



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ISADORA CRISTINA RIBEIRO

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA COGNIÇÃO, DESEMPENHO
FÍSICO E ANATOMIA CEREBRAL EM IDOSOS COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE.**

CAMPINAS

2024

ISADORA CRISTINA RIBEIRO

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA COGNIÇÃO, DESEMPENHO
FÍSICO E ANATOMIA CEREBRAL EM IDOSOS COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE.

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Ciências.

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA ISADORA CRISTINA RIBEIRO, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8402

R354e Ribeiro, Isadora Cristina, 1993-
Efeito do treinamento resistido na cognição, desempenho físico e anatomia cerebral em idosos com comprometimento cognitivo leve / Isadora Cristina Ribeiro. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador(es): Marcio Luiz Figueredo Balthazar.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Demência. 2. Doença de Alzheimer. 3. Treinamento resistido. 4. Imageamento por ressonância magnética. 5. Imagem de difusão por ressonância magnética. I. Balthazar, Marcio Luiz Figueredo, 1975-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Effect of resistance training on cognition, physical performance, and brain anatomy in elderly people with mild cognitive impairment

Palavras-chave em inglês:

Dementia

Alzheimer Disease

Resistance training

Magnetic resonance imaging

Diffusion magnetic resonance imaging

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Marcio Luiz Figueredo Balthazar [Orientador]

Natan Feter

Edison Duarte

Fernanda Freire Tovar Moll

Alberto Rolim Muro Martinez

Data de defesa: 06-09-2024

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2433-1096>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2609829120851045>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
ISADORA CRISTINA RIBEIRO

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR**
- 2. PROF. DR. NATAN FETER**
- 3. PROF. DR. EDISON DUARTE**
- 4. PROF. DRA. FERNANDA FREIRE TOVAR MOLL**
- 5. PROF. DR. ALBERTO ROLIM MURO MARTINEZ**

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 06/09/2024

Dedicatória

Dentro de cada um de nós existe um lugar onde guardamos nossas recordações mais preciosas. Elas refletem o caminho que percorremos para ser quem somos. Afortunados são aqueles que acumulam essas lembranças até o final de sua existência. Dedico esse trabalho aos idosos com comprometimento cognitivo leve e a aqueles que desenvolvem demência, que perdem as mais valiosas memórias, de momentos, de familiares e de si mesmo.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por me dar força diária para alcançar meus objetivos e por guiar meus caminhos. Agradeço a mim mesma, por não ter desistido nos momentos difíceis, por não deixar de lutar por aquilo que acredito e não abrir mão dos meus sonhos. Agradeço ao meu marido Felipe por acreditar em mim, mais vezes do que eu mesma, por acompanhar cada etapa desse processo, sempre ao meu lado, sempre me ouvindo e sendo meu maior fã. Ao meu filho Rafael por ser a maior motivação para enfrentar qualquer desafio da vida e pelo seu carinho. Aos meus pais, familiares e amigos por todo apoio durante essa jornada. Ao meu orientador Marcio Balthazar por me ajudar com absolutamente tudo que precisei ao longo do meu doutorado. Aos meus alunos e voluntários queridos, que me deram muito mais que uma tese, me deram sabedoria, me trouxeram alegria e força. E me ensinaram diferentes e lindas formas de viver o envelhecimento.

Agradecimentos especiais aos meus colegas de trabalho que tantas vezes me ajudaram e serviram de exemplo e motivação, e que sem eles esse estudo não seria possível.

Agradeço:

- Camila Vieira de Ligo Teixeira por sua dedicação ilimitada a este projeto e ao meu desenvolvimento profissional.
- Marco Carlos Uchida por sua ajuda em diversos momentos da pesquisa e na criação do protocolo de treinamento.
- Gabriel Barzon Silva e Matheus Santos por auxiliar no treinamento dos idosos.
- Thiago Mattos Frota de Souza e Jose Igor Vasconcelos pela avaliação de parâmetros físicos dos participantes.
- Paula Teixeira Fernandes pela reserva do laboratório de força.
- Italo Aventuratto Carmann e Marjorie Cristina Rocha da Silva pelo diagnóstico dos pacientes.
- Brenda Costa Gonçalves pelo diagnóstico dos pacientes e pela parceria em todo processo de coleta de dados.
- Andrea Ruas pelo agendamento de pacientes.
- Brunno Machado de Campos por todos os ensinamentos relacionados a neuroimagem e todo trabalho e tempo dedicado a este estudo.

- Thiago Junqueira de Resende por todo trabalho e tempo dedicado a análise de imagens.
- Thamires Naela Cardoso Magalhães e Rafael Brandes Lourenço por todos os ensinamentos de neuroimagem.
- Luciana Ramalho pelos ensinamentos e ajuda com análise estatística.
- Patrícia Aguiar Araújo e Liara Rizzi pela parceria e pelos ensinamentos de laboratório.
- Maria do Carmo pela recepção atenciosa e coleta de sangue cuidadosa dos pacientes.
- Iscia Terezinha Lopes Cendes pela parceria e utilização de seu laboratório.
- Fernando Cendes por proporcionar e disponibilizar toda estrutura do laboratório de neuroimagem e ressonância magnética para desenvolvimento do estudo.
- Ana Luiza Rochetti pela parceria em escritas e eventos.
- Gabriela Rodrigues e Emanuel Guimarães por sua dedicação na continuidade da coleta de dados e parceria.
- Anna Ribeiro Rocha da Conceição pelo seu tempo, ensinamentos e dedicação na análise de proteínas.
- Thais Lopes Pinheiro por sua colaboração na análise de proteínas.
- Tayná Rody, por seus ensinamentos, dedicação a este projeto e parceria em meus estágios.
- Fernanda Guarino de Felice pelo acolhimento em seu laboratório, pela dedicação e confiança em meu trabalho.

Agradeço também aos colaboradores do hospital de clínicas, do centro de pesquisa clínica, do setor de ressonância magnética, do laboratório de neuroimagem, do laboratório de genética molecular, do laboratório de força, do laboratório de cinesiologia aplicada, do laboratório de investigação da doença de Alzheimer (UFRJ), do IDOR (RJ) e da faculdade de educação física.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

E com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2022/06777-6.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Alzheimer é considerada a demência mais prevalente no mundo e possui alto impacto socioeconômico. O comprometimento cognitivo leve (CCL) refere-se à perda cognitiva não natural do envelhecimento com preservação da independência em atividades de vida diária. Indivíduos com esse diagnóstico apresentam maior risco de desenvolver demência. Intervenções não farmacológicas, como a prática de exercícios físicos são benéficas para a cognição dessa população, entretanto, o impacto do treinamento resistido (TR) na anatomia cerebral de idosos com CCL ainda não foi esclarecido. Esse estudo teve como objetivo investigar o impacto do TR na cognição, funcionalidade e anatomia cerebral (volume de substância cinzenta e integridade de substância branca) de pessoas idosas com CCL. **MÉTODOS:** Foram avaliados 44 idosos diagnosticados com CCL, 22 no grupo treinamento (GT) e 22 no grupo controle (GC). Os participantes foram avaliados em testes neuropsicológicos e ressonância magnética no início e final do estudo, que teve duração de após 24 semanas. O GT também foi avaliado quanto a funcionalidade. Utilizamos ANOVA de medidas repetidas dentro de um modelo linear geral misto para comparar momentos (pré e pós-intervenção) e grupos (controle e treinamento). Incluímos idade e escolaridade como covariáveis. Os valores foram corrigidos para múltiplas comparações utilizando *False Discovery Rate*. **RESULTADOS:** O GT apresentou melhor performance nos testes Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey, índice de massa corporal, relação cintura quadril, nível de atividade física, teste *Timed Up and Go*, Teste de sentar e levantar e Força muscular de membros inferiores e superiores após 24 semanas de treinamento. O GC apresentou diminuição significativa de volume de substância cinzenta no hipocampo e no pré-cúneo (hemisfério direito e esquerdo), enquanto o GT não apresentou redução no hipocampo e pré-cúneo direito. Porém, apresentou diminuição do volume dessas regiões do lado esquerdo e do giro frontal superior esquerdo. Na análise de integridade de substância branca a anisotropia fracionada aumentou no GT e diminuiu no GC. A difusividade axial reduziu no GT, enquanto a difusividade radial aumentou no GC e a difusividade média variou aumentando e diminuindo em ambos os grupos de acordo com o trato avaliado. **CONCLUSÃO:** O TR melhorou o desempenho de memória, medidas antropométricas e capacidade funcional em idosos com CCL. Além disso, parece ter um papel protetor contra atrofia do hipocampo e do pré-cúneo (hemisfério direito) e influência de forma positiva os parâmetros de integridade de substância branca.

Palavras-chave: Demência; Doença de Alzheimer; Treinamento Resistido; Imageamento por Ressonância Magnética; Imagem de Difusão por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is the most prevalent dementia in the world and has a high socioeconomic impact. Mild cognitive impairment (MCI) refers to the unnatural cognitive loss of aging with preservation of independence in activities of daily living. Individuals with this diagnosis have a higher risk of developing dementia. Non-pharmacological interventions, such as physical exercise, are beneficial for the cognition of this population. However, the impact of resistance training (RT) on the brain anatomy of elderly with MCI has not yet been clarified. This study aimed to investigate the impact of RT on cognition, functionality and brain anatomy (gray matter volume and white matter integrity) of elderly individuals with MCI. **METHODS:** Forty-four elderly individuals diagnosed with MCI were evaluated, 22 in the training group (TG) and 22 in the control group (CG). Participants were evaluated in neuropsychological tests and magnetic resonance imaging at the beginning and end of the study, which lasted 24 weeks. The TG was also evaluated for physical performance. We used repeated measures ANOVA within a general linear mixed model to compare moments (pre- and post-intervention) and groups (control and training). We included age and education as covariates. The values were corrected for multiple comparisons using False Discovery Rate. **RESULTS:** The TG showed better performance in the Rey Auditory Verbal Learning Test, body mass index, waist-to-hip ratio, physical activity level, Timed Up and Go test, Sit-to-Stand Test and upper and lower limb muscle strength after 24 weeks of training. The CG showed a significant decrease in gray matter volume in the hippocampus and precuneus (right and left hemispheres), while the TG showed no reduction in the right hippocampus and precuneus. However, it showed a decrease in the volume of these regions on the left side and in the left superior frontal gyrus. In the analysis of white matter integrity, fractional anisotropy increased in the TG and decreased in the CG. Axial diffusivity decreased in the TG, while radial diffusivity increased in the CG, and mean diffusivity varied, increasing and decreasing in both groups according to the tract evaluated. **CONCLUSION:** RT improved memory performance, anthropometric measures, and functional capacity in elderly individuals with MCI. Furthermore, it appears to play a protective role against atrophy of the hippocampus and precuneus (right hemisphere) and positively influences white matter integrity parameters.

Keywords: *Dementia; Alzheimer Disease; Resistance Training; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Magnetic Resonance Imaging.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Formação de Emaranhados Neurofibrilares. Ilustração de neurônio estabilizado por proteína TAU e neurônio desestabilizado por proteína pTAU.

Figura 2. Formação de Placas Neuríticas: A: Clivagem da proteína precursora do amilóide; B: Ilustração das placas neuríticas.

Figura 3. Descrição dos estágios da doença de Alzheimer proposto pelo NIA-AA/2018.

Figura 4. Desempenho cognitivo nas diferentes fases do continuum da doença de Alzheimer. Normal: Fase Pré-clínica; Declínio Cognitivo Subjetivo e Comprometimento Cognitivo Leve: Fase Sintomática; Demência: Fase Demência.

Figura 5. Atrofia cerebral na doença de Alzheimer: Cérebro normal / Cérebro atrofiado.

Figura 6. Segmentação de regiões cerebrais.

Figura 7. Difusão anisotrópica de moléculas de água.

Figura 8. Parâmetros de DTI determinados por vetores.

Figura 9. Alterações de biomarcadores e parâmetros característicos da doença de Alzheimer em suas diferentes fases.

Figura 10. Critérios Diagnósticos de CCL (NIA-AA).

Figura 11. Fluxograma do estudo.

Figura 12. Fluxograma de seleção dos participantes - CONSORT.

Figura 13. Ilustração dos exercícios e equipamentos utilizados. A: Cadeira Extensora; B: Peck Deck; C: Cadeira Flexora; D: Pulley Costas; E: Leg Press; F: Abdominal desce pernas; G: Abdominal reto; H: Cadeira Abdução; I: Panturrilha no degrau; J: Remada na polia.

Figura 14. Ilustração das áreas cerebrais que sofreram alterações significativas no grupo Treinamento. Vermelho: Pré-cúneo esquerdo. Verde: Giro Frontal Superior. Azul: Hipocampo esquerdo.

Figura 15. Ilustração das áreas cerebrais que sofreram alterações significativas no grupo Controle. Vermelho: Pré-cúneo esquerdo. Verde: Pré-cúneo direito. Azul: Hipocampo esquerdo. Laranja: Hipocampo direito.

Figura 16. Ilustração dos tratos e fascículos nos quais foram observadas alterações significativas após o protocolo de treinamento. A: Fascículo Uncinado; B: Fascículo Fronto-occipital Inferior; C: Corpo Caloso; D: Trato Corticoespinal; E: Fórnix.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra (Pré-intervenção).

Tabela 2. Comparação da Avaliação Neuropsicológica entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 3. Comparação do Volume de Substância Cinzenta entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 4. Comparação da Anisotropia Fracionada entre os momentos (Pré-intervenção X Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 5. Comparação da Difusividade Axial entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 6. Comparação da Difusividade Radial entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 7. Comparação da Difusividade Média entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Tabela 8. Diferenças nos testes físicos entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) no grupo treinamento.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Anexo 3. Comparação da Avaliação Neuropsicológica entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

Anexo 4. Comparação do Volume de Substância Cinzenta entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

Anexo 5. Comparação de FA, AD, RD e MD entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

SUMÁRIO

Justificativa de Originalidade.....	14
Introdução.....	15
Doença de Alzheimer.....	15
Fisiopatologia.....	15
Diagnóstico.....	17
Exames Complementares / Avanços em Biomarcadores.....	19
Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)	23
Exercícios Físicos e Comprometimento Cognitivo Leve.....	25
Objetivos.....	28
Objetivo Geral.....	28
Objetivo Específicos.....	28
Desfechos.....	28
Materiais e Métodos.....	29
Aspectos éticos.....	29
Desenho do Estudo.....	29
Critérios de Inclusão.....	30
Critérios de Exclusão.....	31
Participantes.....	32
Protocolo de Treinamento Resistido.....	33
Avaliação Neuropsicológica.....	35
Ressonância Magnética.....	37
Testes Físicos.....	38
Análise Estatística.....	39
Resultados.....	40
Participantes.....	40
Avaliação Neuropsicológica.....	40
Análise Volumétrica.....	42
Integridade da Substância Branca.....	44
Anisotropia Fracionada (FA)	45
Difusividade Axial (AD)	46
Difusividade Radial (RD)	47
Difusividade Média (MD)	48
Testes Físicos.....	49
Discussão.....	51
Avaliação Neuropsicológica.....	51
Volume de Substância Cinzenta.....	55
Integridade de Substância Branca.....	57
Desempenho Físico.....	60
Limitações e Sugestões.....	62
Conclusão.....	62
Considerações Finais.....	63
Referências.....	65
Anexos.....	82

Justificativa de Originalidade

O treinamento resistido é aliado a saúde do idoso. Diversos estudos têm mostrado o impacto dessa modalidade na massa muscular, massa óssea, peso corporal, capacidade funcional e cognição de indivíduos idosos. Esse tipo de exercício também pode influenciar na anatomia cerebral de idosos saudáveis, porém o impacto do treinamento resistido nesse tipo de alteração em idosos com comprometimento cognitivo leve não havia sido totalmente esclarecido. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar o impacto do treinamento resistido no volume das áreas cerebrais que compõem a “assinatura cortical” da doença de Alzheimer e na integridade de substância branca de tratos relacionados ao declínio cognitivo em idosos com comprometimento cognitivo leve.

INTRODUÇÃO

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência entre os idosos (1–3) e afeta 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Seu aumento acompanha o envelhecimento populacional e espera-se que o número de pessoas que vivem com DA e outros tipos de demência atinja 152 milhões até 2050 (1,4). Estima-se que no Brasil existam cerca de 1,7 milhões de idosos com demência e pelo menos 2,2 milhões com algum comprometimento cognitivo (5,6). Além disso, os custos globais de cuidados de saúde para pessoas idosas com demência em 2024 são estimados em 360 bilhões de dólares (7–9). Esta doença neurodegenerativa é caracterizada pela presença de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas (10–12) que levam à perda progressiva de memória e outras funções cognitivas que limitam a independência do indivíduo nas atividades de vida diária (13–15).

Os principais fatores de risco associados a doença são divididos em genéticos e ambientais, sendo fatores genéticos: a presença do alelo épsilon 4 do gene da Apolipoproteína E (APOE) e fatores ambientais: envelhecimento (não modificável), baixa escolaridade, perda auditiva, traumatismo craniano, poluição do ar, consumo excessivo de álcool, tabagismo, sedentarismo, obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, isolamento social e depressão (modificáveis) (16,17). No Brasil, fatores de risco modificáveis para demência foram responsáveis por 50,5% dos casos, sendo os principais perda auditiva (14,2%), inatividade física (11,2%) e hipertensão (10,4%) (18).

Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A fisiopatologia da doença ainda não está totalmente esclarecida e a hipótese mais aceita atualmente é que os emaranhados neurofibrilares se formam quando a proteína Tau, que contribui para a estabilização de microtúbulos (os quais têm a função de transportar nutrientes pelo axônio – do corpo ao terminal), está

hiperfosforilada (pTau) e não cumpre mais a função de estabilização do microtúbulo, prejudicando a nutrição do neurônio e formando os emaranhados neurofibrilares, que se depositam dentro do neurônio levando à morte neuronal (Figura 1) (16).

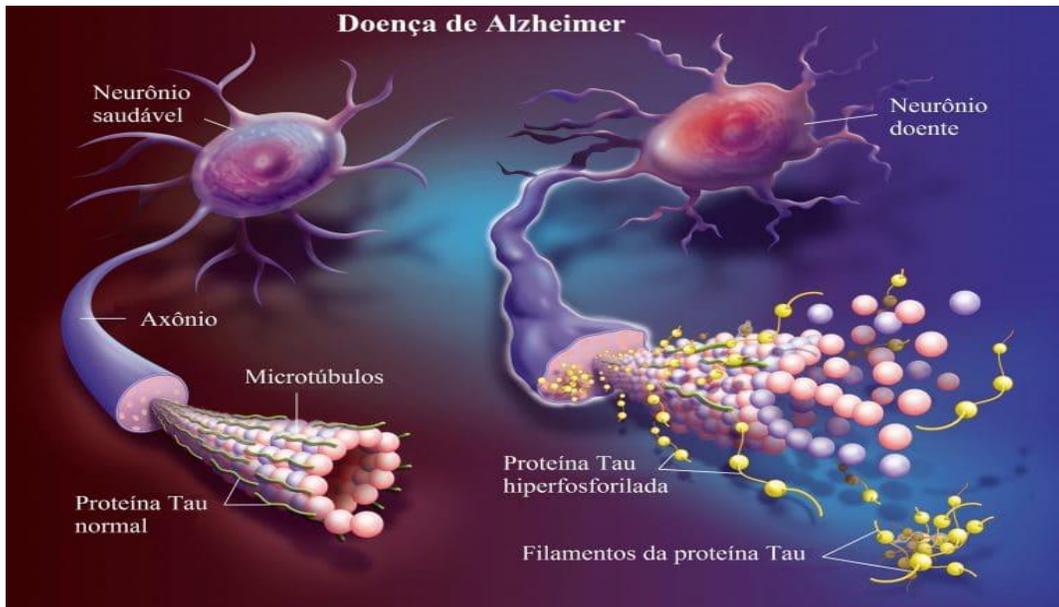


Figura 1. Formação de Emaranhados Neurofibrilares. Ilustração de neurônio estabilizado por proteína TAU e neurônio desestabilizado por proteína pTAU.
Fonte: <https://www.fisioterapiaparatodos.com/p/doenca/mal-de-alzheimer/>

A Proteína Precursora do Amiloide (PPA) está implicada na regulação da formação das sinapses, neuroplasticidade (adaptar-se e moldar-se a novas situações) e exportação de ferro, entre outras funções não completamente conhecidas. Há um processo natural de clivagem dessa proteína através da enzima α -secretase (ADAM-10) e γ -secretase gerando como produtos dessa clivagem peptídeos solúveis (APPs). Se essa clivagem for feita pela enzima β -secretase (BACE-1) e γ -secretase leva a formação do peptídeo beta-amiloide de 42 unidades que é insolúvel e se deposita no cérebro de forma extracelular e em regiões específicas, sendo denominadas placas neuríticas (Figura 2).

O acúmulo desse peptídeo favorece processos inflamatórios, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e produção de radicais livres que também levam a morte neuronal (16). Como consequência destes processos (formação de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas) ocorrem alterações homeostáticas

como a perda das sinapses, que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal e atrofia do parênquima cerebral, levando ao desenvolvimento de neurodegeneração (16,19).

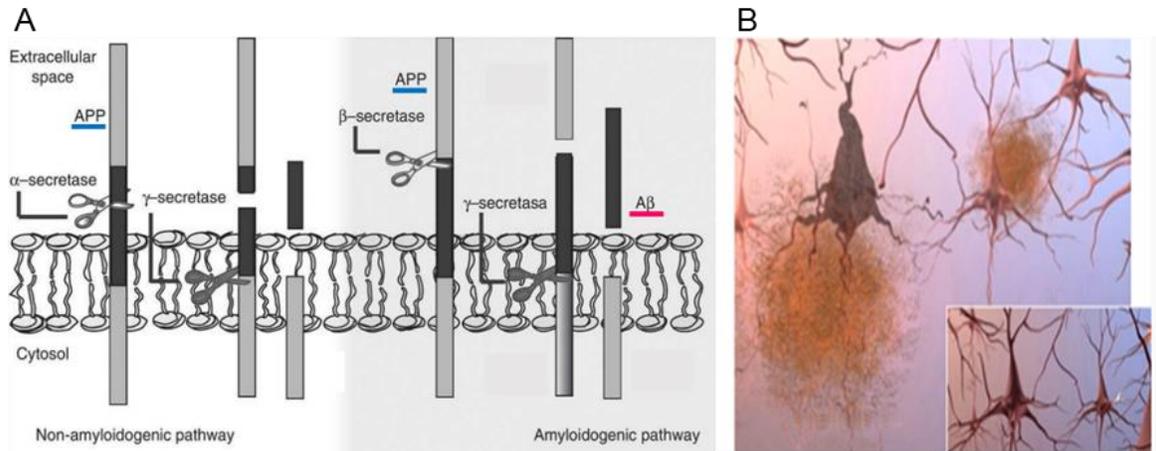


Figura 2. Formação de Placas Neuríticas: A: Clivagem da proteína precursora do amilóide; B: Ilustração das placas neuríticas. Fonte: *Neurologia*. 2018, 33:112-20. / *Alzheimer's Association*.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da DA é baseado nas definições clínicas da demência e na exclusão de outros fatores que poderiam causar estes sintomas, como delirium ou transtorno psiquiátrico maior (20). Inicialmente são avaliados histórico médico do paciente e sintomas clínicos que decorrem das alterações fisiopatológicas da doença como piora cognitiva nos diferentes domínios (memória, funções executivas, linguagem, atenção, orientação espacial, praxia). Também são avaliados sintomas funcionais, que avaliam os níveis de capacidade funcional, investigando atividades básicas e instrumentais da vida diária e sintomas psiquiátricos/comportamentais que avaliam aspectos neuropsicológicos como apatia, agitação, humor, ansiedade, desinibição, delírios, alucinações e sono (21).

Para fins de pesquisa o diagnóstico é baseado nos critérios estabelecidos pelo NIA-AA 2018 (*National Institute of Aging and Alzheimer's Association*). Segundo o instituto, a DA pode ser classificada em um continuum (22) compostos por 6 estágios (23) (Figura 3).

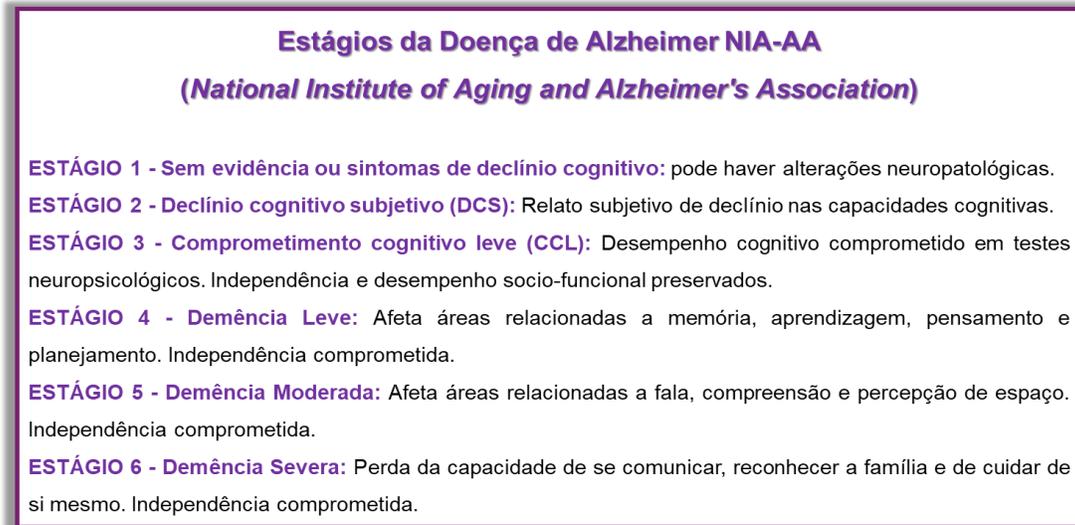


Figura 3. Descrição dos estágios da doença de Alzheimer proposto pelo NIA-AA/2018.

A figura 4 mostra o desempenho cognitivo ao longo das fases dentro do continuum da DA. Ao longo das fases pré-clínica e sintomática (Normal, Declínio Cognitivo Subjetivo e CCL) o declínio cognitivo (linha verde e vermelha) não cruza com a independência funcional (linha roxa e pontilhada). Entretanto, essa linha é cruzada na fase da demência. De acordo com o NIA-AA (23) além do declínio progressivo da cognição, o que marca a transição do diagnóstico clínico de CCL para Demência em estágio leve é o comprometimento da independência funcional.

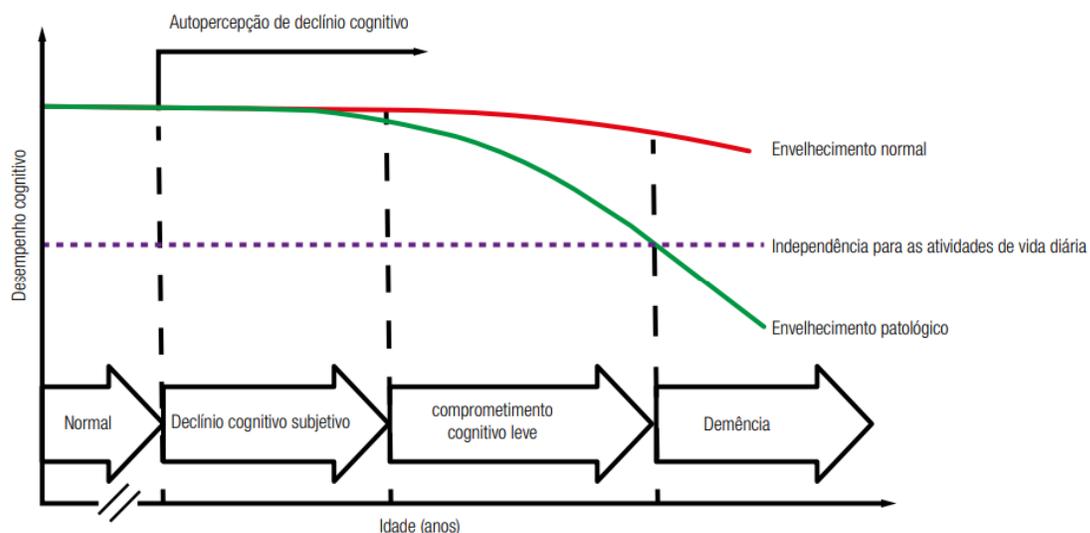


Figura 4. Desempenho cognitivo nas diferentes fases do envelhecimento normal e patológico.

Fonte: Smid et al., 2022 (24).

Exames Complementares

Inicialmente as alterações de cognição são avaliadas através de testes de rastreio podendo haver investigação mais aprofundada a partir de testes específicos para cada sintoma. Além disso, exames que refletem a fisiopatologia da DA aumentam a confiabilidade do diagnóstico clínico, sendo úteis para definir a etiologia da doença (21). Exames de imagem como ressonância magnética, por exemplo, são comumente utilizados e avaliam a presença de padrões de atrofia da DA, como atrofia dos hipocampos (Figura 5) (25).

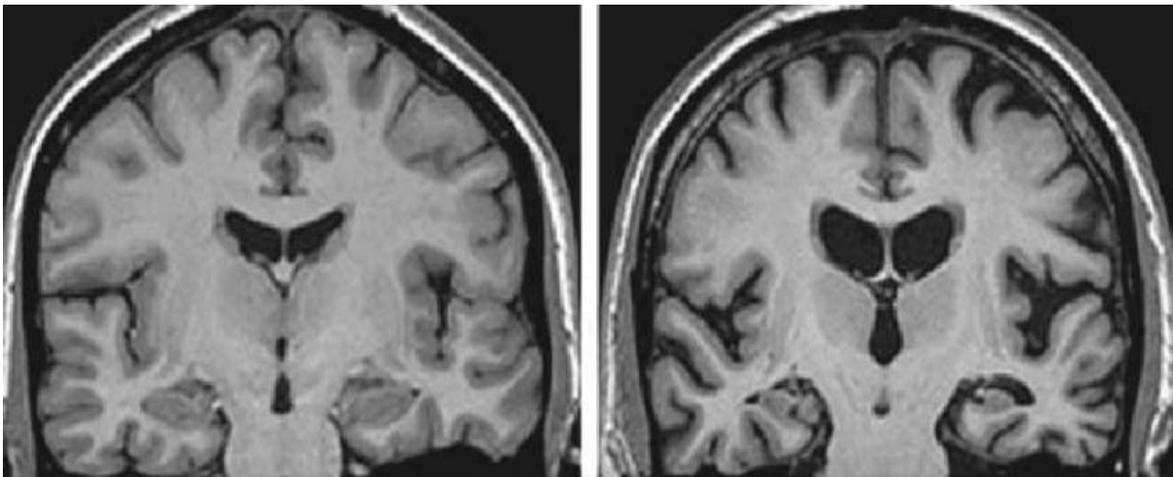


Figura 5. Atrofia cerebral na doença de Alzheimer: Cérebro normal / Cérebro atrofiado.

Fonte: Piu & Longo, 2016. Disponível em: <https://flipper.diff.org/app/items/603>.

Análises volumétricas e de espessura são comumente avaliadas em estudos clínicos, sendo que o volume se refere a imagem 3D (3 dimensões) e a espessura a imagem 2D (duas dimensões). Programas computacionais especializados são capazes de identificar na neuroimagem as regiões cerebrais, marcá-las e medi-las.

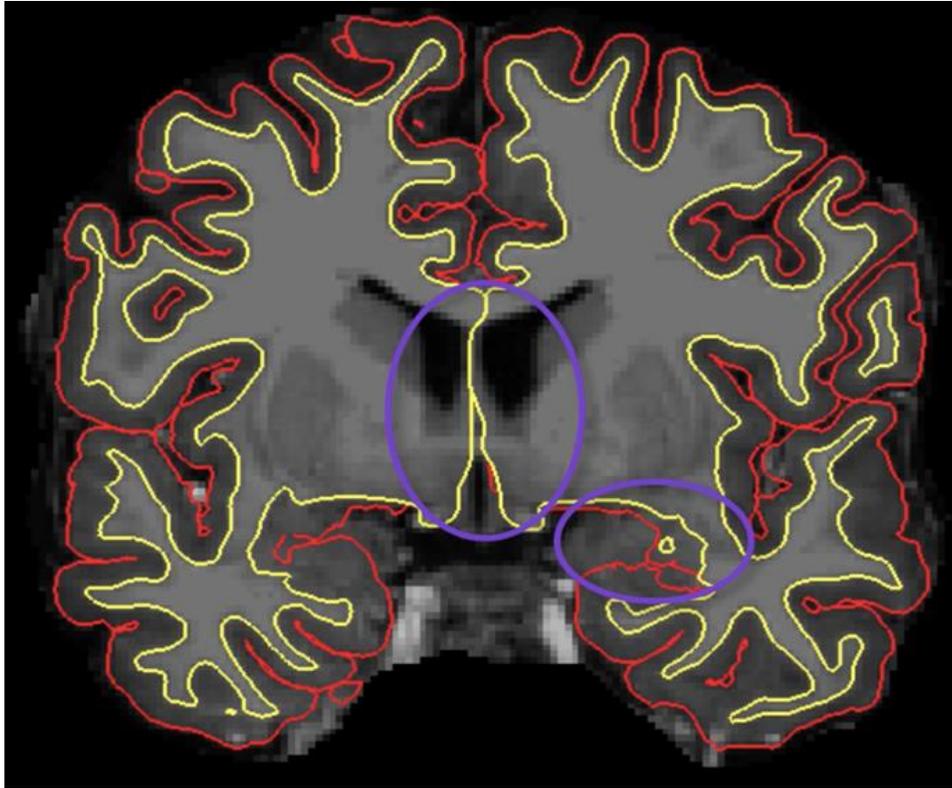


Figura 6. Segmentação de regiões cerebrais.

Fonte: FreeSurfer Tutorial

Métodos avançados de ressonância magnética como a imagem por tensor de difusão (*Diffusion Tensor Imaging – DTI*) e tractografia de fibra podem ser utilizados para observar estrutura organizacional de substância branca, detectando alterações de integridade de feixes e tratos (26). Esse tipo de imagem avalia mudanças microestruturais na substância branca do cérebro através da mensuração da motilidade das moléculas de água no tecido, baseando-se na orientação e difusão dos axônios (27) e podem ser úteis na previsão da conversão para a DA (26).

As moléculas de água tendem a se difundir livremente ao longo dos tratos e fascículos axonais. Sem restrição anatômica do axônio a anisotropia diminui e as moléculas perdem direcionalidade, refletindo pior integridade do neurônio, por tanto, uma maior isotropia sinaliza processos de desmielinização e degeneração. Logo, uma maior anisotropia, ou seja, uma maior direcionalidade das moléculas de água reflete maior integridade de substância branca (Figura 7) (26,28).

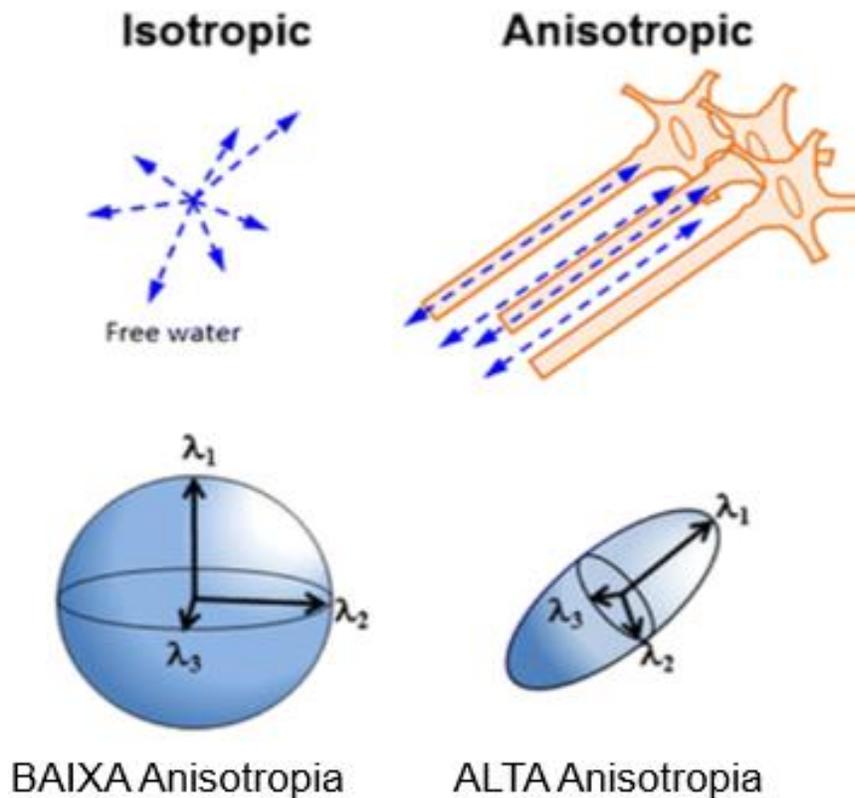
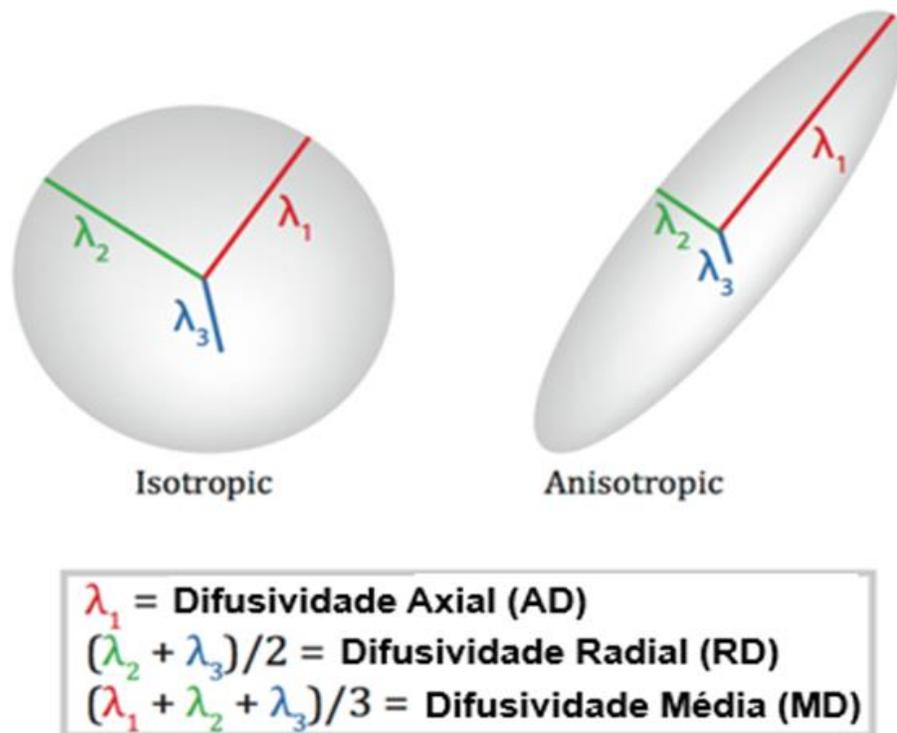


Figura 7. Difusão anisotrópica de moléculas de água.

Fonte: Mabrouk et al., 2019.

As imagens de DTI fornecem parâmetros que se referem a integridade da substância branca. A anisotropia fracionada (FA) por exemplo, quando alterada reflete alta maturação de substância branca e baixa degeneração axonal e desmielinização, sendo medidas que avaliam a integridade microestrutural, diminuindo quando há lesões axonais e aumentando quando há maturação cerebral. Já a difusividade axial (AD), radial (RD) e medial (MD) refletem desmielinização, degeneração axonal e baixa maturação de substância branca (Figura 8) (29,30). A AD diminui em casos de dano axonal, a RD é considerada como um possível marcador de dano na mielina sendo influenciada por alterações na densidade ou diâmetro axonal e a MD é uma medida inversa da densidade da membrana (27). Indivíduos com DA apresentam diminuição de FA e aumento de MD, AD, RD (30), sendo que essas alterações estão correlacionadas com a atrofia cortical, sinalizando dano neuronal (31).



Anisotropia fracionada (FA)

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Figura 8. Parâmetros de DTI determinados por vetores.

Fonte: Nir et al., 2013 (28); Mayo et al., 2018 (29).

Análises de líquido cefalorraquidiano (LCR) também podem ser investigadas a fim de identificar e quantificar as concentrações de biomarcadores da doença, como o peptídeo beta-amiloide e a proteína tau-total e sua forma fosforilada (p-tau) (32). Baixos níveis de peptídeo beta-amiloide no LCR é um indicador de presença desta proteína no cérebro de forma insolúvel, contribuindo para a formação de placas amiloides (neuríticas). A tau-total e sua forma fosforilada p-tau em alta quantidade referem-se a presença de emaranhados neurofibrilares e representam maior grau de atrofia cerebral (33). O gráfico a seguir ilustra o comportamento dos principais biomarcadores e parâmetros característicos da doença ao longo de sua progressão (Figura 9).

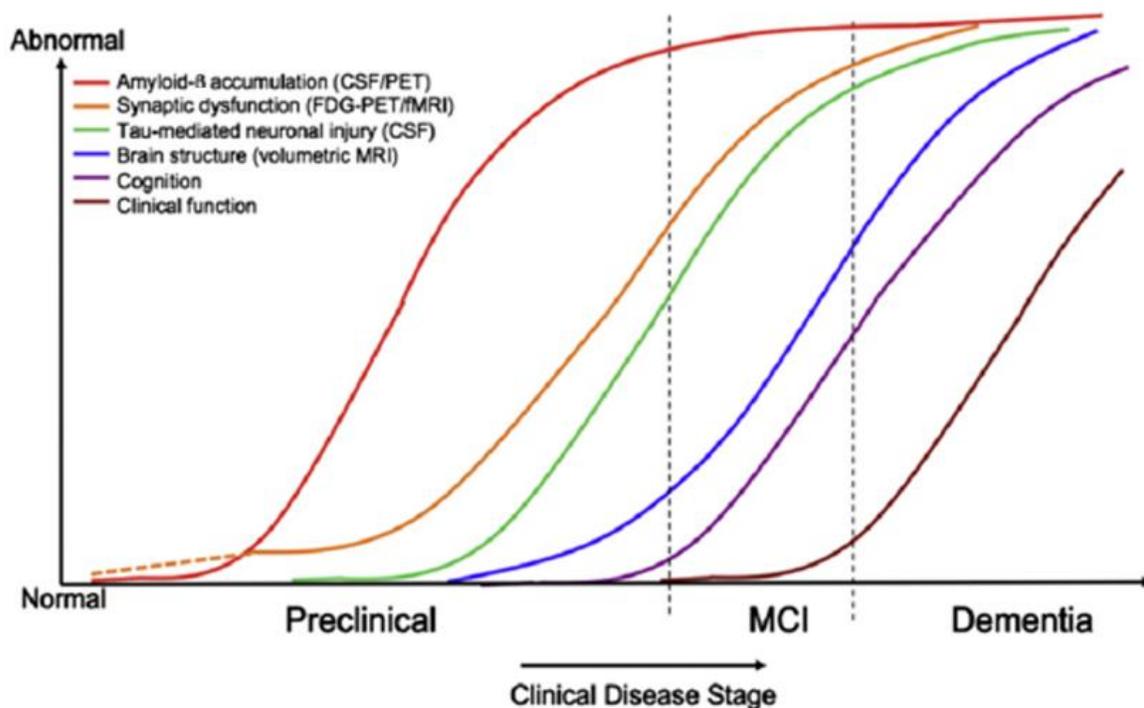


Figura 9. Alterações de biomarcadores e parâmetros característicos da doença de Alzheimer em suas diferentes fases. Fonte: F Jessen (2016).

<https://www.iason.ai/en/explanation-of-the-topic/alzheimer-s-disease#sdendnote2sym>.

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

CCL é um termo diagnóstico aplicado a indivíduos que apresentam funções cognitivas alterada, mas são independentes funcionalmente (34). Refere-se a uma diminuição das funções cognitivas maior do que aquela esperada no processo de envelhecimento, sendo caracterizada por declínio em um ou mais domínios cognitivos (35,36). Diferente da demência, na qual o declínio cognitivo interfere nas atividades da vida diária gerando comprometimento funcional (20) (Figura 3) o CCL não tem a sua independência funcional afetada (35,36), mantendo praticamente normais as atividades da vida diária (37).

O desempenho cognitivo no CCL foi relacionado à atrofia do hipocampo e alterações microestruturais na substância branca. Em pacientes com CCL e DA, as alterações microestruturais da substância branca precederam a atrofia do hipocampo durante o processo neurodegenerativo (38). Os parâmetros de DTI detectam alterações de substância branca em idosos com CCL (39), sendo observadas alterações de FA no corpo caloso, fascículo cingulado e uncinado em

idosos com CCL e com DA quando comparado com idosos saudáveis. Enquanto alterações de MD e RD foram observadas apenas em pacientes com DA (40). Entretanto, recentemente foi relatado que idosos com CCL possuem menores valores de FA e maiores de RD no cíngulo posterior quando comparados com idosos saudáveis, refletindo o aumento dos processos de desmielinização (41).

A Figura 10 apresenta os critérios do NIA-AA (21) utilizados para diagnóstico de CCL. Idosos com CCL apresentam pior qualidade de vida (42,43) e maior risco de desenvolver DA do que indivíduos com a cognição preservada (44–48), com a taxa de conversão para a demência de cerca de 10% ao ano (49). O risco de desenvolver demência aumenta se o indivíduo apresentar biomarcadores positivos (beta-amiloide, tau e neurodegeneração) para a DA (50).

<p>Características clínicas e cognitivas Presença de queixa de alteração cognitiva referida pelo paciente ou informante ou médico (ou seja, evidência na história ou observação do declínio ao longo do tempo de seguimento)</p>
<p>Evidência objetiva de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, normalmente, incluindo a memória (ou seja, teste formal ou de beira do leito para estabelecer o nível de função cognitiva em vários domínios)</p>
<p>Preservação da independência nas habilidades funcionais. Podendo haver problemas leves para executar tarefas complexas, como levar mais tempo para realizar ou cometer alguns erros Sem critérios para demência</p>
<p>Etiologia compatível com DA Descartar outras doenças sistêmicas ou neurológicas que poderiam ser responsáveis pelo declínio cognitivo Evidência de declínio longitudinal da cognição compatível com evolução natural da DA História consistente com DA familiar</p>
<p><small>CCL: comprometimento cognitivo leve; DA: doença de Alzheimer.</small></p>

Figura 10. Critérios Diagnósticos de CCL (NIA-AA) / Academia Brasileira de Neurologia. Fonte: Smid J, et al (2022) (24).

Apesar de terem uma taxa de conversão relevante para demência, estes indivíduos podem permanecer no diagnóstico de CCL sem desenvolver DA ou podem recuperar totalmente as suas funções cognitivas (51–54). Segundo Law (2019) (55) é possível retardar o início da DA por meio de intervenções que melhorem a cognição ou diminuam o declínio cognitivo em idosos com CCL. Considerando que esta é uma condição de saúde potencialmente reversível antes do desenvolvimento da demência, é essencial implementar intervenções que busquem a melhoria cognitiva desta população (56) e intervir para melhorar a funcionalidade, com intuito de potencializar a independência e autonomia nas

atividades da vida diária (57), diferença essencial na progressão para o diagnóstico clínico de DA leve (23).

Destaca-se que o diagnóstico precoce da DA reduz o impacto econômico relacionado à demência na saúde da população (58) e que a implementação de intervenções eficientes que modifiquem o curso da doença ou atrasem sua progressão de CCL para a DA podem resultar em economia, uma vez que o diagnóstico de CCL já se mostrou associado a maiores cargas de custos com saúde (42,43). Devido à falta de tratamento farmacológico eficaz para esta população intervenções não farmacológicas têm sido exploradas (59,60). A prática atividade física, por exemplo, está associada a redução do risco de demência em idosos saudáveis (61–64) sendo considerada como um fator de estilo de vida protetor modificável (64). Além disso, o exercício físico é sugerido ferramenta poderosa contra a disfunções cognitivas da DA e neuroinflamação (65).

Exercícios Físicos e Comprometimento Cognitivo Leve

A prática de atividades físicas por idosos com CCL está associada a uma menor incidência de demência (66), sendo considerada atividade física qualquer movimento realizado pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético, enquanto a definição de exercício físico refere-se à atividade física programada para melhorar as habilidades físicas (67). Diversos estudos que investigam indivíduos com CCL e a prática de exercícios físicos do tipo aeróbio, resistido ou multicomponente (que combinam exercícios aeróbios, resistidos, de alongamento e equilíbrio) apontam alterações positivas nas funções cognitivas (68–82).

Além disso, uma revisão sistemática mostrou que os efeitos do exercício aeróbio e do condicionamento físico parecem impactar as estruturas cerebrais comumente associadas a neurodegeneração, como hipocampus, pré-cúneo, giro do cíngulo anterior e córtex pré-frontal (83). Foi observado em análise de neuroimagem aumento no volume do hipocampo de idosos com CCL após a prática de exercício aeróbio (84). Corroborando, uma metanálise recente demonstrou que a prática de exercícios físicos (multicomponente ou aeróbio) promove a preservação

do volume de hipocampo em indivíduos com CCL, entretanto o mesmo resultado não foi observado em pacientes com DA, destacando um benefício terapêutico, particularmente em estágios iniciais da doença (85).

Nosso grupo mostrou anteriormente que o treinamento multicomponente de 24 semanas é capaz de aumentar o volume do hipocampo (direito e esquerdo) (68) e que a aptidão aeróbica está correlacionada com o volume de substância cinzenta no córtex frontal superior e com medidas de integridade de substância branca como FA. Além disso, a aptidão aeróbica mostrou-se negativamente correlacionada com RD e MD (no fascículo longitudinal, fascículo fronto-occipital e corpo caloso), ou seja, quanto maior a aptidão aeróbica, maior a FA e menor a RD e MD nesses tratos, o que sugere que a aptidão aeróbica possa ter influência positiva na integridade de substância branca de idosos com CCL (86). Corroborando, níveis mais elevados de aptidão cardiorrespiratória estão associados a uma maior integridade das fibras de substância branca em pacientes com CCL (87,88) e o desempenho funcional em testes de velocidade de marcha e risco de queda estão associados a múltiplos tratos de substância branca (corpo caloso, fórceps menor e fascículo fronto-occipital inferior esquerdo) e as medidas de FA e RD (41,89).

Uma revisão sistemática sobre alterações cerebrais promovidas pelo exercício físico durante o declínio cognitivo sugere que ainda faltam evidências sobre outros tipos de modalidades de exercícios físicos, como exercícios resistidos, coordenativos e multicomponentes para avaliar o efeito do exercício físico na integridade cerebral de idosos com CCL, uma vez que vários estudos não baseados em ressonância magnética já apontam para efeitos benéficos de outras modalidades para essa população (83).

Tanto as alterações cognitivas, quanto as alterações de anatomia cerebral, podem ser influenciadas por alterações bioquímicas relacionadas à prática de exercícios físicos envolvendo alterações de citocinas e fatores neuroprotetores que agem a favor da cognição e contra a neurodegeneração, como por exemplo redução das concentrações de TNFa (Fator de Necrose Tumoral Alfa) (90–92), IL-6 (Interleucina 6) (91), IL-15 (Interleucina 15) (92), PCR (proteína C reativa) (90), e aumento das concentrações de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina)

(92,93), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (90–94) e Irisina (95,96). Essas alterações são relevantes para idosos com CCL, os quais podem apresentar concentrações alteradas de diversos destes parâmetros (74,90,91,96,97).

Os mecanismos bioquímicos pelos quais essas citocinas e fatores neuroprotetores agem são complexos e individuais, variando de acordo com o tipo avaliado, estímulo de exercício físico aplicado e nível de comprometimento cognitivo (43). De forma geral mostram-se relacionados a melhora das funções cognitivas e da plasticidade cerebral (94,96,98), a diminuição do processo inflamatório, a proteção contra a neurodegeneração (74,90,91,96–99), e a redução do risco de desenvolver DA (99).

O treinamento resistido tem como um dos principais objetivos aumentar a força muscular e é considerado um importante aliado da saúde do idoso com cognição preservada, favorecendo a manutenção da massa muscular e óssea, do peso corporal e atuando na melhora da força muscular, da capacidade funcional e do desempenho funcional em atividades da vida diária (100–102). Foi demonstrado ainda que esse tipo de treinamento pode promover melhora de funções cognitivas em idosos cognitivamente saudáveis (78,103–106), influenciando também a anatomia cerebral (103,107), alteração de citocinas e fatores neuroprotetores (108,109).

Dado que a disfunção cognitiva afeta amplamente a saúde física (110) e que a diminuição da força muscular está associada a um maior risco de incidência da DA (111) intervenções com treinamento resistido em idosos com CCL parecem promissoras a fim de aumentar a força muscular e reduzir o risco de uma população que já tem uma chance aumentada de desenvolver DA. Além disso, foi observado que em idosos com CCL o aumento da força muscular está relacionado com a melhora da função cognitiva (112), possibilitando alterar a trajetória do declínio cognitivo nessa população.

Entretanto, o efeito desse tipo de exercício no volume de substância cinzenta de regiões comumente afetadas pela atrofia da DA e na integridade de substância branca de tratos que se mostram alterados no CCL ainda não foi esclarecido. Compreender o impacto do treinamento resistido na anatomia cerebral de idosos

com CCL contribui com o conhecimento sobre a eficiência dessa estratégia terapêutica, econômica e de fácil acesso, na alteração da estrutura anatômica do cérebro em indivíduos com risco aumentado de desenvolver demência.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar o impacto de 24 semanas de treinamento resistido nas funções cognitivas e na anatomia cerebral de idosos com comprometimento cognitivo leve.

Objetivos Específicos

- Comparar o desempenho cognitivo, o volume cerebral e a integridade de substância branca entre os momentos pré e pós-intervenção e entre os grupos controle e treinamento.
- No grupo treinamento comparar o desempenho físico entre os momentos pré e pós-intervenção.

Desfechos

- Desfechos primários: Avaliar o efeito de 24 semanas de treinamento resistido na memória episódica (avaliada pelo Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey) e no desempenho em atividades de vida diária (avaliada pelo Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer).
- Desfechos secundários: Avaliar efeito do treinamento resistido após 24 semanas na anatomia cerebral (Volume cortical de áreas “assinatura da DA”) Integridade de tratos de substância branca alterados no CCL) e no desempenho físico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local sob número 4.337.553 (CAAE: 33377220.9.0000.5404 – Anexo 1) e desenvolvido dentro de um estudo maior intitulado: “Mapeando a progressão do Declínio Cognitivo Subjetivo para Comprometimento Cognitivo Leve e Demência da doença de Alzheimer com biomarcadores multimodais”, aprovado sob número 3.830.104 (CAAE: 24898619.8.0000.5404). Todos os participantes foram informados sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2) antes do início da coleta de dados.

Desenho do estudo

Este é um ensaio clínico, longitudinal e não-aleatorizado que avaliou e comparou duas coortes. Ambas as coortes possuíam avaliações periódicas, que incluía avaliação neuropsicológica e exames de neuroimagem. A coorte 1 foi utilizada para compor o grupo Controle e refere-se a dados de pacientes depositados em banco de dados referente ao período de 2014 a 2017. A coorte 2 foi utilizada para compor o grupo Treinamento e refere-se a dados coletados de 2018 a 2023.

Para participação na pesquisa, os voluntários (de ambas as coortes) preencheram um formulário on-line que serviu como triagem de possíveis participantes (Disponível em: <https://www.brainn.org.br/pesquisa-sobre-memoria-e-doenca-de-alzheimer/#questionario>). Após a triagem, os voluntários recrutados foram avaliados no Centro de Pesquisa Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP por um neurologista (que investigou sintomas clínicos) e por um psicólogo (que aplicou uma avaliação neuropsicológica) para determinar se o paciente tinha ou não diagnóstico clínico de CCL. O diagnóstico clínico de CCL foi baseado nos Critérios do NIA e *Alzheimer's Association*, que inclui queixas de alterações cognitivas relatadas, evidência de comprometimento em um ou mais

domínios cognitivos, preservação da independência em atividades funcionais e não preencher os critérios para demência (23,113).

Na coorte 1 (que compôs o grupo Controle) o comprometimento cognitivo foi caracterizado por:

1. Pontuação no Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer < 6. Esse questionário apresenta pontuação que pode variar de 0 (independente) até 6 (dependência nas seis atividades de autocuidado);
2. Evidência de alteração em pelo menos um teste cognitivo;
3. Escore global na Escala Clínica de Demência (*Clinical Dementia Rating - CDR*) = 0,5 (114).

Já na coorte 2 (que compôs o grupo Treinamento) o comprometimento cognitivo foi caracterizado por:

1. Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer < 6 pontos;
2. Evidência de alteração cognitiva, com base no cálculo de z-escore dos testes cognitivos considerando a idade e escolaridade da população. Esse método é considerado mais robusto na identificação de alterações cognitivas para CCL e classifica CCL como indivíduos com ou sem queixa de cognitiva que apresentam valor de z-escore $\leq -1,5$ em qualquer teste neuropsicológico, ou valor de z-escore entre -1 e -1,5 em pelo menos dois testes neuropsicológicos referentes a mesma função cognitiva ou em pelo menos três testes neuropsicológicos referentes a funções cognitivas diferentes (115,116).

Foram considerados como critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Ter idade cronológica igual ou superior a 55 anos, para incluir participantes com declínio cognitivo significativo desde os estágios iniciais do desenvolvimento da demência (117–119).
- Ter diagnóstico clínico de CCL.

Critérios de exclusão:

- Ter o diagnóstico de demência da DA.
- História prévia de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, traumatismo cranioencefálico com perda de consciência por mais de 30 minutos;
- Exposição crônica a substâncias neurotóxicas na região de cabeça e pescoço (tratamentos de quimioterapia ou radioterapia);
- Uso/abuso de produtos químicos neurotóxicos ou alcoolismo; Uso contínuo de medicamentos que interferem na cognição;
- Dificuldade em compreender ou realizar testes neuropsicológicos; Uso de marca-passo ou placas metálicas na região da cabeça ou pescoço;
- Doenças sistêmicas descompensadas (diabetes mellitus, cardiopatias, insuficiência renal ou hepática, entre outras).
- Deficiência motora, visual ou auditiva (não corrigida).
- Claustrofobia que impossibilitasse o exame de ressonância magnética.
- Ter praticado treinamento resistido em menos seis meses antes de iniciar o estudo.

Após a avaliação neuropsicológica, os participantes compareceram ao setor de diagnóstico por imagem do Hospital de Clínicas da UNICAMP para realização do exame de ressonância magnética. Posteriormente, iniciou-se o período de intervenção, no qual o grupo Treinamento realizou 24 semanas de treinamento resistido, enquanto o grupo Controle não realizou nenhum tipo de treinamento resistido (nem oferecido pelo estudo, nem fora do estudo). Ambos os grupos foram orientados a não iniciar nenhum outro tipo de exercício físico durante o estudo e a manter o nível de atividade física que vinham realizando nos últimos seis meses. Além disso, o grupo Treinamento foi avaliado em testes de desempenho físico. As etapas do estudo e avaliações de cada grupo são mostradas na Figura 11.

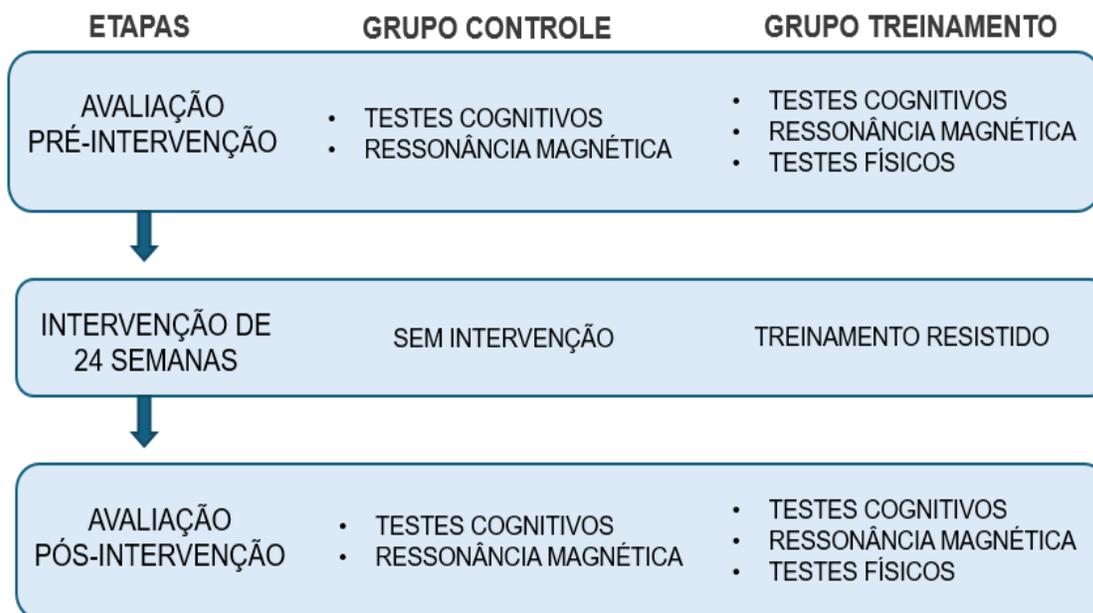


Figura 11. Etapas do estudo.

As avaliações Pré e Pós-intervenção ocorreram na semana anterior e posterior (respectivamente) ao período de intervenção de 24 semanas. A avaliação neuropsicológica, exame de ressonância magnética e testes de desempenho físico foram feitos em dias separados na semana de avaliação.

Participantes

Foram incluídos 44 idosos com CCL, sendo 22 alocados no grupo Treinamento (Coorte 2) e 22 no grupo Controle (Coorte 1). No grupo Treinamento foram incluídos aqueles participantes com CCL que tinham interesse em praticar exercícios resistidos e que compareceram a pelo menos 75% das sessões. E para compor o grupo Controle participantes do banco de dados que possuíam a bateria de avaliações completa na linha de base e após 24 semanas. A figura 12 mostra o fluxograma de seleção dos participantes.

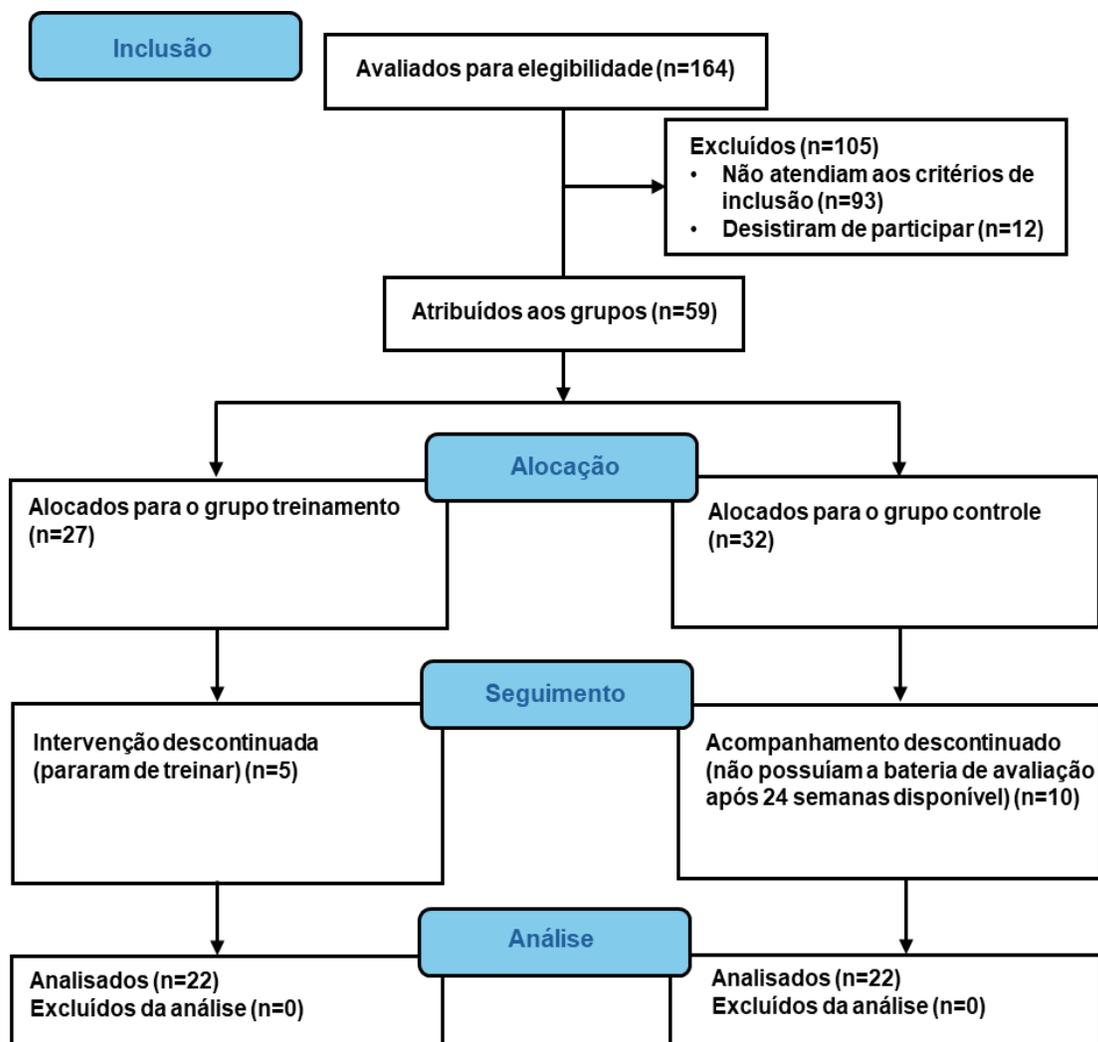


Figura 12. Fluxograma de seleção dos participantes - CONSORT.

Protocolo de Treinamento Resistido

O grupo Treinamento realizou o protocolo de treinamento resistido duas vezes por semana e em dia não consecutivo (terça e quinta-feira), mantendo o horário de treinamento para todas as sessões, que ocorreram sempre no período da manhã. Os treinos ocorreram na Faculdade de Educação Física da UNICAMP, em grupos com até 11 participantes por sessão, e tiveram duração de uma hora. Todas as sessões foram acompanhadas pela pesquisadora principal e por um preparador físico auxiliar. Foi solicitado ao participante no início do estudo documento de autorização médica de um cardiologista para a prática de exercícios físicos.

O protocolo de treinamento resistido seguiu as diretrizes de treinamento de resistência para idosos propostas pela *National Strength and Conditioning Association* (120) e pelo *American College of Sports Medicine* (121,122). Foram realizadas 3 séries de 10 repetições em dez exercícios diferentes que priorizam o trabalho de grandes grupos musculares: Cadeira Extensora, Peck Deck, Cadeira Flexora, Pulley Costas, Leg Press (horizontal), Remada na polia, Cadeira Abdutora, Panturrilha no degrau, Abdominais (reto e desce pernas) (Figura 13). Os aparelhos de musculação utilizados eram da marca Nakagym®. Foi utilizado um intervalo de descanso de um minuto entre as séries e entre os exercícios. Como os treinos foram em grupo, os participantes realizaram os exercícios em ordem aleatória, mas sempre alternando membros superiores e inferiores.



Figura 13. Ilustração dos exercícios e equipamentos utilizados. A: Cadeira Extensora; B: Peck Deck; C: Cadeira Flexora; D: Pulley Costas; E: Leg Press; F: Abdominal desce pernas; G: Abdominal reto; H: Cadeira Abdutora; I: Panturrilha no degrau; J: Remada na polia.

A carga de treinamento utilizada foi de 80% de uma repetição máxima (1RM) e foi reavaliada após 12 sessões (totalizando 3 testes: no início, no meio e no final do período de intervenção e substituindo uma sessão de treinamento) para ajuste progressivo e monitoramento do ganho de força do participante. Além disso, foi solicitado que o participante fosse ajustando a carga progressivamente ao longo das sessões se baseando na percepção subjetiva de esforço da sessão: utilizando a escala CR-10 impressa, foi pedido que o participante se mantivesse na percepção de esforço entre 5 e 7 referentes a um esforço entre forte e muito forte (123–125). Os exercícios panturrilha e abdominais foram feitos sem carga, e sem progressão através do número de repetições, sendo executados apenas para mantimento do trabalho muscular dessas regiões.

Avaliação Neuropsicológica

- Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT): para avaliação da memória episódica verbal e aprendizagem através da codificação dos subitens A1 a A5, e evocação tardia, lista A7. Esse teste consiste na memorização de duas listas com 15 palavras cada, sendo recordadas após a leitura do avaliador. Além disso, é solicitado a recordação da primeira lista após a leitura da segunda e após 20 minutos. O total de palavras recordadas foi descrito, fornecendo informações sobre a integridade da memória episódica e dos processos de codificação, armazenamento de curto e longo prazo, recuperação, capacidade de resistência à interferência (escores de interferência proativa e retroativa) e índice de velocidade de esquecimento (126,127).

- Teste de Figuras Complexas de Rey-Osterrieth (TFCR): utilizado para medir a práxis construtiva, habilidades visuoespaciais e memória visual. É solicitado que o paciente observe e copie a figura. Esse teste objetiva avaliar a atividade perceptiva e a memória visual, nas fases de cópia e reprodução de memória, verificando como o sujeito aprende os dados perceptivos que lhe são apresentados e o que a memória conservou espontaneamente (128,129).

- Teste do Desenho do Relógio (TDR): utilizado para medir a percepção visuoespacial. É solicitado que o indivíduo marque as horas preestabelecidas pelo protocolo utilizado dentro do espaço de um círculo, desenhando os números e os ponteiros, formando o desenho de um relógio de ponteiro (130).

- Testes de trilhas (*Trail Making Test* - TMT-A e TMT-B): utilizados para avaliar a atenção sustentada (Parte A) e a atenção alternada e o funcionamento executivo (controle inibitório e flexibilidade cognitiva) (Parte B). Na parte A do teste o avaliado desenha linhas conectando círculos numerados em ordem crescente e na parte B, o avaliado deve ligar números (em ordem crescente) e letras (em ordem alfabética) de forma alternada (131,132).

- Teste de Fluência Verbal: Semântica (categoria animais) e fonêmica (FAS) utilizado para mensurar a fluência verbal. Avalia linguagem e funções executivas, como flexibilidade, inibição mental, automonitoramento, memória de trabalho e memória semântica. Na categoria animais solicita-se que o avaliado diga o maior número de nomes de animais que se lembrar, na categoria F.A.S. o maior número de palavras que se lembrar que comecem com as letras “F”, “A” e “S”, cronometra-se o tempo de um minuto para a categoria animais e para cada letra da categoria F.A.S. (122).

- Teste de nomeação de Boston (BNT): utilizado para investigar desempenho em linguagem (fluência e nomeação por confrontação visual). São mostradas 60 ilustrações e o avaliado deve nomeá-las após 20 segundos (123,124).

- Questionário de Atividades Funcionais (QAF) de Pfeffer: utilizado para avaliar a independência nas atividades da vida diária. É feito um levantamento de capacidades funcionais cotidianas do participante (10 questões relacionadas as atividades de vida diária que envolvem também habilidades cognitivas). As perguntas são respondidas por alguém do convívio do avaliado (125).

Ressonância Magnética

Exames de ressonância magnética de alta resolução foram realizados utilizando o scanner 3-T Achieva-Intera PHILLIPS®. A ressonância magnética estrutural foi avaliada quanto ao volume das estruturas cerebrais por meio de imagens volumétricas ponderadas em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7,1; TE, 3,2; matriz, 240x240 e FOV, 240x240x180). Antes do processamento as imagens passaram por uma inspeção visual para conferir a segmentação utilizando o software ROIEditor. As imagens T1W foram processadas no software FreeSurfer (v7.0) (126), utilizando o pipeline longitudinal, que utiliza um volume intracraniano (ICV) fixo para cada participante, obtido a partir da média dos volumes intracranianos iniciais e de acompanhamento, assumindo que não há mudança dentro do sujeito (127–129). Foi utilizado o atlas cortical DKT (Desikan-Killiany-Tourville) (141).

As medidas de volume foram consideradas para análise estatística após ajuste para volume intracraniano total estimado (eTIV) individual (130). Incluímos na análise volumétrica áreas que são assinatura da DA, como hipocampo, córtex temporal médio, giro temporal inferior, polo temporal, giro angular, giro frontal superior, lobo parietal superior, giro supramarginal, pré-cúneo e sulco frontal inferior (131).

A integridade da substância branca foi avaliada usando imagens ponderadas em difusão (DWI) (voxel 2x2x2 mm³, interpolado para 1x1x2 mm³; matriz reconstruída 256x256; 70 cortes; TE = 61 ms, TR = 8500 ms; ângulo de inversão = 90° adquirido com 32 direções de gradiente com fator b máximo = 1000 s/mm²). Para avaliar os parâmetros DTI, as imagens DWIs foram pré-processadas com um script de pré-processamento interno que mescla ferramentas MRTrix, FSL, ANTs e SPM12 e requer os arquivos brutos DWI e T1WI DICOM como entrada (132–135). Estimamos manualmente os parâmetros de difusão das fibras obtidos através de uma estratégia consistente baseada em ROIs retangulares, sempre respeitando as

referências anatômicas. Os valores de FA, AD, RD e MD foram extraídos com base nos valores médios de todos os voxels na máscara de trato estimada.

Incluímos na análise de DTI as medidas de FA, AD, RD e MD pois o uso de múltiplos escalares é recomendado para melhor caracterizar a microestrutura da substância branca (26) e optamos por avaliar tratos já relacionados a alterações no CCL, como fascículo uncinado, fascículo fronto-occipital inferior, corpo caloso, trato corticoespinal e fórnix (28,37,136,137).

Testes Físicos

- Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Quantifica a atividade física dos participantes (138). A pontuação foi calculada considerando valor de METs (*Metabolic Equivalent Task*) correspondente nos três domínios de atividade física do teste (somados) multiplicado por minutos em uma semana (139).

- Índice de Massa Corporal (IMC): Dados de altura e peso corporal foram medidos utilizando um estadiômetro vertical padrão (Sanny, EUA) e uma balança Tanita® BC-108, respectivamente. Para calcular o IMC, o peso em quilogramas foi dividido pelo quadrado da altura em metros (140).

- Relação cintura-quadril (RCQ): O comprimento da cintura e do quadril foi avaliado com fita métrica. Para cálculo da relação cintura-quadril, o valor da cintura foi dividido pelo valor do quadril em centímetros (141).

- *Timed up and go* (TUG): Utilizado para classificar a mobilidade funcional. O indivíduo foi orientado a levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros, contornar um cone e retornar à posição inicial. Foram registrados o número de passos e o tempo necessário para completar o percurso em segundos (142).

- Teste de sentar e levantar da cadeira: Para avaliar a força dos membros inferiores, o participante foi instruído a sentar e levantar da cadeira tantas vezes quanto possível em 30 segundos com os braços cruzados na frente do tronco (143).

- Teste de preensão manual: Para avaliar a força dos membros superiores, o participante permaneceu sentado, posicionou o cotovelo em ângulo de 90 graus e pressionou o cabo de um dinamômetro de preensão manual (Dinamômetro Hidráulico Manual Saehan - SH5001), registrando o maior valor obtido dentre três tentativas (com cada mão) com um minuto de intervalo entre elas (144).

- Teste de 10 repetições máximas (10-RM): Utilizado para avaliar a força máxima e determinar o percentual de carga a ser utilizado (intensidade) em cada exercício realizado. Antes do teste o indivíduo fez um aquecimento de 10 repetições com carga leve a moderada. O teste estima a carga máxima em que dez repetições poderiam ser realizadas, mantendo a execução com técnica adequada e falhando na ação concêntrica na décima primeira repetição. Foi considerado um intervalo de três minutos para cada tentativa. Este teste é uma adaptação do teste de 1-RM que permite o cálculo de 1-RM através da equação de Brzycki (157–160).

Análise Estatística

Os testes de Shapiro-Wilk e Levene testaram a normalidade e a homogeneidade dos dados, respectivamente. Para comparar as características da amostra entre os grupos no início do estudo utilizamos o teste T de *Student* quando a distribuição era normal e Mann-Whitney quando a distribuição era não-paramétrica. Para comparar os testes físicos entre os momentos Pré e Pós-intervenção, utilizamos o teste t pareado, quando distribuição normal, e o teste de Wilcoxon, quando distribuição não-paramétrica. Utilizamos ANOVA de medidas repetidas dentro de um modelo linear geral misto (GLMM - *General Linear Mixed Model*) para comparar os testes da avaliação neuropsicológica e de neuroimagem entre momentos (pré e pós-intervenção) e entre grupos (controle e treinamento). Incluímos idade e escolaridade como covariáveis. As comparações de pares (post-hoc) foram ajustadas para múltiplas comparações utilizando correção FDR (*False Discovery Rate*). A significância estatística foi determinada em $p < 0,05$ e as análises foram realizadas no software IBM SPSS *Statistics* 22.

RESULTADOS

Participantes

Foram incluídos no estudo 44 idosos com CCL, sendo 21 homens e 23 mulheres, o Grupo Treinamento (N=22) foi composto por 11 homens (50%) e 11 mulheres (50%), e o Grupo Controle (N=22) foi composto por de 10 homens (45,5%) e 12 mulheres (54,5%). Os dados são apresentados em média e desvio padrão e as características da amostra são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra (Pré-intervenção).

	Grupo Controle Média (DP)	Grupo Treinamento Média (DP)	p
Idade (anos)	70,68 (4,52)	65,64 (6,15)	0,00*
Educação (anos)	8,00 (6,35)	15,45 (3,84)	0,00*
METs min./semana	3,62 (2,36)	3,02 (2,53)	0,26
Peso (Kg)	65,48 (11,14)	79,95 (17,14)	0,00*
Altura (cm)	164,00 (6,00)	168,18 (10,37)	0,20
IMC	24,15 (4,02)	28,22 (5,30)	0,01*

*p < 0,05. Teste de Mann-Whitney: Escolaridade, Mets. Teste *T Student*: Idade, Peso, Altura, IMC (Índice de massa corporal).

No início do estudo os grupos diferiam em idade, escolaridade, peso e IMC, e não apresentaram diferenças quanto a altura e nível de atividade física.

Avaliação Neuropsicológica

A covariável idade considerada nos modelos teve valor de 68,16 anos e escolaridade teve valor de 11,73 anos. Houve interação do teste RAVLT com a variável Tempo [$F(1,40) = 4,177$; $p = 0,048$; $\eta^2p = 0,95$] e com a variável Grupo [$F(1,40) = 4,753$; $p = 0,035$; $\eta^2p = 0,10$]. A significância estatística da interação com a variável Grupo não sobreviveu a correção para múltiplas comparações (Anexo 3) e a interação com a variável Tempo é justificada pela comparação entre os momentos (Pré e Pós-intervenção), que mostrou que os escores do RAVLT tiveram aumento significativo no grupo Treinamento após a intervenção, o que não foi observado no grupo Controle.

Os outros testes da avaliação neuropsicológica não apresentaram alteração significativa entre momentos (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação da Avaliação Neuropsicológica entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Testes	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)	Pós-intervenção Média (DP)	p
RAVLT (A1-A5)	Controle	34,50 (7,40)	34,86 (8,63)	0,87
	Treinamento	41,00 (7,26)	44,91 (8,15)	0,03*
RAVLT (A7)	Controle	5,73 (2,64)	6,23 (2,45)	0,71
	Treinamento	6,95 (3,15)	8,23 (2,99)	0,03*
TFCR	Controle	26,61 (6,59)	25,57 (8,19)	0,92
	Treinamento	33,89 (2,10)	32,50 (3,25)	0,19
TDR	Controle	7,55 (2,20)	7,50 (1,85)	0,96
	Treinamento	8,59 (1,76)	8,05 (2,63)	0,87
TMT-A	Controle	98,82 (53,85)	94,64 (42,62)	0,93
	Treinamento	48,41 (17,16)	51,05 (17,37)	0,96
TMT-B	Controle	159,45 (114,15)	131,91 (103,16)	0,84
	Treinamento	77,91 (32,37)	79,55 (46,05)	0,94
FV-Animais	Controle	14,91 (4,79)	15,05 (4,79)	0,89
	Treinamento	17,77 (4,58)	16,41 (4,55)	0,89
FV-FAS	Controle	29,09 (9,65)	29,73 (8,85)	0,90
	Treinamento	36,77 (10,98)	38,91 (9,69)	0,67
BNT	Controle	52,59 (4,70)	53,09 (4,80)	0,71
	Treinamento	54,80 (4,18)	54,05 (7,05)	0,56
Pfeffer	Controle	2,14 (2,46)	1,86 (2,27)	0,65
	Treinamento	1,23 (1,63)	1,23 (2,27)	0,81

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * $p < 0,05$. RAVLT (A1-A5): *Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey* escore lista A1 até A5; (A7): lista A7; TFCR: Teste de Figuras Complexas de Rey-Osterrieth; TDR: Teste do Relógio; TMT-A e TMT-B: *Trail Making Test*, teste de trilhas A, teste de trilhas B; FV Animais: Fluência Verbal categoria Animais; FV-FAZ: Fluência Verbal categoria F.A.S.; BNT: *Teste de nomeação de Boston*; Pfeffer: Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer.

Comparando o grupo Treinamento com o grupo Controle no momento Pré e Pós-intervenção não foram observadas alterações significativas para nenhum dos testes ($p > 0,05$ - Anexo 3). Além disso, dos 22 participantes do grupo Treinamento 5 (22%) não apresentaram mais o diagnóstico clínico de CCL após a intervenção e 17 (88%) mantiveram-se com o diagnóstico clínico de CCL. Enquanto no grupo Controle 2 (9%) de 22 apresentaram diagnóstico clínico de DA após as 24 semanas e os outros 20 (91%) participantes mantiveram-se no diagnóstico clínico de CCL.

Análise Volumétrica

Na análise volumétrica não foram observadas interações de tempo e/ou grupo com as áreas investigadas ($p > 0,05$). A comparação entre os momentos pré e pós-intervenção mostrou diminuição significativa de volume de substância cinzenta para o grupo Controle no hipocampo e nos pré-cúneo (hemisfério direito e esquerdo) e para o grupo Treinamento no hipocampo, pré-cúneo e giro frontal superior (todos no hemisfério esquerdo). Não foram observadas alterações nas outras regiões investigadas (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação do Volume de Substância Cinzenta entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

Volume (mm ³)	Hemisfério	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)		Pós-intervenção Média (DP)		p
Hipocampo	Esquerdo	Controle	2,56 .10 ⁻³	(3,15 .10 ⁻⁴)	2,54 .10 ⁻³	(3,11 .10 ⁻⁴)	0,04*
		Treinamento	2,68 .10 ⁻³	(3,09 .10 ⁻⁴)	2,65 .10 ⁻³	(3,09 .10 ⁻⁴)	0,01*
	Direito	Controle	2,60 .10 ⁻³	(3,61 .10 ⁻⁴)	2,57 .10 ⁻³	(3,67 .10 ⁻⁴)	0,04*
		Treinamento	2,70 .10 ⁻³	(3,18 .10 ⁻⁴)	2,68 .10 ⁻³	(3,13 .10 ⁻⁴)	0,07
C. Temporal Médio	Esquerdo	Controle	1,75 .10 ⁻⁶	(2,40 .10 ⁻⁷)	1,76 .10 ⁻⁶	(2,13 .10 ⁻⁷)	0,92
		Treinamento	1,78 .10 ⁻⁶	(1,88 .10 ⁻⁷)	1,78 .10 ⁻⁶	(1,88 .10 ⁻⁷)	0,97
	Direito	Controle	1,84 .10 ⁻⁶	(2,30 .10 ⁻⁷)	1,80 .10 ⁻⁶	(2,13 .10 ⁻⁷)	0,18
		Treinamento	1,80 .10 ⁻⁶	(1,93 .10 ⁻⁷)	1,78 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,69
G. Temporal Inferior	Esquerdo	Controle	1,87 .10 ⁻⁶	(2,75 .10 ⁻⁷)	1,88 .10 ⁻⁶	(2,41 .10 ⁻⁷)	0,93
		Treinamento	1,87 .10 ⁻⁶	(2,15 .10 ⁻⁷)	1,87 .10 ⁻⁶	(2,18 .10 ⁻⁷)	0,96
	Direito	Controle	1,94 .10 ⁻⁶	(2,55 .10 ⁻⁷)	1,91 .10 ⁻⁶	(2,37 .10 ⁻⁷)	0,31
		Treinamento	1,85 .10 ⁻⁶	(1,93 .10 ⁻⁷)	1,84 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,73
Polo Temporal	Esquerdo	Controle	2,36 .10 ⁻⁶	(4,51 .10 ⁻⁷)	2,37 .10 ⁻⁶	(3,78 .10 ⁻⁷)	0,84
		Treinamento	2,43 .10 ⁻⁶	(2,57 .10 ⁻⁷)	2,42 .10 ⁻⁶	(2,56 .10 ⁻⁷)	0,97
	Direito	Controle	2,46 .10 ⁻⁶	(2,95 .10 ⁻⁷)	2,40 .10 ⁻⁶	(3,53 .10 ⁻⁷)	0,21
		Treinamento	2,43 .10 ⁻⁶	(2,85 .10 ⁻⁷)	2,41 .10 ⁻⁶	(2,73 .10 ⁻⁷)	0,87
G. Angular	Esquerdo	Controle	1,63 .10 ⁻⁶	(1,95 .10 ⁻⁷)	1,61 .10 ⁻⁶	(2,12 .10 ⁻⁷)	0,82
		Treinamento	1,73 .10 ⁻⁶	(1,76 .10 ⁻⁷)	1,72 .10 ⁻⁶	(1,76 .10 ⁻⁷)	0,51
	Direito	Controle	1,66 .10 ⁻⁶	(2,01 .10 ⁻⁷)	1,63 .10 ⁻⁶	(1,91 .10 ⁻⁷)	0,18
		Treinamento	1,71 .10 ⁻⁶	(1,69 .10 ⁻⁷)	1,69 .10 ⁻⁶	(1,67 .10 ⁻⁷)	0,57
G. Frontal Superior	Esquerdo	Controle	1,76 .10 ⁻⁶	(2,43 .10 ⁻⁷)	1,75 .10 ⁻⁶	(2,47 .10 ⁻⁷)	0,28
		Treinamento	1,81 .10 ⁻⁶	(2,08 .10 ⁻⁷)	1,80 .10 ⁻⁶	(2,08 .10 ⁻⁷)	0,04*
	Direito	Controle	1,79 .10 ⁻⁶	(2,26 .10 ⁻⁷)	1,77 .10 ⁻⁶	(2,22 .10 ⁻⁷)	0,20
		Treinamento	1,82 .10 ⁻⁶	(2,18 .10 ⁻⁷)	1,82 .10 ⁻⁶	(2,15 .10 ⁻⁷)	0,38
C. Parietal Superior	Esquerdo	Controle	1,42 .10 ⁻⁶	(1,78 .10 ⁻⁷)	1,41 .10 ⁻⁶	(1,77 .10 ⁻⁷)	0,69
		Treinamento	1,51 .10 ⁻⁶	(1,56 .10 ⁻⁷)	1,50 .10 ⁻⁶	(1,64 .10 ⁻⁷)	0,21
	Direito	Controle	1,40 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	1,40 .10 ⁻⁶	(1,92 .10 ⁻⁷)	0,66
		Treinamento	1,49 .10 ⁻⁶	(1,49 .10 ⁻⁷)	1,49 .10 ⁻⁶	(1,51 .10 ⁻⁷)	0,56
G. Supramarginal	Esquerdo	Controle	1,68 .10 ⁻⁶	(1,98 .10 ⁻⁷)	1,68 .10 ⁻⁶	(1,97 .10 ⁻⁷)	0,75
		Treinamento	1,76 .10 ⁻⁶	(1,80 .10 ⁻⁷)	1,76 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,18
	Direito	Controle	1,72 .10 ⁻⁶	(1,94 .10 ⁻⁷)	1,70 .10 ⁻⁶	(1,90 .10 ⁻⁷)	0,43
		Treinamento	1,73 .10 ⁻⁶	(1,92 .10 ⁻⁷)	1,72 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,54

Pré-cúneo	Esquerdo	Controle	$1,55 \cdot 10^{-6}$	$(1,81 \cdot 10^{-7})$	$1,53 \cdot 10^{-6}$	$(1,90 \cdot 10^{-7})$	0,04*
		Treinamento	$1,63 \cdot 10^{-6}$	$(1,62 \cdot 10^{-7})$	$1,62 \cdot 10^{-6}$	$(1,65 \cdot 10^{-7})$	0,00*
	Direito	Controle	$1,53 \cdot 10^{-6}$	$(1,87 \cdot 10^{-7})$	$1,50 \cdot 10^{-6}$	$(1,82 \cdot 10^{-7})$	0,03*
		Treinamento	$1,62 \cdot 10^{-6}$	$(1,74 \cdot 10^{-7})$	$1,62 \cdot 10^{-6}$	$(1,74 \cdot 10^{-7})$	0,90
S. Frontal Inferior	Esquerdo	Controle	$1,47 \cdot 10^{-6}$	$(1,56 \cdot 10^{-7})$	$1,46 \cdot 10^{-6}$	$(1,57 \cdot 10^{-7})$	0,39
		Treinamento	$1,43 \cdot 10^{-6}$	$(1,40 \cdot 10^{-7})$	$1,45 \cdot 10^{-6}$	$(1,69 \cdot 10^{-7})$	0,29
	Direito	Controle	$1,49 \cdot 10^{-6}$	$(1,51 \cdot 10^{-7})$	$1,48 \cdot 10^{-6}$	$(1,51 \cdot 10^{-7})$	0,26
		Treinamento	$1,45 \cdot 10^{-6}$	$(1,87 \cdot 10^{-7})$	$1,44 \cdot 10^{-6}$	$(1,85 \cdot 10^{-7})$	0,32

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * $p < 0,05$. C: Córtex; G.: Giro; S.: Sulco.

A figura 14 e 15 ilustram as regiões que sofreram alterações após a intervenção.

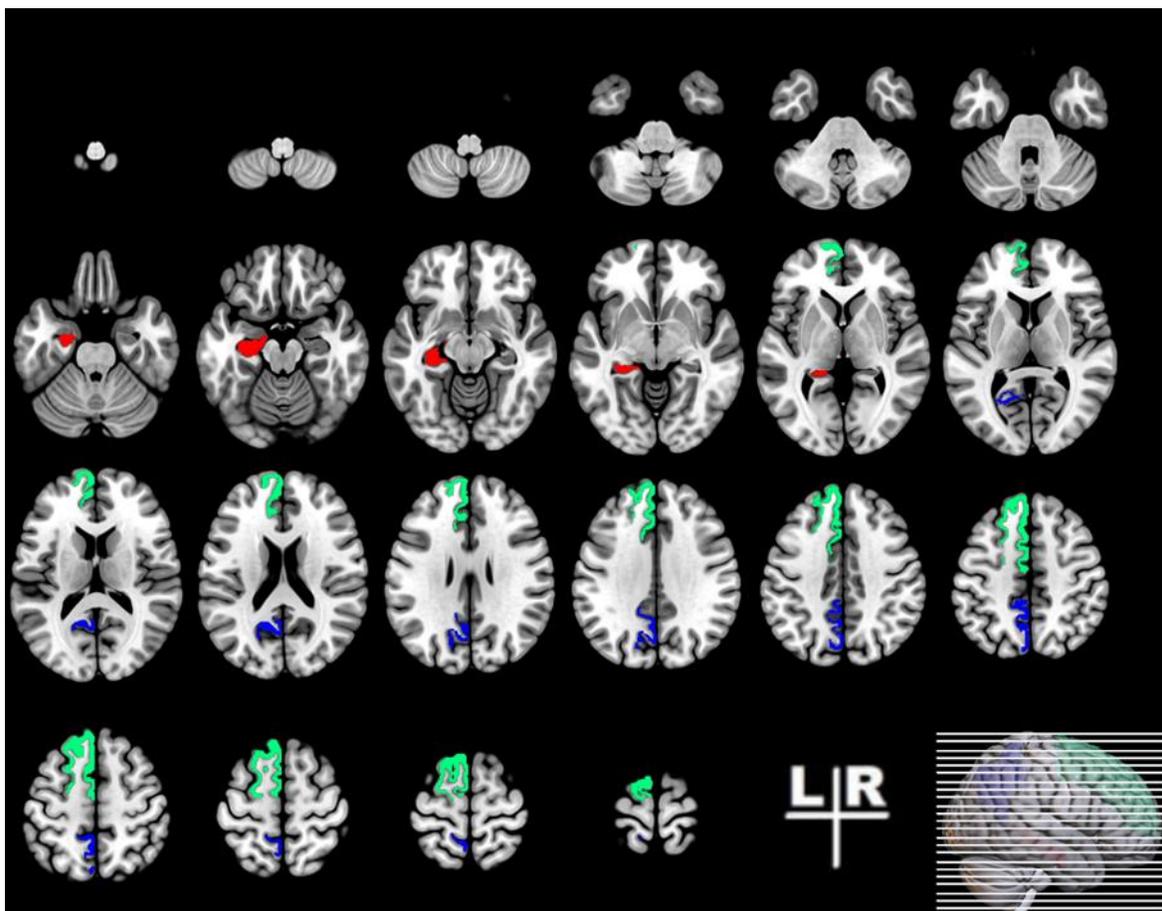


Figura 14. Ilustração das áreas cerebrais que sofreram alterações significativas no grupo Treinamento. Azul: Pré-cúneo esquerdo. Verde: Giro Frontal Superior. Vermelho: Hipocampo esquerdo. Imagem criada com Software Chris Roerden's MRICroGL (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>).

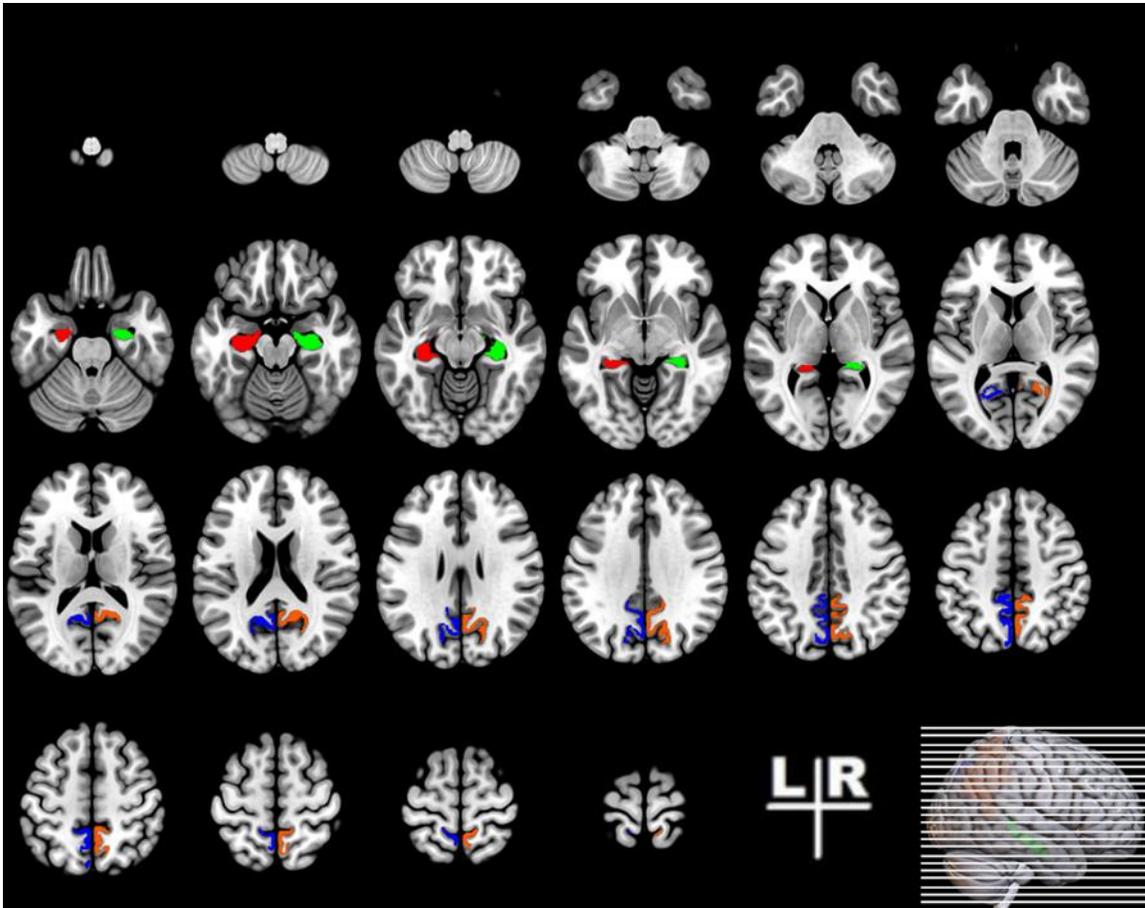


Figura 15. Ilustração das áreas cerebrais que sofreram alterações significativas no grupo Controle. Azul: Pré-cúneo esquerdo. Laranja: Pré-cúneo direito. Vermelho: Hipocampo esquerdo. Verde: Hipocampo direito. Imagem criada com Software Chris Roerden's MRICroGL (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>).

Na comparação do volume das áreas cerebrais entre os grupos, tanto no momento Pré-intervenção, quanto no Pós-intervenção, não foram encontradas diferenças significativas, $p > 0,05$ (Anexo 4).

Integridade de Substância Branca

Houve interação de Tempo e Grupo nos parâmetros de DTI com diversos tratamentos (mostrados abaixo por parâmetro: FA, AD, RD, MD). Todas as interações foram explicadas posteriormente pelo teste de Post hoc, mas só algumas sobreviveram a correção para múltiplas comparações. As alterações de integridade de substância branca entre os momentos (Pré e Pós-intervenção) são apresentadas por parâmetros de DTI.

Anisotropia Fracionada (FA)

Houve interação da variável Tempo e Grupo com os valores de FA no Fascículo Fronto-occipital Inferior Esquerdo [$F(1,41)=6,118$; $P=0,018$], Corpo Caloso [$F(1,41)=9,890$; $P= 0,003$] e Fórnix Direito [$F(1,41)=4,658$; $P = 0,037$]. A comparação entre os momentos pré e pós-intervenção mostrou que no corpo caloso a FA diminuiu significativamente no grupo Controle e aumentou no grupo Treinamento (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação da Anisotropia Fracionada entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

FA (mm/seg.)	Hemisfério	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)		Pós-intervenção Média (DP)		p
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Controle	0,3785	(0,03)	0,3694	(0,03)	0,06
		Treinamento	0,5085	(0,03)	0,5089	(0,03)	0,85
	Direito	Controle	0,3781	(0,03)	0,3684	(0,03)	0,13
		Treinamento	0,4812	(0,03)	0,4736	(0,03)	0,40
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Controle	0,4180	(0,03)	0,4088	(0,03)	0,06
		Treinamento	0,5261	(0,03)	0,5315	(0,03)	0,14
	Direito	Controle	0,4035	(0,02)	0,3968	(0,03)	0,13
		Treinamento	0,5151	(0,04)	0,5087	(0,02)	0,21
Corpo Caloso		Controle	0,3781	(0,02)	0,3716	(0,03)	0,02*
		Treinamento	0,4822	(0,02)	0,4886	(0,02)	0,02*
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Controle	0,4189	(0,02)	0,4147	(0,02)	0,48
		Treinamento	0,4974	(0,03)	0,4988	(0,03)	0,93
	Direito	Controle	0,4179	(0,02)	0,4178	(0,02)	0,76
		Treinamento	0,4763	(0,03)	0,4784	(0,03)	0,77
Fórnix	Esquerdo	Controle	0,2906	(0,02)	0,2825	(0,02)	0,05
		Treinamento	0,5124	(0,02)	0,5156	(0,03)	0,38
	Direito	Controle	0,2841	(0,02)	0,2749	(0,02)	0,07
		Treinamento	0,5025	(0,02)	0,5073	(0,02)	0,61

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * $p < 0,05$.

Difusividade Axial (AD)

Houve interação da variável Tempo e Grupo com os valores de AD no Fascículo Uncinado Direito [F(1,41)=4,827; P=0,034], Fascículo Uncinado Esquerdo [F(1,41)=9,827; P=0,003] e Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito [F(1,41)=4,655; P=0,037]. A AD diminuiu no grupo Treinamento (Fascículo Uncinado Direito e Esquerdo) e não mostrou alterações significativas no grupo Controle (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação da Difusividade Axial entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

AD (mm/seg.)	Hemisfério	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)	Pós-intervenção Média (DP)	p
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Controle	1,14 .10 ⁻³ (2,60 .10 ⁻⁵)	1,15 .10 ⁻³ (2,20 .10 ⁻⁵)	0,09
		Treinamento	1,08 .10 ⁻³ (4,10 .10 ⁻⁵)	1,06 .10 ⁻³ (4,00 .10 ⁻⁵)	0,01*
	Direito	Controle	1,17 .10 ⁻³ (2,40 .10 ⁻⁵)	1,18 .10 ⁻³ (2,80 .10 ⁻⁵)	0,49
		Treinamento	1,08 .10 ⁻³ (9,60 .10 ⁻⁵)	1,04 .10 ⁻³ (7,80 .10 ⁻⁵)	0,03*
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Controle	1,28 .10 ⁻³ (4,20 .10 ⁻⁵)	1,28 .10 ⁻³ (3,70 .10 ⁻⁵)	0,21
		Treinamento	1,17 .10 ⁻³ (3,80 .10 ⁻⁵)	1,18 .10 ⁻³ (4,90 .10 ⁻⁵)	0,34
	Direito	Controle	1,27 .10 ⁻³ (4,00 .10 ⁻⁵)	1,28 .10 ⁻³ (5,50 .10 ⁻⁵)	0,14
		Treinamento	1,16 .10 ⁻³ (4,50 .10 ⁻⁵)	1,15 .10 ⁻³ (2,70 .10 ⁻⁵)	0,18
Corpo Caloso		Controle	1,33 .10 ⁻³ (4,90 .10 ⁻⁵)	1,34 .10 ⁻³ (4,00 .10 ⁻⁵)	0,10
		Treinamento	1,19 .10 ⁻³ (5,20 .10 ⁻⁵)	1,19 .10 ⁻³ (5,00 .10 ⁻⁵)	0,31
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Controle	1,22 .10 ⁻³ (4,90 .10 ⁻⁵)	1,23 .10 ⁻³ (4,10 .10 ⁻⁵)	0,46
		Treinamento	1,04 .10 ⁻³ (3,40 .10 ⁻⁵)	1,04 .10 ⁻³ (3,10 .10 ⁻⁵)	0,30
	Direito	Controle	1,21 .10 ⁻³ (4,20 .10 ⁻⁵)	1,22 .10 ⁻³ (3,30 .10 ⁻⁵)	0,47
		Treinamento	1,01 .10 ⁻³ (4,00 .10 ⁻⁵)	1,01 .10 ⁻³ (5,40 .10 ⁻⁵)	0,71
Fórnix	Esquerdo	Controle	2,12 .10 ⁻³ (1,71 .10 ⁻⁴)	2,12 .10 ⁻³ (1,69 .10 ⁻⁴)	0,91
		Treinamento	1,06 .10 ⁻³ (3,80 .10 ⁻⁵)	1,08 .10 ⁻³ (3,50 .10 ⁻⁵)	0,83
	Direito	Controle	2,08 .10 ⁻³ (1,97 .10 ⁻⁴)	2,10 .10 ⁻³ (2,32 .10 ⁻⁴)	0,77
		Treinamento	1,05 .10 ⁻³ (3,30 .10 ⁻⁵)	1,06 .10 ⁻³ (2,80 .10 ⁻⁵)	0,84

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * p <0,05.

Difusividade Radial (RD)

Houve interação da variável Tempo e Grupo com os valores de RD no Fascículo Uncinado Direito [F(1,41)=5,212; P=0,028], Fascículo Uncinado Esquerdo [F(1,41)=12,298; P=0,001], Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito [F(1,41)=5,136; P=0,029] e Corpo Caloso [F(1,41)=5,983; P=0,019]. A RD aumentou no grupo Controle (Fascículo Uncinado Esquerdo e Direito, Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito, Corpo Caloso) e não mostrou diferenças significativas no grupo Treinamento (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação da Difusividade Radial entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

RD (mm/seg.)	Hemisfério	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)		Pós-intervenção Média (DP)		p
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Controle	6,25 .10 ⁻⁴	(4,10 .10 ⁻⁵)	6,43 .10 ⁻⁴	(4,40 .10 ⁻⁵)	0,00*
		Treinamento	4,61 .10 ⁻⁴	(3,30 .10 ⁻⁵)	4,54 .10 ⁻⁴	(2,70 .10 ⁻⁵)	0,23
	Direito	Controle	6,43 .10 ⁻⁴	(3,90 .10 ⁻⁵)	6,60 .10 ⁻⁴	(4,20 .10 ⁻⁵)	0,02*
		Treinamento	4,86 .10 ⁻⁴	(4,50 .10 ⁻⁵)	4,78 .10 ⁻⁴	(3,00 .10 ⁻⁵)	0,28
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Controle	6,59 .10 ⁻⁴	(5,30 .10 ⁻⁵)	6,65 .10 ⁻⁴	(4,70 .10 ⁻⁵)	0,18
		Treinamento	4,84 .10 ⁻⁴	(3,40 .10 ⁻⁵)	4,81 .10 ⁻⁴	(2,50 .10 ⁻⁵)	0,73
	Direito	Controle	6,72 .10 ⁻⁴	(4,60 .10 ⁻⁵)	6,89 .10 ⁻⁴	(4,60 .10 ⁻⁵)	0,00*
		Treinamento	4,83 .10 ⁻⁴	(3,80 .10 ⁻⁵)	4,86 .10 ⁻⁴	(2,90 .10 ⁻⁵)	0,62
Corpo Caloso		Controle	7,43 .10 ⁻⁴	(6,30 .10 ⁻⁵)	7,56 .10 ⁻⁴	(6,00 .10 ⁻⁵)	0,00*
		Treinamento	5,45 .10 ⁻⁴	(3,80 .10 ⁻⁵)	5,41 .10 ⁻⁴	(3,50 .10 ⁻⁵)	0,37
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Controle	6,41 .10 ⁻⁴	(5,30 .10 ⁻⁵)	6,50 .10 ⁻⁴	(4,90 .10 ⁻⁵)	0,21
		Treinamento	4,40 .10 ⁻⁴	(3,40 .10 ⁻⁵)	4,35 .10 ⁻⁴	(3,10 .10 ⁻⁵)	0,72
	Direito	Controle	6,35 .10 ⁻⁴	(5,10 .10 ⁻⁵)	6,38 .10 ⁻⁴	(4,10 .10 ⁻⁵)	0,69
		Treinamento	4,54 .10 ⁻⁴	(3,80 .10 ⁻⁵)	4,50 .10 ⁻⁴	(3,80 .10 ⁻⁵)	0,70
Fórnix	Esquerdo	Controle	1,40 .10 ⁻³	(1,29 .10 ⁻⁴)	1,41 .10 ⁻³	(1,38 .10 ⁻⁴)	0,75
		Treinamento	4,54 .10 ⁻⁴	(3,50 .10 ⁻⁵)	4,64 .10 ⁻⁴	(3,30 .10 ⁻⁵)	0,92
	Direito	Controle	1,39 .10 ⁻³	(1,48 .10 ⁻⁴)	1,41 .10 ⁻³	(1,70 .10 ⁻⁴)	0,43
		Treinamento	4,55 .10 ⁻⁴	(3,10 .10 ⁻⁵)	4,60 .10 ⁻⁴	(2,90 .10 ⁻⁵)	0,95

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * p <0,05.

Difusividade Média (MD)

Houve interação dos valores de MD com a variável Tempo e Grupo no Fascículo Uncinado direito [F(1,41)= 6,116; P = 0,018] e esquerdo [F (1,41) = 35,479, P = 0,000], Fascículo Fronto-occipital Inferior direito [F (1,41) = 112,347 P = 0,000] e esquerdo [F(1,41)=F=94,901; P=0,000], Corpo Caloso [F(1,41)=4,971; P=0,031] e Trato Corticoespinal direito [F(1,41)=44,792; P=0,000]. A MD aumentou no grupo Controle (Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito e Esquerdo, Corpo Caloso, Trato Corticoespinal Direito) e diminuiu no grupo Treinamento (Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito e Esquerdo, Trato Corticoespinal Direito). Entretanto, no Fascículo Uncinado a MD diminuiu no grupo Controle (Esquerdo e Direito) e aumentou no grupo Treinamento (Esquerdo) (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação da Difusividade Média entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) nos diferentes grupos.

MD (mm/seg.)	Hemisfério	Grupo	Pré-intervenção Média (DP)		Pós-intervenção Média (DP)		P
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Controle	1,63 .10 ⁻³	(8,60 .10 ⁻⁵)	1,58 .10 ⁻³	(4,70 .10 ⁻⁵)	0,00*
		Treinamento	1,28 .10 ⁻³	(7,00 .10 ⁻⁵)	1,37 .10 ⁻³	(4,80 .10 ⁻⁵)	0,00*
	Direito	Controle	1,67 .10 ⁻³	(8,20 .10 ⁻⁵)	1,62 .10 ⁻³	(4,90 .10 ⁻⁵)	0,01*
		Treinamento	1,33 .10 ⁻³	(1,17 .10 ⁻⁴)	1,36 .10 ⁻³	(9,20 .10 ⁻⁵)	0,31
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Controle	1,72 .10 ⁻³	(7,30 .10 ⁻⁵)	1,76 .10 ⁻³	(1,03 .10 ⁻⁴)	0,02*
		Treinamento	1,50 .10 ⁻³	(5,40 .10 ⁻⁵)	1,36 .10 ⁻³	(5,40 .10 ⁻⁵)	0,00*
	Direito	Controle	1,72 .10 ⁻³	(6,70 .10 ⁻⁵)	1,81 .10 ⁻³	(1,05 .10 ⁻⁴)	0,00*
		Treinamento	1,48 .10 ⁻³	(5,40 .10 ⁻⁵)	1,36 .10 ⁻³	(6,30 .10 ⁻⁵)	0,00*
Corpo Caloso		Controle	1,93 .10 ⁻³	(1,40 .10 ⁻⁴)	1,96 .10 ⁻³	(1,31 .10 ⁻⁴)	0,01*
		Treinamento	1,49 .10 ⁻³	(9,10 .10 ⁻⁵)	1,48 .10 ⁻³	(8,20 .10 ⁻⁵)	0,52
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Controle	1,69 .10 ⁻³	(1,22 .10 ⁻⁴)	1,71 .10 ⁻³	(1,11 .10 ⁻⁴)	0,10
		Treinamento	1,23 .10 ⁻³	(7,50 .10 ⁻⁵)	1,22 .10 ⁻³	(6,80 .10 ⁻⁵)	0,33
	Direito	Controle	1,63 .10 ⁻³	(7,50 .10 ⁻⁵)	1,68 .10 ⁻³	(9,10 .10 ⁻⁵)	0,00*
		Treinamento	1,31 .10 ⁻³	(6,00 .10 ⁻⁵)	1,24 .10 ⁻³	(9,00 .10 ⁻⁵)	0,00*
Fórnix	Esquerdo	Controle	3,50 .10 ⁻³	(3,12 .10 ⁻⁴)	3,53 .10 ⁻³	(3,29 .10 ⁻⁴)	0,90
		Treinamento	1,26 .10 ⁻³	(8,20 .10 ⁻⁵)	1,29 .10 ⁻³	(7,50 .10 ⁻⁵)	0,86
	Direito	Controle	3,47 .10 ⁻³	(3,59 .10 ⁻⁴)	3,52 .10 ⁻³	(4,16 .10 ⁻⁴)	0,48
		Treinamento	1,26 .10 ⁻³	(7,20 .10 ⁻⁵)	1,28 .10 ⁻³	(6,40 .10 ⁻⁵)	0,88

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * p <0,05.

A figura 16 ilustra os tratos e fascículos avaliados. Todos apresentaram alteração de algum parâmetro de DTI em algum grupo após a intervenção.

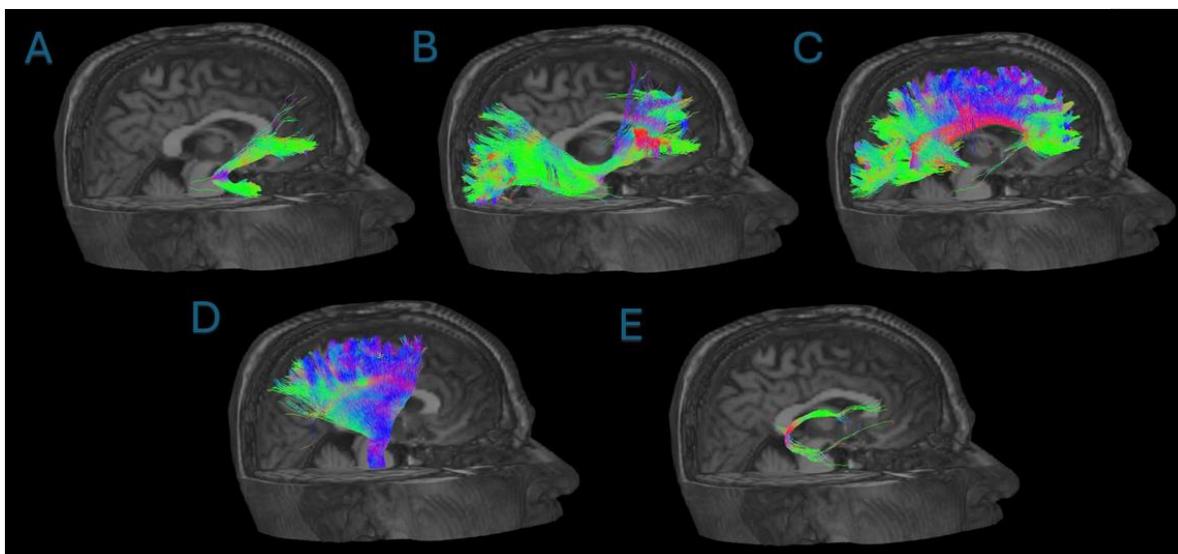


Figura 16. Ilustração dos tratos e fascículos nos quais foram observadas alterações significativas após o protocolo de treinamento. A: Fascículo Uncinado; B: Fascículo Fronto-occipital Inferior; C: Corpo Caloso. Colorido seguindo o padrão de tractografia direcional das fibras no software MRVIEW.

Ao comparar os grupos (Controle x Treinamento) tanto no Pré-intervenção quanto no Pós-intervenção, todos os valores (FA, AD, RD, MD) foram significativos, $p=0,00$ (Anexo 5).

Testes Físicos

No grupo Treinamento a comparação de testes físicos entre os momentos (Pré e Pós-intervenção) mostrou que após a intervenção houve diminuição significativa dos valores de peso corporal, IMC, RCQ e TUG (tempo) e aumento significativo dos valores de METs min. por semana, número de vezes no teste sentar e levantar, carga nos exercícios Cadeira Extensora, Peck Deck, Cadeira Flexora, Pulley Costas, Leg Press, Remada e Cadeira Abdutora (Tabela 8).

Tabela 8. Diferenças nos testes físicos entre os momentos (Pré-intervenção x Pós-intervenção) no grupo Treinamento.

Testes Físicos	Pré-intervenção Média (DP)		Pós-intervenção Média (DP)		p
METs min/semana	3,02	(2,52)	5,85	(5,47)	0,01*
Peso (kg)	79,95	(7,14)	78,44	(6,12)	0,01*
Altura (cm)	168,27	(10,37)	168,18	(10,37)	0,16
IMC	28,22	(5,32)	27,30	(4,71)	0,02*
Cintura (cm)	93,43	(14,49)	91,81	(13,45)	0,06
Quadril (cm)	102,09	(8,28)	103,77	(8,45)	0,10
Relação cintura-quadril	0,91	(0,11)	0,88	(0,11)	0,00*
TUG Tempo (segundos)	7,98	(2,70)	6,43	(2,89)	0,00*
TUG Passos	11,73	(2,29)	11,64	(2,80)	0,50
Teste de Sentar e Levantar	13,91	(2,97)	16,41	(4,51)	0,01*
FPM (Direita)	34,50	(2,99)	34,86	(13,10)	0,74
FPM (Esquerda)	34,09	(11,88)	34,91	(11,45)	0,33
Cadeira Extensora 1-RM (kg)	30,86	(12,06)	47,55	(10,75)	0,00*
Peck Deck 1-RM (kg)	28,41	(13,21)	39,09	(15,32)	0,00*
Cadeira Flexora 1-RM (kg)	28,09	(10,88)	37,64	(12,19)	0,00*
Pulley Costas 1-RM (kg)	26,59	(10,28)	40,00	(11,23)	0,00*
Leg Press 1-RM (kg)	49,49	(18,89)	87,59	(21,49)	0,00*
Remada 1-RM (kg)	33,64	(10,48)	53,41	(16,06)	0,00*
Cadeira Abdução 1-RM (kg)	58,05	(22,28)	74,50	(29,50)	0,00*

Teste T pareado: Peso (kg), Altura (cm), IMC: índice de Massa Corporal, Cintura (cm), Quadril (cm), Relação cintura-quadril, Teste de sentar e levantar, FPM: Força de Preensão Manual (direita), Cadeira extensora 10-RM (kg), Cadeira flexora 10-RM (kg), Leg Press 10-RM (kg). Teste de Wilcoxon: METs minutos por semana (MET: *Metabolic Equivalent Task*), TUG (Tempo), TUG (passos) (TUG: *Timed Up and Go*), FPM: Força de Preensão Manual (Esquerda), Peck Deck 10-RM (kg), Pulley costas 10-RM (kg), Remada 10-RM (kg) e Cadeira abdução 10-RM (kg) (RM: Repetição Máxima). *p < 0,05.

Além disso, o grupo Treinamento apresentou boa aderência ao programa de treinamento, comparecendo a no mínimo 40 das 48 sessões oferecidas, sendo equivalente a uma presença de 83% nas sessões de treinamento. Logo, nenhum participante foi excluído pelo critério de exclusão de frequência menor que 75%.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou o impacto de 24 semanas de treinamento resistido na cognição, anatomia cerebral e desempenho físico em idosos com CCL. Após a intervenção, o grupo Treinamento melhorou o desempenho de memória, não teve redução de volume no hipocampo e pré-cúneo direito, como observado no grupo controle, e apresentou melhora nos parâmetros de integridade de substância branca. Além disso, apresentou melhora de desempenho físico e de medidas antropométricas.

No início do estudo os grupos diferiam em idade e escolaridade, sendo o grupo Controle mais velho e com menos anos de escolaridade, reforçando a importância destas medidas como covariáveis na análise dos dados. Além disso, diferiram quanto ao peso, o que influenciou na diferença de IMC entre os grupos, dado que a altura não apresentou diferença significativa. O IMC classificou o grupo Treinamento como sobrepeso e o grupo controle como eutrofia (peso normal) (161). A pontuação em METS minutos por semana dos grupos não diferiu, mostrando que os grupos tinham o mesmo nível de atividade física no início do estudo.

Avaliação neuropsicológica

Em relação à avaliação neuropsicológica, na comparação intragrupo, o grupo Treinamento apresentou uma melhora significativa no desempenho do teste RAVLT após a intervenção, refletindo melhora na memória episódica, aprendizagem verbal e capacidade de evocação tardia. Essas alterações não foram observadas no grupo Controle. Na comparação entre grupos, tanto no momento pré-intervenção, quanto no momento pós-intervenção a pontuação dos testes cognitivos não diferiu significativamente entre grupo Controle e grupo Treinamento, indicando que apesar do aumento de desempenho do grupo Treinamento no RAVLT, os grupos não apresentaram diferenças significativas após a intervenção.

O resultado observado no estudo diverge dos achados de alguns estudos relevantes na área, como: Nagamatsu et al. (148) que não observaram melhora da memória episódica verbal após a intervenção com exercícios resistidos em idosos com CCL; Yoon et al. (149) que apontam que o treinamento resistido não melhorou o desempenho em teste de memória de curto prazo; Fiatarone Singh et al. (150), que não encontraram diferença significativa no desempenho de memória imediata e ainda relataram piora do desempenho de memória tardia e memória visual-construtiva (avaliada pelo teste *Benton Visual Retention Test-Revised*) após a intervenção com treinamento resistido. Em relação a memória visual-construtiva, não encontramos alterações significativas no teste de figura de Rey após 24 semanas de treinamento resistidos, corroborando com Yoon et al. (149) que também não observou melhora após a intervenção.

O estudo de Nagamatsu (148) e de Fiatarone Singh et al. (150) tiveram duração de 24 semanas e apresentaram frequência de treinamento semelhante ao nosso, porém apresentaram um volume total de treinamento (séries x repetições x intensidade) menor do que o utilizado em nosso estudo (3 séries de 8 repetições (150) e 2 séries de 6 ou 8 repetições (148)). Apesar da intensidade utilizada ser relativamente semelhante (moderada a alta), o número de séries e repetições influencia no volume total de treinamento (151,152), podendo alterar as adaptações cognitivas (98) e nas concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (153–155), relacionados a plasticidade cerebral e cognição (91,154).

Além disso, apesar do estudo de Nagamatsu et al. (148) também ter utilizado o RAVLT, a população tinha idade entre 70 e 80 anos, o que pode ter influenciado. Já o estudo de Fiatarone Singh et al. (150) diferiu também nos testes utilizados para avaliação da memória imediata e tardia (*auditory Logical Memory I (immediate) and II (delayed) subtests of the Wechsler Memory Scale*), podendo ter influenciado na divergência entre resultados. Enquanto o estudo de Yoon 2018, além de divergir em relação ao teste utilizado (“Rey 15-Item memory test”) também era diferente quanto ao diagnóstico dos pacientes, incluindo idosos com CCL e fragilidade física, quanto a duração da intervenção (16 semanas) e quanto ao método de treinamento

aplicado, que utilizava faixas elásticas. Todas essas diferenças metodológicas provavelmente contribuíram para divergência de resultados com nossos achados.

A literatura apresenta achados contraditórios ao avaliar cognição após o treinamento resistido em idosos com CCL (76). Em relação a memória, foi relatada melhora da memória associativa e espacial (148) e memória de trabalho (156). Em contradição, outros estudos apontam que não houve melhora da memória de trabalho (76,156–158) e memória global (150,159,160) após intervenção com treinamento resistido. A divergência de resultados na literatura possivelmente ocorre porque os estudos avaliam diferentes tipos de memória e utilizam diferentes testes. Os achados ainda podem diferir devido ao protocolo de treinamento aplicado, número de participantes e critérios diagnósticos utilizados.

Não foram observadas alterações significativas após a intervenção com treinamento resistido nos outros testes cognitivos, que avaliam linguagem (testes de fluência verbal e teste de nomeação de Boston) e função executiva (testes de trilhas e desenho do relógio) por exemplo. Nossos achados referentes a fluência verbal categórica e fonológica corroboram com estudos anteriores (158,160).

Em relação às funções executivas, nossos resultados corroboram com Cavalcante et al. (160) que não encontraram melhora nas funções executivas após 12 semanas de treinamento resistido. Entretanto, avaliaram um composto de testes de função executiva, o que pode ter influenciado no resultado, já que os testes não foram avaliados separadamente. Também corroboram com Yoon et al. (149), que apontam que 16 semanas de treinamento resistido não promove melhora do TMT-B (que mede atenção alternada, função executiva e flexibilidade cognitiva). Porém relataram piora de desempenho no TMT-A (que mede atenção sustentada). Entretanto, vale destacar que o estudo de Yoon et al. (149) reportou melhora da função executiva medida quando avaliada por um outro teste que avalia função executiva (FAB-K) após 16 semanas, o que não observaram em protocolo com menor duração (8 semanas) (161).

Nossos achados se contrapõem aos resultados de Hassan et al. (162), que sugerem que seis semanas de treinamento resistido melhoram o desempenho no TMT-A e TMT-B. Entretanto, utilizaram um curto período para reavaliação do teste,

o que pode ter gerado um viés de aprendizagem, influenciando no resultado. Ainda em contradição aos nossos achados, Singh et al. (150) apontam alterações positivas na função executiva ao longo de 18 meses de acompanhamento (com treinamento apenas nos 6 primeiros meses). Entretanto, diferiu quanto ao instrumento de avaliação utilizado (WAIS III) e quanto ao momento de reavaliação.

Nesse estudo reportamos melhora da memória episódica, aprendizagem verbal e capacidade de recordação tardia como efeito do treinamento resistido em idosos com CCL. Porém, destacamos que a diversidade de metodologias utilizadas nas investigações de treinamento resistido em idosos com CCL presentes na literatura promovem divergências de resultados entre os estudos, deixando os resultados referentes a memória e a função executiva contraditórios. Entretanto, em relação ao desempenho em teste de fluência verbal a literatura parece concordar que não há influência do treinamento resistido.

Não observamos diferença significativa no QAF de Pfeffer, refletindo que a independência funcional em atividades da vida diária após a intervenção não mudou, o que não era esperado, já que o exercício físico pode promover esse tipo de melhora (163). Contrapondo nosso achado, Mollinedo et al. (164) mostraram que 12 semanas de treinamento resistido diminuiu a pontuação no QAF de Pfeffer de forma significativa, refletindo melhora da independência funcional, o que também foi observado pelos autores no teste de Barthel. Singh et al. (150) observaram que o grupo que praticou exercícios resistidos melhorou o desempenho na independência funcional após 24 semanas de intervenção (avaliada pelo *Bayer Activities Of Daily Living Scale*).

Apesar da progressão de diagnóstico para demência ser multifatorial e individual, o fato de alguns participantes do grupo Treinamento melhorarem a pontuação dos testes cognitivos após a intervenção a ponto de alterar o diagnóstico clínico (enquanto no grupo Controle alguns participantes progrediram para o diagnóstico de demência), ressalta o potencial do treinamento resistido em promover alterações cognitivas relevantes e impactar no diagnóstico clínico de idosos com CCL.

Volume de Substância Cinzenta

Ao nosso conhecimento este é o primeiro estudo a investigar o impacto do treinamento resistido áreas cerebrais que compõe a “ assinatura cortical” da DA (143) e confirma nossa hipótese de que esse tipo de exercício físico pode influenciar no volume de substância cinzenta dessas regiões. Ambos os grupos apresentaram diminuição no hipocampo e pré-cúneo (esquerdo), porém somente o grupo controle apresentou diminuição de volume dessas regiões no hemisfério direito. Esse resultado sugere um possível efeito neuroprotetor proporcionado pelo treinamento resistido sobre o hipocampo e pré-cúneo (hemisfério direito), atuando como ferramenta terapêutica contra a atrofia gerada pela neurodegeneração. Entretanto, a intervenção aplicada não conseguiu evitar que o grupo Treinamento tivesse diminuição do volume do giro frontal superior esquerdo (relacionado a memória de trabalho e regulação emocional), o que não foi observado no grupo Controle.

Observar uma possível proteção na região do hipocampo e pré-cúneo é relevante para idosos com CCL já que o hipocampo (relacionado a função de armazenamento e recuperação da memória) é um dos biomarcadores de neuroimagem mais utilizados para avaliar atrofia na DA e no CCL, pois a atrofia hipocampal é identificada como o preditor estrutural mais significativo para avaliar conversão de CCL para DA, podendo acelerar o comprometimento cognitivo (165). E devido ao pré-cúneo (que parece estar relacionado a funções de memória), referir-se a uma região que possui grandes conexões estruturais de substância branca, e apresentar maior suscetibilidade a processos neurodegenerativos, como a DA (166).

Na comparação entre grupos não houve diferença no volume das áreas investigadas tanto no Pré-intervenção, quanto no Pós-intervenção. O fato de os grupos não apresentarem diferenças no momento Pré-intervenção, proporciona uma análise de indivíduos em uma mesma condição, favorecendo a comparação de grupos após a intervenção. Não apresentarem diferença no momento Pós-intervenção reflete a resposta semelhante dos grupos ao período de intervenção o

mostra que as alterações significativas observadas não foram suficientes para gerar diferenças entre os grupos.

Esses achados estão em concordância com a investigação de Suo et al. (159) que enfatiza que o treinamento resistido protege indivíduos com CCL da atrofia cerebral. O estudo revelou que a espessura cortical aumentou no córtex cíngulo posterior no grupo que praticou treinamento resistido, enquanto diminuiu nos grupos que não praticaram treinamento resistido. Entretanto, não foram observadas alterações de volume do hipocampo, embora tenha sido observada uma tendência de que o grupo de treinamento resistido exibisse menor atrofia nessa região, e de que algumas áreas foram poupadas de atrofia no treinamento combinado (treinamento resistido + cognitivo) em comparação com o treinamento independente (só resistido ou só cognitivo).

Posteriormente, o mesmo grupo (75) mostrou que a plasticidade estrutural observada no córtex cíngulo posterior durante o treinamento diminuiu após o término do treinamento, e apesar de não observarem alterações no volume do hipocampo, observaram que os subcampos do hipocampo são protegidos da atrofia por até um ano após o término da intervenção de exercícios, revelando eliminação da atrofia no subículo esquerdo e diminuição da atrofia no CA1 esquerdo e giro dentado. Os grupos que praticaram treinamento resistido exibiram taxas de atrofia do hipocampo esquerdo significativamente mais lentas durante o período de 18 meses em comparação com controle. O que não foi observado para o hipocampo direito. De forma semelhante, este estudo também se refere a intervenção com 24 semanas de duração e alta intensidade no protocolo de treinamento resistido, mas difere quanto ao hemisfério do hipocampo que foi possivelmente protegido contra a atrofia.

Recentemente, um estudo que avaliou 12 semanas de treinamento resistido progressivo só para membros inferiores relatou que idosos com baixo ou alto risco para CCL (mas que não tinham o diagnóstico clínico de CCL) se beneficiaram com treinamento resistido através do aumento do volume do giro dentado, enquanto o volume dessa região diminuía no grupo controle. Além disso, o grupo de treinamento teve as regiões CA4 do hipocampo, e pré-subículo protegidas contra a

atrofia (167), corroborando com nossos achados que sugerem esse tipo de exercício como neuroprotetor.

Ten Brinke (168) mostrou que o treinamento resistido não promoveu alteração no volume de hipocampo após 24 semanas comparado ao grupo controle (exercícios de equilíbrio). De forma semelhante, não observamos alteração significativa no grupo Treinamento para volume de hipocampo direito após intervenção com exercícios resistidos. Porém, observamos redução de volume do hipocampo esquerdo. Entretanto, esse tipo de alteração não foi mostrado no estudo de Ten Brinke (168), pois tiveram como objetivo comparar o volume do hipocampo entre grupos após a intervenção e não comparar o volume pré e pós-treinamento (intra-sujeitos).

De forma geral, nossos resultados junto com os estudos anteriormente apresentados, sugerem que o treinamento resistido em idosos com CCL tem efeito de proteção contra a atrofia cerebral, sobretudo na região do hipocampo e seus subcampos. Podendo também influenciar na proteção de regiões como pré-cúneo e córtex cingulado posterior. 24 semanas de intervenção são capazes de gerar esse efeito neuroprotetor, que parece ser prolongado por meses após o término da intervenção. Entretanto, mais estudos de neuroimagem são necessários para confirmar a eficácia desse tipo de intervenção em idosos com CCL.

Integridade de Substância Branca

Em relação a integridade de substância branca, nossa hipótese era que os valores de FA aumentariam ou ficariam estáveis após o protocolo de treinamento resistido, enquanto os valores de difusividade diminuiriam (AD, RD, MD). Observamos que após a intervenção a FA diminuiu no corpo caloso para o grupo Controle e aumentou para o grupo Treinamento. Esse resultado reforça uma possível resposta da integridade de substância branca ao treinamento resistido, pois enquanto o grupo Controle diminuiu os valores de FA, que é uma medida da integridade microestrutural relacionada a alta maturação de substância branca e baixa degeneração axonal e desmielinização, o grupo Treinamento aumentou a FA,

refletindo a capacidade do exercício resistido de influenciar nesse parâmetro de forma positiva.

Para ambos os grupos, a AD permaneceu inalterada na maioria dos tratos, entretanto diminuiu no grupo de Treinamento no fascículo uncinado esquerdo e direito, refletindo melhora desse grupo nesse trato em relação a degeneração axonal e desmielinização. No grupo controle a RD aumentou em vários tratos (fascículo uncinado direito e esquerdo, fascículo fronto-occipital direito e corpo caloso). Já o grupo Treinamento permaneceu sem alterações significativas após a intervenção. Dado que RD é uma medida que aumenta na substância branca com a desmielinização e pode ser influenciada por alterações de densidade ou diâmetro dos axônios refletindo degeneração axonal e desmielinização, o grupo Controle aumentar esses valores indica piora destes fatores, enquanto a estabilização do grupo Treinamento sugere uma possível proteção do exercício resistido contra estes processos de neurodegeneração, favorecendo o grupo Treinamento.

Por fim, a MD (que quando aumentada parece estar relacionada a desmielinização, degeneração axonal e baixa maturação) se alterou de forma significativa em ambos os grupos, variando de acordo com o trato. No grupo Controle a MD aumentou (nos fascículos fronto-occipitais direito e esquerdo, corpo caloso e trato corticoespinal), refletindo piora da neurodegeneração para esses tratos nesse grupo. Enquanto no grupo Treinamento, a MD diminuiu (no fascículo fronto-occipital direito e esquerdo, e corticoespinal), sugerindo melhora dos processos neurodegenerativos para estes tratos, e possivelmente protegendo o corpo caloso contra a neurodegeneração, já que não apresentou redução como no grupo Controle. Entretanto, a MD diminuiu no fascículo uncinado (direto e esquerdo) no grupo Controle, e aumentou no fascículo uncinado (esquerdo) no grupo Treinamento, apresentando melhora do grupo Controle e piora do grupo Treinamento para esse trato.

Na comparação entre grupos, tanto no Pré-intervenção, quanto no Pós-intervenção, os grupos diferiram significativamente em todas as medidas (FA,AD,RD,MD) de todos os tratos avaliados, possivelmente porque a variabilidade intra-sujeitos dessas medidas é muito alta. Ao nosso conhecimento esse é o

primeiro estudo a investigar integridade de substância branca após treinamento resistido em idosos com CCL. Um estudo que avaliou parâmetros de DTI após o treinamento resistido, investigou idosos frágeis e não encontrou diferenças significativas após a intervenção de duração de quatro meses. O estudo não teve como objetivo avaliar indivíduos com comprometimento cognitivo (169).

Nosso grupo de pesquisa mostrou anteriormente em relato breve que valores de FA e AD aumentaram, enquanto RD e MD diminuíram após 24 semanas de treinamento multicomponente. Já o grupo controle teve os valores de FA e AD diminuídos e de RD e MD aumentados. Essas alterações ocorreram no corpo caloso, fórceps maior, trato corticoespinal, Fascículo Fronto-occipital Inferior, fascículo longitudinal inferior e superior, cíngulo (170). Estes achados se assemelham aos reportados nesse estudo, mas diferem quanto ao tipo de exercício investigado e relataram piora de AD no grupo que praticou o protocolo de treino multicomponente.

Uma análise que se assemelha por investigar substância branca e exercício resistido em idosos com CCL (159) mostrou que o treinamento resistido de 24 semanas foi capaz de reverter hiperintensidades de substância branca em diversas áreas do cérebro. Enquanto os grupos que não praticaram treinamento resistido apresentaram um aumento de hiperintensidades de substância branca. Entretanto, hiperintensidades de substância branca é um biomarcador de doença cerebrovascular que apesar de poder refletir desmielinização, é uma análise menos sensível que DTI que avalia a integridade da substância branca de forma não detectável à inspeção visual, o que não permite comparar os resultados. Porém, ambas ressaltam que o treinamento resistido parece estar relacionado a alterações favoráveis a substância branca.

O presente estudo mostrou que o treinamento resistido influencia positivamente alterações de parâmetros de DTI em idosos com CCL, refletindo uma maior integridade de substância branca após o protocolo de treinamento. Esse resultado incentiva investigações futuras sobre treinamento resistido e parâmetros que refletem integridade de substância branca.

Desempenho Físico

No grupo Treinamento, foi observado aumento significativo de Mets minutos por semana, refletindo uma melhora no nível de atividade física praticada, o que era esperado devido à inclusão do protocolo de treinamento resistido na rotina dos participantes (138).

Foi observada diminuição do peso corporal, o que refletiu em um menor IMC. A redução de peso corporal provavelmente ocorreu devido ao aumento do gasto energético e da queima calórica promovida pelo exercício resistido (171). Este achado é importante para idosos com CCL porque um IMC mais elevado parece estar relacionado a um pior desempenho cognitivo (172) e porque a obesidade é considerada um fator de risco para desenvolvimento da DA (173–175). Além disso, foi observada uma diminuição na relação cintura-quadril, sugerindo que os praticantes tiveram uma redução do risco de desenvolver doenças cardiovasculares (141), que estão relacionadas ao declínio cognitivo (176).

Corroborando com nossos achados referentes às medidas antropométricas, Yoon et al. (177) aponta que 12 semanas de treinamento resistido com alta velocidade nas ações musculares promoveu a redução do peso e do IMC, bem como diminuição da RCQ. Entretanto, o protocolo com baixa velocidade promoveu aumento do peso e não alterou as outras medidas. Outros estudos de treinamento resistido que avaliam idosos com CCL apresentam dados antropométricos para caracterização da amostra e diferenciação de grupos, porém não tiveram como objetivo comparar essas medidas após o período de treinamento, não apresentando comparações entre os momentos antes e após a intervenção (164,167,178,179).

Nos testes que avaliam capacidade funcional foi observada melhora no tempo de execução do TUG. Essa melhora já foi observada anteriormente com este tipo de exercício e população (149,156,160,161), reforçando a eficiência do treino de resistência para aumentar a velocidade da marcha e equilíbrio e reduzir o risco de quedas (180,181).

Porém, o grupo de Yoon et al. (149), que havia reportado essa diferença após 16 semanas de treinamento, se contradiz ao reportar nenhuma diferença para o

TUG (177) após 12 semanas de intervenção. Os achados não se justificam pela duração da intervenção, já que os outros estudos que encontraram melhor desempenho no TUG referiam-se a intervenções com duração de 12 semanas ou menos (8 semanas) (156,160,161), corroborando com nossos achados. Entretanto, o estudo de Yoon et al. (149) pode ter apresentado um resultado diferente por ter avaliado menos participantes em relação a todos os outros estudos que observaram melhorias no TUG, inclusive em relação ao nosso.

Além disso, houve também um aumento significativo no desempenho do teste de sentar-se e levantar-se, corroborando estudos anteriores referentes a exercícios resistidos em idosos com CCL (149,164,177,182). Esse resultado reflete melhora na agilidade, equilíbrio e força muscular de membros inferiores. Para Cavalcante et al. (160) a intervenção com exercícios resistidos não melhorou o desempenho no teste de sentar e levantar, porém os autores atribuíram a diferença de resultado com a literatura ao protocolo de treinamento aplicado, que não incluía exercícios de extensão da perna e por isso pode ter influenciado no desempenho deste teste.

Apesar de no teste de força de preensão manual não termos observado diferenças significativas após a intervenção, contrastando com estudos que relataram aumento dessa medida em idosos com CCL após a prática de treinamento resistido (149,156,177,182), observamos aumento da força muscular através do aumento da carga utilizada no teste de 10 repetições máximas, tanto em membros inferiores, quanto em membros superiores, corroborando com estudos que também documentaram aumento da força muscular de membros inferiores e superiores (107,158,160,183) ou apenas de membros inferiores (149,156,161,177) em idosos com CCL. Este aumento da força muscular era esperado devido ao ajuste progressivo da carga e reflete o benefício desta prática para esta população com risco aumentado de desenvolver demência, já que o aumento da força muscular está relacionado a um melhor desempenho cognitivo (107) e um menor risco de desenvolver demência (106).

Limitações e Sugestões

Apontamos como limitações deste estudo a não-aleatorização e o não-cegamento dos avaliadores. Além disso, a diferença de idade e escolaridade entre os grupos que (ainda que incluídos como covariáveis na análise estatística) possui uma heterogeneidade que pode ter influenciado nos resultados.

Destacamos ainda que o tempo de reavaliação pode ter influenciado nos resultados de neuroimagem, sendo 24 semanas um período relativamente curto para avaliar alterações estruturais no cérebro. Também ressaltamos como limitação a socialização que ocorreu entre os participantes do grupo de treinamento durante as sessões de treinamento resistido, pois as atividades sociais estão associadas a maiores escores de função cognitiva em idosos (196) e participar de reuniões sociais semanais aumentando as conexões sociais está associado a um menor risco de CCL (197).

Sugerimos que estudos sobre o impacto do treinamento resistido na cognição, volume cerebral e integridade de substância branca com maior número de indivíduos sejam desenvolvidos a fim de aumentar o conhecimento sobre esse tipo de exercício para idosos com CCL.

CONCLUSÃO

O treinamento resistido de 24 semanas proporcionou melhora do desempenho de memória, protegeu o hipocampo e o pré-cúneo contra atrofia, mostrou-se benéfico em diversas alterações de parâmetros de integridade de substância branca, melhorou medidas antropométricas, desempenho físico e força muscular em idosos com CCL. O treinamento resistido é sugerido como ferramenta terapêutica, econômica e de fácil acesso que pode beneficiar essa população com risco aumentado de desenvolver demência, melhorando desempenho de memória, capacidade funcional, e atuando contra a neurodegeneração, buscando evitar ou atrasar sua progressão.

Considerações Finais

Aqui trazemos considerações importantes sobre a aplicação dos protocolos utilizados. A aplicação da avaliação neuropsicológica, o exame de ressonância magnética e os testes físicos não apresentaram complicações relevantes. Dois participantes tiveram que repetir a ressonância por não conseguir realizar o exame da primeira vez e 4 participantes tiveram que realizar os testes de carga de 10 repetições máximas em duas sessões devido ao cansaço. Algumas vezes alterações nos exercícios para manter a segurança física do participante foram necessárias, por exemplo em casos específicos de alterações posturais ou lesões articulares, porém adaptamos os exercícios de forma a garantir que o protocolo não fosse descaracterizado.

Os participantes chegavam para a sessão de treinamento e eram recebidos pelos treinadores que lhes entregavam a ficha de treinamento. Cada participante tinha uma ficha individual com os exercícios prescritos anotados. Nessa ficha os participantes podiam anotar informações importantes sobre o exercício, para que se lembrassem das recomendações. Todos anotavam a carga a ser utilizada (em quilos ou em número de barras do equipamento), alguns optavam por fazer desenhos do movimento para que se lembrassem do exercício, outros preferiam ir perguntando qual era aquele exercício para forçar a memorização. Essa ficha tinha um espaço para data do treino (o que nos auxiliou no controle de presença) e um espaço para a percepção subjetiva de esforço da sessão (para auxiliar com a intensidade).

Durante as sessões de treinamento não foi recomendado que revezassem nos aparelhos de musculação, então cada participante fazia as séries e depois mudava de equipamento. Isso facilitou para que os treinadores fizessem os ajustes ergométricos nas máquinas de forma adequada a cada participante. Poderíamos ter numerado os equipamentos para facilitar a visualização do exercício na ficha de treinamento, o que simplificaria os nomes dos exercícios, porém as regras do laboratório não permitiam que adesivássemos os equipamentos, dado que o laboratório era utilizado para diversos estudos.

Ao final do treinamento os participantes eram perguntados sobre a percepção subjetiva de esforço da sessão. E particularmente, para essa amostra, a intensidade do treinamento foi controlada de forma mais efetiva pelos pesquisadores do que pela percepção subjetiva de esforço dos participantes, que parecia variar muito pouco ou se manter fixa, mesmo após o ajuste de carga (em quilos).

Todos os participantes finalizavam as séries e repetições solicitadas, e os treinadores ficavam sempre atentos aos ajustes de carga, acompanhando os exercícios a fim de verificar se estavam utilizando a carga correta. Além disso, ficavam atentos aos movimentos, garantindo amplitude, postura e execução adequadas dos exercícios. Uma dificuldade encontrada foi manter o intervalo fixo de um minuto entre as séries e exercícios. Frequentemente os participantes se distraíam para socializar e não era possível em dois professores cronometrar a série de cada participante, já que eram séries individuais. Para controle do intervalo havia dois relógios (um analógico e um de ponteiro) na sala de musculação, dessa forma os participantes podiam contar os segundos. Alguns participantes preferiam cronometrar a pausa no relógio de pulso ou cronometro do celular, muitas vezes por não enxergar as horas no relógio de parede. Entretanto, a maioria tinha que ser lembrada dos intervalos solicitados em todas as sessões.

Houve grande socialização por parte desse grupo. Havia dois horários de treinamento, e, portanto, dois grupos, os quais interagiam muito bem entre si, de modo a combinar troca de horários de treino, almoços de turma e cafés da manhã para celebrações. Todos tiveram boa aderência ao protocolo de exercícios, houve poucas faltas, e as que ocorreram (quase sempre) foram por motivos de viagem. Ao final do protocolo a maioria gostaria de continuar a se exercitar, mas com o término da intervenção alguns seguiram para o treinamento resistido em outro local, alguns iniciaram outra modalidade de exercício físico e poucos pararam de se exercitar.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's disease international. World Alzheimer Report 2018. The state of art of dementia research: New frontiers. . 2018.
2. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 30 de junho de 2009;11(2):111–28.
3. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. 2017.
4. Alzheimer's Disease International Alzheimer's Disease International. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London; 2019.
5. Melo SC de, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VM de A. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuropsiquiatr*. dezembro de 2020;78(12):762–71.
6. Bertola L, Suemoto CK, Aliberti MJR, Gomes Gonçalves N, Pinho PJ de MR, Castro-Costa E, et al. Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in a Large and Diverse Nationally Representative Sample: The ELSI-Brazil Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de junho de 2023;78(6):1060–8.
7. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 14 de abril de 2022;18(4):700–89.
8. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 14 de abril de 2023;19(4):1598–695.
9. *Alzheimer's & Dementia*. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 30 de maio de 2024;20(5):3708–821.
10. Azam S, Haque MdE, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 13 de agosto de 2021;9.
11. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*. janeiro de 2021;296:100105.
12. Shinohara M, Sato N, Shimamura M, Kurinami H, Hamasaki T, Chatterjee A, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci*. 23 de abril de 2014;6.
13. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 30 de agosto de 2012;367(9):795–804.

14. Beata BK, Wojciech J, Johannes K, Piotr L, Barbara M. Alzheimer's Disease— Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 5 de janeiro de 2023;24(2):1059.
15. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 31 de dezembro de 2013;15(4):445–54.
16. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, Forlenza OV, Silagi ML, Smid J, et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol.* setembro de 2022;16(3 suppl 1):25–39.
17. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 8 de agosto de 2020;396(10248):413–46.
18. Borelli WV, Leotti VB, Strelow MZ, Chaves MLF, Castilhos RM. Preventable risk factors of dementia: Population attributable fractions in a Brazilian population-based study. *Lancet regional health Americas.* julho de 2022;11:100256.
19. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010:1–12.
20. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 22 de maio de 2011;7(3):263–9.
21. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, et al. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sintomático: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol.* setembro de 2022;16(3 suppl 1):1–24.
22. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 22 de maio de 2011;7(3):280–92.
23. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* abril de 2018;14(4):535–62.
24. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJAP, et al. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sintomático: recomendações do Departamento Científico de Neurologia

- Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol.* setembro de 2022;16(3 suppl 1):1–24.
25. Zhang J, Xie L, Cheng C, Liu Y, Zhang X, Wang H, et al. Hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* dezembro de 2023;17(6):778–93.
 26. Winklewski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the Physiopathology Behind Axial and Radial Diffusivity Changes—What Do We Know? *Front Neurol.* 27 de fevereiro de 2018;9.
 27. Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, Kang SH, Kim BJ. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *Journal of Clinical Neurology.* 2018;14(2):129.
 28. Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, Kang SH, Kim BJ. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *Journal of Clinical Neurology.* 2018;14(2):129.
 29. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin.* 2013;3:180–95.
 30. Mayo CD, Garcia-Barrera MA, Mazerolle EL, Ritchie LJ, Fisk JD, Gawryluk JR, et al. Relationship Between DTI Metrics and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:436.
 31. Huang H, Fan X, Weiner M, Martin-Cook K, Xiao G, Davis J, et al. Distinctive disruption patterns of white matter tracts in Alzheimer's disease with full diffusion tensor characterization. *Neurobiol Aging.* setembro de 2012;33(9):2029–45.
 32. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* junho de 2021;20(6):484–96.
 33. Thomann PA, Kaiser E, Schönknecht P, Pantel J, Essig M, Schröder J. Association of total tau and phosphorylated tau 181 protein levels in cerebrospinal fluid with cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Psychiatry Neurosci.* março de 2009;34(2):136–42.
 34. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V., et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 1º de dezembro de 2001;58(12):1985.
 35. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, et al. Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 1º de maio de 2006;63(5):665.
 36. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International

- Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* setembro de 2004;256(3):240–6.
37. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine.* 9 de junho de 2011;364(23):2227–34.
 38. Shim G, Choi K, Kim D, Suh S, Lee S, Jeong H, et al. Predicting neurocognitive function with hippocampal volumes and <scp>DTI</scp> metrics in patients with Alzheimer’s dementia and mild cognitive impairment. *Brain Behav.* 30 de setembro de 2017;7(9).
 39. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer’s disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin.* 2013;3:180–95.
 40. Alves GS, O’Dwyer L, Jurcoane A, Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Prvulovic D, et al. Different Patterns of White Matter Degeneration Using Multiple Diffusion Indices and Volumetric Data in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Patients. *PLoS One.* 31 de dezembro de 2012;7(12):e52859.
 41. Haddad SMH, Pieruccini-Faria F, Montero-Odasso M, Bartha R. Localized White Matter Tract Integrity Measured by Diffusion Tensor Imaging Is Altered in People with Mild Cognitive Impairment and Associated with Dual-Task and Single-Task Gait Speed. *Journal of Alzheimer’s Disease.* 18 de abril de 2023;92(4):1367–84.
 42. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer’s Disease. *Neurol Ther.* 22 de junho de 2022;11(2):525–51.
 43. Lu Y, Bu FQ, Wang F, Liu L, Zhang S, Wang G, et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. *Transl Neurodegener.* 27 de fevereiro de 2023;12(1):9.
 44. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* janeiro de 2003;2(1):15–21.
 45. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet.* abril de 2006;367(9518):1262–70.
 46. Mao C, Xu J, Rasmussen L, Li Y, Adekkanattu P, Pacheco J, et al. AD-BERT: Using pre-trained language model to predict the progression from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *J Biomed Inform.* agosto de 2023;144:104442.
 47. ODAWARA T. Cautious notification and continual monitoring of patients with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics.* junho de 2012;12(2):131–2.
 48. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer’s disease. *Neurologia.* março de 2000;15(3):93–101.
 49. Ataollahi Eshkoo S, Mun CY, Ng CK, Hamid TA. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* abril de 2015;687.

50. Ekman U, Ferreira D, Westman E. The A/T/N biomarker scheme and patterns of brain atrophy assessed in mild cognitive impairment. *Sci Rep.* 30 de maio de 2018;8(1):8431.
51. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* outubro de 2016;17(10):943–8.
52. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 26 de novembro de 2002;59(10):1594–9.
53. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* abril de 2009;119(4):252–65.
54. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential Evolution of Cognitive Impairment in Nondemented Older Persons: Results From the Kungsholmen Project. *American Journal of Psychiatry.* março de 2002;159(3):436–42.
55. Law LLF, Mok VCT, Yau MMK. Effects of functional tasks exercise on cognitive functions of older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Alzheimers Res Ther.* 4 de dezembro de 2019;11(1):98.
56. Hu M, Hu H, Shao Z, Gao Y, Zeng X, Shu X, et al. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions in people with mild cognitive impairment: Overview of systematic reviews and network meta-analysis. *J Affect Disord.* agosto de 2022;311:383–90.
57. Nuzum H, Stickel A, Corona M, Zeller M, Melrose RJ, Wilkins SS. Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia. *Behavioural Neurology.* 12 de fevereiro de 2020;2020:1–10.
58. Weimer DL, Sager MA. Early identification and treatment of Alzheimer’s disease: Social and fiscal outcomes. *Alzheimer’s & Dementia.* 13 de maio de 2009;5(3):215–26.
59. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer’s disease. *Aging.* 24 de maio de 2019;11(10):3138–55.
60. Teixeira CVL, Gobbi LTB, Corazza DI, Stella F, Costa JLR, Gobbi S. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr.* janeiro de 2012;54(1):175–80.
61. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Ann Intern Med.* 17 de janeiro de 2006;144(2):73.
62. Koblinsky ND, Anderson ND, Ajwani F, Parrott MD, Dawson D, Marzolini S, et al. Feasibility and preliminary efficacy of the LEAD trial: a cluster randomized controlled

- lifestyle intervention to improve hippocampal volume in older adults at-risk for dementia. *Pilot Feasibility Stud.* 9 de dezembro de 2022;8(1):37.
63. Zhang X, Li Q, Cong W, Mu S, Zhan R, Zhong S, et al. Effect of physical activity on risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of twenty-nine prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* dezembro de 2023;92:102127.
 64. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med.* junho de 2022;56(12):701-9.
 65. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise Plays a Preventive Role Against Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 26 de maio de 2010;20(3):777-83.
 66. Feter N, Dumith SC, Smith EC, da Cunha LL, Cassuriaga J, Leite JS, et al. Physical activity attenuates the risk for dementia associated with aging in older adults with mild cognitive impairment. Findings from a population-based cohort study. *J Psychiatr Res.* setembro de 2021;141:1-8.
 67. WHO. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. . World Health Organization . 2019;
 68. Teixeira CVL, Ribeiro de Rezende TJ, Weiler M, Magalhães TNC, Carletti-Cassani AFMK, Silva TQAC, et al. Cognitive and structural cerebral changes in amnesic mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease after multicomponent training. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 30 de janeiro de 2018;4(1):473-80.
 69. Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Verghese J, et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* julho de 2018;19(7):584-91.
 70. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, et al. A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *PLoS One.* 9 de abril de 2013;8(4):e61483.
 71. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 31 de dezembro de 2012;12(1):128.
 72. Bae S, Lee S, Lee S, Jung S, Makino K, Harada K, et al. The effect of a multicomponent intervention to promote community activity on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* fevereiro de 2019;42:164-9.

73. de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Sant'Anna P, Araújo J, Marinho V, et al. Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Maturitas*. agosto de 2019;126:28–33.
74. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 1º de janeiro de 2010;67(1).
75. Song D, Yu DSF. 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. *Int J Nurs Stud*. maio de 2019;93:97–105.
76. Amjad I, Toor H, Niazi IK, Afzal H, Jochumsen M, Shafique M, et al. Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients. *International Journal of Neuroscience*. 3 de junho de 2019;129(6):551–62.
77. Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W, Brodaty H, et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102182.
78. Landrigan JF, Bell T, Crowe M, Clay OJ, Mirman D. Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. *Psychol Res*. 9 de julho de 2020;84(5):1167–83.
79. Coelho-Junior H, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Arai H, Uchida M. Resistance training improves cognitive function in older adults with different cognitive status: a systematic review and Meta-analysis. *Aging Ment Health*. 1º de fevereiro de 2022;26(2):213–24.
80. Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, Stigger F de S. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. julho de 2020;89:104048.
81. Zhou Y, Li L da. Exercise training for cognitive and physical function in patients with mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 26 de agosto de 2022;101(34):e30168.
82. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports*. 22 de fevereiro de 2014;24(1):1–10.
83. Haeger A, Costa AS, Schulz JB, Reetz K. Cerebral changes improved by physical activity during cognitive decline: A systematic review on MRI studies. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101933.

84. Farhani F, Shahrbanian S, Auais M, Hekmatikar AHA, Suzuki K. Effects of Aerobic Training on Brain Plasticity in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci.* 2 de junho de 2022;12(6):732.
85. Kress GT, Popa ES, Merrill DA, Bramen JE, Siddarth P. The impact of physical exercise on hippocampal atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuroreport.* 15 de maio de 2024;35(8):529–35.
86. Teixeira CVL, Rezende TJ, Weiler M, Nogueira MH, Campos BM, Pegoraro LF, et al. Relation between aerobic fitness and brain structures in amnesic mild cognitive impairment elderly. *Age (Omaha).* 23 de junho de 2016;38(3):51.
87. Ding K, Tarumi T, Zhu DC, Tseng BY, Thomas BP, Turner M, et al. Cardiorespiratory Fitness and White Matter Neuronal Fiber Integrity in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease.* 19 de dezembro de 2017;61(2):729–39.
88. Tarumi T, Thomas BP, Tseng BY, Wang C, Womack KB, Hynan L, et al. Cerebral White Matter Integrity in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A 1-Year Randomized Controlled Trial of Aerobic Exercise Training. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):489–501.
89. Snir JA, Bartha R, Montero-Odasso M. White matter integrity is associated with gait impairment and falls in mild cognitive impairment. Results from the gait and brain study. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101975.
90. Ma C, Lin M, Gao J, Xu S, Huang L, Zhu J, et al. The impact of physical activity on blood inflammatory cytokines and neuroprotective factors in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Aging Clin Exp Res.* julho de 2022;34(7):1471–84.
91. Nascimento C, Pereira J, Andrade L, Garuffi M, Talib L, Forlenza O, et al. Physical Exercise in MCI Elderly Promotes Reduction of Pro-Inflammatory Cytokines and Improvements on Cognition and BDNF Peripheral Levels. *Curr Alzheimer Res.* 11 de setembro de 2014;11(8):799–805.
92. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcová B. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 24 de abril de 2019;16(4):316–32.
93. Tsai CL, Ukropec J, Ukropcová B, Pai MC. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin.* 2018;17:272–84.
94. Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P, Schnack C, Zügel M, Nold V, et al. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):1097–111.

95. Kim KY, Kwak S, Ha J, Oh DJ, Kim M, Cho SY, et al. Loss of association between plasma irisin levels and cognition in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. fevereiro de 2022;136:105624.
96. Lourenco M V., Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 7 de janeiro de 2019;25(1):165–75.
97. Chupel MU, Direito F, Furtado GE, Minuzzi LG, Pedrosa FM, Colado JC, et al. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. *Front Physiol*. 12 de junho de 2017;8.
98. Chen K, Wang K, Wang T. Protective effect of irisin against Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*. 2022;13:967683.
99. Westwood AJ, Beiser A, DeCarli C, Harris TB, Chen TC, He X m., et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. *Neurology*. 6 de maio de 2014;82(18):1613–9.
100. Csapo R, Alegre LM. Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. setembro de 2016;26(9):995–1006.
101. Liu C ju, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 8 de julho de 2009;
102. Baechle TR, Westcott WL. *Treinamento de Força para a Terceira Idade-2*. Artmed Editora.; 2013.
103. Best JR, Chiu BK, Liang Hsu C, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 19 de novembro de 2015;21(10):745–56.
104. Liu-Ambrose T, Lindsay S Nagamatsu, Peter Graf, B Lynn Beattie, Maureen C Ashe, Todd C Handy. Resistance Training and Executive Functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 25 de janeiro de 2010;170(2):170.
105. Santos PRP Dos, Cavalcante BR, Vieira AKDS, Guimarães MD, Leandro Da Silva AM, Armstrong ADC, et al. Improving cognitive and physical function through 12-weeks of resistance training in older adults: Randomized controlled trial. *J Sports Sci*. setembro de 2020;38(17):1936–42.
106. Cassilhas RC, Viana VAR, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. agosto de 2007;39(8):1401–7.
107. Liu-Ambrose T. Resistance Training and Executive Functions. *Arch Intern Med*. 25 de janeiro de 2010;170(2):170.

108. Kim SD, Yeun YR. Effects of Resistance Training on C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines in Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 14 de março de 2022;19(6).
109. Setayesh S, Mohammad Rahimi GR. The impact of resistance training on brain-derived neurotrophic factor and depression among older adults aged 60 years or older: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Geriatr Nurs*. 2023;54:23–31.
110. Lu Y, Bu FQ, Wang F, Liu L, Zhang S, Wang G, et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. *Transl Neurodegener*. 27 de fevereiro de 2023;12(1):9.
111. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of Muscle Strength With the Risk of Alzheimer Disease and the Rate of Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Persons. *Arch Neurol*. 1º de novembro de 2009;66(11).
112. Mavros Y, Gates N, Wilson GC, Jain N, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. Mediation of Cognitive Function Improvements by Strength Gains After Resistance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Outcomes of the Study of Mental and Resistance Training. *J Am Geriatr Soc*. março de 2017;65(3):550–9.
113. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*. 22 de maio de 2011;7(3):270–9.
114. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR). *Neurology*. novembro de 1993;43(11):2412.
115. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*. 2 de novembro de 2014;10(6):844–52.
116. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. março de 2020;19(3):271–8.
117. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer’s disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. fevereiro de 2013;12(2):207–16.
118. Younes L, Albert M, Moghekar A, Soldan A, Pettigrew C, Miller MI. Identifying Changepoints in Biomarkers During the Preclinical Phase of Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci*. 2 de abril de 2019;11.

119. Buchhave P. Cerebrospinal Fluid Levels of β -Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1^o de janeiro de 2012;69(1):98.
120. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. agosto de 2019;33(8):2019–52.
121. Signorile JF. Resistance Training for Older Adults. *ACSMs Health Fit J*. setembro de 2013;17(5):24–32.
122. American College of Sports Medicine. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc*. março de 2009;41(3):687–708.
123. Valenzuela T, Coombes JS, Liu-Ambrose T, Mavros Y, Kochan N, Sachdev PS, et al. Study protocol for the BRAIN Training Trial: a randomised controlled trial of Balance, Resistance, And INterval training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment. *BMJ Open*. 20 de dezembro de 2022;12(12):e062059.
124. Foster C, Florhaug JA, Franklin J, Gottschall L, Hrovatin LA, Parker S, et al. A new approach to monitoring exercise training. *J Strength Cond Res*. fevereiro de 2001;15(1):109–15.
125. Ferreira SS, Krinski K, Alves RC, Benites ML, Redkva PE, Elsangedy HM, et al. The Use of Session RPE to Monitor the Intensity of Weight Training in Older Women: Acute Responses to Eccentric, Concentric, and Dynamic Exercises. *J Aging Res*. 2014;2014:1–6.
126. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Abrantes SSC, Moreira L, Schlottfeldt CG, Guimarães W, et al. Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 18 de março de 2011;33(3):234–7.
127. Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France. 1958;
128. REY A. *Manual: figuras complexas de Rey*. São Paulo: Casa do Psicólogo. 1999;
129. OSTERRIETH PAlexandre. *Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire*. *Archives de psychologie*. 1944;
130. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock Drawing in Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 27 de agosto de 1989;37(8):725–9.
131. Perrochon A, Kemoun G. The Walking Trail-Making Test is an early detection tool for mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. janeiro de 2014;111.
132. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 31 de dezembro de 1958;8(3):271–6.

133. Epker MO, Lacritz LH, Munro Cullum C. Comparative Analysis of Qualitative Verbal Fluency Performance in Normal Elderly and Demented Populations. *J Clin Exp Neuropsychol*. 9 de agosto de 1999;21(4):425–34.
134. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Teste de nomenclatura de Boston*. 2001.
135. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia, PA.: Lea & Febiger; 1983.
136. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *J Gerontol*. 1º de maio de 1982;37(3):323–9.
137. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. agosto de 2012;62(2):774–81.
138. Reuter M, Fischl B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *Neuroimage*. julho de 2011;57(1):19–21.
139. Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *Neuroimage*. dezembro de 2010;53(4):1181–96.
140. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*. julho de 2012;61(4):1402–18.
141. Klein A, Tourville J. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Front Neurosci*. 2012;6.
142. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*. outubro de 2004;23(2):724–38.
143. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The Cortical Signature of Alzheimer’s Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex*. março de 2009;19(3):497–510.
144. Academic Press. *Front Matter*. Em: FRISTON K, ASHBURNER J, KIEBEL S, NICHOLS T, PENNY W, organizadores. *Statistical Parametric Mapping*. Elsevier; 2007. p. iii.
145. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*. fevereiro de 2011;54(3):2033–44.
146. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. janeiro de 2004;23:S208–19.

147. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*. novembro de 2019;202:116137.
148. Li WP, Wang FF, Lu JM, Wu SC, Wu WB, Liu RY, et al. [Change of white matter neuronal integrity associated with spatial navigation impairment in mild cognitive impairment]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 17 de janeiro de 2017;97(3):182–6.
149. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M, Hallikainen I, Gröhn H, et al. Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. setembro de 2011;32(9):1558–71.
150. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJOSTROM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. agosto de 2003;35(8):1381–95.
151. AINSWORTH BE, HASKELL WL, WHITT MC, IRWIN ML, SWARTZ AM, STRATH SJ, et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. setembro de 2000;32(Supplement):S498–516.
152. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. julho de 1972;25(6–7):329–43.
153. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 25 de janeiro de 2010;64(1):2–5.
154. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 27 de fevereiro de 1991;39(2):142–8.
155. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s Chair-Stand Test as a Measure of Lower Body Strength in Community-Residing Older Adults. *Res Q Exerc Sport*. junho de 1999;70(2):113–9.
156. Richards LG, Olson B, Palmiter-Thomas P. How Forearm Position Affects Grip Strength. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1º de fevereiro de 1996;50(2):133–8.
157. GONZALEZ-RAVE JM, JUAREZ SANTOS-GARCIA D, STONE MH. Reliability of the Brzycki formula to estimate 1RM bench press and half-squat between collegiate men and women. *Medicina dello Sport*. janeiro de 2022;74(4).
158. LeSuer DA, McCormick JH, Mayhew JL, Wasserstein RL, Arnold MD. The Accuracy of Prediction Equations for Estimating 1-RM Performance in the Bench Press, Squat, and Deadlift. *J Strength Cond Res*. novembro de 1997;4:211–3.
159. Brown LE, Weir JP. Asep procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. *J Exerc Physiol Online*. 2001;4(3).

160. Reynolds JM, Gordon TJ, Robergs RA. Prediction of One Repetition Maximum Strength From Multiple Repetition Maximum Testing and Anthropometry. *The Journal of Strength and Conditioning Research*. 2006;20(3):584.
161. Lipschitz DA. SCREENING FOR NUTRITIONAL STATUS IN THE ELDERLY. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. março de 1994;21(1):55–67.
162. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical Activity Improves Verbal and Spatial Memory in Older Adults with Probable Mild Cognitive Impairment: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *J Aging Res*. 2013;2013:1–10.
163. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 7 de outubro de 2018;22(8):944–51.
164. Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) Study—Resistance Training and/or Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Double-Sham Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. dezembro de 2014;15(12):873–80.
165. Schoenfeld BJ, Contreras B, Vigotsky AD, Peterson M. Differential Effects of Heavy Versus Moderate Loads on Measures of Strength and Hypertrophy in Resistance-Trained Men. *J Sports Sci Med*. dezembro de 2016;15(4):715–22.
166. American College of Sports Medicine. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc*. março de 2009;41(3):687–708.
167. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One*. 22 de setembro de 2016;11(9):e0163037.
168. Church DD, Hoffman JR, Mangine GT, Jajtner AR, Townsend JR, Beyer KS, et al. Comparison of high-intensity vs. high-volume resistance training on the BDNF response to exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1º de julho de 2016;121(1):123–8.
169. Kang D, Kim H, Yoon D, Kim J, Song W. Effects of 12 Weeks High-Speed Elastic Band Training on Cognitive Function, Physical Performance and Muscle Strength in Older Women with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Korean Journal of Health Promotion*. 2014;26–32.
170. Brydges CR, Liu-Ambrose T, Bielak AAM. Using intraindividual variability as an indicator of cognitive improvement in a physical exercise intervention of older women with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. novembro de 2020;34(8):825–34.
171. Hong SG, Kim JH, Jun TW. Effects of 12-Week Resistance Exercise on Electroencephalogram Patterns and Cognitive Function in the Elderly With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Journal of Sport Medicine*. novembro de 2018;28(6):500–8.

172. Suo C, Singh MF, Gates N, Wen W, Sachdev P, Brodaty H, et al. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Mol Psychiatry*. 22 de novembro de 2016;21(11):1633–42.
173. Cavalcante BR, de Souza MF, Falck RS, Liu-Ambrose T, Behm DG, Pitangui ACR, et al. Effects of Resistance Exercise with Instability on Cognitive Function (REI Study): A Proof-Of-Concept Randomized Controlled Trial in Older Adults with Cognitive Complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1º de setembro de 2020;77(1):227–39.
174. Lee DW, Yoon DH, Lee JY, Panday SB, Park J, Song W. EFFECTS OF HIGH-SPEED POWER TRAINING ON NEUROMUSCULAR AND GAIT FUNCTIONS IN FRAIL ELDERLY WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT DESPITE BLUNTED EXECUTIVE FUNCTIONS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Journal of Frailty & Aging*. 2020;1–6.
175. Hassan M, Rashid S, Khan RR, Khalid MU, Mansha H, Khalid H. Effects of Structured Resisted Exercises on Cognition Level Among Patients with Mild Cognitive Impairment. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 30 de junho de 2021;15(6):1876–8.
176. Bajwa RK, Goldberg SE, Van der Wardt V, Burgon C, Di Lorito C, Godfrey M, et al. A randomised controlled trial of an exercise intervention promoting activity, independence and stability in older adults with mild cognitive impairment and early dementia (PrAISED) - A Protocol. *Trials*. 30 de dezembro de 2019;20(1):815.
177. Mollinedo Cardalda I, López A, Cancela Carral JM. The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. julho de 2019;83:223–30.
178. Dadario NB, Sughrue ME. The functional role of the precuneus. *Brain*. 1º de setembro de 2023;146(9):3598–607.
179. Vints WAJ, Šeikinaitė J, Gökçe E, Kušleikienė S, Šarkinaite M, Valatkeviciene K, et al. Resistance exercise effects on hippocampus subfield volumes and biomarkers of neuroplasticity and neuroinflammation in older adults with low and high risk of mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Geroscience*. 13 de março de 2024;
180. ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. fevereiro de 2015;49(4):248–54.
181. Bucci M, Iozzo P, Merisaari H, Huovinen V, Lipponen H, Räikkönen K, et al. Resistance Training Increases White Matter Density in Frail Elderly Women. *J Clin Med*. 4 de abril de 2023;12(7).
182. Ribeiro IC, Teixeira CV de L, Rezende TJR, Magalhaes TNC, Cendes F, Balthazar M. Effects of 6 months of multicomponent exercise on DTI parameters of MCI in the AD continuum. *Alzheimer's & Dementia*. dezembro de 2021;17(S7).

183. Westcott WL. Resistance Training is Medicine. *Curr Sports Med Rep*. 2012;11(4):209–16.
184. Zhou Y, Zhang T, Lee D, Yang L, Li S. Body mass index across adult life and cognitive function in the American elderly. *Aging*. 15 de maio de 2020;12(10):9344–53.
185. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer’s Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci*. 6 de maio de 2022;23(9):5202.
186. Wong Zhang DE, Tran V, Vinh A, Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Pathophysiological Links Between Obesity and Dementia. *Neuromolecular Med*. 22 de dezembro de 2023;25(4):451–6.
187. Tang X, Zhao W, Lu M, Zhang X, Zhang P, Xin Z, et al. Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neurosci Biobehav Rev*. novembro de 2021;130:301–13.
188. Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, et al. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA*. 21 de agosto de 2018;320(7):657.
189. Yoon DH, Kang D, Kim H, Kim J, Song HS, Song W. Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 10 de maio de 2017;17(5):765–72.
190. Ferreira LK, Busatto GF. Neuroimaging in Alzheimer’s disease: current role in clinical practice and potential future applications. *Clinics*. janeiro de 2011;66:19–24.
191. Chupel MU, Direito F, Furtado GE, Minuzzi LG, Pedrosa FM, Colado JC, et al. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. *Front Physiol*. 12 de junho de 2017;8.
192. Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 13 de janeiro de 2022;19(2):874.
193. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 27 de fevereiro de 1991;39(2):142–8.
194. Chupel MU, Direito F, Furtado GE, Minuzzi LG, Pedrosa FM, Colado JC, et al. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. *Front Physiol*. 12 de junho de 2017;8.
195. Ferreira B de S, Pereira RD, Silva DP da, Ferreira AC, Mostarda C, Brito-Monzani J de O. Effects of resistance training in elderly women with cognitive decline. *Fisioterapia em Movimento*. 2022;35.

196. Wang Y, Jia R, Liang J, Li J, Qian S, Li J, et al. Effects of non-pharmacological therapies for people with mild cognitive impairment. A Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 12 de junho de 2020;35(6):591–600.
197. Mahalingam G, Samtani S, Lam BCP, Lipnicki DM, Lima-Costa MF, Blay SL, et al. Social connections and risk of incident mild cognitive impairment, dementia, and mortality in 13 longitudinal cohort studies of ageing. *Alzheimer's & Dementia*. 27 de novembro de 2023;19(11):5114–28.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do Treinamento Resistido e do Destreinamento em idosos com Comprometimento Cognitivo Leve: Biomarcadores Inflamatórios e Funcionais

Pesquisador: Marcio Luiz Figueredo Balthazar

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 33377220.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.337.553

Apresentação do Projeto:

Resumo

Idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL) são caracterizados por apresentarem diminuição da função cognitiva e têm maiores chances de progredir para a doença de Alzheimer (DA). O exercício físico tem se mostrado aliado à melhora cognitiva para essa população, indicando alterações no volume de hipocampo e melhora das funções cognitivas e, recentemente, o hormônio irisina induzido pela atividade muscular tem se destacado por favorecer a plasticidade sináptica, protegendo os neurônios da neurodegeneração e auxiliando na formação da memória. Além disso, outros biomarcadores associados a DA sofrem alteração devido a prática de exercícios físicos. A literatura aponta para a maioria destes efeitos baseando-se na prática de exercícios aeróbios, no entanto o treinamento resistido (TR) tem se mostrado importante na diminuição dos efeitos deletérios do envelhecimento, como a diminuição da capacidade física, promovendo ainda a melhora cognitiva e o atraso da progressão do declínio cognitivo. Entretanto, a relação entre estes benefícios cognitivos e a prática de TR precisam ser melhor investigados em relação a exames de neuroimagem e biomarcadores da DA, tais como a Irisina, não investigada em humanos nesse sentido. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo investigar se o TR promove melhorias na função cognitiva e física em idosos CCL e se as possíveis alterações observadas são mantidas após um período de destreinamento. Serão avaliados 80 idosos com CCL através de testes cognitivos, físicos, exames

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

de ressonância magnética e dosagens de biomarcadores da DA no início do estudo e após um protocolo de treinamento resistido de alta intensidade, bem como após um período de destreinamento, ambos com duração de 24 semanas. **Introdução** O comprometimento cognitivo leve (CCL) refere-se à diminuição da função cognitiva decorrente do processo de envelhecimento e é utilizado como termo diagnóstico aplicado a indivíduos que encontram-se entre a função cognitiva preservada e a demência (1). Ressalta-se que indivíduos que possuem a condição de CCL tem maiores chances de desenvolver demência da doença de Alzheimer (DA) (2), entretanto, podem vir a ter sua função cognitiva totalmente recuperada (3,4). A DA é uma doença degenerativa caracterizada pelo desenvolvimento de alterações neurais, das quais destacam-se a presença de emaranhados neurofibrilares e de placas neuríticas (5). A doença leva à perda progressiva da memória e de outras funções cognitivas que limitam a independência do indivíduo nas atividades da vida diária. Além disso, a doença é a principal causa de demência entre indivíduos idosos (6) e estima-se seu crescimento para os próximos anos, é esperado que no ano de 2050 os mais de 35,6 milhões de indivíduos que tem DA atualmente, atinjam 113 milhões (7). O exercício físico destaca-se por estar associado à diminuição da incidência e prevalência de demências e à melhora da função cognitiva (8-11). Sendo a prática de exercício físico indicada como uma ferramenta poderosa contra a disfunção cognitiva da DA e neuroinflamação (12). A diminuição da força muscular está associada a um maior risco de incidência da DA (13) e seu aumento está correlacionado com a melhora da função cognitiva em idosos com CCL (14). Entretanto, estudos que relacionam alterações cognitivas em idosos CCL e exercícios resistidos, que tem como um dos principais objetivos a melhora da força muscular, foram menos investigados do que outros tipos de exercícios (15). O treinamento resistido é destacado como importante aliado à saúde do idoso com cognição preservada na manutenção da massa muscular e óssea, do peso corporal e da melhora da capacidade funcional, dos níveis de força e do desempenho em atividades da vida diária (16-18). Recentemente mostrou-se como uma estratégia promissora para alterar a trajetória de declínio cognitivo em idosos com CCL, sendo um método econômico de obter melhora da cognição e saúde, diminuindo investimentos em assistência médica e obtendo resultados satisfatórios (19,20). Mavros et al. (14) mostrou que o treinamento resistido de duração de 6 meses promoveu melhoras na força muscular, função cognitiva e também na capacidade aeróbica de indivíduos idosos com CCL, o mesmo foi observado por Yoon (21) em 2 relação à função cognitiva, função física e força muscular em apenas 12 semanas de treinamento. Além disso, Singh et al. (22) indica que o treinamento resistido de duração de 6 meses promove melhoras

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

na memória verbal e construtiva de idosos CCL, e também promove melhora na função cognitiva global, com manutenção dos benefícios executivos e globais por 18 meses. O estudo acompanhou os participantes até 12 meses após a interrupção do treinamento, avaliando portanto, um período de destreinamento. O treinamento resistido mostrou-se eficiente ainda na melhora de alguns biomarcadores da DA. Suo et al. (23) documentou melhora da cognição global e da massa cinzenta expandida no cíngulo posterior, revertendo a progressão das hiperintensidades da substância branca em várias áreas do cérebro após a prática de seis meses de exercícios resistidos. Essas alterações cerebrais estruturais e funcionais foram avaliadas por ressonância magnética, a qual permite identificar a presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, considerados biomarcadores para a DA, assim como a alteração dos níveis do peptídeo beta-amiloide de 42 unidades e das proteínas tau-total total e tau fosforilada, que podem ser encontrados no líquor cefalorraquidiano (LCR) (24-26). Quando em baixa quantidade no líquor cefalorraquidiano (LCR) a proteína beta-amiloide sinaliza a comunicação deficiente entre neurônios (axônios) devido a formação de placas amilóides (neuríticas), já a tau-total e sua forma fosforilada p-tau em alta quantidade referem-se a presença de emaranhados neurofibrilares (formados pela organização incorreta de túbulos da proteína e representam maior grau de atrofia hipocampal (morte neuronal) (27). A ressonância magnética permite avaliar também a ligação entre áreas do cérebro (conectividade funcional), tais como a Default Mode Network (DMN), que inclui o hipocampo, giro do cíngulo posterior e córtex pré-frontal. Analisar a conectividade funcional desta área é uma maneira não invasiva de avaliar a integridade cerebral, o que é importante para a DA, uma vez que as principais anormalidades da conectividade funcional cerebral observada em pacientes com DA, ocorre entre as redes DMN e as redes de tarefas positivas (28,29). Além disso, as concentrações séricas do peptídeo beta-amiloide de 42 unidades e das proteínas tau-total total e tau fosforilada encontrados no LCR se correlacionam com a interrupção da conectividade funcional em pacientes com DA e CCL (29). Existem outros biomarcadores que se fazem importantes no diagnóstico e acompanhamento da DA, como as citocinas pró inflamatórias TNF α (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e IL-6 (Interleucina 6), presentes em maior quantidade em indivíduos 3 CCL e que contribuem com o processo neurodegenerativo, podem ter sua concentração alteradas com a prática de exercícios físicos (30,31). O mesmo ocorre para o IGF1 (insulin-like growth factor-1), que quando em baixos níveis séricos associa-se a um risco aumentado de desenvolver demência de DA e em níveis mais altos pode proteger contra a neurodegeneração clínica e subclínica (32). E para o fator neurotrófico derivado do cérebro, uma proteína

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

(neurotrofina) codificada pelo gen BDNF que é importante na neuroplasticidade auxiliando na sobrevivência neural e na neurogênese (33,34). Nesse sentido, foi apontado aumento de IGF-1 em idosos com CCL após o treinamento resistido, porém não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de BDNF e IL-6 (35,36). Estes achados se opoem aos de Kuester et al. (37) que sugere o aumento dos níveis circulantes de BDNF com a prática de exercício físico em idosos com risco de demência, entretanto os participantes praticaram exercícios multimodais. Recentemente a Irisina foi sugerida como um novo biomarcador para a DA (37,38). Sabe-se que pacientes com DA moderada a tardia possuem menores níveis de Irisina no hipocampo e no LCR. Essa mioquina que é induzida e liberada pela atividade muscular após o exercício físico contém a proteína FNDC5, relacionada ao aumento da expressão de BDNF (34) e que em níveis elevados no cérebro favorece a plasticidade sináptica, protegendo os neurônios da neurodegeneração e auxiliando na formação da memória. Sugere-se que esse efeito neuroprotetor da Irisina ocorra pelo impedimento do acoplamento de oligômeros beta-amiloide nos neurônios, impedindo a destruição de ligações sinápticas e também pelo estímulo à produção de BDNF, essencial na formação da memória (38). Ratos que passaram por intervenção de exercício aeróbio por 12 semanas apresentaram aumento dos níveis circulantes de BDNF e também de Irisina (39). Além disso, observou-se também o aumento da expressão de irisina em indivíduos idosos e em outras populações que praticaram treinamento resistido (40-42), entretanto não foram avaliados idosos com CCL. Ao que a literatura nos indica o treinamento resistido favorece a saúde física e cognitiva do idoso CCL, favorecendo a melhora cognitiva e o atraso da progressão do declínio cognitivo. Entretanto, a relação entre testes neuropsicológicos e físicos e a prática de treinamento resistido e de destreinamento de duração de 24 semanas para essa população precisa ser melhor esclarecida. Além disso, pouco foi investigado em relação a estas intervenções e alterações observadas em exames de neuroimagem e de dosagens séricas e liquoricas de biomarcadores da DA, como Irisina, proteína TAU total, TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades, BDNF, IGF -1, IL-6 e 4 TNF-. Nesse sentido, idosos CCL precisam ser melhor investigados quanto a prática de treinamento resistido e a melhora cognitiva ou o atraso da progressão do declínio cognitivo e o efeito do destreinamento, a fim de compreender as alterações proporcionadas por este tipo de atividade física e de proporcionar ao paciente uma intervenção que melhore seu quadro de saúde e sua qualidade de vida.

Hipóteses Espera-se observar melhora na função física e cognitiva dos idosos com CCL após a prática de um protocolo de treinamento resistido de 24 semanas, tais como aumento da força muscular, melhora na composição corporal, melhora no desempenho em atividades da vida diária e melhora em

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

funções executivas, atenção, memória e independência. Além das alterações clínicas dos pacientes, alterações moleculares em imagens de ressonância magnética, como melhora na conectividade estrutural funcional e volume cortical, e alterações nos biomarcadores séricos serão testadas e poderão ser correlacionadas com alterações clínicas dos pacientes. Aspectos Éticos da Pesquisa O projeto de pesquisa será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP e só terá início após o aceite do mesmo. Serão consideradas as normas do CONEP para pesquisa com seres humanos. Os sujeitos serão esclarecidos em relação aos objetivos da pesquisa e em relação a cada uma das avaliações aplicadas, bem como quanto aos riscos envolvidos, podendo aceitar ou recusar-se a participar 5 como voluntários. Também serão informados sobre a liberdade de desistência a qualquer momento sem sofrerem nenhuma represália e sobre os dados serem sigilosos, sendo publicados apenas para fins acadêmicos, conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e só serão devidamente incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Materiais e Métodos Este estudo longitudinal possui um cross-over desing e é caracterizado pela comparação entre dois grupos divididos por randomização (sorteio aleatório): a) Grupo Treinamento Resistido 1 (GTR1): composto por idosos com CCL que participarão de um protocolo de exercícios resistido durante 24 semanas e posteriormente de um período de destreinamento de 24 semanas. b) Grupo Treinamento Resistido 2 (GTR2): composto por idosos com CCL que não farão nenhum exercício durante as primeiras 24 semanas e posteriormente farão 24 semanas de treinamento resistido (Figura 1). Figura 1. Ilustração da intervenção de cada grupo. Este modelo permite que ambos os grupos passem pelo protocolo de intervenção, possibilitando comparação entre eles em diferentes momentos. Serão comparados: GTR1 com GTR2 após as 24 primeiras semanas (treinamento resistido GTR1 x período controle); GTR1 após 48 semanas com os próprios dados referentes ao término das primeiras 24 semanas (antes e após o período de destreinamento) e GTR1 com GTR2 após o treinamento resistido de cada grupo. Amostra: Serão selecionados 80 idosos com CCL, pacientes ou não do ambulatório de Neuropsicologia e Demência do Hospital de Clínicas da Unicamp, bem como idosos da região que queixam-se de perda cognitiva. A divulgação será feita através de mídia impressa e divulgação em grupos de terceira idade. Após o recrutamento de possíveis 6 voluntários serão selecionados os pacientes que atendem aos seguintes critérios de inclusão e exclusão. Instrumentos de avaliação: Todos os participantes serão avaliados de acordo com os objetivos primário e secundário em três momentos: antes do início da intervenção, após 24 semanas e após 48 semanas. A avaliação consiste em testes neuropsicológicos e motores para avaliar a saúde mental e física, além de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.337.553

exames de neuroimagem, dosagens séricas e uma única avaliação de dosagem líquorica. Avaliação da saúde Mental: Escala de Depressão Geriátrica (GDS): Este questionário de 15 perguntas possui respostas objetivas sobre como o idoso tem se sentido na última semana que permite a identificação de sintomas depressivos. As respostas positivas são pontuadas e o resultado é calculado pela soma dos pontos obtidos, sendo de 0 a 5 pontos: condição psicológica normal, de 6 a 10: pontos indicativa de depressão leve e de 11 a 15: pontos indicativo de depressão grave (43). Mini Exame do Estado Mental (MEEM): É uma ferramenta de triagem cognitiva que pode ser utilizada na prática clínica para identificar demência (44). Neste questionário, cada pergunta tem seu próprio método de correção para pontuação e para cada acerto é atribuído um ponto. A pontuação máxima é de 30 pontos, com 9 ou menos pontos indicando perda cognitiva grave, 10 a 20 pontos perda moderada, 21 a 26 perda leve e 27 ou mais pontos indicando alteração cognitiva (45). Teste de Aprendizado auditivo-verbal de Rey (RAVLT): esse teste consiste na memorização de duas listas com 15 palavras cada, sendo recordadas após a leitura do avaliador. Além disso, é solicitado a recordação da primeira lista após a leitura da segunda e após 20 minutos, e o reconhecimento das palavras da primeira lista entre uma lista de 50 palavras. Avalia-se o total de palavras recordadas (fornecendo informações sobre a integridade da memória episódica e dos processos de codificação, armazenamento de curto e longo prazo e recuperação: evocação livre e reconhecimento), a capacidade de resistência à interferência (escores de interferência proativa e retroativa) e o índice de velocidade de esquecimento (46,47). Cópia da Figura Complexa de Rey: é solicitado que o paciente observe e copie a figura. Esse teste objetiva avaliar a atividade perceptiva e a memória visual, nas fases de cópia e reprodução de memória, verificando como o sujeito apreende os dados perceptivos que lhe são apresentados e o que a memória conservou espontaneamente (48). Stroop Test: avalia as funções executivas por meio das habilidades de atenção seletiva, monitoramento mental e comportamento inibitório. São apresentados de forma incremental três diferentes cartões ao participante. O primeiro cartão é constituído de pontos coloridos e segundo de palavras neutras escritas na mesma cor que os pontos do primeiro cartão, em ambos o participante deve nomear as cores. No terceiro cartão há palavras para cores impressas em cor não correspondente, de forma que o participante deve informar a cor impressa em vez de ler as palavras. Esses estímulos ativam respostas automáticas que refletem o processamento verbal, interferindo no processo de nomeação das cores, deste modo é avaliado a capacidade do indivíduo de responder ao que foi solicitado na instrução do teste (49). Teste do Relógio (TDR): É solicitado que o indivíduo marque as horas preestabelecidas pelo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

protocolo utilizado dentro do espaço de um círculo, desenhando os números e os ponteiros, formando o desenho de um relógio de ponteiro. Este teste funciona como uma triagem para a identificação de doenças neurodegenerativas (50). Avaliação da saúde Física: Para caracterização da amostra e avaliação da composição corporal: Índice de Massa Corporal (IMC): serão coletados os dados de estatura e peso corporal para cálculo do IMC através da fórmula: peso/estatura m². Relação Cintura Quadril (RC/Q): serão medidos as circunferências da cintura e do quadril para cálculo da relação cintura quadril pela fórmula: cintura / quadril. Para avaliação de desempenho físico: Questionário Baecke Modificado para Idosos (QBMI): esse questionário é composto por 10 questões relacionadas as atividades básicas, instrumentais e a utilização do tempo livre e da prática de atividade física pelo idoso (51). Avaliação de Atividades de Vida diária de Pfeffer: esse questionário é utilizado no rastreamento de demências e avalia 10 questões relacionadas as atividades de vida diária que envolvem também habilidades cognitivas. As questões podem pontuar de 0 a 3, possibilitando um escore final máximo de 30 pontos, quanto menor a pontuação maior é a independência e autonomia do indivíduo (52). Timed Up and Go (TUG): neste teste o indivíduo será instruído a levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros, contornar um cone e retornar a posição inicial. Deve-se contabilizar o número de passos e o tempo de execução do percurso para classificar a mobilidade funcional (53). Escala de Equilíbrio Funcional de Berg: Esta escala é composta por 14 tarefas funcionais de equilíbrio de dificuldade crescente, como ficar no apoio unipodal por trinta segundos ou mudar-se de uma cadeira para outra. O escore varia entre 0 e 56, com pontuações inferiores caracterizando um maior risco de quedas (54). Teste de caminhada de seis minutos: os participantes deverão caminhar durante seis minutos seguidos e será medido a metragem percorrida ao final do teste. A partir da metragem avalia-se a capacidade funcional do indivíduo. Nesse teste, a velocidade é determinada pelo participante, refletindo de forma mais adequada sua realidade (55,56). Teste de sentar e levantar da cadeira: buscando avaliar a força de membros inferiores, o avaliado deverá sentar e levantar de uma cadeira o máximo de vezes possível em 30 segundos com as mãos estendidas à frente (57). Força de preensão manual: buscando avaliar a força de membros superiores o idoso se manterá em posição sentada e apertará a alça de um dinamômetro manual por três vezes com cada mão, sendo registrado o maior valor obtido entre intervalos de um minuto (58,59). 9 Teste de 10 Repetições Máximas (10-RM): para avaliação da força máxima e determinação do percentual de carga a ser utilizada (intensidade). O indivíduo fará um aquecimento de 10 repetições com uma carga leve à moderada no aparelho do teste. Depois iniciará o teste estimando a carga máxima em que se consegue fazer dez repetições

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

mantendo a execução em amplitude adequada e entrando em falha concêntrica (perdendo a amplitude) na décima primeira repetição. A cada tentativa de se encontrar a carga de dez repetições máximas será feito um intervalo de três minutos, este teste é adaptado do teste original de 1-RM, o qual será calculado a partir de uma equação linear (60,61). Este teste físico é o único que será feito uma vez por mês, substituindo uma sessão de treinamento e com o objetivo de fazer o ajuste progressivo de carga, acompanhando o ganho de força do participante. Para acompanhamento da intensidade do exercício físico: Percepção Subjetiva de Esforço da Sessão: utilizaremos a escala CR-10 (62) impressa para controle da intensidade do treinamento ao longo da intervenção. Essa escala responde à pergunta: "Como foi a sua sessão de treinamento?" e as possíveis respostas variam de zero a 10, sendo zero: repouso e 10: esforço máximo. Esta escala será aplicada após 10 minutos do término da sessão de treinamento (63). Para a avaliação da neuroimagem serão avaliadas as ressonâncias magnéticas: Os exames de RM serão realizados em um aparelho de 3T Achieva- Intera PHILIPS® adquirido dentro do âmbito do projeto CInAPCe -FAPESP. Imagem estrutural: com objetivo de avaliar volume do hipocampo, atrofia das áreas corticais, e através da técnica DTI (Diffusion Tensor Imaging) a integridade dos tratos (axônios e neurônios). Serão avaliadas imagens coronais, perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital: a) imagem ponderada em T2 multi echo, 3mm de espessura; TR, 3300; TE, 30/60/90/120/150; matriz, 200X176; FOV, 1802X180; b) Imagem do tipo "inversion recovery" ponderadas em T1: 3mm de espessura; TR 3550; TE, 15; tempo de inversão, 400; fator TSE, 7; matriz, 240X229; e FOV 180X180; Imagens axiais paralelas ao eixo longo do hipocampo: FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) com supressão de gordura; 4 mm de 10 espessura; TR, 12000; TE, 140; matriz, 224x160; e FOV, 220X186; Imagem volumétrica ponderadas em T1: imagem ponderada em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7.1; TE, 3,2; matriz, 240x240; e FOV, 240x240; Imagem volumétrica ponderadas em T2: imagem ponderada em T2 com voxels isotrópicos de 1,5mm, adquiridos no plano sagital (TR, 1800; TE, 342; matriz, 140X139; e FOV, 210x210. Segmentação automática e análise de espessura cortical, com uso do software Freesurfer. Imagem funcional: através dessa imagem observaremos o sincronismo entre diferentes áreas cerebrais, principalmente da DMN pela variação de sinal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast: contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea. Imagens de RMf serão adquiridas com resolução temporal de 2 segundos utilizando protocolo de Echo Planar um aquecimento de 10 repetições com uma carga leve à moderada no aparelho do teste. Depois iniciará o teste estimando a carga máxima em que se consegue fazer

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

dez repetições mantendo a execução em amplitude adequada e entrando em falha concêntrica (perdendo a amplitude) na décima primeira repetição. A cada tentativa de se encontrar a carga de dez repetições máximas será feito um intervalo de três minutos, este teste é adaptado do teste original de 1-RM, o qual será calculado a partir de uma equação linear (60,61). Este teste físico é o único que será feito uma vez por mês, substituindo uma sessão de treinamento e com o objetivo de fazer o ajuste progressivo de carga, acompanhando o ganho de força do participante. Para acompanhamento da intensidade do exercício físico: Percepção Subjetiva de Esforço da Sessão: utilizaremos a escala CR-10 (62) impressa para controle da intensidade do treinamento ao longo da intervenção. Essa escala responde à pergunta: "Como foi a sua sessão de treinamento?" e as possíveis respostas variam de zero a 10, sendo zero: repouso e 10: esforço máximo. Esta escala será aplicada após 10 minutos do término da sessão de treinamento (63). Para a avaliação da neuroimagem serão avaliadas as ressonâncias magnéticas: Os exames de RM serão realizados em um aparelho de 3T Achieva- Intera PHILIPS® adquirido dentro do âmbito do projeto CInAPCe -FAPESP. Imagem estrutural: com objetivo de avaliar volume do hipocampo, atrofia das áreas corticais, e através da técnica DTI (Diffusion Tensor Imaging) a integridade dos tratos (axônios e neurônios). Serão avaliadas imagens coronais, perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital: a) imagem ponderada em T2 multi echo, 3mm de espessura; TR, 3300; TE, 30/60/90/120/150; matriz, 200X176; FOV, 1802X180; b) Imagem do tipo "inversion recovery" ponderadas em T1: 3mm de espessura; TR 3550; TE, 15; tempo de inversão, 400; fator TSE, 7; matriz, 240X229; e FOV 180X180; Imagens axiais paralelas ao eixo longo do hipocampo: FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) com supressão de gordura; 4 mm de 10 espessura; TR, 12000; TE, 140; matriz, 224x160; e FOV, 220X186; Imagem volumétrica ponderadas em T1: imagem ponderada em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7,1; TE, 3,2; matriz, 240x240; e FOV, 240x240; Imagem volumétrica ponderadas em T2: imagem ponderada em T2 com voxels isotrópicos de 1,5mm, adquiridos no plano sagital (TR, 1800; TE, 342; matriz, 140X139; e FOV, 210x210. Segmentação automática e análise de espessura cortical, com uso do software Freesurfer. Imagem funcional: através dessa imagem observaremos o sincronismo entre diferentes áreas cerebrais, principalmente da DMN pela variação de sinal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast: contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea. Imagens de RMf serão adquiridas com resolução temporal de 2 segundos utilizando protocolo de Echo Planar Image (EPI). A duração das aquisições das EPI será de 10 minutos totalizando 300 volumes ao longo do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

tempo. Será realizado um etapa de pré-processamento das imagens com correção de movimento, correção no tempo, normalização e suavização, através do SPM 8. Parâmetros: Espessura de 3mm, TR = 2s, TE = 30ms, field of view = AP, voxel = 3 x 3 x 3 mm. Após o pré-processamento, usaremos a análise espacial probabilística de componente independente (Independent Component Analysis – ICA), através do software FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) para selecionar as redes de conexão intrínseca de interesse. O grau de conectividade dessas redes, através da medida de seus respectivos t-scores serão usados na comparação entre as diversas condições clínicas entre si e entre essas e os controles. Também serão usadas na correlação com escores neuropsiquiátricos e cognitivos. Para avaliação de biomarcadores serão investigados: No liquor cefalorraquidiano (apenas no início do estudo): proteína TAU total, proteína TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades (A 42) e Irisina a fim de descrever e classificar a amostra do estudo, possibilitando comparação entre indivíduos com diferentes dosagens. Em dosagens séricas (nas três avaliações do estudo): IGF-1, BDNF, IL-6, TNF- e Irisina. As amostras de LCR e sangue serão armazenadas em tubos de polipropileno e estocadas a -80° C até a realização dos ensaios propostos. O LCR (10 11 ml) será retirado e a contagem de células determinada imediatamente antes da estocagem. Será colhida também uma amostra de 10 ml de sangue venoso. A quantificação das proteínas T-tau e P-tau serão realizadas através dos kits INNOTESTR h TAU Ag e INNOTESTR PHOSPHO-TAU (181P) (Innogenetics, Gent, Belgium). Estes testes são ensaios imunoenzimáticos (ELISA) em que as proteínas (ttau e p-tau) são capturadas por anticorpos monoclonais específicos. Já a análise da dosagem de A 42 será realizada através dos kits INNOTEST® B- AMYLOID(1-42) (Innogenetics, Gent, Belgium). As dosagem de citocinas (IL-6, IGF-1, TNF) serão quantificadas no soro, LCR e sobrenadante de cultura de leucócitos pelo método de ELISA (BD Biosciences, USA) e o BDNF e a Irisina serão avaliados por imunoenensaio com kit comercial ELISA de acordo com instruções do fabricante. Protocolo de Treinamento Resistido (PTR): O PTR consiste em sessões individualizadas de duração de 60 minutos, incluindo aquecimento e resfriamento do corpo, ambos com duração de cinco a 10 minutos. Para o aquecimento serão feitos exercicios calistênicos como flexão de joelhos, flexão lateral de tronco, extensão de braços e agachamento simples. E para o resfriamento será feito o alongamento das musculaturas trabalhadas (64), e em seguida, após completar dez minutos do término da sessão de treinamento o participante irá relatar de acordo com a escala CR-10 sua percepção subjetiva de esforço referente aquela sessão (62,63). As sessões de treinamento serão desenvolvidas na sala de musculação do Laboratório integrado de ensino, pesquisa e extensão da Faculdade de Educação Física da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

Unicamp (LABFEF) e o idoso deve comparecer acompanhado de familiar ou cuidador. Todas as sessões de treinamento serão aplicadas e integralmente supervisionadas pelo pesquisador responsável e por pelo menos um assistente graduado em educação física. Os idosos serão motivados verbalmente durante o exercício, bem como para que mantenham sua participação ao longo de todo o estudo. As sessões acontecerão duas vezes na semana, durante 24 semanas e em dias não consecutivos, sendo que os participantes farão três séries de dez repetições em quatro exercícios de cadeia cinética fechada (64-66) apresentados a seguir de acordo com os principais músculos envolvidos: 12 • Agachamento: Fortalecimento dos músculos quadríceps, isquiotibiais e glúteos. Esse exercício poderá ser feito de modo bilateral ou unilateral, variando com a adaptação do indivíduo. • Supino reto: Fortalecimento dos músculos peitoral maior e menor, tríceps e deltóide anterior. • Flexão plantar: Fortalecimento dos músculos sóleo e gastrocnêmio. • Desenvolvimento: Fortalecimento dos músculos deltóide medial, anterior e posterior e trapézio. Para a execução de todos os exercícios será utilizado o aparelho "Smith Machine" da marca Nakagym. Os exercícios serão executados na maior amplitude possível, dentro do limite de segurança, e se manterão na ordem apresentada anteriormente (alternada por segmento) (67). As contrações musculares terão ação concêntrica e excêntrica de duração média de dois segundos, sendo controladas por um metrônomo do aplicativo Metronome Beats possibilitando a execução completa das repetições e séries dos exercícios (65,68). Além disso, o intervalo entre as séries e entre os exercícios será cronometrado com duração de dois minutos (65). A intensidade utilizada será de 80% de 1-RM (69-71). Este valor será estimado através do teste de 10-RMs (61) e ajustado uma vez por mês. Além disso, a carga a ser trabalhada e sua progressão podem variar, respeitando a percepção subjetiva de esforço do participante, afim de considerar a inalteração ou o reajuste da carga e de garantir a segurança do praticante.

5.3.1 Período Controle e Destreinamento Após o período de duração do PTR, os indivíduos do GTR1 farão uma pausa nos exercícios resistidos aplicados por este projeto por 24 semanas, que será chamado de período de destreinamento (PD). No momento "destreinamento" para o GTR1 e no momento "controle" para o GTR2 serão documentadas, se existentes, as atividades físicas desenvolvidas pelo idoso, uma vez que não será orientado ao idoso que não pratique nenhuma atividade física nestes períodos, bem como será feito o monitoramento de sua saúde através de chamadas telefônicas quinzenalmente.

13 6. Resultados Esperados Espera-se que os idosos com CCL obtenham após participarem do protocolo de treinamento resistido melhora das funções cognitivas e funcionais observada em testes cognitivos e de desempenho físico. Além disso, que apresentem melhoras relacionadas aos biomarcadores da DA observados em exames de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.337.553

neuroimagem e dosagens séricas. Para mais, espera-se que o grupo que participou do período de destreinamento mantenha parte das adaptações adquiridas após o mesmo.

Procedimentos

Os participantes dessa pesquisa passarão por três etapas de avaliação e por um período de treinamento, no qual serão feitos exercícios resistidos com acompanhamento profissional e individual. O período em que o indivíduo fará os exercícios será sorteado para as 24 primeiras semanas do estudo ou para as 24 últimas semanas do estudo. O protocolo de musculação acontecerá na faculdade de Educação Física da Unicamp e consiste na execução de quatro exercícios, duas vezes na semana, totalizando 60 minutos de duração, incluindo aquecimento e resfriamento. Além disso, em toda sessão de treinamento o participante responderá a uma escala sobre sua percepção subjetiva de esforço.

Avaliações: A 1ª Etapa de avaliação (início do estudo) consiste em três visitas a serem realizadas com pelo menos uma semana de intervalo entre uma e outra, que ocorrerão no hospital de clínicas da Unicamp (HC) (ambulatório de neurologia, ao setor de ressonância magnética e área de coleta de exames) e na Faculdade de Educação Física da Unicamp (laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp - LabFEF).

Primeira visita (Triagem): Alegando interesse em participar do estudo via contato telefônico, verbal ou virtual, o participante será convidado a comparecer no hospital de clínicas da Unicamp. O participante será recepcionado e acompanhado ao ambulatório de neurologia, onde será esclarecido acerca da pesquisa (objetivos, métodos, acesso a resultados), bem como lhe será apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual não precisa ser lido e assinado neste momento, podendo o participante levar para casa, ler com calma o documento e em uma outra visita comparecer da mesma forma (via agendamento, no mesmo local) para a assinatura do TCLE, se for de sua vontade.

Após assinado o TCLE, ainda no ambulatório de neurologia serão feitos os testes neuropsicológicos (similares a testes psicotécnicos) e posteriormente ao setor de ressonância magnética, onde serão avaliados quanto a ressonância magnética da cabeça (cerebral). Estes exames não são invasivos e não causam danos ao participante. As avaliações neuropsicológicas duram em torno de 01 hora.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

O exame de Ressonância Magnética funcional utiliza ondas de rádio e campo magnético para fornecer imagens claras e detalhadas de órgãos e tecidos internos, não traz nenhum risco para o participante, porém só não podem realizar esse exame apenas aqueles que possuem metal no corpo (como próteses, fios, secundários a cirurgias anteriores) ou têm medo ou pânico de locais fechados. Além disso, antes do exame o paciente deve retirar qualquer acessório de metal, como jóias, relógios, alfinetes, grampos de cabelo, zíperes de metal e itens metálicos semelhantes. Metais e itens eletrônicos não são permitidos na sala de exame.

Após essa visita, o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve será dado pelo neuropsicólogo após a aplicação dos testes neurocognitivos e da ressonância magnética. Apenas nessa primeira visita, junto aos testes neurocognitivos será incluída a avaliação dos Critérios do NIA e Alzheimer's Association para CCL, do Comprometimento objetivo, obrigatório e não necessariamente exclusivo de memória episódica, do escore clínico de demência: Clinical Dementia Rating e do desempenho cognitivo normal para idade e escolaridade do participante.

Bem como serão avaliados nesse momento pelos pesquisadores responsáveis os critérios de Inclusão e de Exclusão. Atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, o participante será convidado às próximas visitas. Em caso de não atender aos critérios de inclusão e exclusão, o indivíduo será esclarecido de sua condição e não inclusão no estudo. Podendo ter acesso aos resultados de seus testes cognitivos e ressonância magnética, se for de sua vontade, assim como aqueles indivíduos incluídos no estudo.

Segunda visita: O participante (que já passou pela triagem e possui a condição de CCL, Transtorno cognitivo leve - CID 10 F067) será recepcionado e acompanhado até a área de coleta de exames do hospital de clínicas da Unicamp, onde lhe será perguntado da autorização para coleta de 10ml do líquido a ser coletado da coluna (líquor cefalorraquidiano obtida pela punção lombar) e 10ml do sangue para o presente estudo.

A dosagem do líquido da coluna (líquor cefalorraquidiano) será necessária para a avaliação de marcadores preditores da evolução da doença de Alzheimer como a proteína TAU total, proteína TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades (A 42) e Irisina, entretanto, só será feita uma vez, na primeira avaliação do participante. O procedimento dura em média 30 minutos.

O exame de sangue, também tem duração média de 30 minutos e será feito afim de dosar alguns marcadores biológicos relacionados ao exercício físico e ao comprometimento cognitivo (IGF-1, BDNF, IL-6, TNF- e Irisina) sendo feito nas três etapas de avaliação do participante. A duração total da primeira avaliação destes biomarcadores será de 60 minutos em média e da segunda e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

terceira avaliação de 30 minutos em média.

Terceira visita: O participante será recepcionado na frente da faculdade de educação física e acompanhado ao laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp (LabFEF), onde serão realizadas avaliações do condicionamento físico do participante: incluindo testes físicos como força muscular e equilíbrio. As avaliações duram em média uma hora, incluindo períodos de descanso e recuperação do indivíduo.

Todos os exames e testes serão realizados e analisados pelos membros da equipe de pesquisa, que estarão disponíveis para eventuais dúvidas. O participante estará acompanhado de um membro da equipe de pesquisa durante toda sua visita.

2ª e 3ª Etapa do estudo (após 24 e 48 semanas do início do estudo respectivamente) Nesses momentos serão repetidos os exames de ressonância magnética, os exames de sangue, os testes neuropsicológicos e motores para comparações entre os diferentes momentos da pesquisa. As avaliações (testes e exames) serão divididas em três visitas como na primeira etapa do estudo. Em todas as etapas o participante terá acesso aos resultados se for de sua vontade. Podendo ainda solicitar a qualquer momento a mudança de sua vontade de acesso ou não dos resultados. Além disso, terá o direito de ser esclarecido quanto aos resultados de todos seus testes e exames (resultados conclusivos, inconclusivos e que possuem atuação clínica)."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar se o treinamento resistido promove melhorias na função cognitiva e física de idosos CCL através de testes cognitivos e de desempenho físico e se as alterações observadas são mantidas após um período de destreinamento.

Objetivo Secundário:

Investigar se o treinamento resistido promove alterações observadas em exames de ressonância magnética e dosagens séricas de marcadores biológicos e se as alterações observadas são mantidas após um período de destreinamento. Comparar os testes neuropsicológicos e físicos, bem como os exames de idosos CCL com biomarcadores positivos para DA com idosos CCL sem biomarcadores positivos da DA.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.337.553

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

: O voluntário terá acesso ao diagnóstico sobre sua condição cognitiva. Porém, o estudo não garante outros benefícios diretos, entretanto prevê que o participante seja beneficiado com as adaptações proporcionadas pelo treinamento resistido: musculação (manutenção da massa muscular e óssea, do peso corporal e da melhora da capacidade funcional, dos níveis de força e do desempenho em atividades da vida diária).*

Riscos: Coleta de Líquor: Neste exame o paciente em posição sentada será submetido a retirada de um líquido (líquido cefalorraquidiano) de sua coluna através de uma agulha. A coleta será realizada nas costas na região lombar. A dor que acompanha a punção lombar (aplicação da agulha) pode ser um pouco maior que àquela da coleta de sangue, entretanto o procedimento será realizado com anestesia local, por profissional treinado e devidamente habilitado para a realização desse procedimento. Como a anestesia é aplicada abaixo da pele, existe pouca chance de ocorrer uma reação ao anestésico; A duração média do exame da coleta de líquido é de 40 minutos. Em relação à anestesia o participante sentirá o desconforto de uma picada de agulha (como uma anestesia realizada em consultório odontológico). Após submeter-se à punção lombar, o participante deverá permanecer em repouso em casa, por 24 horas, e aumentar o consumo de líquidos. Será fornecido atestado médico, referente ao dia da coleta de líquido, para que os participantes possam repousar adequadamente após o procedimento. Este repouso é importante para evitar dor de cabeça após a punção. Essa dor de cabeça é forte e sua principal característica é que ela piora ao ficar em pé e melhora quando deita. Se houver dor, mesmo com o repouso, o participante deverá permanecer por mais alguns dias sem atividades e deve comunicar o pesquisador que o encaminhará ao atendimento médico no hospital das clínicas da Unicamp. A equipe médica avaliará e poderá fornecer, se necessário, atestado médico referente aos demais dias em que o participante precisou de repouso ou de medidas para se reestabelecer. A coleta do líquido, por utilizar agulha, apresenta os mesmos riscos deste procedimento. São descritas, raramente, complicações referentes a esse processo (punção), como sensações de adormecimento nas pernas que passam ao longo do tempo, dor local e infecção. A ocorrência destas complicações, no entanto, é baixa. O risco é minimizado com o uso de material descartável, totalmente estéril, e o uso de agulhas mais finas; esses fatores permitem um menor risco de complicações. Caso ocorra qualquer desconforto após o procedimento, o participante deverá contatar a equipe de atendimento que realizou a punção e a equipe de pesquisa, que orientarão as medidas a serem tomadas para aliviar os sintomas, sem

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

nenhum custo. **Coleta de Sangue:** A coleta do sangue periférico será realizada por profissional habilitado. Eventualmente poderá aparecer um hematoma no local da coleta de sangue, acompanhado de dor localizada. O desconforto será mínimo, pois será realizado por profissional treinado e devidamente habilitado. Caso ocorra qualquer desconforto após o procedimento, o participante deverá contatar a equipe de atendimento que realizou a coleta e a equipe de pesquisa, que orientarão as medidas a serem tomadas para aliviar os sintomas, sem nenhum custo. A duração média da coleta de sangue é de 10 minutos. **Ressonância Magnética:** O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode ver e ouvir a pessoa, que pode ser removida se for preciso. O procedimento pode durar entre 30 a 45 minutos e o tempo de espera para a realização do exame pode variar entre 30 a 50 minutos. O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para que o exame seja mais confortável. **Testes de 10 Repetições Máximas:** será realizado este teste em quatro exercícios de musculação, buscando encontrar a carga em que não é possível realizar mais que dez repetições mantendo a execução perfeita do movimento. É possível que neste teste que ocorra fadiga muscular, bem como dor muscular no momento e em algum momento após o exercício. **Treinamento Resistido (Musculação):** o treinamento proposto é adequado idade e condição física do participante e será acompanhado em todo momento por um profissional de Educação Física, bem como serão utilizados equipamentos e instalações adequadas do laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp. É possível que durante o treinamento o participante sinta algum tipo de cansaço físico ou fadiga na área trabalhada ("queimação") e dor muscular durante e/ou após o término da sessão de treinamento, bem como alterações fisiológicas próprias do exercício físico, tais como alteração da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em caso de incômodo ou mal estar decorrentes dessa atividade o participante será atendido em um primeiro momento pelos socorristas habilitados do LabFEF, onde acontecerão as sessões de treinamento. E se necessário, ou em caso de acidente (casos mais graves), será diretamente encaminhado ao atendimento de emergência público mais próximo à localidade (HC – Hospital das Clínicas da Unicamp). **Questionários (Escala de Depressão Geriátrica, Mini Exame do Estado Mental, Teste de Aprendizado auditivo-verbal de Rey, Cópia da Figura Complexa de Rey, Stroop Test, Teste do Relógio, Questionário Baecke Modificado para Idosos, Avaliação de Atividades de Vida diária de Pfeffer, Percepção Subjetiva de Esforço da Sessão):** Serão aplicados alguns

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

questionários e não há riscos previsíveis. Ao responder as perguntas, você poderá sentir desconforto emocional pelas perguntas serem sobre aspectos psicológicos, bem como o tempo de avaliação dos questionários pode gerar cansaço, nestes casos, a seu critério, poderá parar de responder aos questionários a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. Índice de Massa Corporal (IMC) e Relação Cintura Quadril (RC/Q): serão coletadas medidas físicas com fita métrica e balança. Não existem riscos previsíveis, entretanto o participante poderá sentir desconforto em expor seu peso ou tirar a camisa para avaliação das medidas. Testes físicos (Timed Up and Go, Escala de Equilíbrio Funcional de Berg, Teste de caminhada de seis minutos, Teste de sentar e levantar da cadeira, Força de preensão manual): Estes testes tem uma curta duração e não tem como objetivo exigir muito esforço do participante. É possível que durante a execução o participante sinta cansaço, podendo interromper o teste a qualquer momento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento Nome

246.937.938-50 PAULA TEIXEIRA FERNANDES

402.130.078-35 THAMIRES NAELA CARDOSO MAGALHAES

409.540.628-33 ITALO KARMANN AVENTURATO

402.083.078-93 Isadora Cristina Ribeiro

276.508.008-90 MILENE SAKZENIAN DE SOUZA 303.894.158-12 RAFAEL BRANDES LOURENÇO

344.128.028-84 Fernanda Burle dos Santos Guimarães

382.633.048-06 BRENDA COSTA GONCALVES

Camila Vieira Ligo Teixeira

MARCO CARLOS UCHIDA

Adriel dos Santos Moraes

Aluna: Isadora Cristina Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Márcio Luiz Figueredo Balthazar Área de concentração: AB - Neurociências Linha de Pesquisa: Análise Morfofuncional e Molecular em Doenças Neurológicas

Projeto apresentado à Faculdade de Ciências Médicas para obtenção do título de Doutora pelo Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Médica, área de Neurociências.

Protocolo detalhado. Apresenta um extenso protocolo de acompanhamento (48 semanas no mínimo) e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

avaliação (neuropsicológicas e motores para avaliar a saúde mental e física, além de exames de neuroimagem, dosagens séricas e uma única avaliação de dosagem líquorica.

CRONOGRAMA: Coleta e organização dos dados: 2001 a 2004.

ORÇAMENTO: Total em R\$ R\$ 75.400,00.

Desenho: Idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentam diminuição da função cognitiva e têm maiores chances de progredir para a doença de Alzheimer (DA). O exercício físico tem se mostrado aliado à melhora cognitiva para essa população, indicando alterações no volume de hipocampo e melhora das funções cognitivas e, recentemente, o hormônio irisina induzido pela atividade muscular mostrou favorecer a plasticidade sináptica, protegendo os neurônios da neurodegeneração e auxiliando na formação da memória. Outros biomarcadores associados a DA sofrem alteração devido a prática de exercícios físicos, a maioria destes, observados em exercícios aeróbios. Porém, o treinamento resistido (TR) tem se mostrado importante na melhora cognitiva e no atraso da progressão do declínio cognitivo. Entretanto, a relação entre estes benefícios cognitivos e a prática de TR precisam ser melhor investigados em relação a exames de neuroimagem e biomarcadores da DA. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo investigar se o TR promove melhorias na função cognitiva e física em idosos CCL e se as possíveis alterações observadas são mantidas após um período de destreinamento. Este estudo longitudinal possui um cross-over desing e é caracterizado pela comparação entre dois grupos divididos por randomização: a) Grupo Treinamento Resistido 1 (GTR1): idosos com CCL que participarão de um protocolo de exercícios resistido durante 24 semanas e posteriormente de um período de destreinamento de 24 semanas. b) Grupo Treinamento Resistido 2 (GTR2): idosos com CCL que não farão nenhum exercício durante as primeiras 24 semanas e posteriormente farão 24 semanas de treinamento resistido. Logo, ambos os grupos passarão pelo protocolo de intervenção, possibilitando comparação entre eles em diferentes momentos. Serão selecionados 80 idosos com CCL, pacientes ou não do ambulatório de Neuropsicologia e Demência do Hospital de Clínicas da Unicamp, bem como idosos da região que queixam-se de perda cognitiva. Após o recrutamento de possíveis voluntários serão selecionados os pacientes que atendem aos critérios de inclusão e exclusão e serão avaliados em três momentos: antes do início da intervenção, após 24 semanas e após 48 semanas. A avaliação consiste em uma bateria de testes neuropsicológicos (Escala de Depressão Geriátrica, Mini Exame do Estado Mental, Teste de Aprendizado auditivo-verbal de Rey, Cópia da Figura Complexa de Rey: Stroop Test, Teste do Relógio), físicos (Índice de Massa Corporal, Relação Cintura Quadril) e motores

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

ou relacionados à atividade física (Questionário Baecke Modificado para Idosos, Avaliação de Atividades de Vida diária de Pfeffer, Timed Up and Go, Escala de Equilíbrio Funcional de Berg, Teste de caminhada de seis minutos, Teste de sentar e levantar da cadeira, Força de preensão manual, Teste de 10 Repetições Máximas, Percepção Subjetiva de Esforço). Além de exames de neuroimagem (ressonância magnética funcional e estrutural), dosagens séricas (IGF-1, BDNF, IL-6, TNF- e Irisina) e uma única avaliação de dosagem líquorica no início do estudo (proteína TAU total, proteína TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades (A 42) e Irisina). O Protocolo de Treinamento Resistido consiste em sessões individualizadas de 60 minutos, desenvolvidas na sala de musculação da Faculdade de Educação Física da Unicamp e supervisionadas pelo pesquisador responsável e por pelo menos um assistente. As sessões acontecerão duas vezes na semana, durante 24 semanas e em dias não consecutivos, sendo que os participantes farão três séries de dez repetições em quatro exercícios de cadeia cinética fechada. Serão feitos quatro exercícios com intensidade de 80% de 1-RM (estimado através do teste de 10-RMs). Após o período de duração do PTR, os indivíduos do GTR1 farão uma pausa nos exercícios resistidos aplicados por este projeto por 24 semanas, que será chamado de período de destreinamento. Critérios de Inclusão: Possuir 60 anos ou mais; Critérios do NIA e Alzheimer's Association para CCL; Comprometimento objetivo, obrigatório e não necessariamente exclusivo de memória episódica; CDR = 0,5; Desempenho cognitivo normal para idade e escolaridade. Possuir liberação médica para praticar exercícios resistidos e declarar interesse em participar do protocolo de treinamento resistido. Critérios de Exclusão: Possuir história de outra doença neurológica ou psiquiátrica prévia; História de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência por mais de 30 minutos; História de exposição crônica a substâncias neurotóxicas ou alcoolismo; Doença sistêmica descompensada; Doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição à prática de atividade física; Comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção; Deambulação dependente; Ausência no treinamento maior que 25% das sessões totais; Possuir qualquer doença que impossibilite a prática de exercícios resistidos.

Após 24 semanas de treinamento os idosos já conseguiram mudanças significativas em seu estilo de vida, com consequências físicas e cerebrais, proporcionadas pelo treinamento. Assim, espera-se que o idoso mantenha a prática fora do projeto. A atividade física apenas não será mais oferecida pelo grupo de pesquisa, pois o projeto tem começo, meio e fim. Os critérios

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

de inclusão e exclusão não são rotineiros de saúde, pois referem-se a análises específicas da saúde cognitiva do idoso. Sendo assim, após serem convidados a participar do estudo, os idosos passarão por testes neurológicos que serão aplicados pelo grupo de pesquisa e terão o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL). Somente no caso de possuir CCL diagnosticado por um médico neurologista é que o voluntário pode ser incluído na pesquisa, e claro, se for do interesse do mesmo. Voluntários que não forem diagnosticados com CCL não serão incluídos neste estudo. Essa etapa de seleção dos sujeitos foi melhor descrita no projeto de pesquisa com a inclusão de um parágrafo no item "Amostra", logo após a apresentação dos critérios de inclusão e exclusão: "Após a divulgação da pesquisa e após o voluntário entrar em contato com o pesquisador principal alegando interesse em participar do estudo, o mesmo será convidado a comparecer ao laboratório de neurologia do hospital das clínicas da Unicamp para avaliação de seu estado cognitivo (guiado pelos critérios de inclusão e exclusão já descritos) e aplicada por um médico neurologista. O voluntário deve vir acompanhado por um familiar ou responsável. Em caso afirmativo de comprometimento cognitivo leve, o voluntário terá acesso ao seu diagnóstico e será esclarecido acerca do estudo, e neste momento será apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido ao paciente que não precisa ser respondido ou assinado neste momento." Não existem valores preditivos. Entretanto, a presença de alguns biomarcadores tais como proteína TAU total, proteína TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades (A 42) e miocina Irisina estão relacionadas ao diagnóstico da doença. O projeto de pesquisa será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP e só terá início após o aceite do mesmo. Serão consideradas as normas do CONEP para pesquisa com seres humanos. Os sujeitos serão esclarecidos em relação aos objetivos da pesquisa e em relação a cada uma das avaliações aplicadas, bem como quanto aos riscos envolvidos, podendo aceitar ou recusar a participar como voluntários. Também serão informados sobre a liberdade de desistência a qualquer momento sem sofrerem nenhuma represália e sobre os dados serem sigilosos, sendo publicados apenas para fins acadêmicos, conforme resolução 466/2012 CNS/MS, e só serão devidamente incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

- O participante terá acesso aos resultados como especificado no TCLE e no projeto de pesquisa. AG não se aplica.
- Apresentado o material que será utilizado para a divulgação: "Bannerdedivulgação".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

- Esclarece que ao final do projeto, todos os participantes terão conhecimento dos benefícios obtidos com essa intervenção. Dessa forma, os idosos serão incentivados a continuar sua prática de exercícios de forma independente à pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folhaderostoassinada.pdf 08/07/2020: adequadamente assinada; tamanho amostral 80 participantes, patrocinador FAPESP.

-

- ComprovantedeVinculoOrientador.pdf 29/05/2020 : registro 308361.

-SAGeSistemadeApoioaGestaoOrcamentoANEXO1.pdf 03/06/2020:SAGe - Sistema de Apoio a Gestão.Apoio financeiro para estudo de Comprometimento Cognitivo e Biomarcadores.Data Início 01/05/2019 (para 60 meses).

- declaracaodeorcamento.pdf 03/06/2020 : apoio FAPESP.

- CartadeAnuenciAFEf.pdf 29/05/2020 : anuência pra realização do projeto sob responsabilidade do pesquisador professor Marcio Luiz Figueredo Balthazar e Paula Fernandes Teixeira e da estudante de pós graduação, Isadora Cristina Ribeiro.

Para a presente versão:

- biorrepositorio_assinado.pdf 30/09/2020 :adequado.

- Bannerdedivulgacao.docx 30/09/2020 : convida interessados a buscar informações.

- carta_resposta_setembro.docx 30/09/2020: apresenta as respostas as pendências do parecer anterior.

- TCLE_IsadoraRibeiro.docx 30/09/2020; com destaque na adequações.

- ProjetodePesquisaisadoraRibeiro.docx 30/09/2020 14:43:47 : projeto completo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior pesquisador detalha procedimentos no TCLE e projeto, apresenta texto para divulgação do estudo, adequa TCLE e adequa riscos e benefícios.

Conclusão: projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.337.553

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.
- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1563897.pdf	30/09/2020 15:48:11		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.337.553

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio_assinado.pdf	30/09/2020 15:47:44	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	Bannerdedivulgacao.docx	30/09/2020 14:45:04	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	carta_resposta_setembro.docx	30/09/2020 14:44:32	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_IsadoraRibeiro.docx	30/09/2020 14:44:09	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa Isadora Ribeiro.docx	30/09/2020 14:43:47	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	biorrepositoriosinalizacaoalteracao.doc	30/09/2020 14:43:13	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	artigoanexo2.pdf	04/08/2020 08:26:08	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	artigoanexo1.pdf	04/08/2020 08:25:53	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	08/07/2020 14:09:05	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	SAGeSistemadeApoioaGestaoOrcament oANEXO1.pdf	03/06/2020 16:05:51	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	declaracaodeorcamento.pdf	03/06/2020 16:03:05	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	CartadeAnuenciaFEF.pdf	29/05/2020 08:40:05	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito
Outros	ComprovantedeVinculoOrientador.pdf	29/05/2020 08:35:26	Isadora Cristina Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 14 de Outubro de 2020

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) proposto para Participantes com sintomas clínicos de Comprometimento Cognitivo Leve

Efeito do Treinamento Resistido e do Destreinamento em idosos com Comprometimento Cognitivo Leve: Biomarcadores Inflamatórios e Funcionais

Número do CAAE: 33377220.9.0000.5404 **Pesquisador Responsável:** Prof. Isadora Cristina Ribeiro (FCM-UNICAMP); Prof. Dr. Marcio Luiz F. Balthazar (FCM-UNICAMP) – Orientador. **Equipe de pesquisa:** Isadora Cristina Ribeiro, Paula Fernandes Teixeira, Camila Vieira Ligo Teixeira, Marco Carlos Uchida, Thamires N. Cardoso Magalhães, Ítalo Karmann Aventurato, Brenda Costa Gonçalves, Liara Rizzi, Marcio Luiz Figueredo Balthazar.

Data: _____

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante/responsável legal, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento. Os participantes também têm direito a laudo do exame de ressonância magnética e aos resultados dos exames biológicos.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL):

É o termo usado para pessoas que apresentam algum problema cognitivo (memória, linguagem, atenção etc.) sem que isso comprometa de forma significativa a independência da pessoa no dia a dia. **O Estudo:** Neste projeto, nosso objetivo é verificar a influência do treinamento resistido (exercícios com pesos, musculação) em pessoas com CCL, através de testes que avaliam a saúde física e mental. Os testes neuropsicológicos referem-se a testes de saúde mental que servem para identificar a situação funcional da cognição do idoso, isto é, mostrar em quais aspectos da vida diária ele esta sendo afetado pela perda cognitiva. E os testes de desempenho físico avaliam a saúde física e servem para identificar a funcionalidade do organismo do participante, isto é, mostrar em quais aspectos físicos ele possui facilidade ou dificuldade. Além disso, pretende-se avaliar exames de imagem do cérebro (por ressonância magnética), exame de sangue (dosagens séricas) e exame que avalia um líquido retirado da coluna lombar (dosagem liquorica). Em relação aos exames aplicados destaca-se que a ressonância magnética é importante no diagnóstico de comprometimento cognitivo por avaliar volume de hipocampo (parte do cérebro que sofre com a degeneração de neurônios: o que causa a diminuição das funções cognitivas, como memória, por exemplo). Destaca-se que o exame de liquor serve, no caso deste estudo, para medir a quantidade de proteínas circulantes relacionadas ao diagnóstico clínico de comprometimento cognitivo leve, e ao desenvolvimento ou não da demência por doença de Alzheimer (mais especificamente: proteína TAU, proteína beta amiloide). E que não podem ser mensuradas pelo exame de sangue. Já o exame de sangue, se faz importante nesse estudo, por avaliar componentes biológicos que sinalizam inflamação de áreas relacionadas a perda cognitiva ou sinalizam a presença de componentes biológicos que favorecem a formação de novos neurônios (mais especificamente: IL-6, TNF- α , IGF-1, Irisina, BDNF). Este exame irá sinalizar a situação do participante quanto a estes componentes biológicos em diferentes períodos. Nesse sentido, esse tipo de estudo é importante para que se possa, além de melhorar o diagnóstico, tornar a prática de exercício físico supervisionado um tratamento não farmacológico mais efetivo. A musculação, bem como

outros tipos de exercício físico, já se mostrou benéfico para a saúde do idoso e influente na alteração de marcadores biológicos relacionados a doença de Alzheimer, porém pouco foi investigado em relação a idosos com CCL. Os resultados dos testes e exames serão comparados entre participantes que fizeram o treinamento ou não e entre os momentos antes e depois de iniciar a prática de musculação.

PROCEDIMENTOS: Os participantes dessa pesquisa passarão por três etapas de avaliação e por um período de treinamento, no qual serão feitos exercícios resistidos com acompanhamento profissional e individual. O período em que o indivíduo fará os exercícios será sorteado para as 24 primeiras semanas do estudo ou para as 24 últimas semanas do estudo. O protocolo de musculação acontecerá na faculdade de Educação Física da Unicamp e consiste na execução de quatro exercícios, duas vezes na semana, totalizando 60 minutos de duração, incluindo aquecimento e resfriamento. Além disso, em toda sessão de treinamento o participante responderá a uma escala sobre sua percepção subjetiva de esforço.

AVALIAÇÕES: A 1ª Etapa de avaliação (início do estudo) ocorrerá no hospital de clínicas da Unicamp (HC) e na Faculdade de Educação Física da Unicamp, e consiste em três visitas: Uma visita ao ambulatório de neurologia e ao setor de ressonância magnética, no HC. – Triagem. Uma visita a área de coleta de exames, no HC. Uma visita ao laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp (LabFEF). As visitas serão realizadas com pelo menos uma semana de intervalo entre uma e outra, respeitando a preferência do voluntário quanto a datas e horários. Os agendamentos serão feitos com antecedência via contato telefônico.

PRIMEIRA VISITA (TRIAGEM): Alegando interesse em participar do estudo via contato telefônico, verbal ou virtual, o participante será convidado a comparecer no hospital de clínicas da Unicamp em um dia e horário de sua preferência. Será solicitado no momento do agendamento da visita que o participante venha acompanhado. Ao chegar no hospital, o participante será recepcionado na porta do hospital e será acompanhado ao ambulatório de neurologia, onde será esclarecido acerca da pesquisa (objetivos, métodos, acesso a resultados), bem como lhe será apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual não precisa ser lido e assinado neste momento, podendo o participante levar para casa, ler com calma o documento e em uma outra visita comparecer da mesma forma (via agendamento, no mesmo local) para a assinatura do TCLE, se for de sua vontade.

Após assinado o TCLE, ainda no ambulatório de neurologia serão feitos os testes neuropsicológicos (similares a testes psicotécnicos) e posteriormente ao setor de ressonância magnética, onde serão avaliados quanto a ressonância magnética da cabeça (cerebral). Estes exames não são invasivos e não causam danos ao participante. As avaliações neuropsicológicas duram em torno de 01 hora. Ao final o participante será acompanhado até a porta do hospital por um pesquisador responsável. O exame de Ressonância Magnética funcional utiliza ondas de rádio e campo magnético para fornecer imagens claras e detalhadas de órgãos e tecidos internos, não traz nenhum risco para o participante, porém só não podem realizar esse exame apenas aqueles que possuem metal no corpo (como próteses, fios, secundários a cirurgias anteriores) ou têm medo ou pânico de locais fechados. Além disso, antes do exame o paciente deve retirar qualquer acessório de metal, como jóias, relógios, alfinetes, grampos de cabelo, zíperes de metal e itens metálicos semelhantes. **Metais e itens eletrônicos não são permitidos na sala de exame.**

Após essa visita, o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve será dado pelo neuropsicólogo após a aplicação dos testes neurocognitivos e da ressonância magnética. Apenas nessa primeira visita, junto aos testes neurocognitivos será incluída a avaliação dos Critérios do NIA e Alzheimer's Association para CCL, do Comprometimento objetivo, obrigatório e não necessariamente exclusivo de memória episódica, do escore clínico de demência: Clinical Dementia Rating e do desempenho cognitivo normal para idade e escolaridade do participante. Bem como serão avaliados nesse momento pelos pesquisadores responsáveis os critérios de Inclusão: Possuir 60 anos ou mais; Possuir liberação médica para praticar exercícios resistidos e declarar interesse em participar

do protocolo de treinamento resistido. E de Exclusão: Possuir história de outra doença neurológica ou psiquiátrica prévia; História de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência por mais de 30 minutos; História de exposição crônica a substâncias neurotóxicas ou alcoolismo; Doença sistêmica descompensada; Doença coronariana, arritmias cardíacas, hipertensão não controlada e sintomas de angina, ou que tenha qualquer restrição à prática de atividade física; Comprometimento visual, auditivo, síndrome vertiginosa ou outras limitações que dificultem a locomoção; Deambulação dependente; Possuir qualquer doença que impossibilite a prática de exercícios resistidos.

Atendendo a todos os critérios de inclusão e exclusão, o participante será avisado por contato telefônico ou virtual sobre o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e convidado às próximas visitas. E em casos em que o médico neurologista julgue ser necessário um acompanhamento (devido a situação cognitiva do paciente), este terá direito ao atendimento de rotina no ambulatório de neurologia. Em caso de não atender aos critérios de inclusão e exclusão, o indivíduo será esclarecido de sua condição e não incluído no estudo. Podendo ter acesso aos resultados de seus testes cognitivos e ressonância magnética, assim como aqueles indivíduos incluídos no estudo. No caso de não poder ser incluído no estudo, por não atender aos critérios de inclusão e exclusão, o sr (a). tem o direito de ser informado sobre o resultado de seu exame e testes neuropsicológicos, bem como sobre o resultado de sua avaliação cognitiva (diagnóstico positivo ou negativo para comprometimento cognitivo leve):

() Desejo ser informado dos resultados. () Não desejo ser informado dos resultados.

Segunda visita: O participante (que já passou pela triagem e possui a condição de CCL, Transtorno cognitivo leve - CID 10 F067) será recepcionado na porta do hospital junto de seu acompanhante e serão acompanhados até a área de coleta de exames do hospital de clínicas da Unicamp, onde lhe será perguntado da autorização para coleta de 10ml do líquido a ser coletado da coluna (líquor cefalorraquidiano obtida pela punção lombar) e 10ml do sangue para o presente estudo. Ao final o participante será acompanhado até a porta do hospital por um pesquisador responsável. No dia da coleta de sangue e líquido é necessário estar em jejum e não precisa interromper medicações utilizadas. A dosagem do líquido da coluna (líquor cefalorraquidiano) será necessária para a avaliação de marcadores preditores da evolução da doença de Alzheimer como a proteína TAU total, proteína TAU fosforilada, peptídeo beta amiloide de 42 unidades (β A 42) e Irisina, entretanto, **só será feita uma vez, na primeira avaliação do participante.** O procedimento dura em média 30 minutos. O exame de sangue, também tem duração média de 30 minutos e será feito a fim de dosar alguns marcadores biológicos relacionados ao exercício físico e ao comprometimento cognitivo (IGF-1, BDNF, IL-6, TNF- α e Irisina) sendo feito nas três etapas de avaliação do participante. A duração total da primeira avaliação destes biomarcadores será de 60 minutos em média e da segunda e terceira avaliação de 30 minutos em média. O sr (a). tem o direito de ser informado sobre o resultado de seus exames de líquido e sangue. Bem como de ser esclarecido quanto aos resultados de biomarcadores que não possuem resultados conclusivos e de biomarcadores que tem atuação clínica.

() Desejo ser informado dos resultados. () Não desejo ser informado dos resultados.

Terceira visita: O participante será recepcionado na frente da faculdade de educação física, junto de seu acompanhante e serão acompanhados ao laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp (LabFEF), onde serão realizadas avaliações do condicionamento físico do participante: incluindo testes físicos como força muscular e equilíbrio. As avaliações duram em média uma hora, incluindo períodos de descanso e recuperação do indivíduo. Ao final o participante será acompanhado até a porta do hospital por um pesquisador responsável. Todos os exames e testes serão realizados e analisados pelos membros da equipe de pesquisa, que estarão disponíveis para eventuais dúvidas. O participante estará acompanhado de um membro da equipe de pesquisa durante toda sua visita. O sr (a). tem o direito de ser informado sobre o resultado de seus testes motores:

() Desejo ser informado dos resultados. () Não desejo ser informado dos resultados.

2ª e 3ª Etapa do estudo (após 24 e 48 semanas do início do estudo respectivamente) Nesses momentos serão repetidos os exames de ressonância magnética, os exames de sangue, os testes neuropsicológicos e motores para comparações entre os diferentes momentos da pesquisa. As avaliações (testes e exames) serão divididas em três visitas como na primeira etapa do estudo. Em todos os exames o voluntário deverá comparecer com um acompanhante, seja para responder perguntas sobre o dia-a-dia do voluntário, ou apenas para deixá-lo mais seguro e à vontade durante os exames e avaliações. Na segunda e terceira etapa o voluntário terá acesso aos resultados se for de sua vontade, assim como na 1ª etapa do estudo. Podendo ainda solicitar a qualquer momento a mudança de sua vontade de acesso ou não dos resultados.

RISCO E DESCONFORTO

Coleta de Líquor: Neste exame o paciente em posição sentada será submetido a retirada de um líquido (líquido cefalorraquidiano) de sua coluna através de uma agulha. A coleta será realizada nas costas na região lombar. A dor que acompanha a punção lombar (aplicação da agulha) pode ser um pouco maior que àquela da coleta de sangue, entretanto o procedimento será realizado com anestesia local, por profissional treinado e devidamente habilitado para a realização desse procedimento. Como a anestesia é aplicada debaixo da pele, existe pouca chance de ocorrer uma reação ao anestésico; Em relação à anestesia o participante sentirá o desconforto de uma picada de agulha (como uma anestesia realizada em consultório odontológico). Após submeter-se à punção lombar, o participante deverá permanecer em repouso em casa, por 24 horas, e aumentar o consumo de líquidos. Será fornecido atestado médico, referente ao dia da coleta de líquido, para que os participantes possam repousar adequadamente após o procedimento. Este repouso é importante para evitar dor de cabeça após a punção. Essa dor de cabeça é forte e sua principal característica é que ela piora ao ficar em pé e melhora quando deita. Se houver dor, mesmo com o repouso, o participante deverá permanecer por mais alguns dias sem atividades e deve comunicar o pesquisador que o encaminhará ao atendimento médico no hospital das clínicas da Unicamp. A equipe médica avaliará e poderá fornecer, se necessário, atestado médico referente aos demais dias em que o participante precisou de repouso ou de medidas para se reestabelecer. A coleta do líquido, por utilizar agulha, apresenta os mesmos riscos deste procedimento. São descritas, raramente, complicações referentes a esse processo (punção), como sensações de adormecimento nas pernas que passam ao longo do tempo, dor local e infecção. A ocorrência destas complicações, no entanto, é baixa. O risco é minimizado com o uso de material descartável, totalmente estéril, e o uso de agulhas mais finas; esses fatores permitem um menor risco de complicações. Após a coleta de líquido, a equipe de pesquisa se responsabiliza por acompanhar o participante até seu transporte e ressarcir o paciente de seu custo de transporte até sua residência, onde seguirá com o procedimento de repouso. A equipe de pesquisa estará disponível 24 horas por dia via contato telefônico para atender os pacientes caso ocorra qualquer desconforto após o procedimento. Nesse caso, o participante deverá contatar a equipe de pesquisa, e será orientado imediatamente quanto as medidas a serem tomadas para receber o atendimento no hospital de clínicas da Unicamp. O atendimento não terá nenhum custo ao participante, sendo garantido seu atendimento pela equipe médica do hospital de clínicas da Unicamp e o ressarcimento das despesas referentes a saída para atendimento pós exame. Além disso, o participante será recepcionado na porta do hospital por um membro da equipe de pesquisa, que acompanhará o mesmo e seu acompanhante durante toda a visita.

Coleta de Sangue: A coleta do sangue periférico será realizada por profissional habilitado. Eventualmente poderá aparecer um hematoma no local da coleta de sangue, acompanhado de dor localizada. O desconforto será mínimo, pois será realizado por profissional treinado e devidamente habilitado. Caso ocorra qualquer desconforto após o procedimento, o participante deverá contatar a

equipe de atendimento que realizou a coleta e a equipe de pesquisa, que orientarão as medidas a serem tomadas para aliviar os sintomas, sem nenhum custo.

Ressonância Magnética: O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode ver e ouvir a pessoa, que pode ser removida se for preciso. O procedimento pode durar entre 30 a 45 minutos e o tempo de espera para a realização do exame pode variar entre 30 a 50 minutos. O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para que o exame seja mais confortável.

Treinamento Resistido (Musculação): o treinamento proposto é adequado idade e condição física do participante e será acompanhado em todo momento por um profissional de Educação Física, bem como serão utilizados equipamentos e instalações adequadas do laboratório da Faculdade de Educação Física da Unicamp (LabFEF). É possível que durante o treinamento o participante sinta algum tipo de cansaço físico ou fadiga na área trabalhada (“queimação”) e dor muscular durante e/ou após o término da sessão de treinamento, bem como alterações fisiológicas próprias do exercício físico, tais como alteração da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em caso de incômodo ou mal estar decorrentes dessa atividade o participante será atendido em um primeiro momento pelos socorristas habilitados do LabFEF, onde acontecerão as sessões de treinamento. E se necessário, ou em caso de acidente (casos mais graves), será diretamente encaminhado ao atendimento de emergência público mais próximo à localidade (HC – Hospital de Clínicas da Unicamp).

Testes físicos (Timed Up and Go, Escala de Equilíbrio Funcional de Berg, Teste de caminhada de seis minutos, Teste de sentar e levantar da cadeira, Força de prensão manual): Estes testes tem uma curta duração e não tem como objetivo exigir muito esforço do participante. É possível que durante a execução o participante sinta cansaço, podendo interromper o teste a qualquer momento. **Testes de 10 Repetições Máximas:** será realizado este teste em quatro exercícios de musculação, buscando encontrar a carga em que não é possível realizar mais que dez repetições mantendo a execução perfeita do movimento. É possível que neste teste que ocorra fadiga muscular, bem como dor muscular no momento e em algum momento após o exercício. **Índice de Massa Corporal (IMC) e Relação Cintura Quadril (RC/Q):** serão coletadas medidas físicas com fita métrica e balança. Não existem riscos previsíveis, entretanto o participante poderá sentir desconforto em expor seu peso ou tirar a camisa para avaliação das medidas. **Questionários** (Escala de Depressão Geriátrica, Mini Exame do Estado Mental, Teste de Aprendizado auditivo-verbal de Rey, Cópia da Figura Complexa de Rey, Stroop Test, Teste do Relógio, Questionário Baecke Modificado para Idosos, Avaliação de Atividades de Vida diária de Pfeffer, Percepção Subjetiva de Esforço da Sessão): Serão aplicados alguns questionários e não há riscos previsíveis. Ao responder as perguntas, você poderá sentir desconforto emocional pelas perguntas serem sobre aspectos psicológicos, bem como o tempo de avaliação dos questionários pode gerar cansaço, nestes casos, a seu critério, poderá parar de responder aos questionários a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO: Você pode solicitar o ressarcimento de despesas dos gastos relacionados à participação na pesquisa para você e seu acompanhante, para reembolso. Em decorrência de danos que podem vir à serem causados devido sua participação na pesquisa, o participante possui proteção perante às leis e regulamentações brasileiras para sua indenização. Caso ocorra qualquer desconforto intermitente após os procedimentos, o participante da pesquisa deverá entrar em contato com a nossa equipe de pesquisa, que orientará em relação às medidas a serem tomadas para aliviar os sintomas, sem nenhum custo. **VANTAGENS:** O voluntário terá acesso ao diagnóstico sobre sua condição cognitiva. Porém, o estudo não garante outros benefícios diretos,

entretanto prevê que o participante seja beneficiado com as adaptações proporcionadas pelo treinamento resistido: musculação (manutenção da massa muscular e óssea, do peso corporal e da melhora da capacidade funcional, dos níveis de força e do desempenho em atividades da vida diária). **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:** Haverá acompanhamento e assistência integral para os participantes da pesquisa nos quais for evidenciado qualquer problema de saúde não identificado previamente. Você terá direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário em situações que indiquem a necessidade de uma intervenção (médica, pedagógica, nutricional, psicológica, fisioterápica, fonoaudiológica ou outra). Caso seja necessário, informaremos sobre como obter o suporte adequado dentro das possibilidades do Sistema Único de Saúde (SUS). **RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:** Durante o decorrer do estudo iremos comunicar de modo verbal o participante sobre o andamento da pesquisa, podendo este deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo no atendimento que recebe ou receberá pelo HC – UNICAMP, caso decida não colaborar com a equipe, pois a participação é voluntária. **SIGILO E PRIVACIDADE:** Você entende que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do seu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado. **ARMAZENAMENTO DE MATERIAL:** O material biológico (líquido cefalorraquidiano e sangue) colhido poderá ser usado para outras pesquisas, minimizando a necessidade de novas coletas. Assim:

() Concordo em participar do presente estudo, porém **NÃO AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() Concordo em participar do presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Você será comunicado(a) sobre a necessidade de descarte do material armazenado, o que poderá ocorrer se a amostra não atender a critérios mínimos de qualidade para pesquisa, se houver dificuldades institucionais para seu armazenamento (espaço) ou se o biorrepositório deixar de existir. Caso o material seja descartado, será feito de acordo com as normas de biossegurança legais. Em caso de falecimento ou condição incapacitante, ou direitos sobre o material armazenado deverão ser concedidos a: _____ (pedir para (o) a responsável indicar o nome de pessoa a ser contatada).

O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP): O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. A CONEP desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas. **Contato:** Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Isadora Cristina Ribeiro nos telefones: (19) 3521-7754 / 3521-9217 ou (19) 99689-1993, ou através do e-mail isadora.cr@hotmail.com. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) voluntário: _____ -

Idade: _____

Contato telefônico: _____ E-mail
(opcional): _____

Assinatura do participante (ou assinatura do responsável):

Data:

____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data:
____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Anexo 3. Comparação da Avaliação Neuropsicológica entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

Testes	Momento	Controle Média (DP)	Treinamento Média (DP)	p
RAVLT (A1-A5)	Pré	34,50 (7,40)	41,00 (7,26)	0,23
	Pós	34,86 (8,63)	44,91 (8,15)	0,06
RAVLT (A7)	Pré	5,73 (2,64)	6,95 (3,15)	0,63
	Pós	6,23 (2,45)	8,23 (2,99)	0,35
TFCR	Pré	26,61 (6,59)	33,89 (2,10)	0,15
	Pós	25,57 (8,19)	32,50 (3,25)	0,36
TDR	Pré	7,55 (2,20)	8,59 (1,76)	0,84
	Pós	7,50 (1,85)	8,05 (2,63)	0,90
TMT-A	Pré	98,82 (53,85)	48,41 (17,16)	0,65
	Pós	94,64 (42,62)	51,05 (17,37)	0,35
TMT-B	Pré	159,45 (114,15)	77,91 (32,37)	0,45
	Pós	131,91 (103,16)	79,55 (46,05)	0,57
FV-Animais	Pré	14,91 (4,79)	17,77 (4,58)	0,91
	Pós	15,05 (4,79)	16,41 (4,55)	0,87
FV-FAS	Pré	29,09 (9,65)	36,77 (10,98)	0,68
	Pós	29,73 (8,85)	38,91 (9,69)	0,50
BNT	Pré	52,59 (4,70)	54,80 (4,18)	0,61
	Pós	53,09 (4,80)	54,05 (7,05)	0,41
PFEFFER	Pré	2,14 (2,46)	1,23 (1,63)	0,54
	Pós	1,86 (2,27)	1,23 (2,27)	0,63

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * $p < 0,05$. RAVLT (A1-A5): *Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey* escore lista A1 até A5; (A7): lista A7; TFCR: Teste de Figuras Complexas de Rey-Osterrieth; TDR: Teste do Relógio; TMT-A e TMT-B: *Trail Making Test*, teste de trilhas A, teste de trilhas B; FV Animais: Fluência Verbal categoria Animais; FV-FAZ: Fluência Verbal categoria F.A.S.; BNT: *Teste de nomeação de Boston*; Pfeffer: Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer.

Anexo 4. Comparação do Volume de Substância Cinzenta entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

Volume (mm ³)	Hemisfério	Momento	Controle		Treinamento		p
			Média	(DP)	Média	(DP)	
Hipocampo	Esquerdo	Pré	2,56 .10 ⁻³	(3,15 .10 ⁻⁴)	2,68 .10 ⁻³	(3,09 .10 ⁻⁴)	0,78
		Pós	2,54 .10 ⁻³	(3,11 .10 ⁻⁴)	2,65 .10 ⁻³	(3,09 .10 ⁻⁴)	0,09
	Direito	Pré	2,60 .10 ⁻³	(3,61 .10 ⁻⁴)	2,70 .10 ⁻³	(3,18 .10 ⁻⁴)	0,40
		Pós	2,57 .10 ⁻³	(3,67 .10 ⁻⁴)	2,68 .10 ⁻³	(3,13 .10 ⁻⁴)	0,78
Córtex Temporal Médio	Esquerdo	Pré	1,75 .10 ⁻⁶	(2,40 .10 ⁻⁷)	1,78 .10 ⁻⁶	(1,88 .10 ⁻⁷)	0,36
		Pós	1,76 .10 ⁻⁶	(2,13 .10 ⁻⁷)	1,78 .10 ⁻⁶	(1,88 .10 ⁻⁷)	0,29
	Direito	Pré	1,84 .10 ⁻⁶	(2,30 .10 ⁻⁷)	1,80 .10 ⁻⁶	(1,93 .10 ⁻⁷)	0,15
		Pós	1,80 .10 ⁻⁶	(2,13 .10 ⁻⁷)	1,78 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,24
Giro Temporal Inferior	Esquerdo	Pré	1,87 .10 ⁻⁶	(2,75 .10 ⁻⁷)	1,87 .10 ⁻⁶	(2,15 .10 ⁻⁷)	0,25
		Pós	1,88 .10 ⁻⁶	(2,41 .10 ⁻⁷)	1,87 .10 ⁻⁶	(2,18 .10 ⁻⁷)	0,24
	Direito	Pré	1,94 .10 ⁻⁶	(2,55 .10 ⁻⁷)	1,85 .10 ⁻⁶	(1,93 .10 ⁻⁷)	0,21
		Pós	1,91 .10 ⁻⁶	(2,37 .10 ⁻⁷)	1,84 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,30
Polo Temporal	Esquerdo	Pré	2,36 .10 ⁻⁶	(4,51 .10 ⁻⁷)	2,43 .10 ⁻⁶	(2,57 .10 ⁻⁷)	0,39
		Pós	2,37 .10 ⁻⁶	(3,78 .10 ⁻⁷)	2,42 .10 ⁻⁶	(2,56 .10 ⁻⁷)	0,34
	Direito	Pré	2,46 .10 ⁻⁶	(2,95 .10 ⁻⁷)	2,43 .10 ⁻⁶	(2,85 .10 ⁻⁷)	0,18
		Pós	2,40 .10 ⁻⁶	(3,53 .10 ⁻⁷)	2,41 .10 ⁻⁶	(2,73 .10 ⁻⁷)	0,24
Giro Angular	Esquerdo	Pré	1,63 .10 ⁻⁶	(1,95 .10 ⁻⁷)	1,73 .10 ⁻⁶	(1,76 .10 ⁻⁷)	0,36
		Pós	1,61 .10 ⁻⁶	(2,12 .10 ⁻⁷)	1,72 .10 ⁻⁶	(1,76 .10 ⁻⁷)	0,36
	Direito	Pré	1,66 .10 ⁻⁶	(2,01 .10 ⁻⁷)	1,71 .10 ⁻⁶	(1,69 .10 ⁻⁷)	0,37
		Pós	1,63 .10 ⁻⁶	(1,91 .10 ⁻⁷)	1,69 .10 ⁻⁶	(1,67 .10 ⁻⁷)	0,39
Giro Frontal Superior	Esquerdo	Pré	1,76 .10 ⁻⁶	(2,43 .10 ⁻⁷)	1,81 .10 ⁻⁶	(2,08 .10 ⁻⁷)	0,43
		Pós	1,75 .10 ⁻⁶	(2,47 .10 ⁻⁷)	1,80 .10 ⁻⁶	(2,08 .10 ⁻⁷)	0,26
	Direito	Pré	1,79 .10 ⁻⁶	(2,26 .10 ⁻⁷)	1,82 .10 ⁻⁶	(2,18 .10 ⁻⁷)	0,47
		Pós	1,77 .10 ⁻⁶	(2,22 .10 ⁻⁷)	1,82 .10 ⁻⁶	(2,15 .10 ⁻⁷)	0,47
Córtex Parietal Superior	Esquerdo	Pré	1,42 .10 ⁻⁶	(1,78 .10 ⁻⁷)	1,51 .10 ⁻⁶	(1,56 .10 ⁻⁷)	0,43
		Pós	1,41 .10 ⁻⁶	(1,77 .10 ⁻⁷)	1,50 .10 ⁻⁶	(1,64 .10 ⁻⁷)	0,54
	Direito	Pré	1,40 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	1,49 .10 ⁻⁶	(1,49 .10 ⁻⁷)	0,81
		Pós	1,40 .10 ⁻⁶	(1,92 .10 ⁻⁷)	1,49 .10 ⁻⁶	(1,51 .10 ⁻⁷)	0,87
Giro Supramarginal	Esquerdo	Pré	1,68 .10 ⁻⁶	(1,98 .10 ⁻⁷)	1,76 .10 ⁻⁶	(1,80 .10 ⁻⁷)	0,39
		Pós	1,68 .10 ⁻⁶	(1,97 .10 ⁻⁷)	1,76 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,34
	Direito	Pré	1,72 .10 ⁻⁶	(1,94 .10 ⁻⁷)	1,73 .10 ⁻⁶	(1,92 .10 ⁻⁷)	0,38
		Pós	1,70 .10 ⁻⁶	(1,90 .10 ⁻⁷)	1,72 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,48
Pré-cúneo	Esquerdo	Pré	1,55 .10 ⁻⁶	(1,81 .10 ⁻⁷)	1,63 .10 ⁻⁶	(1,62 .10 ⁻⁷)	0,22
		Pós	1,53 .10 ⁻⁶	(1,90 .10 ⁻⁷)	1,62 .10 ⁻⁶	(1,65 .10 ⁻⁷)	0,11
	Direito	Pré	1,53 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	1,62 .10 ⁻⁶	(1,74 .10 ⁻⁷)	0,42
		Pós	1,50 .10 ⁻⁶	(1,82 .10 ⁻⁷)	1,62 .10 ⁻⁶	(1,74 .10 ⁻⁷)	0,42
Sulco Frontal Inferior	Esquerdo	Pré	1,47 .10 ⁻⁶	(1,56 .10 ⁻⁷)	1,43 .10 ⁻⁶	(1,40 .10 ⁻⁷)	0,36
		Pós	1,46 .10 ⁻⁶	(1,57 .10 ⁻⁷)	1,45 .10 ⁻⁶	(1,69 .10 ⁻⁷)	0,36
	Direito	Pré	1,49 .10 ⁻⁶	(1,51 .10 ⁻⁷)	1,45 .10 ⁻⁶	(1,87 .10 ⁻⁷)	0,44
		Pós	1,48 .10 ⁻⁶	(1,51 .10 ⁻⁷)	1,44 .10 ⁻⁶	(1,85 .10 ⁻⁷)	0,44

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * p < 0,05.

Anexo 5. Comparação de FA, AD, RD e MD entre os grupos (Controle x Treinamento) nos diferentes momentos.

	Hemisfério	Momento	Controle Média (DP)		Treinamento Média (DP)		p
FA (mm/seg.)							
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Pré	0,3785	(0,03)	0,5085	(0,03)	0,00*
		Pós	0,3694	(0,03)	0,5089	(0,03)	0,00*
	Direito	Pré	0,3781	(0,03)	0,4812	(0,03)	0,00*
		Pós	0,3684	(0,03)	0,4736	(0,03)	0,00*
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Pré	0,4180	(0,03)	0,5261	(0,03)	0,00*
		Pós	0,4088	(0,03)	0,5315	(0,03)	0,00*
	Direito	Pré	0,4035	(0,02)	0,5151	(0,04)	0,00*
		Pós	0,3968	(0,03)	0,5087	(0,02)	0,00*
Corpo Caloso		Pré	0,3781	(0,02)	0,4822	(0,02)	0,00*
		Pós	0,3716	(0,03)	0,4886	(0,02)	0,00*
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Pré	0,4189	(0,02)	0,4974	(0,03)	0,00*
		Pós	0,4147	(0,02)	0,4988	(0,03)	0,00*
	Direito	Pré	0,4179	(0,02)	0,4763	(0,03)	0,00*
		Pós	0,4178	(0,02)	0,4784	(0,03)	0,00*
Fórnix	Esquerdo	Pré	0,2906	(0,02)	0,5124	(0,02)	0,00*
		Pós	0,2825	(0,02)	0,5156	(0,03)	0,00*
	Direito	Pré	0,2841	(0,02)	0,5025	(0,02)	0,00*
		Pós	0,2749	(0,02)	0,5073	(0,02)	0,00*
AD (mm/seg.)							
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Pré	$1,14 \cdot 10^{-3}$	$(2,60 \cdot 10^{-5})$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$(4,10 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,15 \cdot 10^{-3}$	$(2,20 \cdot 10^{-5})$	$1,06 \cdot 10^{-3}$	$(4,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,17 \cdot 10^{-3}$	$(2,40 \cdot 10^{-5})$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$(9,60 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,18 \cdot 10^{-3}$	$(2,80 \cdot 10^{-5})$	$1,04 \cdot 10^{-3}$	$(7,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Pré	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$(4,20 \cdot 10^{-5})$	$1,17 \cdot 10^{-3}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$(3,70 \cdot 10^{-5})$	$1,18 \cdot 10^{-3}$	$(4,90 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,27 \cdot 10^{-3}$	$(4,00 \cdot 10^{-5})$	$1,16 \cdot 10^{-3}$	$(4,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$(5,50 \cdot 10^{-5})$	$1,15 \cdot 10^{-3}$	$(2,70 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Corpo Caloso		Pré	$1,33 \cdot 10^{-3}$	$(4,90 \cdot 10^{-5})$	$1,19 \cdot 10^{-3}$	$(5,20 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,34 \cdot 10^{-3}$	$(4,00 \cdot 10^{-5})$	$1,19 \cdot 10^{-3}$	$(5,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Pré	$1,22 \cdot 10^{-3}$	$(4,90 \cdot 10^{-5})$	$1,04 \cdot 10^{-3}$	$(3,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,23 \cdot 10^{-3}$	$(4,10 \cdot 10^{-5})$	$1,04 \cdot 10^{-3}$	$(3,10 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,21 \cdot 10^{-3}$	$(4,20 \cdot 10^{-5})$	$1,01 \cdot 10^{-3}$	$(4,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,22 \cdot 10^{-3}$	$(3,30 \cdot 10^{-5})$	$1,01 \cdot 10^{-3}$	$(5,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fórnix	Esquerdo	Pré	$2,12 \cdot 10^{-3}$	$(1,71 \cdot 10^{-4})$	$1,06 \cdot 10^{-3}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$2,12 \cdot 10^{-3}$	$(1,69 \cdot 10^{-4})$	$1,08 \cdot 10^{-3}$	$(3,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$2,08 \cdot 10^{-3}$	$(1,97 \cdot 10^{-4})$	$1,05 \cdot 10^{-3}$	$(3,30 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$2,10 \cdot 10^{-3}$	$(2,32 \cdot 10^{-4})$	$1,06 \cdot 10^{-3}$	$(2,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
RD (mm/seg.)							
Fascículo Uncinado	Esquerdo	Pré	$6,25 \cdot 10^{-4}$	$(4,10 \cdot 10^{-5})$	$4,61 \cdot 10^{-4}$	$(3,30 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$6,43 \cdot 10^{-4}$	$(4,40 \cdot 10^{-5})$	$4,54 \cdot 10^{-4}$	$(2,70 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$6,43 \cdot 10^{-4}$	$(3,90 \cdot 10^{-5})$	$4,86 \cdot 10^{-4}$	$(4,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$6,60 \cdot 10^{-4}$	$(4,20 \cdot 10^{-5})$	$4,78 \cdot 10^{-4}$	$(3,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Pré	$6,59 \cdot 10^{-4}$	$(5,30 \cdot 10^{-5})$	$4,84 \cdot 10^{-4}$	$(3,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$6,65 \cdot 10^{-4}$	$(4,70 \cdot 10^{-5})$	$4,81 \cdot 10^{-4}$	$(2,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$6,72 \cdot 10^{-4}$	$(4,60 \cdot 10^{-5})$	$4,83 \cdot 10^{-4}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*

		Pós	$6,89 \cdot 10^{-4}$	$(4,60 \cdot 10^{-5})$	$4,86 \cdot 10^{-4}$	$(2,90 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Corpo Caloso		Pré	$7,43 \cdot 10^{-4}$	$(6,30 \cdot 10^{-5})$	$5,45 \cdot 10^{-4}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$7,56 \cdot 10^{-4}$	$(6,00 \cdot 10^{-5})$	$5,41 \cdot 10^{-4}$	$(3,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Pré	$6,41 \cdot 10^{-4}$	$(5,30 \cdot 10^{-5})$	$4,40 \cdot 10^{-4}$	$(3,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$6,50 \cdot 10^{-4}$	$(4,90 \cdot 10^{-5})$	$4,35 \cdot 10^{-4}$	$(3,10 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$6,35 \cdot 10^{-4}$	$(5,10 \cdot 10^{-5})$	$4,54 \cdot 10^{-4}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$6,38 \cdot 10^{-4}$	$(4,10 \cdot 10^{-5})$	$4,50 \cdot 10^{-4}$	$(3,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fórnix	Esquerdo	Pré	$1,40 \cdot 10^{-3}$	$(1,29 \cdot 10^{-4})$	$4,54 \cdot 10^{-4}$	$(3,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,41 \cdot 10^{-3}$	$(1,38 \cdot 10^{-4})$	$4,64 \cdot 10^{-4}$	$(3,30 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,39 \cdot 10^{-3}$	$(1,48 \cdot 10^{-4})$	$4,55 \cdot 10^{-4}$	$(3,10 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,41 \cdot 10^{-3}$	$(1,70 \cdot 10^{-4})$	$4,60 \cdot 10^{-4}$	$(2,90 \cdot 10^{-5})$	0,00*

MD (mm/seg.)

Fascículo Uncinado	Esquerdo	Pré	$1,63 \cdot 10^{-3}$	$(8,60 \cdot 10^{-5})$	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$(7,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,58 \cdot 10^{-3}$	$(4,70 \cdot 10^{-5})$	$1,37 \cdot 10^{-3}$	$(4,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,67 \cdot 10^{-3}$	$(8,20 \cdot 10^{-5})$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	$(1,17 \cdot 10^{-4})$	0,00*
		Pós	$1,62 \cdot 10^{-3}$	$(4,90 \cdot 10^{-5})$	$1,36 \cdot 10^{-3}$	$(9,20 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fascículo Fronto-occipital Inferior	Esquerdo	Pré	$1,72 \cdot 10^{-3}$	$(7,30 \cdot 10^{-5})$	$1,50 \cdot 10^{-3}$	$(5,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,76 \cdot 10^{-3}$	$(1,03 \cdot 10^{-4})$	$1,36 \cdot 10^{-3}$	$(5,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,72 \cdot 10^{-3}$	$(6,70 \cdot 10^{-5})$	$1,48 \cdot 10^{-3}$	$(5,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,81 \cdot 10^{-3}$	$(1,05 \cdot 10^{-4})$	$1,36 \cdot 10^{-3}$	$(6,30 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Corpo Caloso		Pré	$1,93 \cdot 10^{-3}$	$(1,40 \cdot 10^{-4})$	$1,49 \cdot 10^{-3}$	$(9,10 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,96 \cdot 10^{-3}$	$(1,31 \cdot 10^{-4})$	$1,48 \cdot 10^{-3}$	$(8,20 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Trato Corticoespinal	Esquerdo	Pré	$1,69 \cdot 10^{-3}$	$(1,22 \cdot 10^{-4})$	$1,23 \cdot 10^{-3}$	$(7,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,71 \cdot 10^{-3}$	$(1,11 \cdot 10^{-4})$	$1,22 \cdot 10^{-3}$	$(6,80 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$1,63 \cdot 10^{-3}$	$(7,50 \cdot 10^{-5})$	$1,31 \cdot 10^{-3}$	$(6,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$1,68 \cdot 10^{-3}$	$(9,10 \cdot 10^{-5})$	$1,24 \cdot 10^{-3}$	$(9,00 \cdot 10^{-5})$	0,00*
Fórnix	Esquerdo	Pré	$3,50 \cdot 10^{-3}$	$(3,12 \cdot 10^{-4})$	$1,26 \cdot 10^{-3}$	$(8,20 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$3,53 \cdot 10^{-3}$	$(3,29 \cdot 10^{-4})$	$1,29 \cdot 10^{-3}$	$(7,50 \cdot 10^{-5})$	0,00*
	Direito	Pré	$3,47 \cdot 10^{-3}$	$(3,59 \cdot 10^{-4})$	$1,26 \cdot 10^{-3}$	$(7,20 \cdot 10^{-5})$	0,00*
		Pós	$3,52 \cdot 10^{-3}$	$(4,16 \cdot 10^{-4})$	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$(6,40 \cdot 10^{-5})$	0,00*

Valor de p corrigido para múltiplas comparações. * p < 0,05.