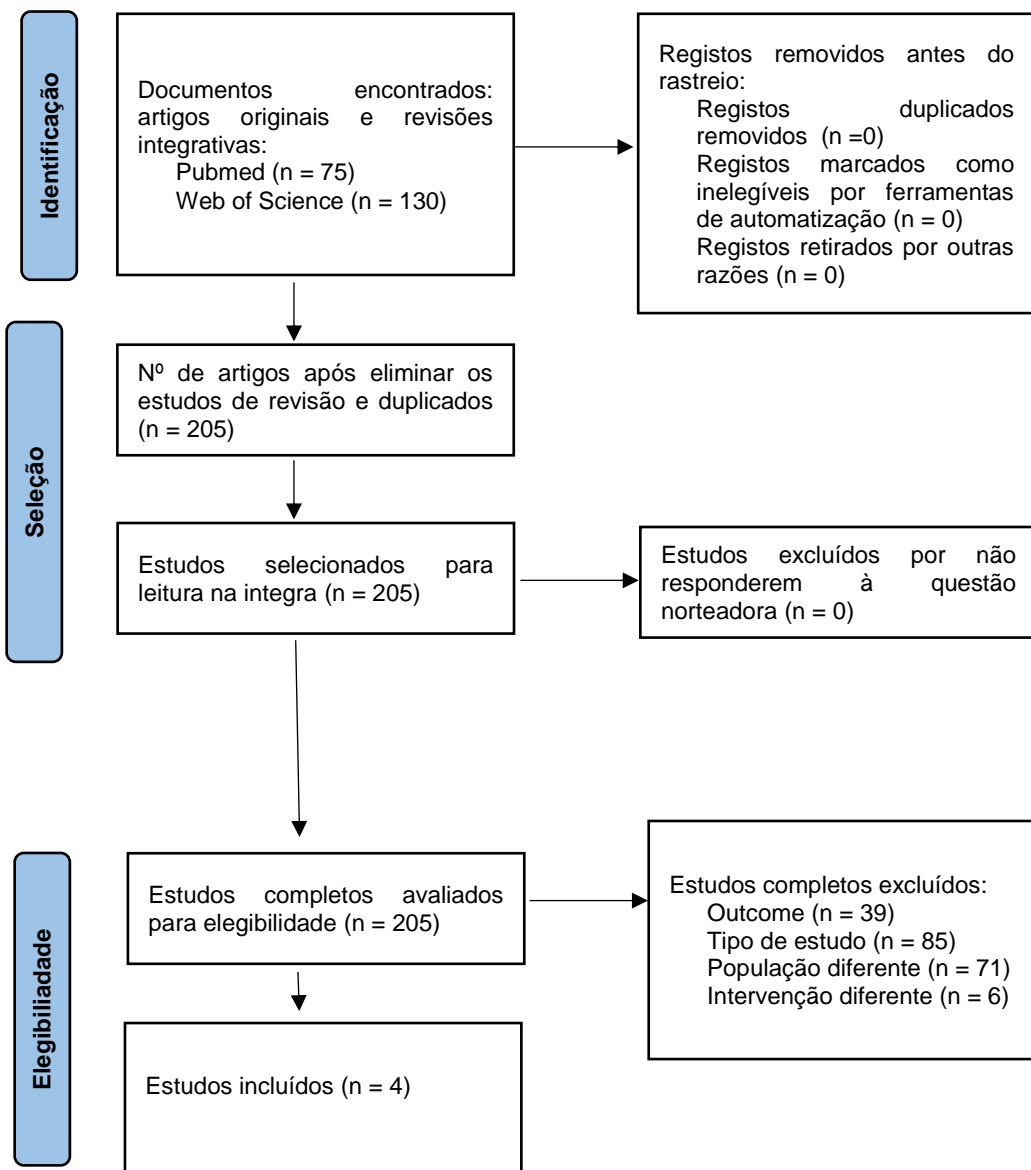
### Síntese e análise de dados

A análise estatística foi realizada através do software Cochrane Review Manager (RevMan 5.4.1). Foi calculada a variação da média e desvio padrão (DP) relativamente à avaliação pré e pós intervenção, tanto no grupo experimental como no grupo de controlo. Foi também calculada a diferença média padronizada (DMP). A diferença média do DP, quando não disponibilizada nos estudos, foi estimada utilizando os procedimentos recomendados pela Cochrane (Higgins et al., 2011). A heterogeneidade foi analisada utilizando as estatísticas de  $\chi^2$  e  $I^2$ , onde um valor de  $p > 50\%$  indica uma heterogeneidade considerável (Higgins, et al., 2003).

## 3. RESULTADOS

### Resultado da pesquisa

A pesquisa feita nas bases de dados (Pubmed e Web of Science) identificaram um total de 205 artigos. Após a análise dos artigos, foram excluídos 201 deles, uma vez que não continham informações relevantes para esta revisão. Os artigos foram excluídos com base no outcome ( $n = 39$ ), tipo de estudo ( $n = 85$ ), população diferente ( $n = 71$ ) e intervenção diferente ( $n = 6$ ). Os detalhes dos estudos incluídos e excluídos são mostrados no fluxograma (Page et al., 2020) na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma de artigos incluídos e excluídos de acordo com PRISMA.

Na tabela 2 estão representadas as características de cada estudo incluído, relativamente ao país, participantes, questionários e tipo de intervenção. Os estudos incluídos foram feitos em diversos países, tais como Estados Unidos, China e França. No total participaram 716 pessoas, sendo que finalizaram a intervenção 640 (GI =397/GC=243). O intervalo de idades é compreendido entre os 60 e os 96 anos (Média=68,5). Para avaliar a QV dos participantes foram utilizados dois questionários, sendo eles o EuroQol (avalia a QV na saúde) e o Qol-AD (avalia a QV em doentes com

alzheimer), foram também utilizadas 3 ferramentas para avaliar o nível cognitivo dos participantes, o Questionário ADAS – Cog (escala cognitiva de avaliação da DA) (Lamb et al., 2018, Yang et al., 2015), o Questionário MoCA (avalia a saúde cognitiva dos pacientes) (Song & Yu, 2019) e o Questionário MMSE (Exame Mínimo do Estado Mental) (Yang et al., 2015 e Enette et al., 2020).

Em todos os estudos foi avaliado a QV relativamente à prática do exercício físico. O tipo de intervenção feita em todos os estudos (n = 4) foi treino aeróbio para o grupo de intervenção e cuidados normais para o grupo de controlo, sendo que houve um estudo que conteve treino combinado, incluindo o treino de força. Relativamente ao período de intervenção, o mínimo foi de 9 semanas (Enette et al., 2020), comparativamente ao período máximo que durava 12 meses (Lamb et al., 2018). A frequência de cada sessão variou entre 1 a 3 vezes por semana e a duração variou entre 25 a 60 minutos por sessão. A sessão com a duração mais curta foi no estudo do Lamb et al. (2018), e a sessão com maior duração foi no estudo do Song & Yu (2019).

O treino de força consistiu em exercícios de braços usando pesos, elevações frontais, levantamentos laterais e exercícios de força nas pernas (Lamb et al., 2018). O peso inicial variou entre 0 e 12 kg, dependendo da capacidade. O objetivo de base para os exercícios de treino de força era de 3 séries de 20 repetições. As séries tinham de ser pelo menos de intensidade moderada a intensa, e o peso foi aumentado em conformidade. Nas sessões seguintes, foi acrescentado peso para assegurar progressão, com diminuição de repetições, se necessário (Lamb et al., 2018).

**Tabela 2.** Características dos estudos incluídos.

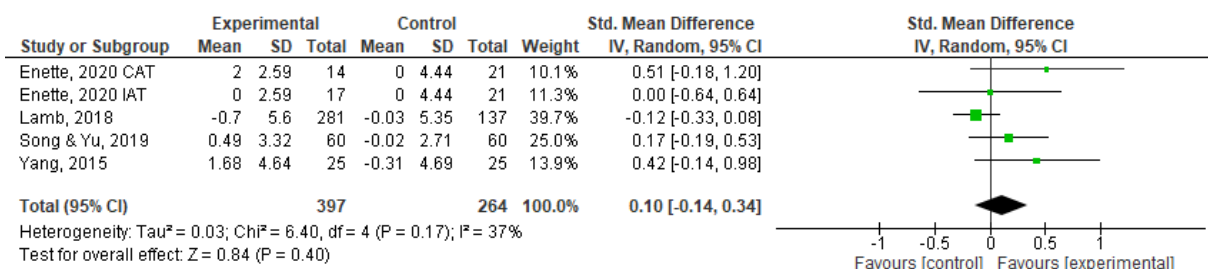
<b>Estudo</b>	<b>País</b>	<b>Participantes</b>	<b>Questionários</b>	<b>Tipo de intervenção</b>	<b>Conclusões</b>
<b>Lamb et al., 2018</b>	Estados Unidos	Grupo de intervenção n= 281; Grupo de controlo n= 137	ADAS – Cog; Qol-AD; EuroQol	Exercício Aeróbio e de força; Intensidade moderada-intensa; Duração 25 minutos; 3 séries de 20 reps; 150	O exercício melhorou a aptidão física a curto prazo, mas isto não se traduziu em melhorias na qualidade de vida

				minutos por semana 12 meses	relacionada com a saúde.
<b>Song &amp; Yu, 2019</b>	China	Grupo de intervenção n=60; Grupo de controlo n=60	MoCa; Qol- AD	Exercício Aeróbio; Intensidade moderada; Duração 60 minutos; 3x por semana; 16 semanas	Os participantes do GI tiveram uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada à saúde comparando com o GC.
<b>Yang et al., 2015</b>	China	Grupo de intervenção n=25; Grupo de Controlo n=25	ADAS-Cog; MMSE; Qol-AD	Exercício Aeróbio; Tempo inicial 25 a 30 minutos e passado 1 semana passou a 40 minutos; 3 meses	O exercício aeróbico poderia melhorar a função cognitiva, o estado mental e a qualidade de vida de doentes com DA.
<b>Enette et al., 2020</b>	França	Grupo de intervenção n=31 (CAT=14/IAT=17; Grupo de controlo n=21	MMSE; Qol-AD	Exercício Aeróbio; Duração 30 minutos; 2x semana; 9 semanas (2 meses +/- )	No grupo CAT houve melhorias na qualidade de vida em relação aos outros dois grupos (no humor e a

Relativamente ao risco de enviesamento, o estudo do Enette et al. (2020), apresentou apenas risco incerto na forma como os participantes foram selecionados (blinding of participants). O estudo do Song & Yu (2019), apresentou baixo risco de enviesamento em todas as categorias, menos na forma como o outcome foi apresentado (blinding of outcome), que apresentou alto risco de enviesamento. Os outros 2 estudos (Lamb et al., 2018 e Yang et al., 2015), apresentaram alto risco de enviesamento, nomeadamente nas categorias (random generation, blinding of participants e blinding of outcome).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Enette, 2020 CAT	+	+	?	+	+	+	+
Enette, 2020 IAT	+	+	?	+	+	+	+
Lamb, 2018	-	+	-	-	?	+	+
Song & Yu, 2019	+	+	+	-	+	+	+
Yang, 2015	-	+	-	-	?	+	+

**Figura 2.** Resumo do risco de enviesamento para cada artigo incluído no estudo (Bias).



**Figura 3.** Meta-análise dos estudos incluídos.

## 4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com meta-análise pretende examinar qual o efeito do Exercício Físico (EF) na qualidade de vida (QV) de doentes com a patologia de Alzheimer. Mais especificamente: Avaliar os efeitos do exercício ao nível da frequência, intensidade, duração e tipo de EF recomendado na QV de doentes com Alzheimer.

Dos 205 artigos, resultantes da pesquisa, apenas 4 foram de encontro aos critérios de inclusão para este estudo. Relativamente aos estudos incluídos, no geral não houve um efeito significativo a favor da intervenção e de forma individual cada estudo não obteve nenhum efeito significativo. Quanto à tipologia utilizada, observamos que os estudos que avaliavam apenas o exercício aeróbio (Song & Yu, 2019; Enette et al., 2020) tinham um efeito mais significativo relacionado com a QV do que comparado com os estudos que combinavam o exercício aeróbio com o de força (Lamb et al., 2018).

O estudo Enette et al. (2020), consistia em 2 grupos de intervenção (CAT e IAT) e 1 de controlo, e diz-nos que o grupo CAT obteve melhorias significativas na QV comparativamente ao grupo IAT e ao grupo de controlo. O tipo de intervenção utilizada, foi exercício aeróbio com a duração de 30 minutos por sessão, 2x por semana (Enette et al., 2020).

Ao analisar o estudo Song & Yu (2019), o grupo de intervenção obteve melhorias significativas na QV relacionada com a saúde em relação ao grupo de controlo. O tipo de intervenção foi exercício aeróbio, com a duração de 60 minutos, 3x por semana (Song & Yu, 2019). Este estudo conclui ainda que, embora o grupo de controlo tenha mostrado deterioração da função cognitiva ao longo do tempo, os participantes que estavam envolvidos no exercício regular, ou seja no grupo de intervenção, tiveram uma melhoria significativa no mesmo parâmetro de saúde. Esta conclusão implica que o treino aeróbio de intensidade moderada pode cumprir o objetivo do tratamento de prevenir a deterioração entre pessoas idosas com ligeira deficiência cognitiva (Song & Yu, 2019). Este estudo avaliou ainda os sintomas depressivos e a qualidade do sono

destes pacientes, tendo em conta que os resultados nos dizem ainda que a intervenção provocou um efeito indireto significativo na melhoria dos sintomas da função cognitiva através da melhoria dos sintomas depressivos (Song & Yu, 2019).

Lamb et al. (2018), chegou à conclusão de que um programa de exercícios aeróbios e de força de quatro meses de intensidade moderada a elevada, adicionados aos cuidados habituais, não retarda o declínio cognitivo em pessoas com demência leve a moderada. O exercício melhorou a aptidão física a curto prazo, mas isto não se traduziu em melhorias nas atividades do dia a dia, nos resultados comportamentais, ou na QV relacionada com a saúde (Lamb et al., 2018).

Yang et al. (2015), diz-nos que os resultados do grupo aeróbio mostraram pontuações de MMSE e QoI-AD aumentadas após 3 meses de estudo. No entanto, também foi observado que a pontuação QoI-AD não obteve diferenças significativas (Yang et al., 2015).

O tipo de intervenção varia de estudo para estudo, observando-se que o período de intervenção variou entre, no mínimo 9 semanas (Enette et al., 2020), comparativamente ao período máximo que durava 12 meses (Lamb et al., 2018). A frequência de cada sessão variou entre 1 a 3 vezes por semana (Lamb et al., 2018 e Yang et al., 2015; Song & Yu, 2019, respetivamente) e a duração variou entre 25 a 60 minutos por sessão (Lamb et al., 2018 e Yang et al., 2015; Song & Yu, 2019, respetivamente). A sessão com a duração mais curta foi no estudo do Lamb et al., 2018 e a sessão com maior duração foi no estudo do Song & Yu, 2019. E nenhum destes estudos encontrou efeitos significativas de que o exercício físico pode melhorar a QV em doentes com Alzheimer. Relativamente ao QoI-AD, ao analisar cada dimensão separadamente conseguimos perceber que algumas destas sofreram alterações. No entanto, no geral não existe um efeito significativo de melhoria de QV. No estudo Enette et al. (2020), o grupo CAT, obteve melhorias nas dimensões saúde física, estado de espírito e dinheiro. Apesar de existirem algumas dimensões que obtiveram melhorias isso não significa que existam melhorias significativas na QV destes pacientes. Nos outros estudos incluídos, não foi possível discriminar quais as dimensões que sofreram alterações, devido a não constarem no artigo. Posto isto, não conseguimos analisar se algumas destas dimensões melhoraram ou não a QV destes doentes.

Os resultados da revisão sistemática de Ojagbemi & Akin-Ojagbemi (2017), vão de encontro ao que foi analisado neste estudo, dizendo-nos que o exercício físico no grupo de intervenção não obteve melhorias significativas na QV de pessoas com Alzheimer comparando com o grupo de controlo (Ojagbemi & Akin-Ojagbemi, 2017).

Adicionalmente, dois dos estudos incluídos nesta revisão vem evidenciar que o exercício aeróbio pode produzir um efeito maior sobre a QV em pessoas com demência em comparação com o exercício combinado ou de outra tipologia (Ojagbemi & Akin-Ojagbemi, 2017).

Embora o resultado desta revisão sistemática com meta análise apoie o efeito do exercício físico na melhoria da QV nos doentes com alzheimer, não é possível determinar se se deve ao tipo de exercício (aeróbio ou combinado), ao período de intervenção, à frequência ou à duração do exercício.

Liu et al. (2022), ao analisar testes que medem o desempenho cognitivo, verificou que o teste MMSE e ADAS-Cog, mostraram melhorias significativas no desempenho cognitivo enquanto os estudos que utilizavam o teste MoCA não mostraram melhorias significativas (Liu et al., 2022). Relativamente à nossa revisão, tanto os estudos que utilizaram o MMSE e ADAS-Cog, como o MoCA obtiveram um efeito positivo, mas não significativo, na QV destes doentes.

Relativamente à forma de avaliar a QV nesta população, estudos indicam que existe um desafio tanto para clínicos como investigadores, na forma como a QV é medida na demência (Ojagbemi & Akin-Ojagbemi, 2017). Alguns estudos que compararam as percepções de pacientes e profissionais descreveram discrepâncias ainda maiores, tanto qualitativamente como quantitativamente, entre os fatores associados ao QoL-AD. Enquanto os fatores predominantes entre os pacientes eram a depressão e a ansiedade, os profissionais citaram os problemas crescentes de dependência e comportamento (Hoe et al., 2006).

Estudos de bem-estar subjetivo na demência (Livingston et al., 2008) descrevem nomeadamente a presença de elevados níveis de bem-estar face a dificuldades objetivas, fatores de risco ou sociodemográficos que intuitivamente, seria de esperar que causassem infelicidade (Conde-Sala et al., 2009).

Observa-se frequentemente que maiores classificações de QV por parte dos cuidadores são influenciadas por níveis mais baixos de dependência em pessoas com demência (Hoe et al., 2006). Em estudos que investigaram as percepções do cuidador e do indivíduo sobre a QV, as classificações foram fortemente influenciadas pelo humor do indivíduo e pela experiência do cuidador (Karlwish et al., 2001; Logsdon et al., 2002; Sands et al., 2004). Estes estudos investigaram pessoas com demência leve a moderada que vivem na comunidade e descobriram que as classificações mais baixas da QV da pessoa com demência eram previstas pela presença de sintomas depressivos,

enquanto as classificações mais baixas dos prestadores de cuidados estavam associadas à depressão e sobrecarga do prestador de cuidados (Hoe et al., 2006).

Pelo contrário, a deficiência cognitiva pode afetar a interpretação do autorrelato da QV em pessoas com demência mais grave. Existe assim a possibilidade destes fatores poderem limitar o efeito medido das intervenções, incluindo programas de exercício que melhorem a QV de pessoas com demência (Ojagbemi & Akin-Ojagbemi, 2017).

Em consonância com estas limitações, é frequente o caso de pessoas com demência classificarem a sua QV melhor do que as classificações pelos seus cuidadores ou outros observadores (Hoe et al., 2006; Ready et al., 2004; Thorgrimsen et al., 2003).

Uma abordagem que inclua a combinação do autorrelato, bem como um relatório de exame físico, pode fornecer informações mais completas sobre a QV em pessoas com demência (Ojagbemi & Akin-Ojagbemi, 2017).

## 5. LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

Como limitações deste estudo, a fim de ainda não existirem *guidelines* que nos indiquem qual o tipo, intensidade e frequência de exercício físico para este tipo de população clínica serão necessárias mais pesquisas sobre esta temática, de forma a podermos ajudar na QV desta população. Como podemos observar nos artigos incluídos neste estudo, cada um deles seguia uma tipologia de exercício diferente.

Podemos ainda indicar que os estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram diferentes instrumentos tanto para a medição da DA como para a medição da *outcome* QV, o que pode ter afetado os resultados.

Referir ainda que deviam haver medidas mais objetivas que conseguissem medir a QV sem terem de ser os próprios doentes ou cuidadores a fazê-lo. Tendo em conta que pessoas com a DA tem mais dificuldades para medir o seu bem-estar. Como referido na discussão, os autores Ojagbemi & Akin-Ojagbemi (2017), vem alertar para o facto de pessoas com deficiência cognitiva terem dificuldades no autorrelato e isso implicar uma limitação no efeito medido das intervenções de exercício físico. Sendo frequente que pessoas com demência classifiquem a sua QV melhor do que as classificações feitas pelos seus cuidadores ou outros observadores (Hoe et al., 2006; Ready et al., 2004; Thorgrimsen et al., 2003).

Existem ainda poucos RCT's que examinem o efeito do exercício físico na QV em DA. Muitos dos estudos que foram encontrados através das palavras-chave, eram apenas estudos pilotos.

## 6. CONCLUSÃO

Através desta revisão sistemática e meta-análise, foi possível verificar que as intervenções de exercício não têm um efeito significativo na QV desta população.

Com base na literatura, o exercício é importante e necessário na população em geral. Por conseguinte, continua a ser necessário compreender como o exercício pode promover a QV nestas pessoas.

De acordo com as características da doença e a forma como a QV é avaliada, é necessário realizar mais investigação sobre este tópico, de forma a encontrar medidas mais objetivas para avaliar a QV nesta população.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. (2018). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 14(3): 367-29. Disponível em: <https://www.alz.org/media/HomeOffice/Facts%20and%20Figures/facts-and-figures.pdf>
2. Garre-Olmo J. (2018). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Revista Neurologia* 66(11): 377-86 [PMID: 29790571].
3. Raber J, Huang Y. & Ashford JW. (2004). Apo E genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiology of Aging* 25(5): 641-50.
4. Chouraki V. & Seshadri S. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. *Advances in Genetics* 87: 245-94 [http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800149-3.00005-6] [PMID: 25311924].
5. Loy CT, Schofield PR, Turner AM & Kwok JB. (2014). Genetics of dementia. *The Lancet* 383(9919): 828-40 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3] [PMID: 23927914]
6. Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>.
7. A doença de alzheimer. Associação Alzheimer Portugal. *Alzheimers Disease* (2020) [Internet]. WebMD. Disponível em: <https://www.webmd.com/alzheimers/default.htm>.
8. Di Marco, L. Y., Marzo, A., Muñoz-Ruiz, M., Ikram, M. A., Kivipelto, M., Ruefenacht, D., Venneri, A., Soininen, H., Wanke, I., Ventikos, Y. A., & Frangi, A. F. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 42(1), 119–135. <https://doi.org/10.3233/JAD-132225>
9. Sánchez-Cuevas M, Jiménez-Reséndiz SP & Morgado-Vázquez JS. (2009). La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *Revista de Educación Bioquímica*. vol. 28, núm. 1, marzo, 2009, pp. 3-8.
10. Correia, Andreia et al. (2020). Nutrição e doença de alzheimer. nutrimento [Internet]. Nutrimento: Alimentação Saudável - DGSaúde / PNPAS. Disponível em: <https://nutrimento.pt/manuais-pnpas/nutricao-e-doenca-de-alzheimer/>.

11. Zhu, Q. B., Bao, A. M., & Swaab, D. (2019). Activation of the Brain to Postpone Dementia: A Concept Originating from Postmortem Human Brain Studies. *Neuroscience bulletin*, 35(2), 253–266. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00340-5>.
12. Prince MWA, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. (2015). World Alzheimer Report 2015. (2015). The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
13. Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., Cohen, A., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43 Suppl 1, S51–S82. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
14. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F & Aguinaga-Ontoso I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* 32(8): 523-32.
15. Alzheimer's Association. (2022). *Alzheimer's Disease Facts and Figures (PDF)*. Alzheimers Dement 2022;18.
16. Alzhiemer Europe. (2019). *Dementia in Europe Yearbook (PDF)*. Retirado de <https://www.alzheimer-europe.org/>.
17. OECD (2017), Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2017-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en).
18. Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 14(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
19. Heyn P. (2003). The effect of a multisensory exercise program on engagement, behavior, and selected physiological indexes in persons with dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 18(4), 247–251. <https://doi.org/10.1177/153331750301800409>
20. Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(10), 1694–1704. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.03.019>
21. Heyn, P. C., Johnson, K. E., & Kramer, A. F. (2008). Endurance and strength training outcomes on cognitively impaired and cognitively intact older adults: a

- meta-analysis. *The journal of nutrition, health & aging*, 12(6), 401–409.  
<https://doi.org/10.1007/BF02982674>
22. Global status report on physical activity 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
23. Voelcker-Rehage, C., & Niemann, C. (2013). Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(9 Pt B), 2268–2295.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.028>
24. Abe K. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 79(10), 1071.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826bd5cf>
25. Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78(17), 1323–1329.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d35>
26. Henskens, M., Nauta, I. M., van Eekeren, M. C. A., & Scherder, E. J. A. (2018). Effects of Physical Activity in Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 46(1-2), 60–80. <https://doi.org/10.1159/000491818>
27. Faieta, J. M., Devos, H., Vaduvathiriyam, P., York, M. K., Erickson, K. I., Hirsch, M. A., Downer, B. G., van Wegen, E. E. H., Wong, D. C., Philippou, E., Negm, A., Ahmadnezhad, P., Krishnan, S., Kahya, M., Sood, P., & Heyn, P. C. (2021). Exercise interventions for older adults with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic reviews*, 10(1), 6.  
<https://doi.org/10.1186/s13643-020-01555-8>
28. Song, D., & Yu, D. S. F. (2019). Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *International journal of nursing studies*, 93, 97–105.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019>
29. Enette, L., Vogel, T., Merle, S., Valard-Guiguet, A. G., Ozier-Lafontaine, N., Nevriere, R., Leuly-Joncart, C., Fanon, J. L., & Lang, P. O. (2020). Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *European review of aging and*

- physical activity: official journal of the European Group for Research into Elderly and Physical Activity*, 17, 2. <https://doi.org/10.1186/s11556-019-0234-1>
30. Lawton M. P. (1994). Quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 8 Suppl 3, 138–150.
  31. Jonker, C., Gerritsen, D. L., Bosboom, P. R., & Van Der Steen, J. T. (2004). A model for quality of life measures in patients with dementia: Lawton's next step. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 18(2), 159–164. <https://doi.org/10.1159/000079196>
  32. Byrne-Davis, L. M., Bennett, P. D., & Wilcock, G. K. (2006). How are quality of life ratings made? Toward a model of quality of life in people with dementia. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 15(5), 855–865. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-5416-9>
  33. WHOQOL Group. (1997). Measuring quality of life. Geneva: The World Health Organization.
  34. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
  35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*;366: 14898.
  36. Higgins, J. P. et al. (2011). Te Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928.
  37. Higgins, J. P. et al. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414), 557–560.
  38. Downs, S. & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52: 377-384. Doi: 10.1136/jech.52.6.377.

39. Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., Dosanjh, S., Slowther, A. M., Khan, I., Petrou, S., Lall, R., & DAPA Trial Investigators (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, *361*, k1675. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>
40. Yang, S. Y., Shan, C. L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M. M., Machado, S., Yuan, T. F., & Wu, T. (2015). The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS & neurological disorders drug targets*, *14*(10), 1292–1297. <https://doi.org/10.2174/1871527315666151111123319>
41. Ojagbemi, A., & Akin-Ojagbemi, N. (2019). Exercise and Quality of Life in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of applied gerontology : the official journal of the Southern Gerontological Society*, *38*(1), 27–48. <https://doi.org/10.1177/0733464817693374>
42. Liu, W., Zhang, J., Wang, Y., Li, J., Chang, J., & Jia, Q. (2022). Effect of Physical Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry*, *13*, 927128. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.927128>
43. Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., & Orrell, M. (2006). Quality of life of people with dementia in residential care homes. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *188*, 460–464. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.104.007658>
44. Livingston, G., Cooper, C., Woods, J., Milne, A., & Katona, C. (2008). Successful ageing in adversity: the LASER-AD longitudinal study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *79*(6), 641–645. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.126706>
45. Conde-Sala, J. L., Garre-Olmo, J., Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., & Vilalta-Franch, J. (2009). Factors related to perceived quality of life in patients with Alzheimer's disease: the patient's perception compared with that of caregivers. *International journal of geriatric psychiatry*, *24*(6), 585–594. <https://doi.org/10.1002/gps.2161>
46. Karlawish, J. H., Casarett, D., Klocinski, J., & Clark, C. M. (2001). The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience. *Journal of the*

- American Geriatrics Society*, 49(8), 1066–1070. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49210.x>
47. Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic medicine*, 64(3), 510–519. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00016>
48. Sands, L. P., Ferreira, P., Stewart, A. L., Brod, M., & Yaffe, K. (2004). What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life?. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 12(3), 272–280.
49. Ready, R. E., Ott, B. R., & Grace, J. (2004). Patient versus informant perspectives of Quality of Life in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(3), 256–265. <https://doi.org/10.1002/gps.1075>
50. Thorgrimsen, L., Selwood, A., Spector, A., Royan, L., de Madariaga Lopez, M., Woods, R. T., & Orrell, M. (2003). Whose quality of life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale. *Alzheimer disease and associated disorders*, 17(4), 201–208. <https://doi.org/10.1097/00002093-200310000-00002>