FÁBIO HENRIQUE DE GOBBI PORTO

**Efeitos do treinamento aeróbio na cognição e no
metabolismo cerebral em repouso em sujeitos
com comprometimento cognitivo leve**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Sônia Maria Dozzi
Brucki

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Porto, Fábio Henrique de Gobbi

Efeitos do treinamento aeróbio na cognição e no metabolismo cerebral em repouso em sujeitos com comprometimento cognitivo leve / Fábio Henrique de Gobbi Porto. - São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientadora: Sônia Maria Dozzi Brucki.

Descritores: 1.Comprometimento cognitivo leve 2.Redes de modo padrão 3.Redes de saliência 4.Tomografia por emissão de pósitrons 5.Fluordesoxiglucose F18 6.Treinamento aeróbico

USP/FM/DBD-145/17

“Quando nada parece dar certo, eu penso no talhador martelando cem vezes a rocha, sem que apareça uma única rachadura. Porém, na centésima primeira pancada, a pedra se abre perfeitamente em duas. E eu sei que não foi só a última batida a que conseguiu isso, mas também todas as anteriores”.

Jacob Riis

À minha esposa Gislaine, por seu apoio e suporte incondicionais e por estar ao meu lado em todos os momentos. Sem ela eu definitivamente não estaria aqui.

Aos meus pais, que me deram o principal para a minha vida, o exemplo de conduta e perseverança.

Ao Dr. Rogério Marrocos, a quem considero meu pai na neurologia do comportamento e me espelho na jornada de ser um eterno aprendiz.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki, por ter me aceito como seu aluno nesta dissertação e pela confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, pela sua fundamental participação na minha formação em neurologia cognitiva e por ser um exemplo de neurologista e pesquisador.

Ao amigo Dr. Artur Martins Novaes Coutinho, pela parceria, incentivo e apoio fundamental na parte radiológica e na escrita desta tese.

Aos professores, médicos, funcionários e demais colegas do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por participarem ativamente da minha formação como médico e fornecerem o apoio logístico necessário à realização dessa pesquisa. Em especial as psicólogas Maira Okada de Oliveira, Lívia Spíndola e Patrícia Helena Figuerêdo do Vale. À secretária Simône Rebouças, que ajudou ativamente na coleta e organização dos dados e me apoiou em todas as fases desse trabalho.

Aos colegas, Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, Dra. Carla Rachel Ono, Dr. Geraldo Busatto, Dr. Fabio Luis de Souza Duran, pela ajuda e paciência nesse difícil momento de iniciação no mundo da neuroimagem.

Aos colegas, Dra. Ana Lucia de Sá Pinto, Dr. Bruno Gualano, Dra. Fernanda Rodrigues Lima e todos os alunos e funcionários do Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), pela participação fundamental no treinamento aeróbio, motivação dos participantes e na coleta de dados do estudo. Sem essa parceria, os resultados não seriam obtidos.

Aos estimados voluntários participantes da pesquisa, que colaboraram generosamente com este estudo, tendo como contrapartida somente contribuir com os avanços científicos. Este estudo é também dedicado a todos eles.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos Gerais e Epidemiológicos do Comprometimento Cognitivo Leve	2
1.2	Atividade Física Aeróbica como Intervenção para Melhorar a Cognição em Idosos Normais e com Demência	4
1.3	Atividade Física Aeróbica como Intervenção para Melhorar a Cognição em Idosos com CCL	6
1.4	Tomografia por Emissão de Pósitrons com ¹⁸ F-fluordesoxiglicose como Desfecho em Estudos de Intervenção	8
1.5	Biomarcadores no LCR	9
1.6	Apolipoproteína E	11
1.7	Racional e Justificativas do Estudo	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	MÉTODOS	18
3.1	Casuística	19
3.1.1	Diagnóstico clínico e critérios de inclusão	23
3.1.2	Crítérios de exclusão	24
3.2	Métodos	26
3.2.1	Avaliação clínica e testes neuropsicológicos	26
3.2.1.1	Avaliação clínica	26
3.2.1.2	Rastreio de sintomas neuropsiquiátricos	28
3.2.1.3	Testes neuropsicológicos	28
3.2.2	Teste ergoespirométrico	31
3.2.3	Aquisição dos exames de imagem	32
3.2.3.1	Ressonância magnética	33
3.2.3.2	Tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada com ¹⁸ F - fluordesoxiglicose (PET- ¹⁸ FDG)	34
3.2.4	Processamento e quantificação das imagens	35
3.2.4.1	Processamento das imagens de PET- ¹⁸ FDG	36
3.2.5	Análise dos biomarcadores no líquido cefalorraquidiano	37
3.2.6	Genotipagem da APOE	38
3.2.7	Programa de treinamento aeróbio	39
3.2.8	Reavaliação	39
3.2.9	Análise estatística	40
3.2.9.1	Dados clínicos	40
3.2.9.2	Métodos de imagem (SPM8)	40
3.2.9.3	Extração de valores numéricos para análises de correlação	46

3.2.9.4	Classificação individual do perfil metabólico cerebral medido por PET- ¹⁸ FDG antes da intervenção com TA	47
4	RESULTADOS	51
4.1	Casuística.....	52
4.2	Características Clínicas e de Biomarcadores no LCR.....	53
4.2.1	Características clínicas e de biomarcadores no LCR (N=65)	53
4.2.2	Resultados relacionados ao condicionamento físico e à cognição depois do treinamento aeróbio	55
4.3	Resultados da comparação do metabolismo cerebral antes e depois do treinamento aeróbio (N=65)	58
4.3.1	Comparação inicial entre todos os participantes antes e depois do treinamento aeróbio	58
4.3.2	Extração das contagens radioativas para cada área e correlação com dados clínicos.....	61
4.3.3	Análise de componentes principais	62
4.3.4	Modelação de equações estruturais (<i>structural equation modeling</i>)	64
4.4	Comparação dos resultados de metabolismo regional de glicose nos sujeitos com comprometimento cognitivo leve, antes e depois do treinamento aeróbio, com o grupo controle de idosos cognitivamente normais	66
4.5	Resultados relacionados à cognição e ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbio em relação à genotipagem da APOE (N=64)	68
4.6	Resultados relacionados à cognição e ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbio em relação ao padrão metabólico no PET- ¹⁸ FDG (N=65)	75
4.7	Resultados relacionados ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbio em relação ao padrão da resposta cognitiva apresentada na escala ADAS-Cog (N=65)	84
5	DISCUSSÃO	92
5.1	Aspectos Gerais	93
5.1.1	Aspectos cognitivos e de condicionamento físico.....	93
5.1.2	Efeitos no metabolismo cerebral	96
5.1.3	Associação entre desempenho cognitivo, metabolismo cerebral e biomarcadores	104
5.1.4	Efeitos no metabolismo cerebral comparados ao grupo controle	104
5.1.5	Efeitos na cognição e no metabolismo cerebral em relação à presença da APOE ε4	106
5.1.6	Efeitos na cognição e no metabolismo cerebral em relação ao padrão metabólico apresentado no PET- ¹⁸ FDG.....	108
5.1.7	Efeitos no metabolismo cerebral em relação ao padrão de resposta cognitiva	110
5.1.8	Limitações.....	111
6	CONCLUSÕES	115
6.1	Conclusões Específicas.....	116
7	REFERÊNCIAS	126
	APÊNDICES	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAS-Cog	- <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale</i>
ADNI	- <i>Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative</i>
ApoE	- Apolipoproteína E
APOE	- Gene da Apolipoproteína E
BA	- Área de Brodmann
BCB	- Bateria cognitiva breve
CAPPesq	- Comitê de Ética em Pesquisa
CCL	- Comprometimento cognitivo leve
CCLa	- Comprometimento cognitivo leve amnésico
CCLna	- Comprometimento cognitivo leve não-amnésico
CEREDIC	- Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos
DA	- Doença de Alzheimer
DP	- Desvio padrão
FC	- Frequência cardíaca
FCRO	- Figura complexa de Rey-Osterriech
FDR	- <i>False discovery rate</i>
FWE	- <i>Familywise error</i>
GC	- Grupo controle
GCA	- Giro do cíngulo anterior
GFI	- Giro frontal inferior
GFM	- Giro frontal médio
GTI	- Giro temporal inferior
GTS	- Giro temporal superior
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InRad	- Instituto de Radiologia
LACRE	- Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia
LAV	- Limiar anaeróbio ventilatório
LCR	- Líquido cefalorraquidiano

M	- Média
MEEM	- Mini-Exame do Estado Mental
MNI	- <i>Montreal Neurological Institute</i>
MRG	- Metabolismo regional de glicose
PCR	- Ponto de compensação respiratória
PET- ¹⁸ FDG	- Tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸ F-fluordesoxiglicose
p-tau	- Proteína tau fosforilada
RAVLT	- <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
ReBEC	- Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RM	- Ressonância magnética
RMat	- Raciocínio Matricial
SPM	- <i>Statistical Parametric Mapping</i>
TA	- Treinamento aeróbio
TE	- Teste ergoespirométrico
TMT	- <i>Trail Making Test</i>
UTN	- <i>Universal Trial Number</i>
VE	- Volume de O ₂ expirado
VE/VCO ₂	- Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VO ₂ max	- Consumo máximo de oxigênio
VO ₂	- Consumo de oxigênio
WAIS	- <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WMS-R	- <i>Wechsler Memory Scale - Revised</i>
βA	- Beta-amiloide

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos sujeitos que participaram do rastreio.....	20
Figura 2 - Fluxograma dos procedimentos envolvidos no estudo	22
Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico dos diferentes tipos de CCL.....	24
Figura 4 - Imagens representativas dos três perfis possíveis de amplificação por PCR em tempo real com ensaio por sonda de hidrólise (Taqman <i>Genotyping assay</i>) para o SNP rs429358 e respectiva “clusterização” de todas as amostras e controles.....	38
Figura 5 - Exemplo de um mapa estatístico paramétrico de comparação <i>voxel a voxel</i> gerado pelo SPM8 para análise de metabolismo glicolítico regional por PET	42
Figura 6 - Exemplo da interface do aplicativo BiImage Suite, para conversão de coordenadas do espaço SPM8	44
Figura 7 - Representação detalhada da tabela com os resultados estatísticos do SPM8	45
Figura 8 - Fluxograma dos sujeitos que foram incluídos no estudo, descrevendo os motivos pelos quais não completaram todos os procedimentos.....	52
Figura 9 - Visão ilustrativa das principais áreas com redução no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo todos os sujeitos da amostra.....	60
Figura 10 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo todos os sujeitos da amostra.....	60
Figura 11 - Visão ilustrativa da modelação de equação estrutural.....	66
Figura 12 - Visão ilustrativa das regiões com redução do metabolismo regional de glicose nos pacientes com comprometimento cognitivo leve em relação aos idosos cognitivamente normais, antes e depois do programa de TA	68

Figura 13 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento e redução no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra sem a presença do alelo $\epsilon 4$	73
Figura 14 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento no metabolismo regional de glicose após o programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra com a presença da APOE $\epsilon 4$	74
Figura 15 - Visão ilustrativa das principais áreas com redução no metabolismo regional de glicose após o programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra com a presença de PET- ^{18}F FDG compatível com CCL por DA.....	81
Figura 16 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento e redução no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra sem a presença de PET- ^{18}F FDG compatível com CCL por DA.....	83
Figura 17 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra classificados como “não respondedores”	89
Figura 18 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento e redução no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra classificados como “respondedores”	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados das variáveis demográficas e dos testes de rastreio nos sujeitos com CCL participantes do estudo	54
Tabela 2 - Dados demográficos e de Mini-exame do Estado Mental do grupo de controle e comparação com o grupo com comprometimento cognitivo leve.....	54
Tabela 3 - Resultados dos escores do teste ergoespirométrico	56
Tabela 4 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica dos sujeitos com comprometimento cognitivo leve antes e depois do programa de treinamento aeróbio	57
Tabela 5 - Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste <i>t</i> pareado, mínimo de 50 voxels).....	59
Tabela 6 - Regiões cerebrais com redução e aumento do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio e valores ponderados nos componentes após a rotação. Valores menores que 0,4 foram suprimidos para facilitar a visualização	64
Tabela 7 - Comparação do metabolismo regional de glicose nos sujeitos com comprometimento cognitivo leve e idosos cognitivamente normais, antes e depois do treinamento aeróbio. Os resultados foram obtidos para o <i>cluster</i>	67
Tabela 8 - Dados demográficos dos participantes com comprometimento cognitivo leve em relação à presença da APOE ϵ 4 e comparação entre os dois grupos.....	69
Tabela 9 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos sem a presença do alelo ϵ 4 antes e depois do programa de treinamento aeróbio.....	70
Tabela 10 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos com a presença do alelo ϵ 4 antes e depois do programa de treinamento aeróbio.....	71

Tabela 11 - Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio nos sujeitos sem APOE ϵ 4. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel/	73
Tabela 12 - Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio nos sujeitos com APOE ϵ 4. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel/	74
Tabela 13 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio em função da presença ou ausência do alelo APOE ϵ 4	75
Tabela 14 - Dados demográficos dos grupos em relação ao padrão metabólico no PET- 18 FDG e comparação entre os grupos.....	76
Tabela 15 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos com PET- 18 FDG compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer	78
Tabela 16 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos sem PET- 18 FDG compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer	79
Tabela 17 - Regiões com redução do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos com padrão metabólico compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste t pareado, mínimo de 50 voxels).....	81
Tabela 18 - Regiões com redução do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos sem padrão metabólico compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste t pareado, mínimo de 50 voxels).....	82
Tabela 19 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio em função da presença ou ausência do padrão de CCL por DA ao PET- 18 FDG	84
Tabela 20 - Dados demográficos dos grupos em relação ao padrão de resposta cognitiva e comparação entre os grupos.....	86

Tabela 21 - Regiões com aumentos do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos classificados como “não respondedores” pela resposta cognitiva por meio da escala ADAS-Cog. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste <i>t</i> pareado, mínimo de 50 voxels)	88
Tabela 22 - Regiões com reduções e aumentos do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos classificados como “respondedores” pela resposta cognitiva por meio da escala ADAS-Cog. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste <i>t</i> pareado, mínimo de 50 voxels)	89
Tabela 23 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio em função do padrão da resposta apresentada na escala ADAS-Cog	91

RESUMO

Porto FHG. *Efeitos do treinamento aeróbio na cognição e no metabolismo cerebral em repouso em sujeitos com comprometimento cognitivo leve* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Apesar de ser uma intervenção potencialmente promissora para melhorar a cognição em sujeitos com comprometimento cognitivo leve (CCL), os efeitos do treinamento aeróbio (TA) no metabolismo regional de glicose (MRG) no cérebro ainda são pouco conhecidos. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do TA na cognição e no MRG cerebral em sujeitos com CCL, usando tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F - fluordesoxiglicose (PET- ^{18}FDG). **Métodos:** Sessenta e cinco sujeitos com CCL realizaram um programa de TA de intensidade moderada, duas vezes por semana, durante 24 semanas. Uma avaliação cognitiva com a escala *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) e outra do metabolismo cerebral em repouso com o PET- ^{18}FDG foram realizadas antes e depois da intervenção. A capacidade aeróbia foi comparada utilizando o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) medido em mL/kg/min. Os dados de PET- ^{18}FDG foram analisados voxel por voxel com o programa SPM8 (limiar: $p < 0,001$ não corrigido, tamanho de agrupamento ≥ 50 voxels). Uma técnica de modelação de equações estruturais foi usada para criar um modelo para explorar as mudanças no MRG cerebral em repouso depois do programa de TA. **Resultados:** Comparações com testes t pareados revelaram melhora nos valores da escala ADAS-Cog (diferença média: -2,4 (3,5), $p < 0,001$) e no VO_2 máx. (diferença média: 1,4 (2,3) mL/kg/min, $p < 0,001$). A análise metabólica do cérebro constatou uma redução bilateral do MRG em ambos os polos temporais anteriores, no giro frontal inferior esquerdo, no giro do cíngulo anterior esquerdo, no hipocampo direito, no giro frontal médio esquerdo e nos núcleos caudados bilaterais. Em contraste, houve um

aumento do MRG no precuneus direito e no giro frontal inferior esquerdo. Um modelo de confirmação de fatores foi usado para criar variáveis latentes que refletem a rede de saliência (RS) e a rede de modo padrão (*default mode network* (DMN)) com base em regiões com mudanças no MRG encontradas depois do TA. Uma análise de caminhos foi utilizada para testar a hipótese de que o TA poderia induzir mudanças (diminuição) do MRG em regiões da RS. Essa redução pode refletir um aumento da eficiência da rede e, conseqüentemente, um melhor controle sobre outras redes. Em última instância, essa mudança induziria um aumento do MRG no precuneus, um importante nó da DMN. Os valores de adequação do modelo atingiram significância estatística, demonstrando que esse modelo explica a variância dos dados medidos. **Conclusão:** O TA melhorou a cognição e alterou o MRG em regiões da DMN e da rede de saliência em sujeitos com CCL.

Descritores: Comprometimento cognitivo leve. Rede de modo padrão. Rede de saliência. Tomografia por emissão de pósitrons. Fluordesoxiglucose F18. Treinamento aeróbico.

ABSTRACT

Porto FHG. *Effects of aerobic training on cognition and resting-state metabolism in subjects with mild cognitive impairment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: Despite being a potentially promising intervention to improve cognition in subjects with mild cognitive impairment (MCI), the effects of aerobic training (AT) on regional brain glucose metabolism (rBGM) are not yet entirely understood. **Objective:** To evaluate the effects of AT on cognition and rBGM in subjects with MCI using ^{18}F FDG-PET. **Methods:** Sixty-five subjects with MCI performed a twice-a-week, moderate intensity, AT program for 24 weeks. Assessment with the ADAS-Cog (*Alzheimer’s Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*) and evaluation of rBGM with ^{18}F FDG-PET were performed before and after the intervention. Aerobic capacity was compared using the relative maximal oxygen consumption (VO_2 max) measured in mL/Kg/min. ^{18}F FDG-PET data were analyzed on a voxel-by-voxel basis with SPM8 (threshold: uncorrected $p < 0.001$, cluster size ≥ 50 voxels). Structural equation modeling was used to create a model to explore the changes of resting-state rBGM after the AT program. **Results:** Comparisons using paired t-tests revealed improvements in the ADAS-Cog (mean difference: -2.4 (3.5), $p < 0.001$) and VO_2 max scores (mean difference: 1.4 (2.3) mL/kg/min, $p < 0.001$). Brain metabolic analysis revealed a bilateral reduction of rBGM in both anterior temporal poles, left inferior frontal gyrus, left anterior cingulate cortex, right hippocampus, left middle frontal gyrus and bilateral caudate nuclei. In contrast, there was an increase in rBGM in the right precuneus and left inferior frontal gyrus. Confirmatory factor analysis was used to create latent variables reflecting the salience network (SN) and default mode network (DMN) based on regions with rBGM changes found after the AT. A path model analysis was used to test the

hypothesis that AT would induce rBGM changes (decrease) in regions of the SN. This decrement may reflect improved efficacy and consequently, better control over other networks. Ultimately, these changes would induce an increment in rBGM in the precuneus, an important node of the DMN. Values of model fit reached statistical significance, demonstrating that this model explain the variance of the measured data. **Conclusion:** AT improved cognition and changed rBGM measured with ^{18}F FDG-PET in nodes of the DMN and SN in subjects with MCI.

Descriptors: Mild cognitive impairment. Default mode network; Salience network. Positron-emission tomography. Fluorodeoxyglucose F18. Aerobic training.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais e Epidemiológicos do Comprometimento Cognitivo Leve

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é uma condição heterogênea caracterizada por declínio cognitivo que não é suficientemente intenso para causar prejuízo funcional, evidenciando, dessa maneira, o diagnóstico de demência (Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2011). Parte dos sujeitos com CCL tem a doença de Alzheimer (DA) como causa subjacente ao declínio cognitivo. O CCL pode representar um estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência leve, tanto em termos cognitivos quanto neuropatológicos (Guillozet *et al.*, 2003; Petersen *et al.*, 2005). A condição destaca-se entre os principais fatores de risco para a demência, com uma taxa de conversão anual para demência entre 5% e 15% (em comparação com uma taxa de 1% em idosos cognitivamente normais) (Petersen *et al.*, 2005). É importante ressaltar que, apesar da forte associação com a DA, o diagnóstico de CCL não é sinônimo de DA na fase pré-demencial, uma vez que inúmeros estudos mostram reversão para cognição normal em alguns sujeitos com CCL (Schroeter *et al.*, 2009; Mitchell e Shiri-Feshki, 2009; Mitchell *et al.*, 2010; Galuzzi *et al.*, 2013; Park e Han, 2015; Grande *et al.*, 2016). No entanto, mesmo os sujeitos com CCL que reverterem para cognição normal têm maior risco de evoluir para demência quando comparados com sujeitos que nunca tiveram declínio

cognitivo (Roberts *et al.*, 2014).

A prevalência de CCL varia consideravelmente de acordo com a região e população estudada (Luck *et al.*, 2010). Os valores oscilam de 3% a até 42% (Ward *et al.*, 2012), dependendo dos testes neuropsicológicos usados no rastreio, dos valores de cortes e das características socioeconômicas da população estudada (Brucki, 2013). No Brasil, um estudo realizado na cidade de Porto Alegre (RS) constatou uma prevalência de CCL de 6,1% (Godinho *et al.*, 2012). Essas taxas podem chegar até a valores maiores, dependendo do critério definidor utilizado (CCL, declínio cognitivo associado à idade ou ao comprometimento cognitivo - não demência) (Larrabee e Crook, 1994). Um estudo na cidade de Tremembé, no interior de São Paulo, mostrou uma prevalência de comprometimento cognitivo não demência de 19,5% (César *et al.*, 2016).

Em razão da alta prevalência e do risco aumentado de conversão para demência, o CCL tem sido considerado um alvo para intervenções destinadas a diminuir o risco de declínio cognitivo (Petersen e Morris, 2005). Mesmo pequenas diminuições na taxa de conversão de CCL para demência poderiam afetar significativamente a prevalência de demência na população mundial (Ferri *et al.*, 2005). O diagnóstico da fase clínica de CCL pode ser considerado uma oportunidade de estudar sujeitos com neuropatologia de doenças degenerativas, como a DA, porém em fases mais precoces da cascata neuropatológica. Por conseguinte, vários estudos têm empregado intervenções com o objetivo de reduzir a progressão do declínio cognitivo em sujeitos com CCL.

Entre os principais fatores de risco relacionados à conversão de CCL para demência, estão baixa escolaridade, tabagismo, diabetes, depressão, inatividade física, obesidade e hipertensão (Yaffe *et al.*, 2001). Evidências demonstram a inatividade física como importante fator de risco modificável (Sindi *et al.*, 2015). Além disso, estudos têm verificado que a presença de biomarcadores da DA aumenta o risco de conversão (Li *et al.*, 2016).

1.2 Atividade Física Aeróbica como Intervenção para Melhorar a Cognição em Idosos Normais e com Demência

A atividade física é associada à diminuição do risco de demência em idosos cognitivamente normais (Hamer *et al.*, 2009; Ahlskog *et al.*, 2011). Em uma recente metanálise sobre os fatores de risco para a DA, o sedentarismo foi um dos maiores entre os de risco modificáveis, correspondendo a 12,7% (IC 95% 3,3-24) do risco atribuível populacional em todo o mundo (Norton *et al.*, 2014). Hamer e Chida (2009) publicaram uma revisão sistemática sobre o tema, incluindo 16 estudos prospectivos com um total 163.697 sujeitos sem demência. No seguimento, 3219 desenvolveram demência. Ao comparar aqueles com o maior nível de atividade física com os mais sedentários, o risco relativo foi de 0,72 (IC 95% 0,60-0,86, $p < 0,001$) para demência e de 0,55 (IC 95% 0,36-0,84, $p = 0,006$) para demência por DA. Outros estudos mostraram um efeito protetor da atividade física em medidas cognitivas e risco de demência, como metanálises (Colcombe e Kramer, 2003; Blondell *et al.*, 2014) e estudos epidemiológicos (Yaffe *et al.*, 2001; Kang *et al.*, 2004; Lytle *et al.*, 2004).

Vários mecanismos biológicos têm sido implicados nos efeitos protetores da atividade física, incluindo o aumento da neurogênese, a indução de angiogênese, o acréscimo da plasticidade sináptica, o aumento da síntese de fatores neurotróficos e de enzimas antioxidantes e a redução da produção de radicais livres (Vaynman *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2007; Radak *et al.*, 2010; Paillard, 2015). Além disso, a atividade física está associada à diminuição dos fatores de risco cardiovasculares, da resistência à insulina (Barber *et al.*, 2012) e da atrofia cerebral fisiológica relacionada ao envelhecimento (Colcombe *et al.*, 2006; Erickson *et al.*, 2010 e 2011; Voelcker-Rehage e Niemann, 2013). Uma questão importante é saber se a atividade física reduz a deposição cerebral de peptídeo beta-amiloide (β A). Estudos recentes têm evidenciado resultados conflitantes, com alguns deles mostrando uma redução da deposição amiloide (Liang *et al.*, 2010; Matthews *et al.*, 2014) e outros não (Gidicsin *et al.*, 2015; Vemuri *et al.*, 2012; Wirth *et al.*, 2014).

Entretanto, avaliações que usam intervenções com atividade física em sujeitos com diagnóstico de demência demonstram resultados heterogêneos (Forbes *et al.*, 2013; Arcoverde *et al.*, 2014; Hoffmann *et al.*, 2015; Toots *et al.*, 2016). Provavelmente, a obtenção de uma resposta cognitiva positiva com intervenções envolvendo atividade física seja mais difícil na fase demencial de doenças degenerativas, pois o dano neuronal encontra-se mais disseminado. O CCL é considerado um estado intermediário entre o envelhecimento normal e estados demenciais e estudos com exercício físico demonstram um efeito cognitivo maior para o primeiro em relação ao

segundo. Assim, uma questão importante é investigar os efeitos da atividade física na tentativa de melhorar a cognição, reduzir o ritmo de declínio cognitivo ou melhorar marcadores da função neuronal em sujeitos com CCL.

Estudos brasileiros têm apresentado resultados promissores de intervenções com atividades físicas quando se refere à cognição em DA (Arcoverde *et al.*, 2014; Portugal *et al.*, 2015), aos sintomas neuropsiquiátricos na DA (Nascimento *et al.*, 2012), à doença de Parkinson (de Oliveira *et al.*, 2016), ao CCL (Nascimento *et al.*, 2015) e, até mesmo, à redução de sintomas neuropsiquiátricos em cuidadores de doentes com DA (Christofolletti *et al.*, 2011).

1.3 Atividade Física Aeróbia como Intervenção para Melhorar a Cognição em Idosos com CCL

Estudos recentes demonstraram que o treinamento aeróbio (TA) pode melhorar a cognição em sujeitos com CCL. Os dados de ensaios clínicos randomizados e controlados com TA indicaram condições mais satisfatórias na cognição global, memória e função executiva (Lautenschlager *et al.*, 2008; van Uffelen *et al.*, 2008; Baker *et al.*, 2010; Suzuki *et al.*, 2012; Nagamatsu *et al.*, 2013). Uma metanálise recente constatou forte evidência de benefícios para a função cognitiva global (Wang *et al.*, 2014). Além disso, algumas pesquisas revelaram mudanças nos biomarcadores de imagem em sujeitos com CCL que realizaram um TA. Um estudo usou ressonância magnética (RM) com análise volumétrica e revelou uma redução da taxa de atrofia cerebral em sujeitos com CCL (Suzuki *et al.*, 2013). No entanto, na

população com CCL, as variações de volume do cérebro associadas ao TA nem sempre são correlacionadas com uma melhora da função cognitiva (Brinke *et al.*, 2014).

Outro estudo utilizou RM funcional para demonstrar diminuição na ativação dos hipocampus durante um teste de memória semântica, indicando maior eficiência das redes neurais depois da intervenção com TA (Smith *et al.*, 2013).

Quadro 1- Resumo dos principais estudos publicados sobre intervenções de treinamento físico em sujeitos com comprometimento cognitivo leve

Autores	Sujeitos	Intervenção	Neuroimagem	Resultado
Suzuki <i>et al.</i> (2013)	N=100, CCL	Exercício multicomponente, 6 meses	RM estrutural	Redução da atrofia global
Brinke <i>et al.</i> (2014)	N=86, CCL (mulheres)	Exercício aeróbio, resistido ou alongamento, 6 meses	RM estrutural	Aumento do volume hipocampal
Smith <i>et al.</i> (2013)	N=17, CCL N=18, GC	Exercício aeróbio, 12 semanas	RM funcional	Redução da ativação cerebral em tarefa de memória semântica
Porto <i>et al.</i> (2015)	N=40, CCL	Exercício aeróbio, 6 meses	PET- ¹⁸ FDG	Redução metabólica no GCA, aumento no precuneus

CCL: comprometimento cognitivo leve; GC: grupo controle; GCA: giro do cíngulo anterior; PET-¹⁸FDG: tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluordesoxiglicose; RM: ressonância magnética.

1.4 Tomografia por Emissão de Pósitrons com ^{18}F -fluordesoxiglicose como Desfecho em Estudos de Intervenção

A tomografia por emissão de pósitrons com ^{18}F -fluordesoxiglicose (PET- ^{18}F FDG) mede o metabolismo glicolítico regional do encéfalo, um possível marcador indireto da função sináptica neuronal. Hipometabolismo no PET- ^{18}F FDG é considerado uma medida de disfunção neuronal ou neurodegeneração, podendo ser, em casos específicos, um marcador precoce de dano neuronal (Herholz *et al.*, 2011; Jack *et al.*, 2013). Reduções metabólicas nas regiões do córtex do cíngulo posterior e temporoparietais estão relacionadas com um declínio cognitivo mais rápido em sujeitos com CCL (Minoshima *et al.*, 1997; Drzezga *et al.*, 2003). O metabolismo cerebral medido pelo PET- ^{18}F FDG tem uma boa correlação com a cognição e funcionalidade em todos os estágios do declínio cognitivo (Jack *et al.*, 2013). Esse método é potencialmente promissor como um desfecho em estudos de intervenção, pois fornece dados objetivos, alta confiabilidade em situações de teste e reteste e uma boa correlação com o desempenho cognitivo (Drzezga *et al.*, 2003; Herholz, 2012). Além disso, o uso do PET- ^{18}F FDG como medida do metabolismo cerebral é relativamente independente da linguagem, bem como de variáveis socioculturais e educacionais e, ao contrário de medidas neuropsicológicas, não está associado com efeitos de aprendizagem.

Os resultados parciais da presente tese foram publicados recentemente (Porto *et al.*, 2015) e mostraram alterações metabólicas (aumento e redução) em áreas encefálicas importantes para o desempenho cognitivo.

No entanto, a maioria dos estudos com neuroimagem funcional e estrutural compreendem grupos com número reduzido de sujeitos e poucas

vezes fazem uma correlação entre diferentes tipos de biomarcadores. Portanto, esses achados ainda são inconclusivos e mais dados são necessários para compreender melhor os efeitos da TA sobre biomarcadores da DA em indivíduos com CCL. Um resumo dos principais estudos publicados pode ser encontrado no Quadro 1 e em Huang *et al.* (2016).

1.5 Biomarcadores no LCR

Biomarcadores são variáveis (fisiológicas, bioquímicas ou anatômicas) que podem ser medidas *in vivo* e que indicam características específicas de alterações patológicas relacionadas à determinada doença (Jack *et al.*, 2013). Entre os biomarcadores da DA, destacam-se os que se encontram no líquido cefalorraquidiano (LCR). A dosagem no LCR do peptídeo β A é considerada um marcador de deposição amiloide na forma de placas neuríticas (teoricamente, o primeiro evento relacionado à DA) (Jack *et al.*, 2013). As dosagens das proteínas tau e de sua forma fosforilada (p-tau) no LCR marcam o processo neuropatológico relacionado à agregação intracelular da proteína tau, ambas indicadoras de lesão neuronal relacionada à formação de emaranhados neurofibrilares (Jack *et al.*, 2013).

De acordo com análises prospectivas, quanto menores os níveis de peptídeo β A no LCR (indicando maior deposição cortical de amiloide) e maiores os níveis de tau e p-tau (indicando lesão neuronal com liberação das proteínas tau e p-tau para o meio extracelular), maior será o risco de conversão para demência em sujeitos com CCL (Hansson *et al.*, 2006; Mattsson *et al.*, 2009; Forlenza *et al.*, 2010).

Alguns estudos exploraram a relação entre os biomarcadores no LCR, a cognição e os biomarcadores de metabolismo. Uma metanálise explorando a relação entre deposição cerebral do peptídeo β A e cognição em idosos cognitivamente normais demonstrou uma interdependência apenas com a memória, mas não com outras funções cognitivas (Hedden *et al.*, 2013). Outro estudo avaliou a mesma correlação (grau de deposição de peptídeo β A correlaciona à perda de memória) em pacientes com CCL amnésico (CCLa), mas não em CCL não amnésico (CCLna) (Haldenwanger *et al.*, 2010), constatando maior relação do primeiro com o estado fisiopatológico da DA. Um estudo, o qual investigou especificamente a diferença de biomarcadores entre os tipos de CCL, também demonstrou evidências de maior número de sujeitos com deposição amiloide no grupo CCLa do que no grupo com CCLna (Coutinho *et al.*, 2015). Além disso, mesmo a intensidade da queixa subjetiva de declínio cognitivo em sujeitos com CCL, tem relação com dosagem de β A no LCR (Wolfsgruber *et al.*, 2015). Porém, o peptídeo β A provavelmente atinge um platô antes de outros biomarcadores de DA e não parece se correlacionar mais com testes de memória em fases demenciais (Haldenwanger *et al.*, 2010; Jack *et al.*, 2013). Em relação à correlação entre os biomarcadores no LCR e o metabolismo glicolítico, um estudo constatou que, em sujeitos com CCL, os níveis de β A no LCR apresentaram uma correlação positiva com o metabolismo cerebral em regiões temporoparietais ao PET- 18 FDG (Alexopoulos *et al.*, 2013).

As proteínas tau e p-tau são consideradas biomarcadores de neurodegeneração (Jack *et al.*, 2013), e alguns estudos relatam correlações

dessas proteínas com o grau de atrofia cortical (Thomann *et al.*, 2009), a predição da conversão de CCL para demência (Mitchell, 2009) e o diagnóstico diferencial de CCL (Schönknecht *et al.*, 2007). No entanto, as correlações com testes de memória e os exames de imagem são menos claros. Por exemplo, Alexopoulos *et al.* (2013) discutem a correlação limitada entre biomarcadores de DA em diferentes fases clínicas da DA. Os autores não encontraram diferenças entre a dosagem das proteínas tau no LCR em sujeitos com perfil metabólico típico e não típico de DA no PET-¹⁸FDG. Outro estudo também não apresentou correlações entre os níveis de proteína tau e p-tau no LCR com testes neuropsicológicos em sujeitos com CCL e DA (Haldenwanger *et al.* 2010). Tais achados ressaltam a maior necessidade de estudos que utilizem esses marcadores em sujeitos com CCL.

Uma questão importante e ainda pouco estudada na literatura refere-se à maneira como os biomarcadores no LCR poderiam predizer a resposta cognitiva ao TA em sujeitos com CCL.

1.6 Apolipoproteína E

A apolipoproteína E (ApoE) é o fator de risco genético mais forte para o desenvolvimento de DA esporádica (Schmechel *et al.*, 1993; Bahia *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2009; Verghese *et al.*, 2011; Ringman e Coppola, 2013; Masters *et al.*, 2015). A ApoE é uma proteína envolvida no transporte lipídico, funcionando como um carreador de partículas de lipoproteínas de alta densidade. Além disso, também tem uma função no transporte de β A. A ApoE tem uma expressão elevada no sistema nervoso central, sendo

produzida principalmente por astrócitos e pela microglia (Artiga *et al.*, 1998). Em humanos o gene da ApoE (APOE) é localizado no cromossomo 19 e tem três polimorfismos. O alelo APOE $\epsilon 3$ é o mais comum, seguido do APOE $\epsilon 4$ e do APOE $\epsilon 2$ (Ringman e Coppola, 2013). As três isoformas são compostas por 299 aminoácidos e se diferenciam por apenas um ou dois aminoácidos: ApoE2 (Cis112 e Cis158), ApoE3 (Cis112 e Arg158) e ApoE4 (Arg112 e Arg158). A prevalência das isoformas variam de acordo com a população estudada, sendo, em descendentes europeus, de 7% para o alelo $\epsilon 2$, de 78% para o alelo $\epsilon 3$ e de 15% para o alelo $\epsilon 4$. As substituições de aminoácidos afetam a carga elétrica e estrutura da ApoE, alterando, assim, a capacidade de ligação aos receptores celulares, as partículas de lipoproteínas e, possivelmente, a taxa de produção e de limpeza de peptídeos amiloidogênicos (Verghese *et al.*, 2011; Ringman e Coppola, 2013).

Estudos populacionais têm demonstrado que a presença do alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco de desenvolver DA (um alelo gera um aumento de três vezes no risco e dois alelos conferem um aumento de 12 vezes no risco), e, também, está associada a uma idade mais precoce de início da demência (Verghese *et al.*, 2011; Ringman e Coppola, 2013; Masters *et al.*, 2015). O risco de DA associado à presença do alelo $\epsilon 4$ é de cerca de 50% entre sujeitos que vivem até os 80 anos (Corder *et al.*, 1993). O alelo $\epsilon 4$ pode contribuir com aproximadamente metade dos casos de DA. Entretanto, esse risco varia de acordo com a população estudada e parece ser menor em negros e hispânicos (Farrer *et al.*, 1997; Tang *et al.*, 1998) e em homens em relação a mulheres (Mortensen e Høgh, 2001; Altmann *et al.*, 2014). Por

outro lado, o alelo $\epsilon 2$ diminui o risco de DA. Em estudos de conversão de CCL para demência (principalmente DA), a presença do alelo $\epsilon 4$ foi associada a um aumento de até dez vezes no risco de conversão (Tschanz *et al.*, 2006; Morgen *et al.*, 2013; Alegret *et al.*, 2014; Viticchi *et al.*, 2014).

Múltiplos mecanismos podem ser implicados no aumento do risco de DA com a presença do alelo $\epsilon 4$, porém o mais estabelecido é o efeito deletério em relação ao transporte e à deposição da βA (Verghese *et al.*, 2011; Ringman e Coppola, 2013; Masters *et al.*, 2015). Estudos em humanos demonstraram correlação entre a dose do alelo $\epsilon 4$ (heterozigose ou homozigose) e a deposição de peptídeo amiloide em placas neuríticas em estudos de autópsia (Schmechel *et al.*, 1993; Tiraboschi *et al.*, 2004). Mesmo em sujeitos cognitivamente normais, estudos com biomarcadores de deposição amiloide apresentaram maior deposição nos carreados do alelo $\epsilon 4$ (Morris *et al.*, 2010).

Como relatado em alguns estudos, pode haver uma interação entre atividade física e polimorfismos da ApoE, uma vez que a atividade física pode atenuar o risco imposto pela presença do alelo $\epsilon 4$ (Podewils *et al.*, 2005; Rovio *et al.*, 2005), e promover uma resposta mais positiva em relação a biomarcadores (Smith *et al.*, 2011 e 2014). No entanto, essa relação não é encontrada em todos os estudos (Tan *et al.*, 2016). A interação entre as isoformas da ApoE e a resposta a intervenções com TA também pode ser considerada uma questão importante para estudos clínicos.

1.7 Racional e Justificativas do Estudo

Apesar de o TA ser considerado uma intervenção potencialmente promissora para a prevenção de declínio cognitivo em sujeitos com CCL e de alguns estudos randomizados e controlados de grande escala terem mostrado resultados positivos (Lautenschlager *et al.*, 2008; Ngandu *et al.*, 2015), ainda existe uma falta de evidência em relação à ação benéfica do TA em idosos cognitivamente saudáveis e com CCL. Uma revisão sistemática recente apresentou ausência de evidência de benefício cognitivo com o TA para sujeitos idosos cognitivamente normais (Young *et al.*, 2015). Além disso, um consenso do *National Institute of Health/National Institute on Aging* (Daviglus *et al.*, 2010) sobre prevenção de DA afirma não existir evidências suficientes para recomendar exercício físico como medida de prevenção para DA. Apesar de ter gerado controvérsia (Naftolin e Harman, 2011; Qiu *et al.*, 2011), a falta de estudos que mostram a redução da incidência de DA foi um fator importante para a negativa.

Um dos motivos da dificuldade em demonstrar os benefícios do exercício físico nessa população é certamente a questão metodológica, pois há necessidade de um número grande de sujeitos e seguimentos longos, levando a custos elevados. Por esse motivo, o uso de biomarcadores como desfecho em estudos de intervenção com TA pode ajudar a solucionar algumas dessas dificuldades e tem sido cada vez mais frequente na literatura. Além disso, o uso de biomarcadores e fatores de risco genéticos como preditores da resposta cognitiva ao TA pode ser de grande importância para o melhor entendimento dos efeitos do TA em sujeitos com CCL. Dessa

maneira, estudos "provadores de conceito" com biomarcadores são necessários como um primeiro passo para investigar intervenções promissoras como o TA, antes que ensaios clínicos randomizados e controlados sejam realizados (Yaffe, 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos de um programa de TA supervisionado, de duração de 24 semanas e intensidade moderada, na cognição e no metabolismo cerebral de repouso de sujeitos com CCL.

2.2 Objetivos Específicos

a) Testar hipóteses, com base em dados prévios e literários, sobre as relações entre as áreas de mudança metabólica encontradas depois da intervenção.

b) Investigar a diferença entre o *deficit* metabólico no grupo de sujeitos com comprometimento cognitivo leve em relação aos sujeitos do grupo controle antes e depois do treinamento aeróbio.

c) Diferenciar as mudanças referentes à cognição e ao metabolismo cerebral em repouso induzidas pelo TA em grupos de maior ou menor risco definido por biomarcadores.

d) Distinguir as mudanças no metabolismo cerebral em repouso induzidas pelo TA de acordo com a resposta cognitiva obtida depois do treinamento aeróbio.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram incluídos no estudo voluntários com mais de 60 anos e com queixas cognitivas. O recrutamento foi feito por busca ativa de idosos. Foram incluídos somente participantes com mais de quatro anos de educação formal (correspondente ao atual ensino básico ou ao antigo ensino primário, no Brasil), no período de janeiro de 2011 a julho de 2014.

A fase de busca ativa foi realizada pelo pesquisador executante em grupos de encontro de idosos da cidade de São Paulo (SP), Brasil. Inicialmente, o pesquisador proferiu uma série de palestras sobre demências e distúrbios cognitivos para, depois, oferecer a participação no estudo, divulgando o número telefônico para contato aos voluntários com queixas cognitivas ou “de memória” (possíveis sujeitos com CCL). Os voluntários interessados em participar também podiam entrar em contato diretamente com o Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Uma consulta com o pesquisador executante era, então, agendada após inscrição voluntária dos indivíduos por via telefônica. Estes, depois da inscrição e da consulta inicial, iniciavam os procedimentos do estudo. A Figura 1 mostra um fluxograma do progresso de rastreio do estudo e o número de sujeitos rastreados e incluídos no estudo.

Figura 1 - Fluxograma dos sujeitos que participaram do rastreio

Na avaliação de rastreio, todos os participantes tiveram uma consulta médica com o pesquisador executante. Nessa avaliação, foram realizados exames clínico e neurológico, avaliação de sintomas de depressão e ansiedade e, ainda, um teste de rastreio de alterações cognitivas. Posteriormente, os voluntários com suspeita de CCL e que se encaixavam nos critérios de inclusão do estudo (citados a seguir) eram convidados a se submeter a uma avaliação neuropsicológica padrão do estudo. O diagnóstico clínico final dos voluntários foi estabelecido por consenso com a participação de uma equipe multiprofissional atuante na área cognitiva pertencente ao Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), composta, no mínimo, por dois neurologistas. A avaliação

neuropsicológica foi considerada o padrão ouro para o diagnóstico neste estudo. O diagnóstico de CCL teve como princípios os critérios propostos por Petersen (Winblad *et al.*, 2004; Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2011).

Uma vez finalizada a fase de exames clínicos e neuropsicológicos, após o estabelecimento do diagnóstico clínico, os sujeitos em questão eram convidados a participar do estudo propriamente dito. Aqueles que aceitaram foram submetidos à escala cognitiva *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) (desfecho cognitivo principal do estudo) e, posteriormente, enviados para a realização do teste ergoespirométrico (TE), dos exames de imagem (RM e PET-¹⁸FDG) e da coleta de LCR. O estudo de RM foi realizado primeiro e um dos objetivos foi excluir possíveis causas secundárias de perda cognitiva que não se enquadrassem aos critérios do estudo (os critérios de exclusão e a metodologia de aquisição serão detalhados a seguir). Todos os exames de RM tiveram acompanhamento de um médico participante do estudo durante sua realização e foram analisados por neurorradiologistas habilitados. Aqueles que preenchiam os critérios de inclusão foram posteriormente submetidos ao exame de PET-¹⁸FDG do encéfalo. Os procedimentos foram feitos idealmente dentro de um período de duas semanas entre os mesmos, para evitar que as diferenças temporais comprometessem a interpretação dos resultados. As fases do processo pós-recrutamento e a ordem dos exames estão ilustradas a seguir (Figura 2).

Adicionalmente, foi analisado um grupo controle (GC) composto por 30 sujeitos idosos cognitivamente normais proveniente de um banco de imagens do Centro de Medicina Nuclear do Instituto e Departamento de

Radiologia do HC-FMUSP. Dados metabólicos desses sujeitos foram usados retrospectivamente em uma análise *post hoc* (comparação do metabolismo glicolítico no grupo CCL com o GC, antes e depois do TA).

Figura 2 - Fluxograma dos procedimentos envolvidos no estudo. ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; APOE: denotipagem da apolipoproteína E; PET-¹⁸FDG: tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F - fluordesoxiglicose e RM: ressonância magnética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq/HC-FMUSP 0064/11) (Anexo A). Todos os participantes foram esclarecidos a respeito do protocolo de pesquisa, dos exames a serem realizados, além dos riscos e benefícios dos procedimentos. Após a concordância, havia a assinatura do termo de consentimento livre e informado relativo ao estudo (Anexo B). Esse estudo foi registrado sob o U1111-1149-2365 (*Universal Trial Number* (UTN)) e sob o número do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) RBR-5tv5vt.

3.1.1 Diagnóstico clínico e critérios de inclusão

Foram incluídos sujeitos com CCL de acordo com os critérios de Petersen (Petersen *et al.*, 1999; Winblad *et al.*, 2004; Petersen, 2011). Os voluntários com CCL foram, então, distribuídos em grupo CCLa ou grupo CCLna, de acordo com a presença ou ausência de comprometimento de memória (definidora de CCLa) ou de outros domínios cognitivos (CCLna) no estudo neuropsicológico (Winblad *et al.*, 2004; Petersen, 2011). A Figura 3 ilustra o fluxograma usado para o diagnóstico dos diferentes tipos de CCL.

Uma função cognitiva foi considerada comprometida se um dos testes neuropsicológicos relativos a uma dessas funções estivesse com *Z score* menor que -1,5 (valores padronizados para a idade e escolaridade) ou, ainda, se dois ou mais testes relativos à mesma função estivessem com *Z score* entre -1,0 e -1,5 (Clark *et al.*, 2013). Esse critério foi usado na tentativa de equilibrar a sensibilidade e especificidade da avaliação neuropsicológica.

Figura 3 - Fluxograma do diagnóstico dos diferentes tipos de CCL [Fonte: adaptado de Winblad *et al.* (2004) e Petersen (2011)]

3.1.2 Critérios de exclusão

Nos critérios de exclusão foram considerados os seguintes fatores: a) sintomas psiquiátricos clinicamente relevantes que cumpram os critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder - Fourth Edition (DSM-IV-TR) da *American Psychiatric Association* (APA), 2002. A versão curta da Escala de Depressão Geriátrica (EDG) (Sheikh e Yesavage *et al.* 1986; Almeida e Almeida, 1999) foi aplicada para mensurar a intensidade de sintomas depressivos, e uma pontuação de corte de mais do que 5/15 foi usada para excluir os sujeitos; b) qualquer comorbidade clínica descompensada; c) história ou sinais de doenças neurológicas (como a doença de Parkinson, epilepsia, doenças inflamatórias ou acidente vascular cerebral (AVC)), com a exceção de

migrânea; d) presença de qualquer abuso de drogas (especialmente alcoolismo); e) problemas ortopédicos que poderiam impedir os sujeitos de participarem do TA (por exemplo, osteoartrite do joelho); f) presença de doença cardiovascular que contraindicassem a realização do exercício aeróbio (por exemplo, doença da arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva ou fibrilação atrial); g) lesões cerebrais detectadas pela RM e que possuísem repercussão clínica, incluindo acidente vascular cerebral e lesões vasculares (um radiologista habilitado analisava a intensidade das lesões e, adicionalmente, verificava-se a presença de sinais focais sugestivos no exame neurológico e na avaliação clínica); h) claustrofobia ou qualquer outro motivo de recusa em realizar os exames de RM, PET-¹⁸FDG ou coleta de LCR); i) pacientes diabéticos sem controle glicêmico adequado (por risco de interferência na qualidade do exame de PET-¹⁸FDG); e j) declínio funcional suficientemente intenso para satisfazer os critérios de demência (o questionário de atividades funcionais (Pfeffer *et al.*, 1982), foi utilizado como uma medida do estado funcional, e os participantes com pontuação “5” ou superior não foram incluídos). Nenhum dos participantes estava usando inibidores da colinesterase ou memantina. Antidepressivos (para casos de depressão remitida) foram permitidos somente se estivessem sendo administrados em doses estáveis durante pelo menos três meses, na ausência de doença psiquiátrica ativa. Os participantes não necessariamente deveriam ser sedentários. Os voluntários não eram incluídos somente se estivessem fazendo atividade física supervisionada ou um programa de TA antes do início do estudo (nenhum sujeito foi excluído por esse motivo).

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação clínica e testes neuropsicológicos

3.2.1.1 Avaliação clínica

Todos os participantes foram submetidos a uma entrevista clínica. Os seguintes testes cognitivos foram realizados pelo pesquisador executante: Mini-exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein *et al.*, 1975), validado para a língua portuguesa em população brasileira (Brucki *et al.*, 2003), e bateria cognitiva breve (BCB) (Nitrini *et al.*, 2004). Nos sujeitos que concordavam em participar do estudo, a escala ADAS-Cog modificada (Rosen *et al.*, 1984; Mohs *et al.*, 1997; Schultz *et al.*, 2001) foi aplicada e usada como desfecho cognitivo principal de estudo.

A bateria cognitiva breve é um teste de aprendizado visual associado a três testes de interferência. Nessa bateria, os sujeitos têm três oportunidades para aprender dez figuras simples (sapato, casa, pente, chave, avião, tartaruga, livro, colher, árvore e balde). Inicialmente, essas dez figuras são mostradas e os sujeitos são instruídos a nomeá-las. Depois dessa fase, as figuras são retiradas e os sujeitos devem recordar espontaneamente seus nomes (sem nenhuma instrução prévia sobre a necessidade de decorar durante a fase inicial de nomeação). As figuras lembradas são pontuadas como “memória incidental”. Todas elas são, então, mostradas novamente por 30 segundos e os sujeitos são instruídos a tentar memorizá-las. As figuras são, depois, retiradas e os sujeitos têm um minuto para recordar seus nomes. Esse procedimento é repetido mais uma vez (total de duas tentativas de 30 segundos para aprender as dez figuras).

O que for aprendido depois da segunda tentativa é computado como “memória de aprendizado”. Após a aplicação dessas duas fases iniciais, os pacientes são submetidos a testes de fluência semântica (fluência de animais) e fonêmica (fluência da letra P) e ao teste do desenho do relógio. Essas avaliações servem também como uma atividade de distração dentro da BCB. Finalmente, é solicitado que os pacientes relembrem durante um minuto os desenhos da BCB (evocação tardia). Caso os sujeitos não se lembrassem de todas as figuras, aplicava-se um teste de reconhecimento dos desenhos inicialmente apresentados, misturados com outros dez desenhos diferentes na mesma página (essa parte do teste avalia a presença de “intrusões”, isto é, inclusões de figuras não existentes entre aquelas originalmente apresentadas). A BCB demonstrou previamente uma boa acurácia para o diagnóstico de estágios iniciais de demência na população brasileira (Nitrini *et al.*, 2004, 2006 e 2007) e foi escolhida, por esse motivo, para o rastreamento clínico no presente estudo.

A escala ADAS-Cog modificada (Rosen *et al.*, 1984; Mohs *et al.*, 1997; Schultz *et al.*, 2001) foi escolhida para avaliação global da cognição e desfecho cognitivo principal do estudo. Versões paralelas foram usadas para diminuir o "efeito de aprendizagem" entre as avaliações.

A mesma bateria neuropsicológica (descrita a seguir) usada para classificação diagnóstica foi repetida depois de finalizar o TA. Os resultados da bateria neuropsicológica foram considerados para medir diferenças em domínios cognitivos "específicos", como um desfecho cognitivo secundário na análise.

3.2.1.2 Rastreo de sintomas neuropsiquiátricos

Além da entrevista clínica para exclusão de depressão e da escala de depressão geriátrica (Sheikh e Yesavage, 1986; Almeida e Almeida, 1999), a intensidade de sintomas ansiosos foram avaliados pela escala de ansiedade de Hamilton (Hamilton, 1959). As escalas de depressão geriátrica e de ansiedade foram incluídas pelo conhecido impacto negativo nos testes neuropsicológicos, principalmente no tocante à atenção, causado por depressão ou ansiedade (Arnaíz e Almkvist, 2003), além de ajudarem a detectar síndromes psiquiátricas (critério de inclusão). Sujeitos com outras doenças neuropsiquiátricas, por exemplo, transtorno bipolar e transtorno obsessivo compulsivo, também foram excluídos após a entrevista clínica.

3.2.1 3 Testes neuropsicológicos

Depois da entrevista clínica, os sujeitos interessados em participar do estudo foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos. A partir de então, os pacientes foram classificados como CCL e seus diferentes subtipos, como abordado previamente (amnéstico ou não amnéstico). A seguir, encontra-se a lista dos testes neuropsicológicos realizados, de acordo com a função cognitiva avaliada. A aplicação, pontuação e interpretação dos resultados obtidos nesses testes foram estabelecidas de acordo com o guia de referência de cada um destes, e os resultados foram ajustados conforme idade e escolaridade.

Testes de memória

- Subteste de reprodução visual (avaliação de memória episódica visual) e memória lógica (avaliação de memória episódica verbal) da Escala de Memória de Wechsler [*Wechsler Memory Scale - Revised* (WMS-R)] (Wechsler, 1987).
- Evocação tardia da figura complexa de Rey-Osterriech (FCRO), que avalia a memória episódica visual (Spreen *et al.*, 2006).
- Teste de aprendizagem verbal auditiva de Rey - *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), que inclui aprendizagem de uma lista de palavras (aprendizagem verbal) e avalia, também, a memória episódica verbal (Spreen *et al.*, 2006; Malloy-Diniz *et al.*, 2007).

Testes de habilidades construtivas e função visuoespacial

- Desenho do Relógio, uma tarefa visuoespacial e construtiva para a investigação clínica, aplicada pelo neurologista como parte da BCB (Battersby *et al.*, 1956).
- Cópia da FCRO (Spreen *et al.*, 2006).
- Subteste do desenho de blocos do *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, 1987, 1996 e 1999).
- Percepção visual por meio do teste de Raciocínio Matricial (RMat) do WAIS (Wechsler, 1987, 1996 e 1999).

Testes de atenção e funções executivas

Os dois domínios foram agrupados pela superposição dessas funções nos testes, sendo difícil separá-los com base nos resultados numéricos.

- Teste das trilhas - *Trail Making Test (TMT)*, partes A e B (Weintraub e Mesulam, 1985). Esse teste mede velocidade de varredura visual, funcionamento motor, sequenciação e flexibilidade mental. Na parte A, o sujeito deve conectar círculos numerados de acordo com sua ordem consecutiva, sendo avaliadas a atenção sustentada, a velocidade de processamento, a capacidade de exploração visual e a função motora. Na parte B, deve-se conectar uma sequência de números e letras, alternando as sequências (por exemplo: 1 - A, 2 - B, etc.). Essa fase avalia atenção complexa e flexibilidade mental, além das funções testadas na parte A do teste.
- Teste de Stroop (Weintraub e Mesulam, 1985), que avalia atenção e controle inibitório de respostas (função executiva).
- Dígitos diretos e indiretos do WMS-R (Wechsler, 1987; Spreen *et al.*, 2006), que medem predominantemente memória de trabalho.

Testes de linguagem

Além da avaliação durante os exames clínico e neurológico, a linguagem foi avaliada por meio dos testes de fluência verbal fonêmica com palavras iniciadas pelas letras “F”, “A”, e “S” (Spreen *et al.*, 2006).

3.2.2 Teste ergoespirométrico

O TE foi realizado em esteira ergométrica (Centurion 200, Micromed, Brasil), com aumentos progressivos da velocidade e da inclinação a cada minuto, até a exaustão voluntária percebida pelo participante ou a observação de algum sintoma clínico específico, como previamente descrito em Prado *et al.* (2012). O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (CO_2) foram obtidos por meio de amostragem a cada ciclo respiratório e expressam como médias a cada 30 segundos, utilizando um sistema de calorimetria indireta (Cortex - modelo Metalyzer IIIB, Alemanha). A frequência cardíaca (FC) foi registrada continuamente em repouso, durante o exercício, e na fase de recuperação, usando um eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC Elite, Inc. Micromed, Brasil). O TE foi considerado máximo quando um dos seguintes critérios foi cumprido: a) platô do VO_2 (aumento menor que 150 mL/min entre dois estágios consecutivos de dificuldade); b) valor da relação de troca respiratória acima de 1,10; ou c) FC maior que dez batimentos abaixo da FC máxima preconizada para a idade. O pico de VO_2 foi definido como a média de 30 segundos da última fase do teste. Os limiares ventilatórios foram identificados com base em procedimentos padrão (Wasserman *et al.*, 1973). O volume de O_2 expirado (VE) foi utilizado nessas medições. O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi identificado quando o equivalente ventilatório de VO_2 (VE/VO_2) aumentava sem um acréscimo concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2). O ponto de compensação respiratória (PCR) foi definido como o tempo em que o

VE/VO₂ e VE/VCO₂ aumentavam simultaneamente. O LAV e PCR foram medidos em VO₂ relativo (expresso em mL/kg/min) no momento da determinação dos parâmetros. O principal parâmetro estudado como desfecho foi o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.). O VO₂ máximo é a capacidade máxima individual de transportar e utilizar oxigênio durante um exercício aeróbio progressivo. Esse parâmetro tem como base as medições das concentrações de oxigênio e dióxido de carbono do ar inspirado e expirado durante um esforço físico de intensidade progressiva. O VO₂ máximo é alcançado quando o consumo de oxigênio permanece estável, apesar de um aumento na carga de trabalho. O VO₂ máximo é expresso em mL/kg/min.

Os participantes com anormalidades cardíacas ou ortopédicas (identificados durante a TE) que os impedissem de participar do programa de TA foram excluídos do estudo nessa fase (n = 12).

3.2.3 Aquisição dos exames de imagem

Todos os voluntários foram submetidos a exames de imagem no Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP. Inicialmente, foram realizadas as sequências de ressonância magnética no Serviço de Ressonância Magnética e, posteriormente, os estudos de PET-¹⁸FDG no Centro de Medicina Nuclear, em dias diferentes.

3.2.3.1 Ressonância magnética

As aquisições de imagens por RM tiveram o objetivo de excluir possíveis alterações estruturais clinicamente relevantes (tumores, malformações, doença vascular, etc.) e de fazer um corregristo com as imagens de PET-¹⁸FDG para quantificação posterior (na sequência volumétrica sagital 3D ponderada em T1).

Todas as imagens foram adquiridas no mesmo equipamento (Philips ACHIEVA 3.0 Tesla), durante cerca de 30 minutos, nas seguintes sequências:

- Sagital 3D T1, sequência volumétrica usada para a realização do *Voxel-Based Morphometry*, consistindo de 180 imagens com espessura de corte de 1 mm e tamanho do *pixel* de 1 mm² (TR = 7 ms, TE = 3,2 ms; FOV 24 cm²; matriz 240 x 240).
- Axial T2 *fast spin echo*, com 28 imagens com espessura de corte 4,5 mm (TR = 833,75 ms, TE = 11,1136 ms; FOV 23 cm²; matriz 256 x 256).
- Axial *fluid-attenuated inversion recovery*, com 28 imagens com espessura de corte de 4,5 mm (TR = 11000 ms, TE = 130 ms; FOV 23 cm²; matriz 352 x 264).
- Coronal T2 *spectral presaturation with inversion recovery*, com 32 imagens com espessura de corte de 4,5 mm (TR = 2830,83 ms, TE = 120 ms; FOV 23 cm²; matriz 460 x 445).
- Coronal T2 alinhado com hipocampo, com 24 imagens com espessura de corte de 3,0 mm (TR = 2630,92 ms, TE = 80 ms; FOV 23 cm²; matriz 400 x 316).

- Difusão SENSE, com 28 imagens com espessura de corte de 4,0 mm (TR = 3257,11 ms, TE = 67,4547 ms; FOV 23 cm²; matriz 192 x 153).
- Difusão, com 56 imagens com espessura de corte de 4,0 mm (TR = 3257,11 ms, TE = 67,4547 ms; FOV 23 cm²; matriz 192 x 153).

3.2.3.2 Tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada com 18F - fluordesoxiglicose (PET-¹⁸FDG)

Todos os estudos de PET/CT foram realizados em equipamento Biograph (CTI/Siemens, Knoxville (TN), Estados Unidos da América (EUA)), composto por conjuntos de detectores BGO acoplados a uma tomografia computadorizada helicoidal. A aquisição foi feita 60 minutos após a injeção intravenosa de aproximadamente 370 MBq (10 mCi) de ¹⁸FDG ter sido administrada, período esse no qual os sujeitos foram mantidos em condições padronizadas de repouso (ausência de estímulos audiovisuais). Todos os participantes foram submetidos a jejum de pelo menos seis horas. Antes da administração da 18F - fluordesoxiglicose, a glicemia capilar de jejum foi dosada sistemicamente conforme protocolo padronizado na Instituição.

Inicialmente, foram adquiridas as imagens de tomografia computadorizada empregadas para correção anatômica e correção de atenuação das imagens tomográficas de emissão de pósitrons. Essas imagens foram também empregadas com finalidades diagnósticas: avaliar, eventualmente, a presença de calcificações parenquimatosas ou outras anormalidades não detectadas nos exames de ressonância magnética.

Os cortes tomográficos foram adquiridos durante 15 minutos com matriz 256 x 256, *zoom* 2,5, resultando em *pixels* de tamanho 1,04 mm (*voxel* de 1,04 mm³). As imagens foram reconstruídas pelo método iterativo *ordered subset expectation maximization* (OSEM), com seis interações e 16 *subsets*, e suavizadas com filtro Gaussiano de 5 mm. Os dados foram corrigidos para espalhamento, atenuação e decaimento. Não foi aplicado nenhum método de correção para efeitos de volume parcial nesse momento.

3.2.4 Processamento e quantificação das imagens

Todos os procedimentos relacionados ao processamento e à quantificação das imagens de PET e RM foram realizados por meio do *software Statistical Parametric Mapping* (SPM8) (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory*, Londres, Reino Unido, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implementado na plataforma MATLAB R2009a (*The Mathworks Inc.*, Sherborn (MA), EUA). Os detalhes específicos de cada método estão destacados a seguir.

Depois de coletar e pré-processar as imagens (conforme descrito acima), todas foram transformadas em imagens de padrão *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), com a extensão “dcm”, e, posteriormente, para o formato nifti, com a extensão “nii”, que é o arquivo padrão para processamento no SPM8. A partir daí as imagens são, então, convertidas da chamada “orientação radiológica” (lado esquerdo da imagem é o lado direito do paciente) para a chamada “orientação neurológica”, na qual o lado esquerdo da imagem é o lado esquerdo do paciente. Após essa

sistematização, as imagens passaram por normalização espacial e suavização e seguiram por etapas diferentes de processamento, que serão detalhadas a seguir.

3.2.4.1 Processamento das imagens de PET-¹⁸FDG

As imagens PET-¹⁸FDG de cada paciente foram inicialmente corregistradas com as suas próprias imagens de RM (sequência ponderada em T1). Depois do corregistro, as imagens foram normalizadas espacialmente no SPM8 em um sistema estereotático com base no padrão de coordenadas (x, y, z) do *Montreal Neurological Institute (MNI)*.

Cada uma das imagens foi individualmente suavizada com um filtro Gaussiano de 8 mm para reduzir o impacto de possível erro de corregistro no espaço e, também, para melhorar o sinal em relação ao ruído. A fim de garantir que a análise contivesse apenas *voxels* mapeando o tecido cerebral, um valor de corte (*threshold*) de 0,8 da captação média do radiofármaco em tecido cerebral foi selecionado. As diferenças de captação global entre as imagens foram ajustadas com base na opção *proportional scaling* do SPM8, utilizando uma normalização pela média das contagens cerebrais de cada grupo (normalização por *global means*). Os cortes tomográficos resultantes foram reamostrados com interpolação trilinear, gerando *voxels* de 2 x 2 x 2 mm.

O processo acima descrito e a análise estatística (detalhada a seguir) são tidos como o padrão de análise para imagens metabólicas funcionais e foram validados previamente (Signorini *et al.*, 1999) e usados em diversos

estudos clínicos prévios, envolvendo PET-¹⁸FDG e CCL (Drzezga *et al.*, 2003; Jagust *et al.*, 2006; Perneczky *et al.*, 2007; Salmon *et al.*, 2008; Clerici *et al.*, 2009; Pa *et al.*, 2009).

3.2.5 Análise dos biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

As análises laboratoriais foram realizadas pelo Laboratório de LCR do Serviço de Neurologia do Instituto Central do HC-FMUSP. Os pacientes foram submetidos, após oito horas de jejum, à punção lombar ao nível das vértebras L4-L5, realizada por médico neurologista. Aproximadamente, 10 ml de LCR foram obtidos, coletados em tubo de polipropileno, rapidamente centrifugados e, depois, congelados à temperatura de -80 °C para análise posterior.

A dosagem das proteínas tau e p-tau foi determinada quantitativamente por meio da tecnologia *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (Innotest hTAU Ag, Innogenetics, Ghent, Bélgica). A dosagem do peptídeo beta-amiloide foi determinada utilizando um ELISA em sanduíche (Innotest amiloide 1-42, Innogenetics, Ghent, Bélgica). De acordo com o fabricante, os valores de corte para o DA são os seguintes: $\beta A < 540$ ng/L; Tau > 450 ng/L; p-tau > 61 ng/L. No entanto, esses parâmetros não foram validados para a população brasileira e devem ser analisados com cautela.

Dos 65 sujeitos analisados neste estudo, a análise de biomarcadores no LCR está disponível em 60 deles. Em três dos sujeitos, houve problemas técnicos na análise do LCR, em um não foi possível a coleta por dificuldade na punção e o último sujeito tinha contraindicação ao procedimento.

3.2.6 Genotipagem da APOE

A genotipagem da APOE foi realizada por PCR em tempo real com ensaios Taqman Genotyping (Life Technologies) específicos para os polimorfismos rs429358 e rs7412 (Izzo *et al.*, 2013). As reações de amplificação utilizaram TaqMan PCR Mastermix 1x/ μ L, TaqMan SNP genotyping assay 1x/ μ L, DNA genômico 10ng/ μ L, água ultrapura para completar 7 μ L de volume. Os PCRs foram realizados em equipamento LineGene 9600 (BIOER). Os genótipos foram determinados comparando os níveis de fluorescência antes e depois da reação e a curva de amplificação, referenciando com controles conhecidos (Figura 4).

Figura 4 - Imagens representativas dos três perfis possíveis de amplificação por PCR em tempo real com ensaio por sonda de hidrólise (Taqman Genotyping assay) para o SNP rs429358 e respectiva “clusterização” de todas as amostras e controles (abaixo à direita)

3.2.7 Programa de treinamento aeróbio

O programa de exercícios foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), localizado dentro do HC-FMUSP. O TA consistiu em um programa supervisionado com a duração de 24 semanas, realizado duas vezes por semana. As sessões eram compostas por cinco minutos de aquecimento, seguido por 30 a 50 minutos de exercício aeróbio (caminhada) em esteira e um período de redução gradual da intensidade do exercício (“volta ao repouso) de cinco minutos. Os participantes foram instruídos a não falar ou ler durante as sessões de exercício, as quais foram monitorizadas por pelo menos um profissional de educação física experiente. A duração do TA foi aumentada a cada oito semanas, até um total de 50 minutos. A intensidade de treinamento, ou seja, a velocidade de esteira, foi ajustada ao longo de cada sessão de treinamento, a fim de manter a FC correspondente entre o LAV e 10% abaixo do PCR. Os sujeitos eram excluídos da análise se tivessem menos de 70% de aderência aos treinos (mínimo de 33 sessões em 24 semanas).

3.2.8 Reavaliação

Depois da conclusão do programa de TA, foram repetidos os seguintes procedimentos: o TE, a escala cognitiva ADAS-Cog, a bateria neuropsicológica e o PET-¹⁸FDG. Todos foram realizados preferencialmente no prazo de duas semanas após o término das sessões de TA.

3.2.9 Análise estatística

3.2.9.1 Dados clínicos

Os dados clínicos e demográficos, bem como os valores dos biomarcadores no LCR foram analisados pelo programa SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago (IL), EUA), com diferentes testes estatísticos de acordo com a variável empregada. Para as variáveis clínicas, foi adotado o ponto de corte de 0,05 ($\alpha = 5\%$) como valor de rejeição da hipótese de nulidade, sendo considerados valores de p menores que 0,05 como estatisticamente significantes.

3.2.9.2 Métodos de imagem (SPM8)

Para analisar a diferença metabólica entre grupos (pré e pós-exercício) pelo PET-¹⁸FDG, foram realizadas comparações *voxel a voxel* no programa SPM8 com o intuito de identificar diferenças na captação regional do radiofármaco, um marcador do metabolismo regional de glicose (MRG).

O programa SPM8 compara variáveis entre grupos, criando uma estatística t para cada *voxel* encefálico, depois dos processos de normalização espacial e suavização explicados em sessão anterior. Nessas comparações, um valor numérico é atribuído para cada *voxel* (relativo ao metabolismo no PET-¹⁸FDG), e as médias de cada *voxel* em cada um dos grupos são comparadas individualmente.

Assim, ao final da análise, o SPM atribui um valor de p para cada *voxel* encefálico, e os *voxels* são relatados em uma tabela de acordo com um limiar predefinido pelo pesquisador. Esses valores resultam em uma

análise inicial que gera mapas de estatística t para cada *voxel* encefálico, que, assim, constituem os mapas estatísticos paramétricos. O programa realiza ainda correções estatísticas que levam em consideração o problema das múltiplas correções.

Como demonstrado na Figura 5, no SPM8, os *voxels* estatisticamente relevantes são identificados em termos de coordenadas numéricas (x, y, z) de acordo com as coordenadas do mapa do MNI. Depois de identificar as coordenadas MNI, estas são convertidas para coordenadas de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux em *software* específico (<http://bioimagesuite.yale.edu/> - noodle.med.yale.edu) (Lacadie *et al.*, 2008) (Figura 6) e, posteriormente, confirmadas com ajuda do programa *Talairach Client* (Lancaster *et al.*, 1997 e 2000).

Figura 5 - Exemplo de um mapa estatístico paramétrico de comparação voxel a voxel gerado pelo SPM8 para análise de metabolismo glicolítico regional por PET. O retângulo azul demonstra a representação gráfica, em três projeções padrão (o chamado *template* do SPM), das alterações encontradas na comparação entre os cérebros de dois grupos, após os processos de normalização e suavização no espaço padrão do SPM. O retângulo verde demonstra o desenho estatístico e o contraste escolhido, neste caso um teste *t* não pareado de contraste -1; 1 [busca analisar o que o primeiro grupo de cérebros tem “a menos” (-1) em termos metabólicos do que o segundo (1)]. O retângulo amarelo demonstra a tabela com os resultados da análise estatística, detalhado em figura a seguir. O retângulo vermelho demonstra as coordenadas (x, y, z), em milímetros, de cada região cerebral em que foi encontrada alguma diferença estatística, no espaço do SPM (MNI), que serão, posteriormente, convertidas para coordenadas de Talairach

Para a análise estatística no programa SPM8, foi realizado um teste *t* pareado entre os dois principais grupos (pré e pós-exercício).

Para as análises no SPM8, foi adotado o ponto de corte de $p < 0,001$ (0,1%) como o valor de rejeição da hipótese de nulidade, o que corresponde a um valor de 3,09 na curva de estatística Z. Assim, considerados com valores de $p < 0,001$ como estatisticamente significantes ao nível de *voxel* e/ou *cluster*, com o mínimo 50 *voxels* agrupados em cada área de significância (denominada de *cluster*). Esse é um ponto de corte um pouco mais rígido do que o clássico utilizado em estudos funcionais de validação (Signorini *et al.*, 1999) e, previamente, em estudos com CCL e neuroimagem (Drzezga *et al.*, 2003; Clerici *et al.*, 2009; Pa *et al.*, 2009, Coutinho *et al.*, 2015; Porto *et al.*, 2015), que se pode julgar adequado para sujeitos sem demência.

Figura 6 - Exemplo da interface do aplicativo BioImage Suite, para conversão de coordenadas do espaço SPM8 (MNI - retângulo amarelo) para o espaço Talairach (TAL - retângulo verde). Após a conversão e localização anatômica, que já é fornecida previamente pelo programa (seta e retângulo vermelhos), os dados são ainda confirmados do programa Talairach *client* [Fonte: <http://bioimagesuite.yale.edu/>]

O mapa estatístico do SPM8 aplica ainda automaticamente métodos estatísticos de correção para múltiplas comparações, como o *familywise error* (FWE) e *false discovery rate* (FDR). Nos casos em que os *voxels* permaneceram estatisticamente significantes após a correção para esses métodos, eles foram também identificados em adição àqueles identificados com um ponto de corte menos rígido. Em virtude da rigidez estatística

desses métodos, nesta análise foram considerados valores de 0,05 ($\alpha = 5\%$) como o valor de rejeição da hipótese de nulidade, sendo considerados valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significantes, identificados de acordo com o método de correção para múltiplas comparações (pFWE e/ou pFDR), (Figura 7).

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>C</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(<i>Z</i>)	<i>p</i> _{uncorr}			
0.001	14	0.162	0.159	249	0.034	0.421	0.562	4.17	3.88	0.000	-46	-70	28
						0.661	0.562	3.91	3.66	0.000	-40	-76	32
						0.700	0.562	3.87	3.63	0.000	-52	-68	10
		0.001	0.114	334	0.016	0.536	0.562	4.05	3.77	0.000	14	-66	62
						0.588	0.562	3.99	3.73	0.000	-4	-66	64
		0.870	0.847	36	0.394	0.559	0.562	4.02	3.75	0.000	48	10	30
		0.071	0.114	351	0.014	0.659	0.562	3.92	3.66	0.000	-2	-54	36
						0.734	0.562	3.83	3.60	0.000	6	-64	30
		0.611	0.637	89	0.182	0.718	0.562	3.85	3.61	0.000	-36	46	24
		0.866	0.847	37	0.387	0.874	0.617	3.65	3.44	0.000	50	-70	24
		0.933	0.847	21	0.522	0.881	0.617	3.64	3.43	0.000	-38	18	4
		0.941	0.847	19	0.544	0.887	0.617	3.63	3.42	0.000	32	34	32
		0.937	0.847	20	0.533	0.952	0.807	3.48	3.30	0.000	-30	-86	24
		0.985	0.918	4	0.806	0.978	0.951	3.38	3.21	0.001	-2	-38	84
		0.972	0.918	9	0.691	0.984	0.951	3.35	3.18	0.001	4	52	-12
		0.989	0.918	2	0.873	0.989	0.951	3.31	3.15	0.001	56	-52	-20
		0.989	0.918	2	0.873	0.993	0.977	3.26	3.11	0.001	22	-36	-16
		0.991	0.918	1	0.918	0.994	0.977	3.25	3.10	0.001	0	-26	40

Figura 7 - Representação detalhada da tabela com os resultados estatísticos do SPM8. O retângulo azul indica o limiar estatístico escolhido pelo pesquisador para visualizar os resultados (ponto de corte para valorização estatística). Neste caso, só serão demonstrados resultados com valores de $p < 0,001$. O retângulo amarelo identifica os resultados a partir do ponto de vista de uma área de *voxels* contíguos, área que é denominada de *cluster*. Deve-se notar a coluna verde, que demonstra o número de *voxels* em cada área. O retângulo vermelho demonstra os resultados para os *voxels* de maior expressão em cada *cluster*. Percebe-se que são oferecidos valores de p com correções para múltiplas comparações pelos métodos *familywise error* (pFWEcorr), *false discovery rate* (pFDRcorr) e não corrigido (puncorr). São ainda demonstrados os valores em estatística T e o Z score (Z) para cada *voxel*. No presente estudo, foram valorizados apenas resultados com puncorr $< 0,001$ para o *voxel* de maior significância com, no mínimo, 50 *voxels* agrupados na região (*cluster* de maior significância); valores de p corrigidos para múltiplas comparações pelos dois métodos expostos foram demonstrados apenas quando atingiram valores $< 0,05$, o que denota maior segurança estatística do que um valor de puncorr $< 0,001$.

3.2.9.3 Extração de valores numéricos para análises de correlação

Com o objetivo de avaliar possíveis correlações entre os dados de PET-¹⁸FDG com as variáveis clínicas e laboratoriais, foram extraídos os valores numéricos das contagens radioativas de áreas com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Esses valores foram registrados no programa SPSS.

Valores numéricos da média de contagens radioativas dos *voxels* com diferença estatística entre os grupos (pré e pós-exercício) foram obtidos por meio da caixa de ferramentas MarsBar para SPM (<http://marsbar.sourceforge.net/>), na opção “*explore design/files and factors*”. Tais valores são obtidos depois da realização de todo o processamento das imagens e estão relacionados ao valor de atividade radioativa em uma região específica normalizado pelas contagens radioativas de todo o cérebro (normalização por contagens globais). Essas contagens radioativas indicam o consumo de glicose naquela área, que é uma medida indireta da atividade neuronal sináptica (Lundgaard *et al.*, 2015).

Foram realizadas correlações de Pearson (quando os valores apresentaram distribuição normal) ou de Spearman (em casos de distribuição não normal) das contagens metabólicas entre si e entre esses valores e os valores numéricos de peptídeo A β , proteínas tau e p-tau e os dos testes cognitivos.

Uma técnica chamada modelação de equações estruturais foi aplicada para explorar a hipótese de que as alterações metabólicas cerebrais induzidas pelo TA poderiam ter um comportamento previsível. A modelação de equações

estruturais envolve um conjunto de métodos estatísticos (regressão, análise de caminhos, modelo de confirmação de fatores, etc.) e foi realizada pelo programa SPSS AMOS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago (IL), EUA). Para testar a hipótese de que algumas alterações metabólicas poderiam estar conectadas entre si e representariam uma variável latente (não medida), inicialmente um modelo de confirmação de fatores foi usado para criar variáveis latentes com base em variáveis mensuradas. Posteriormente, fundamentado na literatura, em dados da análise preliminar desses parâmetros e nos resultados da análise de componentes principais, uma teoria foi testada por meio de um estudo com modelos de caminho (*path models*), nos quais os valores estatísticos de adequação de modelo (*model fit*) foram determinados. De acordo com as recomendações de Blunch (2013), uma combinação de índices de adequação de modelo foi usada, cada qual com um valor de adequação mínimo sugerido: qui-quadrado com $p > 0,05$; CFI (*comparative fit index*) $> 0,93$; NFI: (*normed fit index*) $> 0,9$; RMSEA (*root mean square error of approximation*) $< 0,08$.

3.2.9.4 Classificação individual do perfil metabólico cerebral medido por PET-¹⁸FDG antes da intervenção com TA

Uma análise individual das imagens de PET-¹⁸FDG dos sujeitos incluídos no estudo foi realizada com o intuito de classificá-los entre aqueles com sinais metabólicos de degeneração típica da DA (perfil CCL por DA) ou sem sinais metabólicos de processo neurodegenerativo típico de DA (CCL não relacionado à DA).

Para essa análise, os mesmos procedimentos de pré-processamento anteriormente detalhados foram realizados no programa SPM8, seguidos de corregristo com a RM do próprio sujeito e normalização espacial de acordo com molde específico desse programa. O método de normalização de contagens com *proportional scaling* associado à normalização pelas contagens cerebrais globais e ponto de corte de 0,8 para remoção de contagens extracerebrais foi utilizado (Signorini *et al.*, 1999).

Os mapas individuais de cada um dos sujeitos foram, então, comparados por meio do teste *t* não pareado com indivíduos do grupo controle sem comprometimento cognitivo do Centro de Medicina Nuclear do HC-FMUSP (componentes demográficos desses sujeitos detalhados em Coutinho *et al.* (2015). Os mapas SPM com estatística *t* foram analisados com ponto de corte de visualização de $p < 0,01$. Foram considerados como significativas as áreas com redução metabólica em pelo menos 100 *voxels* e mínimo valor de $p = 0,05$, corrigido para múltiplas comparações, tanto para *voxel* quanto para *cluster*. Estratégia semelhante foi realizada previamente por outros autores, obtendo sucesso na diferenciação entre sujeitos com CCL que evoluíram ou não para demência após seguimento clínico (Cerami *et al.*, 2015) e, também, no diagnóstico diferencial de demências (Perani *et al.*, 2016).

Adicionalmente, as imagens foram ainda analisadas por dois médicos nucleares certificados com, no mínimo, cinco anos de experiência em análise de imagens de PET-¹⁸FDG cerebral. Ambos eram “cegos” em relação ao desfecho dos pacientes após a intervenção e não tinham conhecimento de testes clínicos específicos dos sujeitos.

Tendo em vista uma possível baixa sensibilidade do molde padrão do SPM para a detecção de demências (Della Rosa *et al.*, 2014) e da normalização por contagens globais (Yakushev *et al.*, 2009), os médicos também consideraram por consenso como “positivos” (padrão CCL por DA) aqueles exames nos quais as áreas de redução metabólica não atingiram o ponto de corte estatístico do SPM ($p = 0,05$, corrigido para múltiplas comparações), mas que englobavam de forma inequívoca pelo menos duas áreas típicas de CCL por DA. Essa análise complementar foi feita de forma subjetiva visualmente e com auxílio de quantificação *voxel a voxel* pelo método *stereotactic surface projection* (3D-SSP), em sua versão comercial (programa Cortex-ID, GE Healthcare). Nesse software, os sujeitos são individualmente comparados com um grupo controle pareado por idade fornecido pelo fabricante, sendo fornecidos valores de transformadas Z (*escore Z*) às diferentes regiões corticais. O *escore Z* representa uma transformada do desvio padrão do metabolismo de cada área em relação ao grupo de indivíduos normais.

Os sujeitos foram classificados como CCL por DA, caso apresentassem hipometabolismo característico de degeneração para DA de acordo com uma literatura bem estabelecida, nas seguintes áreas: regiões temporoparietais bilaterais, precuneus e giro do cíngulo posterior (Herholz *et al.*, 2002; Anchisi *et al.*, 2005; Teune *et al.*, 2010; Herholz, 2012), hipometabolismo assimétrico perisilviano posterior ou parietal (Gorno-Tempini *et al.*, 2011) e, em alguns casos, hipometabolismo temporoparietal com envolvimento occipital ou occipital envolvendo o córtex visual primário,

que poderia corresponder à variante atípica da DA conhecida como atrofia cortical posterior (Crutch *et al.*, 2013; Cerami *et al.*, 2015). Sujeitos com hipometabolismo em áreas não correspondentes às previamente referidas (por exemplo, nos lobos frontais) também foram registrados, mas não foram considerados no presente estudo como CCL por DA e foram agrupados com os sujeitos sem sinais de degeneração.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

Dos 106 sujeitos que concordaram em participar do estudo, 65 completaram todas as fases. Os motivos de exclusão dos 41 sujeitos após o início do estudo são mostrados na Figura 8.

Figura 8 - Fluxograma dos sujeitos que foram incluídos no estudo, descrevendo os motivos pelos quais não completaram todos os procedimentos. TA: treinamento aeróbio; TE: teste ergoespiométrico

4.2 Características Clínicas e de Biomarcadores no LCR

4.2.1 Características clínicas e de biomarcadores no LCR (N=65)

Sessenta e cinco sujeitos completaram as 24 semanas do programa de TA (amostra final do estudo). A média (M) e desvio padrão (DP) em anos foi 69,2 (5,5) para a idade e 11,1 (4) para a escolaridade. Houve uma predominância de mulheres nessa amostra (razão masculino/feminino de 14/51, $\chi^2= 31,8$, $p < 0.001$). O MEEM inicial foi de 28 (1,6) pontos. As características demográficas e os resultados dos testes usados como rastreio são apresentados na Tabela 1. Como mencionado anteriormente na sessão “métodos”, um grupo de controle composto por 30 sujeitos idosos foi obtido de um banco de dados do Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP e usado em comparações *post hoc*. A Tabela 2 esboça as características demográficas desses sujeitos e uma comparação com o grupo CCL. O grupo controle não apresentou diferenças significativas em idade, escolaridade e sexo em relação aos sujeitos com CCL do presente estudo.

Os resultados da dosagem de peptídeo β A, proteínas tau e p-tau no LCR (N = 60) foram de 938,9 (415,9) ng/L, 225 (117,8) ng/L, e 45,2 (16,6) ng/L, respectivamente.

A distribuição das isoformas da APOE foi de E2E3 - 4 (6,2%), E3E3 - 41 (64,1%), E3E4 - 18 (28,1) e E2E4 - 1 (1,6%), N=64 e, também, pode ser visualizada no Gráfico 1.

Tabela 1 - Resultados das variáveis demográficas e dos testes de rastreio nos sujeitos com CCL participantes do estudo

Variável	Média (DP)	Variável	Média (DP)
Idade (anos)	69,2 (5,5)	FVC	16,5 (3,7)
Gênero (feminino)	51 (78%)*†	FVP	11,1 (3,8)
Escolaridade (anos)	11,1 (4,2)	EDG	1,3 (1,5)
Hipertensão arterial	29 (44%)*	EAH	5,1 (4,5)
Diabetes Mellitus	9 (13%)*†	QAF	0,6 (1,6)
Dislipidemia	26 (40%)*		
MEEM	28 (1,6)		
BCBrt	8,3 (1,3)		

BCBrt: recordação tardia de Bateria Cognitiva Breve; DP: desvio padrão; EAH: escala de ansiedade de Hamilton; EDG: Escala de Depressão Geriátrica (15 itens); Escol: escolaridade; FVC: fluência verbal categórica (animais/1 minuto); FVP: fluência verbal fonêmica (palavras com a letra "P"/1 minuto); MEEM: Minie-xame do Estado Mental; QAF: Questionário de Atividades Funcionais.

* Número de casos e porcentagem do total; † p = 0,001 (qui-quadrado).

Tabela 2 - Dados demográficos e de Minie-xame do Estado Mental do grupo de controle e comparação (teste t não pareado e qui-quadrado) com o grupo com comprometimento cognitivo leve

	GC Média (DP)	CCL Média (DP)	Valor do p
Idade (anos)	69,4 (6,4)	69,2 (5,5)	0,8
Gênero (feminino)*	24 (80%)	51 (78%)	1
Escolaridade (anos)	12,9 (4,9)	11,1 (4)	0,07
Hipertensão arterial*	18 (60%)	29 (44%)	0,1
Diabetes Mellitus*	1 (3%)	9 (13%)	0,1
Dislipidemia*	12 (40%)	26 (40%)	1
MEEM	29 (1)	28 (1,6)	0,002

CCL: comprometimento cognitivo leve; DP: desvio padrão; GC: grupo controle; MEEM: Mini-exame do Estado Mental. * Número de casos e porcentagem do total; (qui-quadrado).

Gráfico 1 - Distribuição dos genótipos da APOE na amostra. APOE: gene da apolipoproteína E

4.2.2 Resultados relacionados ao condicionamento físico e à cognição depois do treinamento aeróbio

Os resultados do TE antes e depois da intervenção com TA são mostrados na Tabela 3, juntamente com as diferenças entre os escores (pós-TA menos pré-TA). O número de sessões de treinos realizados pelos participantes foi de 39,6 (4,3) (M e DP), com um máximo possível de 48 sessões (aproximadamente 80% das sessões foram concluídas). Para um participante, os resultados do TE pós-treinamento não foram obtidos (o sujeito apresentou fibrilação atrial durante o TE pós-treinamento, o que impossibilitou a continuidade do exame). Houve um aumento do VE no PCR e no VO₂ máx. depois do treinamento (pós-TA menos pré-TA; diferenças M e DP: 1,1 (2,3) mL/kg/min, $p < 0,001$; 1,4 (2,3) mL/kg/min, $p < 0,001$, respectivamente). Esses resultados indicam um aumento na capacidade aeróbia depois da intervenção com TA.

Tabela 3 - Resultados dos escores do teste ergoespirométrico

	Pré-TA	Pós-TA	Diferença	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Sig (p)*
LAV [†]	13,2 (2,4)	13,6 (3,1)	0,4 (2,8)	0,2
PCR [†]	20,1 (2,8)	21,3 (3,7)	1,1 (2,3)	< 0,001
VO ₂ máx. [†]	22,6 (3,7)	24 (4)	1,4 (2,3)	< 0,001

DP: desvio padrão; LAV: limiar anaeróbico ventilatório; PCR: ponto de compensação respiratória; VO₂ máx.: consumo máximo de oxigênio; TA: treinamento aeróbio, TE: teste ergoespirométrico.

* Bicaudado; † N = 64 (um participante não realizou o TE pós-TA). Limiares medidos em mL (de oxigênio) /kg/min

Os desempenhos na escala ADAS-Cog e na bateria neuropsicológica são apresentados na Tabela 4. Houve melhora do desempenho na escala ADAS-Cog, com uma redução da pontuação em média de -2,4 (escores mais altos indicam maior comprometimento). Como mencionado anteriormente, as palavras a serem aprendidas, recordadas e reconhecidas não eram as mesmas, pois versões paralelas do ADAS-Cog foram usadas, o que minimizou possíveis efeitos de aprendizagem. A comparação dos resultados da bateria neuropsicológica depois do TA mostrou diferenças na evocação tardia da memória visual (subteste do WMS-R) e na parte A do TMT. Na cópia da FCRO, a diferença não alcançou significância estatística, porém houve uma tendência no sentido de melhora do desempenho depois do TA.

Tabela 4 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica dos sujeitos com comprometimento cognitivo leve antes e depois do programa de treinamento aeróbio

	Pré-TA	Pós-TA	Diferença	
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	Sig (P=)*
ADAS-Cog	11,3 (3,4)	8,9 (3,6)	-2,4 (3,5)	< 0,001
ADAS-Cog memória [€]	9,3 (3)	7,5 (3,2)	-1,7 (3,1)	< 0,001
TMT A	50,1 (23,1)	43,9 (16)	-6,1 (20,1)	0,01
TMT B	144 (82,7)	146 (81,4)	-7,8 (71,9)	0,3
Stroop	35,5 (11,5)	35 (8,8)	-0,5 (11,3)	0,7
FCRO cópia	30,7 (4,7)	32,2 (4,6)	1,4 (6,4)	0,07
RMat	12,2 (3,1)	12,3 (3,4)	0,09 (2,7)	0,7
Mem Log	15,2 (7,1)	14,6 (6,1)	-0,6 (6,3)	0,4
Mem Vis	12 (8,2)	18 (10,9)	5,7 (11,4)	< 0,001
RAVLT_s	39,2 (8)	40 (8,3)	0,7 (9,4)	0,5
RAVLT_et	7 (2,6)	7,7 (3,6)	0,6 (3,5)	0,1
FCRO evocação	10,9 (5,6)	11,1 (6,2)	0,2 (6)	0,7

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos cinco ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbio; TMT - *Trail Making Test*; Stroop - Teste de Stroop. * Bicaudado; € - apenas os itens de memória do ADAS-Cog; N = 63 para a bateria neuropsicológica; Stroop (efeito Stroop - parte 3).

Para identificar uma interação entre os efeitos do TA, o tipo de CCL (CCLa e CCLna) e o gênero, uma comparação fatorial foi realizada. Não houve interação entre a diferença na escala ADAS-Cog e o tipo de CCL, $F(1,63) = 2,05$ ($p = 0,157$); gênero, $F(1,63) = 0,02$ ($p = 0,87$) ou a combinação de "tipo de CCL/gênero" ($F(1,61) = 0,42$, $p = 0,51$). Os resultados dos testes ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica antes e depois do TA divididos pelo tipo de CCL podem ser encontrados no Anexo C.

Não houve correlação entre mudanças nas tarefas cognitivas que alcançaram significância estatística (ADAS-Cog, TMT parte A e memória

visual do WMS-R) e alterações nos escores do TE ou biomarcadores no LCR. Os valores da diferença na cópia da FCRO depois do TA apresentaram uma correlação com os valores da dosagem do peptídeo β A ($\rho = 0,29$, $p = 0,02$), indicando que os sujeitos com menor deposição amiloide tendiam a apresentar melhor desempenho depois do TA em relação aos escores iniciais (antes do TA).

4.3 Resultados da comparação do metabolismo cerebral antes e depois do treinamento aeróbio (N=65)

4.3.1 Comparação inicial entre todos os participantes antes e depois do treinamento aeróbio

Os resultados da análise exploratória das alterações do MRG, incluindo todos os participantes do estudo, estão apresentados na Tabela 5 e nas Figuras 9 e 10. Um aumento no MRG foi observado em duas regiões descritas aqui pelas respectivas áreas de Brodmann (BA): o córtex do precuneus direito ($p < 0,001$, BA = 7) e o giro frontal inferior (GFI) direito ($p < 0,001$, BA = 47). Em contraste, houve uma diminuição no MRG do córtex giro temporal superior (GTS), em área incluindo quatro picos de *voxels*, dois na BA 22 (esquerda e direita) e dois na BA 38 (ambos à direita) ($p < 0,001$ para todos), no GFI esquerdo ($p < 0,001$, BA = 47), na região do núcleo caudado bilateral e no giro do cíngulo anterior esquerdo (GCA) (quatro picos de *voxels*, dois no núcleo caudado esquerdo, um no direito, e um na BA 33 com $p < 0,001$ para os *voxels* no caudado e $p = 0,001$ para o CGA), na região do hipocampo direito ($p < 0,001$, BA = 28) e na região do giro frontal médio (GFM) ($p < 0,001$, BA = 8). Quando tomados em conjunto como um

único agrupamento, o grupo de *voxels* na GTS direito alcançou tendência à significância estatística após controle para comparações múltiplas ($p_{FWE} = 0,05$).

Tabela 5 - Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxels), (N=65)

Redução metabólica	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro temporal superior, BA 22 D	4,94	451	52, 5 e 0
Giro temporal superior, BA 38 D	3,73	451	49, 12 e 12
Giro temporal superior, BA 38 D	3,91	100	48, 20 e -19
Giro temporal superior, BA 22 E	3,65	59	-50, 8 e 0
Giro frontal inferior, BA 47 E	4,58	163	-43, 21 e -15
Núcleo caudado E	3,91	228	-8, 11 e 7
Núcleo caudado E	3,82	228	-11, 2 e 20
Núcleo caudado D	3,39	65	16, -6 e 24
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	3,14	228	-8, 14 e 22
Giro frontal médio E, BA 8	3,48	74	-35, 7 e 29
Hipocampo D, BA 28	3,69	61	29, -16 e -8
Aumento metabólico			
Precuneus, BA 7 D	4,27	326	18, -45 e 41
Giro frontal inferior, BA 47 E	3,79	79	-17, 23 e -13

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do *cluster* (número de voxels); [‡] Coordenadas Talairach.

Figura 9 - Visão ilustrativa das principais áreas com redução no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo todos os sujeitos da amostra. Mapas estatísticos foram obtidos usando análise com base em voxel (*Statistical Parametric Mapping (SPM)*), $p_{unc} < 0,001$

Figura 10 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo todos os sujeitos da amostra. Mapas estatísticos foram obtidos usando análise com base em voxel (*Statistical Parametric Mapping (SPM)*), $p_{unc} < 0,001$

4.3.2 Extração das contagens radioativas para cada área e correlação com dados clínicos

Os valores numéricos das contagens radioativas médias das áreas cerebrais com alterações estatisticamente significativas no MRG depois do TA foram extraídos pelo programa SPM8 por meio da caixa de ferramenta MarsBar (conforme detalhado na seção “materiais e métodos”). Essa caixa de ferramentas extrai o valor médio de contagens radioativas das áreas com alterações significativas, após normalização global das contagens. As correlações entre os valores do MRG cerebral (diferenças: Pós - Pré), com testes cognitivos (diferenças: Pós - Pré) e biomarcadores no LCR (valores pré-TA) foram obtidos.

Houve uma correlação negativa entre a diferença dos escores na cópia da FCRO e a diferença nas contagens radioativas médias no GTS direito ($r = -0,30$, $p = 0,015$). Esse resultado demonstra que a diminuição nas contagens radioativas nessa área (polo temporal direito), depois do TA, foi correlacionada com um melhor desempenho na cópia da FCRO. Também foi encontrada uma correlação entre a dosagem da p-tau e a diminuição metabólica no GTS direito ($r = -0,28$, $p = 0,03$), indicando que sujeitos com maiores níveis dessa proteína no LCR apresentaram maior redução metabólica cerebral nessa região. Não houve nenhuma outra correlação estatisticamente significativa entre as diferenças no MRG e as mudanças no TE, na ADAS-Cog, nos demais biomarcadores no LCR e dados demográficos, incluindo idade e escolaridade ($p > 0,05$).

4.3.3 Análise de componentes principais

No intuito de melhor entender e discutir essa série de mudanças metabólicas, a técnica de análise de componentes principais foi utilizada para compreender como as alterações metabólicas induzidas pelo TA se comportavam em relação a elas mesmas na formação de componentes, que reduzem o número de variáveis, otimizando a variância dos dados. Uma análise de componentes principais com rotação varimax foi conduzida para descobrir de que maneira as contagens radioativas médias de cada área (aumentos e diminuições do MRG que alcançaram significância estatística) se agrupavam. As medidas de adequação da amostra foram testadas e consideradas adequadas (medida de Kaiser-Meyer-Olkin = 0,81 e teste de esfericidade de Bartlett $< 0,001$). Dois componentes foram identificados após a rotação, com base no critério de valores próprios (*eigenvalues*) maiores que “1”.

O primeiro componente contabilizou 12,9% da variância e o segundo 49,3%, totalizando um montante de 62,2% da variância total das variáveis.

Os resultados mostraram que as reduções metabólicas nos polos temporais (englobando, bilateralmente, as porções anteriores do GTS e o GFI esquerdo adjacente ao polo temporal homolateral) e no *cluster* composto pelo núcleo caudado e CGA esquerdo formaram um componente (componente 1), com forte correlação positiva dessas áreas com esse componente ($r > 0,5$), mostrando que as áreas tenderam a se modificar na mesma direção (redução metabólica, neste caso). O córtex do precuneus direito apresentou correlação negativa ($r = -0,74$) com o componente 1, mostrando que reduções no escore Z do componente 1 eram relacionadas

com aumentos do escore Z dos valores radioativos do precuneus, ou seja, as contagens radioativas (marcador de metabolismo em repouso) do córtex do precuneus tenderam a mudar em direção oposta às mudanças das outras áreas que compunham o componente 1.

O segundo componente foi formado pelo *cluster* composto pelo caudado e GCA esquerdo, pelo núcleo caudado direito, hipocampo direito e giro frontal médio esquerdo (área pré-motora suplementar), todos com correlações positivas próximas de 0,7. Adicionalmente, o GFI esquerdo (córtex orbitofrontal) apresentou forte correlação negativa com o componente 2 ($r = -0,8$). Esse componente foi o responsável pela maior porcentagem de explicação na variância dos dados (49,3%). É importante ressaltar que o *cluster* do GCA e o caudado esquerdo estiveram presentes em ambos os componentes, com coeficientes de correlação maiores que 0,5, mostrando que essas áreas podem ter função moduladora na resposta metabólica induzida pelo TA.

Os fatores foram correlacionados com as mudanças nas medidas de condicionamento físico, testes cognitivos e biomarcadores líquidos. Houve uma correlação negativa entre o fator 2 e o número de treinos realizados pelos participantes ($r = -0,28$, $p = 0,02$). Esse resultado aponta que sujeitos com maior aderência aos treinos tiveram menores escores Z no fator 2 (maior redução nas regiões com correlação positiva e maior aumento na área com correlação negativa).

A Tabela 6 mostra as áreas de alteração metabólica e os valores que formaram cada componente.

Tabela 6 - Regiões cerebrais com redução e aumento do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbico e valores ponderados nos componentes após a rotação. Valores menores que 0,4 foram suprimidos para facilitar a visualização, (N=65)

Redução metabólica	Componentes	
	1	2
Giro temporal superior, BA 22 D	0,66	
Giro temporal superior, BA 38 D	0,66	
Giro temporal superior, BA 38 D	0,74	
Giro temporal superior, BA 22 E	0,52	
Giro frontal inferior, BA 47 E	0,84	
Núcleo caudado E	0,51	0,73
Núcleo caudado E	0,51	0,73
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	0,51	0,73
Giro frontal médio E, BA 8		0,67
Hipocampo D, BA 28		0,69
Núcleo caudado D		0,76
Aumento metabólico		
Precuneus, BA 7 D	-0,72	
Giro frontal inferior, BA 47 E		-0,80
Valores próprios (<i>eigenvalues</i>)	1,2	4,9
Porcentagem de variância	12,9%	49,3%

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda.

4.3.4 Modelação de equações estruturais (*structural equation modeling*)

Com base em análises preliminares de parte dos sujeitos desta casuística (Porto *et al.*, 2015) e nos dados atuais, a técnica chamada modelação de equações estruturais foi usada para confirmar a hipótese de que o TA poderia influenciar as alterações metabólicas cerebrais aqui observadas em sequência específica.

A hipótese de indução de mudanças nas redes de saliência e na chamada rede de modo padrão (*default mode network* (DMN)) pelo TA foram testadas a partir dos valores numéricos provenientes das contagens metabólicas em áreas que alcançaram significância estatística na análise pelo SPM. Para isso, inicialmente um modelo de confirmação de fatores foi usado para criar variáveis latentes com base em variáveis mensuradas.

De acordo com a literatura e os resultados da análise de componentes principais, duas variáveis latentes foram criadas, representando as alterações metabólicas em áreas com correspondência topográfica com a rede de saliência e uma rede formada pelas porções anteriores dos lobos temporais (rede de saliência - regiões do cíngulo anterior, núcleos caudados e área pré-motora suplementar; polos temporais - regiões anteriores do giro temporal superior e giro frontal inferior adjacente ao polo temporal). Após essa delimitação, uma análise com modelos de caminho (*path models*) foi usada para estudar as relações entre as duas variáveis latentes e as alterações metabólicas induzidas pelo TA no precuneus. Essa teoria foi testada por meio de valores estatísticos de adequação de modelo (*model fit*). A Figura 11 demonstra o modelo, o coeficiente de correlação entre os fatores e os valores de adequação do modelo.

Figura 11 - Visão ilustrativa da modelação de equação estrutural. Círculos representam variáveis latentes; retângulos, variáveis manifestas. APMs: área pré-motora suplementar - giro frontal médio; CFI: *comparative fit index*; D: direito; E: esquerdo; GCA: giro do cíngulo anterior; GFI: giro frontal inferior; GTS: giro temporal superior; NC: núcleo caudado; NFI: *normed fit index*; PT: polo temporal; RMSEA: *root mean square error of approximation*

4.4 Comparação dos resultados de metabolismo regional de glicose nos sujeitos com comprometimento cognitivo leve, antes e depois do treinamento aeróbio, com o grupo controle de idosos cognitivamente normais

Em uma análise *post hoc*, uma comparação adicional foi realizada entre os participantes do estudo (antes e depois do programa de TA) e um GC formado por idosos cognitivamente normais de nossa instituição (Pré-TA *versus* CG e Pós-TA *versus* CG). Os resultados dessa comparação encontram-se na Tabela 7 e na Figura 12. Houve redução do MRG no precuneus esquerdo (BA = 7) em ambas as comparações. A magnitude dessa redução metabólica, no entanto, foi maior na comparação com os participantes antes do programa de TA em relação às imagens adquiridas depois do TA. Antes da intervenção, houve significância após correção para

comparações múltiplas para o *cluster* ($p_{FWE} = 0,028$), compreendendo 486 *voxels* na área de redução do MRG. Depois do programa de TA, embora ainda significativo ao nível do *voxel*, a comparação não mais atingiu significância após correção para múltiplas comparações ($p_{FWE} = 0,5$) e para a comparação não corrigida ao nível do *cluster* ($p_{unc} = 0,163$). Além disso, a área de redução do MRG foi menor (100 *voxels*), como pode ser visto na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparação do metabolismo regional de glicose nos sujeitos com comprometimento cognitivo leve e idosos cognitivamente normais, antes e depois do treinamento aeróbico. Os resultados foram obtidos para o *cluster* (análise global, teste *t* não emparelhado)

	Escore Z	pFWE	pNC	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
CCL x GC <u>antes</u> TA					
Precuneus, BA 7* E	4,26	0,028	0,006	486	0, -63 e 57
CCL x GC <u>depois</u> TA					
Precuneus, BA 7 E	3,85	0,555	0,163	100	0, -63 e 57

BA: área de Brodmann; CCL: comprometimento cognitivo leve; GC: grupos controle (idosos cognitivamente normais); E: esquerda; FWE: valor p corrigido para múltiplas comparações com o método de erro *familywise*; pNC: valor p não corrigido para comparações múltiplas; TA: treinamento aeróbico; TC: tamanho do *cluster* (número de *voxels*). * Essas são áreas contíguas no mesmo *cluster* (área) de *voxels* e alcançaram significância estatística no nível de *cluster* ($p_{FWE} < 0,05$; $p_{unc} < 0,001$); ‡ Talairach.

Figura 12 - Visão ilustrativa das regiões com redução do metabolismo regional de glicose nos pacientes com comprometimento cognitivo leve em relação aos idosos cognitivamente normais, antes (linha superior) e depois do programa de TA (linha inferior). Note a redução da área do hipometabolismo no precuneus (setas amarelas) depois do programa de treinamento aeróbio [Mapas estatísticos foram obtidos usando análise com base em voxel (*Statistical Parametric Mapping (SPM)*)].

4.5 Resultados relacionados à cognição e ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbio em relação à genotipagem da APOE (N=64)

Dos 65 sujeitos que completaram as 24 semanas do programa de TA, a genotipagem da APOE esteve disponível para 64. A distribuição na amostra foi: APOE $\epsilon 4$ + = 19, APOE $\epsilon 4$ - = 45. Os dados demográficos e de biomarcadores líquidos divididos pela presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE são mostrados na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados demográficos dos participantes com comprometimento cognitivo leve em relação à presença da APOE ϵ 4 e comparação entre os dois grupos (teste t não pareado e qui-quadrado)

	Média (DP) APOE ϵ 4 +	Média (DP) APOE ϵ 4 -	Valor do p
Idade (anos)	67,3 (4,4)	69,9 (5,9)	0,09
Sexo feminino (n, %)	15 (78%)	36 (80%)	1
Escolaridade (em anos)	11,1 (4,2)	11 (4,2)	0,92
Hipertensão arterial (n, %)	8 (42%)	21 (46%)	0,78
Diabetes (n, %)	1 (5%)	7 (15%)	0,41
Dislipidemia (n, %)	8 (42%)	18 (40%)	1
Escore no MEEM	28,2 (1,1)	27,9 (1,8)	0,51
peptídeo β A	840 (455)	984,8 (301)	0,151
tau	241,4 (116)	217,4 (119)	0,468
p-tau	49,6 (19)	43,1 (15)	0,167
p-tau\ β A	0,066 (0,03)	0,057 (0,05)	0,482

β A: beta-amiloide; DP: desvio padrão; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; (qui-quadrado).

O desempenho na escala ADAS-Cog e na bateria neuropsicológica dividido pela presença ou ausência do alelo APOE ϵ 4 é apresentado nas Tabelas 9 e 10. Houve melhora do desempenho na escala ADAS-Cog no grupo sem o APOE ϵ 4, com uma redução da pontuação de -2,7 (2,6) pontos ($p < 0,001$). Em contraste, no grupo com o APOE ϵ 4 não houve diferença estatisticamente significativa depois do TA; -1,3 (4,8), $p = 0,2$. A comparação dos resultados da bateria neuropsicológica mostrou diferenças na evocação tardia da memória visual (subteste do WMS-R) para ambos os grupos e, na parte A do TMT, para o grupo sem APOE ϵ 4. Os resultados das escalas cognitivas foram comparados em relação à presença da APOE ϵ 4 e não

apresentaram interação entre o treino e a presença da APOE $\epsilon 4$ para a ADAS-Cog, $F(1,62) = 2,22$, $p = 0,14$, η^2 parcial = 0,035, o TMT A, $F(1,60) = 1,7$, $p = 0,19$, η^2 parcial = 0,028 e o teste de memória visual, $F(1,60) = 0,002$, $p = 0,96$, η^2 parcial < 0,001. É importante ressaltar que, apesar de a diferença na pontuação da escala ADAS-Cog ter alcançado significância estatística no grupo sem APOE $\epsilon 4$ e não no grupo com APOE $\epsilon 4$, o poder estatístico da identificação de diferenças foi baixo (0,31), provavelmente pelo número reduzido de sujeitos no grupo com APOE $\epsilon 4$ ($N = 19$).

Tabela 9 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos sem a presença do alelo $\epsilon 4$ antes e depois do programa de treinamento aeróbico

	Antes do TA	Depois do TA	Diferença	Sig (P=)*
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	
ADAS-Cog	11,9 (3,2)	9,2 (3,5)	-2,7 (2,6)	<0,001
ADAS-Cog memória [€]	9,5 (2,8)	7,8 (2,9)	-1,6 (2,5)	<0,001
TMT A (tempo)	52,6 (25,4)	44 (14,4)	-8,5 (18,2)	0,004
TMTB (tempo)	153 (86,4)	140 (76,6)	-12,9 (71,1)	0,2
Stroop (tempo)	36,3 (13,1)	36,1 (9,8)	-0,1 (12,4)	0,9
FCRO cópia	31,1 (4,4)	32,3 (5)	1,1 (6,3)	0,2
RMat	12,4 (3,3)	12,1 (3,2)	-0,2 (2,3)	0,4
Mem Log	14,8 (6,7)	14,2 (6,3)	-0,5 (6,7)	0,5
Mem Vis	11,7 (8,7)	17,7 (10,7)	6 (11,6)	0,002
RAVLT_s	38,5 (8,3)	38,8 (7,6)	0,3 (9,9)	0,8
RAVLT_er	6,7 (2,8)	7,7 (3,8)	0,9 (3,6)	0,1
FCRO evocação	11,5 (6,5)	12,2 (6,4)	0,67 (6,8)	0,5

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: Rey Auditory Verbal Learning Test (evocação tardia); RAVLT_s: Rey Auditory Verbal Learning Test (soma dos cinco ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbico; TMT - *trail making test*. * Bicaudado; [€] Apenas os itens de memória do ADAS-Cog; N = 63 para a bateria neuropsicológica; Stroop (efeito Stroop - parte 3).

Tabela 10 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos com a presença do alelo $\epsilon 4$ antes e depois do programa de treinamento aeróbio

	Antes do TA	Depois do TA	Diferença	
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	Sig (P=)*
ADAS-Cog	9,6 (3)	8,2 (4)	-1,3 (4,8)	0,2
ADAS-Cog memória	7,5 (2,9)	6,5 (3,4)	-1,01 (4,2)	0,3
TMT A tempo	44,6 (17,3)	43,3 (19,9)	-1,3 (24,1)	0,8
TMT B tempo	160,2 (77,3)	166,8 (90,8)	6,6 (76,1)	0,7
Stroop tempo	34,3 (7,3)	32,5 (5,7)	-1,8 (8,8)	0,3
FCRO cópia	30,1 (5,6)	32,1 (3,7)	2 (6,9)	0,2
RMat	11,7 (2,3)	12,3 (3,7)	0,6 (2,6)	0,3
Mem Log	16,1 (8,1)	15,8 (6,2)	-0,3 (5,8)	0,8
Mem Vis	13,7 (7,6)	19,6 (11,1)	5,8 (11,5)	0,04
RAVLT_s	41,1 (7,6)	42,8 (9,5)	1,7 (9)	0,4
RAVLT_er	7,7 (1,8)	7,9 (3)	0,1 (3,3)	0,8
FCRO evocação	11 (6,6)	9,6 (4,9)	-1,4 (6,8)	0,3

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_er: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos cinco ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbio; TMT: *trial making test*. * Bicaudado; [€] Apenas os itens de memória do ADAS-Cog; N = 63 para a bateria neuropsicológica; Stroop (efeito Stroop - parte 3).

Os resultados da análise exploratória global de acordo com a presença do alelo $\epsilon 4$ estão apresentados nas Tabelas 11 e 12 e nas Figuras 13 e 14. Nos sujeitos com $\epsilon 4+$, foi encontrado um aumento no MRG no córtex do precuneus direito ($p < 0,001$, BA = 7). Não foram encontradas reduções metabólicas com mais de 50 voxels (limite considerado neste estudo). Em contraste, nos sujeitos sem o alelo APOE $\epsilon 4$, foram encontradas áreas de aumento e redução metabólicas estatisticamente significativas. Constatou-se um aumento no MRG do córtex do GFI esquerdo ($p < 0,001$, BA = 47). Uma diminuição do MRG foi encontrada na região do

núcleo caudado bilateralmente (quatro picos de *voxels*, dois no núcleo caudado direito e dois no esquerdo ($p < 0,001$ para todos os *voxels*), na região do GCA esquerdo ($p < 0,001$, BA = 33), no GFI bilateralmente ($p < 0,001$, BA = 47) e no GTS direito (dois picos de *voxels*, um na BA 22 e outro na BA 38 ($p < 0,001$ para ambos os *voxels*)).

Para avaliar interações entre o efeito do TA e a presença do alelo $\epsilon 4$, foi realizada uma análise fatorial dos valores do MRG das áreas cerebrais que alcançaram significância estatística na análise global pelo SPM pela presença ou ausência do alelo $\epsilon 4$. Conforme mostrado na Tabela 13, não foram encontradas interações estatisticamente significativas. Os aumentos no precuneus direito e o giro frontal inferior esquerdo foram as áreas que alcançaram uma tendência à significância estatística. Sujeitos $\epsilon 4+$ tiveram maior aumento do precuneus direito em relação aos APOE $\epsilon 4-$: $18,7 (21,7) \times 10^3$ V.S. $8,6 (22,2) \times 10^3$, diferença $10,1 (6) \times 10^3$, $p = 0,09$, e menor aumento no giro frontal inferior: $4,5 (21,2) \times 10^3$ V.S. $14,8 (20,9) \times 10^3$, diferença $10,2 (5,7) \times 10^3$, $p = 0,08$, respectivamente (M e DP em unidades de contagem radioativa normalizadas pela média global). Essas duas áreas alcançaram significância estatística na análise por grupos pelo SPM.

Tabela 11 - Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio nos sujeitos sem APOE $\epsilon 4$. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste t pareado, mínimo de 50 voxels), (N=45)

Redução metabólica	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro temporal superior, BA 22 D	3,85	77	64, -2 e 6
Giro temporal superior, BA 38 D	3,59	126	49, 9 e -9
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	3,46	278	-7, 13 e 21
Giro frontal inferior, BA 47 D	3,71	126	42, 20 e -17
Giro frontal inferior, BA 47 E	3,93	89	-43, 21 e -15
Núcleo caudado E	3,95	278	-11, 2 e 20
Núcleo caudado E	3,49	278	-8, 13 e 7
Núcleo caudado D	3,49	166	15, 11 e 22
Núcleo caudado D	3,46	166	15, -8 e 25
Aumento metabólico			
Giro frontal inferior, BA 47 E	4,31	172	-18, 23 e -13

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do *cluster* (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 13 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento (vermelho - linha superior) e redução (azul - linha inferior) no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra sem a presença do alelo $\epsilon 4$

Tabela 12 -Regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbio nos sujeitos com APOE ε4. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxels), (N=19)

Aumento metabólico	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡]
Precuneus, BA 7 D	3,57	184	22, -45 e 41

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do cluster (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 14 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento (vermelho) no metabolismo regional de glicose após o programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra com a presença da APOE ε4. Não foram observadas reduções metabólicas estatisticamente significativas

Tabela 13 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbico em função da presença ou ausência do alelo APOE ϵ 4 (N=64)

Redução metabólica	Treinamento aeróbico			Presença da APOE ϵ 4		
	F	p	η^2	F	p	η^2
Giro temporal superior, BA 22 D	26,3	<0,001	0,29	0,20	0,65	0,003
Giro temporal superior, BA 38 D	26,3	<0,001	0,29	0,20	0,65	0,003
Giro temporal superior, BA 38 D	16,3	<0,001	0,20	0,11	0,73	0,002
Giro temporal superior, BA 22 E	12,0	0,001	0,16	0,01	0,89	<0,001
Giro frontal inferior, BA 47 E	19,0	<0,001	0,23	0,15	0,90	<0,001
Núcleo caudado E	14,7	<0,001	0,19	0,01	0,90	<0,001
Núcleo caudado E	14,7	<0,001	0,19	0,01	0,90	<0,001
Núcleo caudado D	9,5	0,003	0,13	0,27	0,60	0,004
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	14,7	<0,001	0,19	0,01	0,90	<0,001
Giro frontal médio E, BA 8	11,0	0,001	0,15	0,31	0,57	0,005
Hipocampo D, BA 28	10,0	0,002	0,13	0,89	0,37	0,013
Aumento metabólico						
Precuneus, BA 7 D	20,5	<0,001	0,24	2,8	0,09	0,044
Giro frontal inferior, BA 47 E	11,2	0,001	0,15	3,1	0,08	0,048

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda.

4.6 Resultados relacionados à cognição e ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbico em relação ao padrão metabólico no PET- 18 FDG (N=65)

Os 65 sujeitos que completaram as 24 semanas do programa de TA foram divididos de acordo com o padrão metabólico individual apresentado no exame de PET- 18 FDG inicial (antes do programa de TA). A distribuição na amostra foi: PET com padrão de CCL por DA, N = 17 (26,2%); PET padrão não compatível com CCL por DA, N = 48 (73,8%). Os dados demográficos divididos pelo padrão metabólico no PET- 18 FDG são mostrados na Tabela

14. Houve uma diferença estatisticamente significativa na distribuição de gêneros entre os grupos, e o grupo com PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA apresentou mais sujeitos do gênero masculino em relação ao grupo sem PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA.

Tabela 14 -Dados demográficos dos grupos em relação ao padrão metabólico no PET-¹⁸FDG e comparação entre os grupos (teste *t* não pareado e qui-quadrado)

	Padrão DA Média (DP)	Padrão não DA Média (DP)	Valor do p
Idade (anos)	71,2 (5,6)	68,5 (5,4)	0,08
Gênero (feminino)*	8 (47%)	43 (89%)	0,001
Escolaridade (anos)	12 (4,2)	10,8 (4,2)	0,3
Hipertensão*	6 (35%)	23 (47%)	0,4
Diabetes Mellitus [¶] *	4 (23%)	5 (10%)	0,2
Dislipidemia*	6 (35%)	20 (41%)	0,4
MEEM	28,1 (1,9)	27,9 (1,5)	0,6
APOE ε4*	3 (17%)	16 (35%)	0,3
peptídeo βA	1010 (426)	910,5 (413)	0,4
tau	223,1 (109)	225,8 (112)	0,9
p-tau	45,1 (15,3)	45,2 (17,7)	0,9
p-tau\βA	0,054 (0,03)	0,062 (0,04)	0,5

DP: desvio padrão; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; βA: beta-amiloide. * Número de casos e porcentagem do total; (qui-quadrado).

O desempenho na escala ADAS-Cog e na bateria neuropsicológica dividido pelo padrão metabólico no PET-¹⁸FDG é apresentado nas Tabelas 15 e 16.

Houve melhora do desempenho na escala ADAS-Cog em ambos os grupos. No grupo com PET-¹⁸FDG sem o padrão típico de CCL por DA, houve uma redução da pontuação de 2,3 (3,7) pontos (M e DP), ($p < 0,001$);

no grupo com PET-¹⁸FDG com padrão metabólico de CCL por DA, houve uma redução da pontuação de 2,4 (2,9) pontos (M e DP), ($p = 0,003$).

A comparação dos resultados da bateria neuropsicológica mostrou diferenças na evocação tardia da memória visual (subteste do WMS-R) e na cópia da FCRO no grupo sem PET-¹⁸FDG compatível com DA e, na parte A do TMT, para o grupo com PET-¹⁸FDG compatível com DA.

Os resultados das escalas cognitivas foram comparados em relação ao padrão ao PET-¹⁸FDG antes da intervenção. Não houve interação entre o treino e o padrão ao PET-¹⁸FDG para a ADAS-Cog, $F(1,63) = 0,009$, $p = 0,96$, η^2 parcial $< 0,001$ e teste de memória visual, $F(1,61) = 0,32$, $p = 0,57$, η^2 parcial $< 0,05$. Entretanto, houve uma interação estatisticamente significativa para o TMA A, $F(1,61) = 6,8$, $p = 0,01$, η^2 parcial $= 0,01$. Essa interação permanece significativa após o controle pelo gênero (que diferiu entre os grupos), $F(1,60) = 7,27$, $p = 0,009$, η^2 parcial $= 0,1$.

No grupo com PET-¹⁸FDG com padrão de CCL por DA, houve também uma tendência de melhora do TMT B, mas não houve diferença entre as partes (B - A), M e DP de -14,7 (59,2), $p = 0,33$, provavelmente indicando um efeito mais importante na velocidade de processamento. Coincidentemente, o único teste neuropsicológico basal (antes do TA) que diferiu com significância estatística entre os sujeitos com CCL, divididos pelo padrão ao PET-¹⁸FDG, foi o TMT A: grupo PET-¹⁸FDG padrão de CCL por DA, M e DP de 63,8 (28,8); grupo sem PET-¹⁸FDG com padrão de CCL por DA, M e DP de 44,8 (18,4); diferença 19,3 (7,4), $p = 0,01$, indicando menor velocidade de processamento no grupo de CCL com PET-¹⁸FDG padrão DA.

Tabela 15 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos com PET-¹⁸FDG compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer

	Antes do TA	Depois do TA	Diferença	Sig (P=)*
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	
ADAS-Cog	11,7 (3,5)	9,2 (4,3)	-2,4 (2,9)	0,003
ADAS-Cog memória [€]	9,2 (3,4)	7,9 (3,1)	-1,3 (3)	0,095
TMT A tempo	65,5 (28,8)	48,5 (16,7)	-17 (23)	0,01
TMT B tempo	172,7 (78,1)	140,9 (64,9)	-31,8 (60,8)	0,05
Stroop tempo	39,8 (16,5)	38,2 (11,6)	-1,6 (15,9)	0,6
FCRO cópia	31,9 (5,4)	31,9 (5,1)	0 (7,4)	0,9
RMat	11,7 (3,5)	11,8 (3)	0 (2,3)	0,9
Mem Log	12,6 (6,6)	12,3 (5,1)	-0,3 (7,2)	0,8
Mem Vis	10,3 (5,6)	14,7 (12,8)	4,3 (13,3)	0,2
RAVLT_s	38,1 (7,7)	37,6 (8)	-0,5 (8,9)	0,8
RAVLT_er	6,6 (2,8)	7 (5,3)	0,4 (5)	0,7
FCRO evocação	9,6 (5,3)	10 (5,8)	0,4 (4,2)	0,6

ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos cinco ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbio; TMT - *trail making test*. * Bicaudado; [€] Apenas os itens de memória do ADAS-Cog; N = 63 para a bateria neuropsicológica.

Tabela 16 - Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica em sujeitos sem PET-¹⁸FDG compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer

	Antes do TA	Depois do TA	Diferença	Sig (P=)*
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	
ADAS-Cog	11,2 (3,4)	8,8 (3,4)	-2,3 (3,7)	< 0,001
ADAS-Cog memória [€]	9 (3)	7,3 (3,1)	-1,6 (3,2)	0,001
TMT A tempo	44,8 (18,4)	42,3 (15,6)	-2,4 (17,9)	0,3
TMT B tempo	147,7 (84,4)	149,6 (86,3)	1,9 (74,2)	0,8
Stroop tempo	34,1 (9)	33,8 (7,5)	-0,3 (9,4)	0,8
FCRO cópia	30,3 (4,5)	32,3 (4,4)	1,9 (6,1)	0,03
RMat	12,3 (2,9)	12,5 (3,6)	0,2 (2,8)	0,6
Mem Log	16,2 (7)	15,5 (6,4)	-0,6 (6,1)	0,4
Mem Vis	12,8 (9,1)	19,1 (10,1)	6,2 (10,9)	< 0,001
RAVLT_s	39,7 (8,2)	40,7 (8,3)	0,9 (9,9)	0,5
RAVLT_er	7,2 (2,5)	7,9 (2,8)	0,6 (3,1)	0,1
FCRO evocação	11,8 (6,8)	11,6 (6,3)	-0,2 (7,5)	0,8

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos cinco ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbico; TMT - *trial making test*. * Bicaudado; [€] Apenas os itens de memória do ADAS-Cog; N = 63 para a bateria neuropsicológica; Stroop (efeito Stroop - parte 3).

Os resultados da análise exploratória global de acordo com a presença do padrão metabólico de DA estão apresentados nas Tabelas 17 e 18 e nas Figuras 15 e 16.

Nos sujeitos com PET-¹⁸FDG típico de DA, foi encontrada redução no MRG no córtex do GFI esquerdo, incluindo dois picos de *voxels* na BA 47 ($p < 0,001$ para ambos), nos giros frontais mediais bilateralmente, dois picos de *voxels* à esquerda (BA 11 e BA 10, $p < 0,001$ para ambos) e um pico de *voxel* à direita (BA 10, $p < 0,001$). Adicionalmente, foi encontrado uma redução metabólica no núcleo rubro bilateralmente ($p < 0,001$ para ambos).

Não foram encontrados aumentos metabólicos com mais de 50 *voxels* (limite considerado neste estudo).

Em contraste, nos sujeitos sem o padrão metabólico compatível com DA, foram encontradas áreas com aumento e redução metabólicas significativas. Encontrou-se um aumento no MRG do córtex do giro frontal medial direito ($p < 0,001$, BA = 11), no GFI esquerdo, incluindo dois picos de *voxels* ($p < 0,001$, BA 47 para ambos), no giro frontal superior ($p < 0,001$, BA 11) e na ponte à direita ($p < 0,001$). Uma diminuição do MRG foi encontrada na região do GTS direito ($p < 0,001$, BA 22) e na região do cuneus direito, incluindo dois picos de *voxels* nas BAs 17 e 18 ($p < 0,001$ para ambos).

Para avaliar interações entre o efeito do TA e o padrão ao PET- ^{18}FDG , foi realizada uma análise fatorial dos valores do MRG das áreas cerebrais que alcançaram significância estatística na análise global pelo SPM pela presença ou ausência do padrão de CCL por DA ao PET- ^{18}FDG . Conforme mostrado na Tabela 19, uma interação estatisticamente significativa foi encontrada. Sujeitos com padrão de DA ao PET- ^{18}FDG tiveram maior redução metabólica no giro frontal inferior esquerdo em relação aos sujeitos sem padrão de CCL por DA ao PET- ^{18}FDG : $-26,1 (21,6) \times 10^3$ V.S. $-8,5 (20,9) \times 10^3$, diferença $17,5 (6,9) \times 10^3$, $p = 0,04$, respectivamente (M e DP em unidades de contagem radioativa normalizadas pela média global). Essa área alcançou significância estatística na análise por grupos pelo SPM apenas no grupo com PET- ^{18}FDG com padrão de CCL por DA.

Tabela 17 - Regiões com redução do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos com padrão metabólico compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxels), (N=17)

Redução metabólica	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro frontal inferior, BA 47 E	4,1	259	-42, 26 e -20
Giro frontal inferior, BA 47 E	3,79	259	-44, 36 e -18
Giro frontal medial, BA 11 E	3,72	258	-30, 53 e -16
Giro frontal medial, BA 10 E	3,72	146	2, 66 e 2
Giro frontal medial, BA 10 D	4,68	146	-2, 66 e 12
Núcleo rubro E	3,9	83	-4, -16 e -16
Núcleo rubro D	3,83	83	8, -18 e -16

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do *cluster* (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 15 - Visão ilustrativa das principais áreas com redução (azul) no metabolismo regional de glicose após o programa de treinamento aeróbio plotados em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra com a presença de PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA. Não foram observados aumentos metabólicos estatisticamente significativos

Tabela 18 - Regiões com redução do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos sem padrão metabólico compatível com comprometimento cognitivo leve por doença de Alzheimer. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxel/s), (N=48)

Redução metabólica	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro temporal superior, BA 22 D	4,52	88	66, 2 e 0
Cuneus, BA 17 D	4,15	194	2, -96 e -6
Cuneus, BA 18 D	4,03	194	6, -102 e 16
Aumento metabólico			
Giro frontal medial, BA 11 D	3,69	164	8, 44 e -18
Giro frontal superior, BA 11 E	3,55	202	-10, 56 e -14
Giro frontal inferior, BA 47 E	3,47	202	-18, 28 e -16
Giro frontal inferior, BA 47 E	3,44	202	-20, 38 e -14
Ponte, D	3,44	54	4, -28 e -38

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do cluster (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 16 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento (vermelho - linha superior) e redução (azul - linha inferior) no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra sem a presença de PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA

Tabela 19 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbico em função da presença ou ausência do padrão de CCL por DA ao PET-¹⁸FDG (N=65)

Redução metabólica	Treinamento aeróbico			Presença da APOE ε4		
	F	p	η ²	F	p	η ²
Giro temporal superior, BA 22 D	23,0	<0,001	0,27	0,03	0,85	0,001
Giro temporal superior, BA 38 D	23,0	<0,001	0,27	0,03	0,85	0,001
Giro temporal superior, BA 38 D	18,5	<0,001	0,22	1,56	0,21	0,024
Giro temporal superior, BA 22 E	19,0	<0,001	0,23	2,96	0,09	0,045
Giro frontal inferior, BA 47 E	33,8	<0,001	0,34	8,9	0,04*	0,12
Núcleo caudado E	12,4	0,001	0,16	0,01	0,89	<0,001
Núcleo caudado E	12,4	0,001	0,16	0,01	0,89	<0,001
Núcleo caudado D	8,0	0,006	0,11	0,22	0,64	0,003
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	12,4	0,001	0,16	0,01	0,89	<0,001
Giro frontal médio E, BA 8	12,9	0,001	0,17	0,29	0,58	0,005
Hipocampo D, BA 28	11,9	0,001	0,15	0,01	0,89	<0,001
Aumento metabólico						
Precuneus, BA 7 D	18,1	<0,001	0,22	1,4	0,24	0,022
Giro frontal inferior, BA 47 E	9,3	0,003	0,12	1,1	0,28	0,018

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda.

4.7 Resultados relacionados ao metabolismo cerebral depois do treinamento aeróbico em relação ao padrão da resposta cognitiva apresentada na escala ADAS-Cog (N=65)

Os 65 sujeitos que completaram as 24 semanas do programa de TA foram distribuídos de acordo com a mudança individual apresentada na escala cognitiva ADAS-Cog, o desfecho cognitivo principal deste estudo (diferença: pós-TA - pré-TA).

Os escores das diferenças foram transformados em escores Z e divididos em dois grupos. O primeiro com escores Z menores que “0”,

indicando que a diferença no ADAS-Cog ficou abaixo da média do grupo (escores negativos indicam melhora do desempenho cognitivo); o segundo grupo com escores Z maiores que “0”, indicando que a diferença no ADAS-Cog ficou acima da média do grupo. O primeiro grupo foi denominado “grupo de respondedores”, enquanto o segundo, “grupo de não-respondedores”. A distribuição na amostra foi: respondedores N = 35 (53,8%) e não respondedores N = 30 (46,1%).

Os dados demográficos divididos pelo padrão de resposta cognitiva são mostrados na Tabela 20. Não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição das variáveis entre os grupos. Sujeitos classificados como “respondedores” apresentaram uma tendência estatística ($p = 0,07$) por ter maiores níveis de proteína p-tau no LCR. Não houve diferença na aderência aos treinos (“respondedores”: 40,2 (4), “não respondedores”: 39 (4,6), $p = 0,26$) ou na mudança no VO_2 máx. (mL/kg/min), (“não respondedores”: 1,9 (2,1), “respondedores”: 0,9 (2,4), $p = 0,09$), na comparação entre os grupos.

Tabela 20 - Dados demográficos dos grupos em relação ao padrão de resposta cognitiva e comparação entre os grupos (teste *t* não pareado e qui-quadrado)

	“Respondedores” Média (DP)	“Não-respondedores” Média (DP)	Valor do p
Idade (anos)	68,6 (5,8)	69,9 (5,3)	0,37
Gênero (feminino)*	28 (80%)	23 (76%)	0,77
Escolaridade (anos)	10,4 (4,1)	12 (4,2)	0,13
Hipertensão*	16 (45%)	13 (43%)	1
Diabetes Mellitus*	6 (17%)	3 (10%)	0,48
Dislipidemia*	13 (37%)	13 (43%)	0,62
MEEM	28,2 (1,6)	27,8 (1,6)	0,33
APOE ε4*	10 (29%)	9 (30%)	1
peptídeo βA	971 (456)	897 (361)	0,5
tau	239,7 (116)	205,8 (119)	0,27
p-tau	48,5 (17,2)	40,8 (15,7)	0,07
p-tau\ βA	0,064 (0,05)	0,054 (0,03)	0,4
PET- ¹⁸ FDG DA [¶] *	10 (28%)	7 (23%)	0,77

DA: doença de Alzheimer; DP: desvio padrão; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; PET-¹⁸FDG DA: tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose compatível com doença de Alzheimer; βA: beta-amiloide. * Número de casos e porcentagem do total; (qui-quadrado).

Os resultados da análise global do metabolismo cerebral de acordo com a resposta cognitiva estão apresentados nas Tabelas 21 e 22 e nas Figuras 17 e 18.

Nos sujeitos pertencentes ao grupo dos “respondedores”, foi encontrado uma redução metabólica no MRG no córtex do GFI esquerdo, BA 44 ($p < 0,001$) e aumentos metabólicos no córtex do giro do cíngulo posterior à direita, BA 31 ($p < 0,001$) e do lobo anterior direito do cerebelo, ($p < 0,001$).

Em contraste, nos sujeitos classificados como “não respondedores”, foram constatadas áreas com aumento no MRG do córtex do GFI esquerdo, BA 47 ($p < 0,001$), no giro frontal medial esquerdo, BA 25 ($p < 0,001$), no giro temporal inferior (GTI) esquerdo, BA 20 ($p < 0,001$) e no córtex insular (BA 13) e claustró direitos ($p < 0,001$ para ambos). Não foram detectadas reduções metabólicas com mais de 50 voxels (limite considerado neste estudo) no grupo de “não respondedores”. O voxel do GFI esquerdo alcançou significância estatística ao nível do voxel mesmo com correção para múltiplas comparações ($p_{FWE} = 0,04$).

Para avaliar interações entre o efeito do TA e o padrão da resposta cognitiva, foi realizada uma análise fatorial dos valores do MRG das áreas cerebrais que alcançaram significância estatística na análise global pelo SPM pelo padrão de resposta clínica na escala ADAS-Cog.

Conforme mostrado na Tabela 23, interações estatisticamente significativas foram encontradas. Sujeitos classificados como “respondedores” tiveram maior aumento metabólico no precuneus direito em relação aos sujeitos classificados como “não respondedores”: $16,6 (23,6) \times 10^3$ versus $5,6 (19,2) \times 10^3$, diferença $10,9 (5,4) \times 10^3$, $p = 0,04$, respectivamente (M e DP em unidades de contagem radioativa normalizadas pela média global). Uma área adjacente (giro do cíngulo posterior) alcançou significância estatística na análise por grupos pelo SPM apenas no grupo de respondedores.

Por outro lado, sujeitos classificados como “não respondedores” tiveram maior aumento metabólico no GFI esquerdo em relação aos sujeitos

classificados como “respondedores”: $18 (19,8) \times 10^3$ *versus* $5,1 (22,3) \times 10^3$, diferença $12,9 (5,2) \times 10^3$, $p = 0,01$, respectivamente (M e DP em unidades de contagem radioativa normalizadas pela média global). Essa área alcançou significância estatística na análise por grupos pelo SPM apenas no grupo de “não respondedores”.

Tabela 21 - Regiões com aumentos do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos classificados como “não respondedores” pela resposta cognitiva por meio da escala ADAS-Cog. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxels), (N=30)

Aumento metabólico	Escore Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro frontal inferior, BA 47 E	4,58	141	-18, 21 e -12
Giro frontal medial, BA 25 D	3,99	134	11, 27 e -15
Giro temporal inferior, BA 20 E	3,62	59	-64, -24 e -14
Ínsula, BA 13 D	3,57	65	38, -19 e 21
Claustro, D	3,57	65	34, -9 e 14

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do *cluster* (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 17 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra classificados como “não respondedores”

Tabela 22 - Regiões com reduções e aumentos do metabolismo regional de glicose depois do treinamento aeróbio nos sujeitos classificados como “respondedores” pela resposta cognitiva por meio da escala ADAS-Cog. Os resultados foram obtidos ao nível do pico do voxel (análise global, teste *t* pareado, mínimo de 50 voxels), (N=35)

Redução metabólica	Score Z	TC	Coordenadas do pico do voxel [‡] (x, y e z)
Giro frontal inferior, BA 44 E	3,49	58	-50 9 e 6
Aumento metabólico			
Giro do cíngulo posterior, BA 31 D	4,2	384	20, -45 e 39
Lobo anterior cerebello, D	3,81	74	19, -47 e -14

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda; MRG: metabolismo regional de glicose; TC: tamanho do cluster (número de voxels); [‡] Talairach.

Figura 18 - Visão ilustrativa das principais áreas com aumento (vermelho) e redução (azul) no metabolismo regional de glicose depois do programa de treinamento aeróbio plotado em um modelo de ressonância magnética, incluindo os sujeitos da amostra classificados como “respondedores”

Tabela 23 - Análise fatorial das regiões com redução e aumento do MRG depois do treinamento aeróbico em função do padrão da resposta apresentada na escala ADAS-Cog (N=65)

Redução metabólica	Treinamento aeróbico			Presença da APOE ε4		
	F	p	η ²	F	p	η ²
Giro temporal superior, BA 22 D	30,1	<0,001	0,32	0,14	0,7	0,002
Giro temporal superior, BA 38 D	30,1	<0,001	0,32	0,14	0,7	0,002
Giro temporal superior, BA 38 D	16,9	<0,001	0,21	0,3	0,58	0,005
Giro temporal superior, BA 22 E	15,1	<0,001	0,19	0,42	0,51	0,007
Giro frontal inferior, BA 47 E	21,7	<0,001	0,25	0,15	0,69	0,002
Núcleo caudado E	15,1	0,001	0,19	0,16	0,68	0,003
Núcleo caudado E	15,1	0,001	0,19	0,16	0,68	0,003
Núcleo caudado D	11,9	0,001	0,15	0,06	0,79	0,001
Giro do cíngulo anterior E, BA 33	15,1	0,001	0,19	0,16	0,68	0,003
Giro frontal médio E, BA 8	14,7	<0,001	0,19	0,45	0,5	0,007
Hipocampo D, BA 28	15,8	<0,001	0,20	0,01	0,91	<0,001
Aumento metabólico						
Precuneus, BA 7 D	16,9	<0,001	0,21	4,1	0,04	0,06
Giro frontal inferior, BA 47 E	19,2	<0,001	0,23	5,9	0,01	0,08

BA: área de Brodmann; D: direito, E: esquerda.

5 DISCUSSÃO

5.1 Aspectos Gerais

Os resultados mostraram que um programa de 24 semanas de TA supervisionado foi associado a benefícios cognitivos e mudanças no MRG investigado pelo PET-¹⁸FDG. Esses resultados indicam que, mesmo na fase de CCL, o TA pode beneficiar a cognição e alterar o metabolismo cerebral em repouso.

5.1.1 Aspectos cognitivos e de condicionamento físico

Observou-se uma diferença média de -2,4 pontos nos escores ADAS-Cog depois do período de TA. Essa diferença foi maior quando comparada a um estudo anterior, utilizando o ADAS-Cog como desfecho principal. Nesta investigação, Lautenschlager *et al.* (2008) mostraram que um programa domiciliar de 24 semanas de TA melhorou os escores da escala ADAS-Cog em 0,87 pontos (M), ao analisar apenas os indivíduos com CCL. Parte da diferença notada por esses autores deveu-se mais a pontuações piores no grupo controle (aumento de 1,29 pontos, IC 95% 0,2 - 2,39) e menos a uma melhora do grupo submetido à intervenção (redução de 0,87 pontos, IC 95% 1,83 - 0,04). É importante ressaltar que um grande ensaio clínico randomizado e controlado com a medicação donepezila (inibidor da

acetilcolinesterase) em sujeitos com CCL revelou uma diferença média de -0,61 pontos no grupo que fez uso da donepezila e de -0,09 pontos no grupo placebo após seis meses (Petersen *et al.*, 2005). Em comparação com esses dois estudos, o impacto positivo do TA na cognição, medida com base na escala ADAS-Cog, foi maior nessa análise.

Outros estudos de intervenção com TA de duração de aproximadamente seis meses também têm demonstrado benefícios cognitivos em sujeitos com CCL. Suzuki *et al.* (2013) relataram melhora no MEEM e nos escores de evocação imediata de um teste de memória lógica após seis meses de um programa de treinamento físico com múltiplos componentes, incluindo exercícios aeróbios, treinamento de força muscular e treinamento de equilíbrio postural. Baker *et al.* (2010) realizaram um estudo randomizado de TA em alta intensidade e alta frequência (quatro sessões por semana) em sujeitos com CCLa. Eles demonstraram benefícios em testes de função executiva e fluência verbal categórica depois da intervenção. A magnitude dos resultados foi maior em mulheres. Os dados do presente estudo mostraram melhoras cognitivas semelhantes para ambos os tipos de CCL (amnésico e não amnésico) e gêneros. Em linha com esses e outros estudos (Wang *et al.*, 2014; Zheng *et al.*, 2016), a análise da avaliação neuropsicológica (considerada um desfecho secundário) apresentou benefício em testes de velocidade de processamento (TMT A) e memória visual (subteste da escala WMS-R). As diferenças nos resultados entre esses diferentes estudos podem ser decorrentes do tipo de TA (supervisionada *versus* domiciliar; aeróbio *versus* multicomponente), frequência, tipo de CCL estudado e heterogeneidade metodológica e populacional.

Um ponto positivo deste estudo foi que os efeitos do TA na capacidade aeróbia foram medidos objetivamente com base na diferença entre as medidas de VO₂ máx. no TE antes e depois da intervenção. Recentemente, um estudo randomizado e controlado de duração de 24 semanas, que incluiu caminhada, exercícios resistidos e de flexibilidade, falhou em mostrar diferenças na cognição em idosos sem demência (Sink *et al.*, 2015). No entanto, algumas críticas ao estudo foram publicadas por Poulin *et al.* (2016), uma delas aponta que os resultados do treinamento físico não foram medidos diretamente, o que causa dúvidas sobre a eficácia da intervenção. É importante ressaltar a correlação entre o número de treinos e as mudanças metabólicas encontradas no segundo fator na análise de componentes principais. Apesar de não representar evidência definitiva, os resultados comprovam um possível efeito dose-resposta em relação ao TA e a mudanças metabólicas cerebrais. Esse efeito dose-resposta já foi demonstrado em idosos sem alterações cognitivas, assim como uma maior correlação da resposta cognitiva ao exercício com medidas de condicionamento aeróbio (Vidoni *et al.*, 2015).

Não houve interação das mudanças na escala ADAS-Cog após a TA com a presença do APOE ε4 e o padrão ao PET-¹⁸FDG. Apesar da diferença na escala AGAS-Cog após o TA não ter alcançado significância estatística no grupo com APOE ε4, o poder estatístico para detectar diferenças desse patamar foi pequeno (poder observado = 0,31), provavelmente pelo número reduzido de sujeitos no estudo. O grupo com APOE ε4 apresentou desempenho melhor na ADAS-Cog basal em relação ao grupo sem APOE ε4: 9,6 (3) *versus* 11,9 (3,2), $t(1,64) = 2,64$, $p = 0,01$, o que pode ter influenciado a

resposta ao TA. Uma interação entre o TMA A e o padrão ao PET-¹⁸FDG foi encontrada, mostrando que sujeitos com padrão de CCL por DA no PET-¹⁸FDG apresentaram maior diferença depois do TA. Como descrito anteriormente, esses sujeitos já tinham menor velocidade de processamento no TMT A em relação aos sujeitos sem padrão de CCL por DA. Os dados obtidos nas escalas ADAS-Cog e TMT A sugerem que subgrupos com maior prejuízo em determinadas funções podem ter uma resposta melhor ao TA. Além disso, sujeitos com PET-¹⁸FDG compatível com DA e com risco genético para DA (APOE ϵ 4) apresentaram melhora da cognição após a intervenção, demonstrando que, mesmo os sujeitos com maior risco de estarem em uma fase pré-demencial da DA, podem se beneficiar com o TA. Estudos subsequentes com metodologia controlada e número maior de sujeitos em cada subgrupo são necessários para confirmar os achados atuais.

5.1.2 Efeitos no metabolismo cerebral

Várias regiões cerebrais apresentaram alterações do metabolismo depois do TA. Os principais resultados foram reduções metabólicas na região dos polos temporais (bilateralmente) e GFI adjacente ao polo temporal esquerdo, do GCA esquerdo, do hipocampo direito e nos núcleos caudados (bilateralmente). Em contraste, houve aumento metabólico no precuneus direito e no GFI esquerdo, na região orbitofrontal.

Uma análise de componentes principais foi usada e demonstrou como as variáveis (alterações das contagens radioativas cerebrais nas áreas que alcançaram significância estatística pelo SPM depois do TA) se

correlacionaram na formação de componentes derivados, com base no critério de valores próprios (*eigenvalues*) maiores que “1”. Por meio dessa análise, simplesmente derivou-se matematicamente um número menor de variáveis, sem a influência de uma hipótese prévia de que as variáveis medidas poderiam refletir uma variável latente, por exemplo, redes cerebrais. No entanto, essa análise revelou que a região do GCA e do caudado esquerdo participou da formação dos dois componentes, sinal de que essas regiões podem ter função moduladora nas mudanças metabólicas encontradas.

De acordo com dados prévios, as imagens de PET-¹⁸FDG representam basicamente um mapa da função sináptica cerebral em repouso (Riedl *et al.*, 2016; Sokoloff, 1981). Por características da concentração da glicose radioativa no parênquima cerebral, a distribuição regional do radiofármaco corresponde topograficamente, em grande parte, a algumas das redes neurais cerebrais de repouso, identificadas também em estudos de conectividade realizados por RM funcional de repouso, entre elas, a DMN e a rede de saliência. Com base nessa premissa e em dados preliminares da amostra (Porto *et al.*, 2015), foi aventada a hipótese de que o TA poderia induzir mudanças metabólicas em regiões que compõem a rede de saliência (Menon e Uddin, 2010; Touroutoglou *et al.*, 2012). A rede de saliência está envolvida no controle cognitivo, afetivo e, também, na regulação dinâmica de outras redes cerebrais, e é paralela e complementar à rede de atenção frontoparietal dorsal (Dosenbach *et al.*, 2008, Sestieri *et al.*, 2014). Essa rede é composta pelos córtices do cíngulo anterior, área pré-motora suplementar e córtex da ínsula (Bonnelle *et al.*, 2012) e está fortemente conectada a porções ventrais dos núcleos da base, especialmente os núcleos

caudados (Robinson *et al.*, 2012). Além disso, de acordo com nossa hipótese prévia, a DMN poderia ser “modulada”, pois um de seus principais componentes, o córtex do precuneus (Leech *et al.*, 2014), apresentou alterações metabólicas (aumento) no estudo anterior (Porto *et al.*, 2015). Além disso, o precuneus parece ser a região da DMN com maior interação com outras redes, pois é nesse local que há maior conexão com redes “tarefa-positivas”, sendo o subcomponente da DMN mais recrutado quando outras redes entram em atividade (Utevsky *et al.*, 2014).

Em tese, as alterações do MRG observadas no presente estudo poderiam estar relacionadas a mudanças na dinâmica de redes cerebrais em repouso, após a intervenção com o TA. Com base nessas teorias, uma análise por meio da técnica de modelação de equações estruturais foi usada para testar essas hipóteses. A testagem da adequação do modelo (capacidade de o modelo explicar a variância dos dados obtidos) foi mensurada mediante os critérios propostos na literatura (Blunch, 2013). Nessa análise, as alterações metabólicas nas regiões dos polos temporais foram consideradas como conectoras entre o precuneus e os componentes da rede de saliência, por conta da forte conectividade em repouso das regiões mais anteriores dos polos temporais (porções com alterações metabólicas no presente estudo) com componentes de ambas as redes (Pascual *et al.*, 2015). Além disso, vários estudos têm mostrado conexão dos polos temporais com a DMN, mesmo que de maneira menos robusta (Buckner *et al.*, 2008) e, na análise de componentes principais, as áreas do polo temporal tiveram correlação com componentes das duas redes (DMN e rede de saliência).

Dessa maneira, foi testada a hipótese de que o TA induziria a neuroplasticidade em componentes da rede de saliência (principal hipótese da análise dos dados preliminares), reduzindo seu metabolismo em repouso, possivelmente indicando aumento de sua eficiência, pois é uma rede tarefa-positiva que deveria estar desativada em repouso, situação em que o ^{18}PET -FGD foi obtido neste estudo. Por consequência, a melhoria da eficiência da rede de saliência provocaria melhor regulação de outras redes, inclusive da DMN. Essa melhor regulação seria refletida pelo aumento do metabolismo de precuneus em repouso, uma rede tarefa-negativa. Como demonstrado, o modelo testa a hipótese de que as mudanças metabólicas induzidas pelo TA em uma variável latente formada pelos GCA, núcleos caudados e área pré-motora suplementar (que representaria a rede de saliência) seriam funcionalmente ligadas com as mudanças em uma outra variável latente, formada por várias áreas do polo temporal e adjacentes a ele. Finalmente, essas mudanças nos polos temporais teriam conexões com as alterações metabólicas observadas no córtex do precuneus cuja região é precocemente afetada no CCL por DA (Fjell *et al.*, 2014) e é um nó importante (*hub*) da rede de modo padrão, além de ter sido uma das principais regiões com aumento metabólico no estudo anterior (Porto *et al.*, 2015). Esse modelo alcançou índices estatisticamente significativos de adequação matemática, mostrando que as relações preditas pela hipótese prévia explicam de maneira adequada a variância dos dados medidos.

Além disso, essas regiões são conectadas topograficamente por tratos, justificando a hipótese de conexão funcional do modelo. O fascículo

uncinado conecta as regiões polares temporais às porções orbitais e polares do lobo frontal (Catani e Schotten, 2012). Especificamente, o ramo anteromedial do fascículo uncinado chega aos córtices do GCA e do polo frontal. O fascículo do cíngulo origina-se na substância branca dos polos temporais e corre póstero-superiormente até porções do lobo parietal, incluindo o giro do cíngulo posterior e o precuneus (Agrawal *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2016). Dessa maneira, todas as regiões cerebrais usadas na formação do modelo são anatomicamente conectadas por tratos.

Estudos recentes têm investigado os chamados “*superagers*”, um grupo de sujeitos que envelhecem com desempenho cognitivo comparável a um grupo de adultos jovens (Harrison *et al.*, 2012; Gefen *et al.*, 2015). Os resultados demonstram que esse grupo tem maior volume da região do GCA (Harrison *et al.*, 2012; Rogalski *et al.*, 2013), densidade aumentada de neurônios de Von Economo no córtex do cíngulo anterior e maior volume em regiões importantes da rede de saliência e da DMN (Sun *et al.*, 2016) em relação a sujeitos com envelhecimento cognitivo normal. Como existe uma associação epidemiológica entre envelhecimento cognitivo saudável e atividade física (Yaffe *et al.*, 2009; Josefsson *et al.*, 2012), os resultados das alterações metabólicas encontradas no presente estudo são condizentes com os achados em “*superagers*”. É possível existir uma relação entre a neuroplasticidade induzida pelo TA e a preservação volumétrica e anatômica encontrada em sujeitos com envelhecimento cognitivo extraordinário, considerando a semelhança neuroanatômica dos achados.

Um dos principais achados desse estudo foi a redução do

metabolismo cerebral em repouso de várias regiões cerebrais. Esses resultados podem parecer contraintuitivos, porém reduções metabólicas em várias regiões cerebrais depois do exercício aeróbio já foram demonstradas na literatura. Kemppainen *et al.* (2005) encontraram uma diminuição generalizada do metabolismo em todas as áreas investigadas, em particular no GCA dorsal, enquanto estudava os efeitos agudos da atividade física aeróbia no MRG em adultos jovens saudáveis. O fenômeno de redução do metabolismo glicolítico foi explicado pelos autores como hipótese de que o lactato substituiria a glicose como combustível neuronal preferido, como forma de compensar o aumento das necessidades metabólicas durante a atividade física aeróbia. De acordo com essa hipótese, os autores constataram que o metabolismo do cérebro foi negativamente correlacionado com o lactato do plasma. Quando os participantes foram divididos em dois grupos ("treinado" *versus* "menos treinado") com base no ponto de corte do VO_2 máx. de 51 mL/kg/min, o "grupo treinado" teve uma redução metabólica maior no GCA dorsal, em comparação com o grupo de jovens menos treinado, demonstrando que algum tipo de alteração metabólica adaptativa ocorre na região com o TA. Além disso, os níveis de lactato não se correlacionaram com a diminuição seletiva no MRG no GCA. É possível que esse "efeito agudo" persista depois do treinamento de longo prazo, como uma forma de neuroplasticidade induzida pelo TA no GCA dorsal ou em outras regiões cerebrais. No entanto, como no presente estudo a medida do MRG foi em repouso e pelo menos uma semana depois da última sessão de treinamento, é altamente improvável que esse efeito de

"mudança de combustível" seja o responsável pelas reduções metabólicas encontradas, uma vez que o lactato é eliminado da corrente sanguínea algumas horas após o final do exercício (Gladden, 2004). Além disso, aumentos metabólicos também foram encontrados.

Adicionalmente, outros estudos que usaram neuroimagem funcional demonstraram alterações no GCA depois do TA. Em um estudo com RM funcional relacionado com uma tarefa específica (paradigma de flanco), Colcombe *et al.* (2004) constataram decréscimos na ativação do GCA em idosos normais com níveis mais elevados de aptidão aeróbica e depois de uma intervenção de TA, ambos estavam associados a melhores desempenhos cognitivos. Um aumento na ativação relacionado com a tarefa em áreas associativas frontoparietais também foi observado. Como o CCA é sabidamente ativado em situações de monitorização de conflito e faz parte de uma rede de atenção adaptável (rede de saliência), há melhor utilização das redes frontoparietais e, conseqüentemente, menos conflito de informações. Essa foi a explicação dada pelos autores para esses resultados. Chapman *et al.* (2013) mostraram que, depois de um programa de TA supervisionado de 12 semanas, com três sessões por semana, houve um aumento do fluxo sanguíneo cerebral no GCA em idosos sedentários. Além disso, Burdette *et al.* (2010) encontraram maior conectividade entre o GCA e os hipocampus em idosos após quatro meses de TA. Esses estudos fornecem alguma evidência de que o GCA pode ser de importância crucial na ligação entre a aptidão física ou TA e a melhora do desempenho cognitivo e, também, dá suporte aos achados deste trabalho. Além disso, o

GCA é um centro de integração transmodal de funções límbicas e neocorticais, que inclui atenção e motivação, ambas necessárias para várias funções cognitivas, entre elas, a memória (Mesulam, 1998 e 2008).

A capacidade cardiorrespiratória tem sido associada ao alentecimento do declínio da conectividade funcional relacionado à idade nas redes associativas (DMN, rede de saliência, rede de controle executivo e rede atencional dorsal) na RM funcional em repouso (Voss *et al.*, 2016). A rede de modo padrão e a rede de saliência são não apenas as mais sensíveis ao declínio relacionado ao envelhecimento (Voss *et al.*, 2010b), mas também as que mais aumentam a conectividade funcional depois do TA (Voss *et al.*, 2010a). Os achados que usam o MRG em repouso estão em concordância com os encontrados na RM funcional, demonstrando que o TA pode moderar os efeitos deletérios do envelhecimento cerebral, mesmo na fase clínica de CCL. Além disso, sujeitos classificados com maior benefício cognitivo (“respondedores”) tiveram maiores aumentos no precuneus quando comparados com os sujeitos que tiveram menor benefícios cognitivo (“não respondedores”), demonstrando uma possível correlação entre a melhora da DMN e a resposta clínica. Sujeitos “não respondedores” não apresentaram reduções no MRG cerebral, o que aponta para a necessidade de alcançar um limiar de neuroplasticidade ou modulação da rede de saliência e outras redes cerebrais para a obtenção do benefício cognitivo.

5.1.3 Associação entre desempenho cognitivo, metabolismo cerebral e biomarcadores

Este estudo observou correlação negativa entre a diferença na cópia da FCRO (um teste de função executiva e visuoespacial) e alterações metabólicas no GTS direito, indicando que reduções metabólicas foram correlacionadas com melhor desempenho. Essa informação é condizente com a hipótese de que reduções metabólicas podem indicar melhor eficácia de algumas regiões cerebrais. Benefícios cognitivos associados a reduções na intensidade de ativações cerebrais já foram demonstradas depois de um TA (Smith *et al.*, 2013), dando suporte à teoria de aumento da eficácia de redes cerebrais.

Também foi demonstrado uma correlação entre a dosagem da proteína p-tau com a alteração metabólica no GTS direito, indicando que sujeitos com mais evidência de lesão neuronal podem ter mais redução no MRG nessa região. Esse achado pode ir em direção aos achados cognitivos que mostraram que sujeitos com maior *deficit* podem ter mais benefícios. Entretanto, esses achados de correlação devem ser interpretados com cautela, visto o valor relativamente fraco das correlações.

5.1.4 Efeitos no metabolismo cerebral comparados ao grupo controle

Um dos resultados mais importantes deste estudo foi a evidência de que, depois do TA, o grupo CCL apresentou aumento do metabolismo no córtex do precuneus e redução do *deficit* metabólico quando comparado ao grupo de controle. Na comparação com o grupo de idosos cognitivamente normais, o *deficit* metabólico diminuiu em relação ao tamanho do *cluster* (de

486 *voxels* antes do TA para 100 *voxels* depois do TA) e na significância ao nível do *cluster* quando analisado com a correção para múltiplas comparações ($p_{FWE} = 0,028$ antes do TA e $p_{FWE} = 0,5$ depois). Esses resultados indicam um aumento do metabolismo no precuneus, um nó central da DMN, depois do TA. O hipometabolismo no precuneus e cíngulo posterior é amplamente explorado como marcador de prognóstico ruim para a progressão de pacientes com CCL para demência e pode ser considerado por alguns como a "assinatura metabólica" da DA (Minoshima *et al.*, 1997; Drzezga *et al.*, 2003; Jack *et al.*, 2013; Fjell *et al.*, 2014). Quando tomados em conjunto, os resultados do presente estudo indicam que, depois do TA, reduções do MRG em áreas que compõem a rede de saliência e os polos temporais atuaram em oposição a um aumento do MRG no precuneus, induzindo mudanças metabólicas em uma região intimamente implicada na conversão de CCL para demência. Outra evidência importante de que aumentos nessa região são benéficos para a cognição foi que, na análise dividida pela resposta clínica, o grupo com maior benefício cognitivo apresentou maior aumento metabólico no precuneus e cíngulo posterior. Dessa maneira, somam-se as fortes evidências de que as reduções metabólicas no precuneus e cíngulo posterior são preditoras de declínio cognitivo, sinais preliminares de que aumentos induzidos nessas regiões pelo TA podem ser associados à melhora da cognição.

5.1.5 Efeitos na cognição e no metabolismo cerebral em relação à presença da APOE ϵ 4

Os efeitos do TA na escala ADAS-Cog e na bateria neuropsicológica em relação à presença ou não da APOE ϵ 4 mostraram que, mesmo em sujeitos com CCL e risco genético para DA (Schmechel *et al.*, 1993; Bahia *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2009; Verghese *et al.*, 2011; Ringman e Coppola, 2013; Masters *et al.*, 2015), o exercício físico pode promover benefícios cognitivos, como demonstrado por meio do teste de memória visual. Apesar de a diferença na escala ADAS-Cog não ter alcançado significância estatística no grupo CCL com APOE ϵ 4, a quantidade reduzida de sujeitos nesse grupo (N = 19) provavelmente comprometeu o poder matemático para mostrar diferenças estatisticamente significativas e não houve interação entre a diferença no ADAS-Cog e a presença da APOE ϵ 4 na análise fatorial. Além disso, sujeitos carreadores da APOE ϵ 4 tinham escores na escala ADAS-Cog menores que não carreadores (menor *deficit*), o que pode ter influenciado na mudança depois do TA.

Em relação ao metabolismo cerebral, a análise em que se levou em conta a presença ou ausência do alelo ϵ 4 da APOE mostrou algumas diferenças entre os grupos. Um estudo fatorial com todos os participantes mostrou uma tendência estatística para maior aumento metabólico do precuneus em sujeitos com APOE ϵ 4 ($p = 0,09$), e a análise dividida (somente carreadores da APOE ϵ 4) pelo SPM confirmou esse resultado, demonstrando que o precuneus alcançou significância estatística. Da mesma maneira, a análise fatorial mostrou tendência estatística para maior aumento do GFI esquerdo (córtex orbitofrontal) nos sujeitos não carreadores

da APOE $\epsilon 4$ ($p = 0,08$). Essa área também alcançou significância estatística na análise incluindo somente não carreadores, pelo SPM. Esses resultados mostram que o genótipo da ApoE pode influenciar a resposta metabólica apresentada por sujeitos com CCL depois do TA.

Sujeitos carreadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE apresentam reduções metabólicas em regiões típicas da DA quando comparados com sujeitos não carreadores, incluindo o precuneus (Reiman *et al.*, 2005). Por outro lado, alguns estudos mostram que atividade física pode ter um efeito protetor maior em idosos cognitivamente normais carreadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE, em relação à cognição (Woodard *et al.*, 2012), à atividade cerebral em tarefas de memória semântica na RM funcional (Woodard *et al.*, 2010), ao volume hipocampal (Smith *et al.*, 2014), ao metabolismo cerebral em tarefa cognitiva (Deeny *et al.*, 2012) e à deposição amiloide (Head *et al.*, 2012). Estudos epidemiológicos mostram que sujeitos carreadores da APOE $\epsilon 4$ apresentam maior redução de risco de demência com atividades físicas em relação a não carreadores (Kivipelto *et al.*, 2008), assim como maior risco relacionado ao sedentarismo (Schuit *et al.*, 2001). Além disso, no estudo citado anteriormente de donepezila contra placebo em sujeitos com CCL (Petersen *et al.*, 2005), que não demonstrou benefício na progressão de CCL para demência em três anos, na análise do subgrupo de sujeitos carreadores da APOE $\epsilon 4$ os resultados alcançaram significância estatística (razão de risco 0,66 (IC95% 0,44 - 0,98, $p = 0,04$). O conjunto dos dados pode demonstrar que sujeitos com maior risco genético (no caso da APOE $\epsilon 4$) podem ter maior benefício com intervenções não farmacológicas e farmacológicas.

Se for considerado que sujeitos carreadores da APOE ϵ 4 têm maior risco de DA e que o hipometabolismo no precuneus pode ser considerado um marcador de mau prognóstico em relação à conversão para demência, os resultados obtidos em relação ao metabolismo cerebral são condizentes com a literatura, no sentido de maior benefício em sujeitos com maior risco (demonstrado pela tendência de maior aumento metabólico do precuneus). Por outro lado, a maior parte das regiões com alterações metabólicas não apresentou diferenças significativas entre os carreadores e não carreadores da APOE ϵ 4, mostrando um padrão de resposta comum entre os grupos, principalmente em relação às reduções metabólicas.

5.1.6 Efeitos na cognição e no metabolismo cerebral em relação ao padrão metabólico apresentado no PET-¹⁸FDG

Os resultados demonstraram que os sujeitos, mesmo com padrão metabólico pelo PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA, apresentaram benefício cognitivo depois do TA. Em ambos os grupos, houve diferença estatisticamente significativa na escala ADAS-Cog depois do TA, além de não ter sido demonstrado uma interação estatisticamente significativa da ADAS-Cog com o padrão metabólico ao PET-¹⁸FDG, o que sugere benefícios semelhantes para ambos os grupos.

Os resultados da bateria neuropsicológica mostraram que, antes do TA, o grupo com o PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA apresentava menor velocidade de processamento em relação ao grupo com PET-¹⁸FDG não compatível com CCL por DA. Apenas o primeiro grupo apresentou

melhora estatisticamente significativa nesse teste, sendo detectada uma interação entre o TMT A e o padrão ao PET-¹⁸FDG. Isso demonstra que, além de o TA poder melhorar a velocidade de processamento, talvez sujeitos com maior prejuízo nessa modalidade cognitiva possam ter maior benefício. A velocidade de processamento é considerada uma função cognitiva que pode ser afetada no envelhecimento normal (Penke *et al.*, 2010; Kerchner *et al.*, 2012; Fjell *et al.*, 2014), mas também é precocemente afetada no CCL (Haworth *et al.*, 2016) e na DA (Nebes e Madden, 1988; Nebes *et al.*, 1998; Warkentin *et al.*, 2008; Haworth *et al.*, 2016). Alguns estudos têm demonstrado benefícios da atividade física em relação à velocidade de processamento (Baker *et al.*, 2010; Bherer *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2014), porém nenhum desses estudos classificou os sujeitos participantes por algum biomarcador. Esses resultados podem sugerir que sujeitos com maior risco podem ter maior benefício com o TA.

Em relação ao metabolismo cerebral, a análise em que se levou em conta a presença do padrão metabólico basal mostrou algumas diferenças. Uma análise fatorial com os resultados incluindo todos os participantes mostrou uma interação estatisticamente significativa do padrão no PET-¹⁸FDG com a redução metabólica no GFI esquerdo (BA 47), região adjacente ao polo temporal esquerdo. Em sujeitos com o PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA, houve maior redução dessa região, que alcançou significância estatística na análise pelo SPM apenas nesse grupo. Adicionalmente, a região do polo temporal esquerdo apresentou uma tendência estatística para a interação ($p = 0,09$), também com maiores

reduções no grupo com PET-¹⁸FDG no padrão DA. Isso sugere que sujeitos com DA na fase pré-demencial possam ter maior aumento de eficácia nas regiões dos polos temporais, visto que essas áreas se mostraram importantes de acordo com o modelo de análise de caminhos proposto com todos os sujeitos. Não houve outras regiões com interação estatisticamente significativa. É importante ressaltar que tampouco houve aumento metabólico na análise pelo SPM no grupo com PET-¹⁸FDG compatível com CCL por DA. Apesar de a diferença no número de sujeitos dificultar a interpretação desse achado isoladamente e de a análise fatorial não ter mostrado interação entre o aumento do precuneus e o padrão no PET-¹⁸FDG, a ausência de aumentos metabólicos pode refletir menor capacidade de neuroplasticidade em sujeitos com DA (Mesulam, 1999; Smith, 2013).

5.1.7 Efeitos no metabolismo cerebral em relação ao padrão de resposta cognitiva

Os resultados das mudanças metabólicas divididos pelo padrão de resposta cognitiva apresentada na escala ADAS-Cog mostraram que sujeitos com maior benefício cognitivo (“respondedores”) tiveram maiores aumentos metabólicos nos córtices do precuneus e do cíngulo posterior. Isso adiciona peso à comparação do grupo CCL com o grupo de controle, que mostrou diminuição da intensidade do hipometabolismo nessa região depois do TA, indicando que aumentos metabólicos nessas regiões (tipicamente afetadas de maneira precoce na DA) podem estar associadas à melhora do desempenho cognitivo. Além disso, no grupo classificado como “não

respondedores”, houve um aumento metabólico no córtex orbitofrontal bilateralmente (GFI esquerdo e GFM direito), indicando possíveis diferenças individuais na modulação de regiões cerebrais (região orbitofrontal nos “não respondedores” e precuneus/cíngulo posterior nos “respondedores”) em resposta ao TA. Como não houve diferenças estaticamente significativas nos dados demográficos e nos valores do TE ou na aderência aos treinos entre os “respondedores” e “não respondedores”, o motivo de respostas metabólicas diferentes não pode ser esclarecido no presente estudo. Em linha com a hipótese de que sujeitos com maior risco possam apresentar maior benefício, houve uma tendência estatística na dosagem de p-tau no LCR, sendo maior no grupo dos “respondedores”. No entanto, com dados fundamentados nos achados atuais, a hipótese de diferentes respostas em termos de modulação de redes cerebrais pode ser melhor estudada em futuros estudos, agregando metodologias diferentes.

5.1.8 Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, um grupo controle com sujeitos com CCL sem a intervenção não foi incluído. Isso pode gerar dúvidas se os resultados foram causados pela intervenção e não por outros fatores, como efeitos de aprendizagem ou a interação social. Algumas dessas questões foram abordadas por estudos, utilizando dados do *Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) e lançaram luz sobre a história natural da doença em termos cognitivos e de PET-¹⁸FDG em sujeitos com CCL (Herholz *et al.*, 2011). Quando os sujeitos foram seguidos sem

intervenções, seus escores na escala ADAS-Cog não melhoraram ao longo do tempo [média na linha de base: 10,6 (4); depois de seis meses: 11,5 (4,6)]. Outros estudos randomizados e controlados em sujeitos com CCL também não revelaram melhoras significativas no grupo placebo (Lancaster *et al.*, 1997; Nagamatsu *et al.*, 2013). Dados de PET-¹⁸FDG têm demonstrado que, na ausência de uma intervenção, existe uma diminuição progressiva do metabolismo em regiões específicas (por exemplo, giro do cíngulo posterior, córtex temporoparietal, córtex pré-frontal e córtex associativo) (Herholz *et al.*, 2011), mas não há mudanças no GCA e nos polos temporais nem aumento metabólico no precuneus. Além disso, evidências recentes relacionadas com potenciais trajetórias cognitivas no envelhecimento mostraram que os efeitos de aprendizagem são mínimos após a conversão de cognição normal para CCL ou demência leve (Machulda *et al.*, 2013). Assim, os resultados deste estudo podem ser considerados razoavelmente válidos. Em segundo lugar, houve uma predominância do sexo feminino. Esse foi um viés de seleção por conta da amostragem de conveniência. Por existir alguma evidência indicando que as mulheres podem alcançar maiores benefícios cognitivos com o TA do que os homens (Baker *et al.*, 2010), a generalização dos resultados do presente trabalho pode ser comprometida. No entanto, é importante salientar que não houve interação entre as mudanças cognitivas induzidas pelo TA e gênero. Não houve divisão em grupos de acordo com a capacidade aeróbica basal (sedentários *versus* treinados). A maioria dos sujeitos eram sedentários antes do início da intervenção.

Além disso, alguns subgrupos tiveram um número relativamente pequeno de sujeitos (grupo APOE $\epsilon 4+$ =19 e PET- ^{18}F FDG compatível com CCL por DA = 17), o que pode interferir em análises pelo SPM e comprometer o poder estatístico de mostrar diferenças. Os resultados metabólicos das análises de subgrupos devem ser analisados com cautela, assegurados na análise fatorial com todos os sujeitos e confirmadas em estudos subsequentes. Finalmente, as análises de mudanças em redes cognitivas são inferências fundamentadas em hipóteses e dados da literatura, considerando a limitação metodológica do PET- ^{18}F FDG em repouso para medir atividade em regiões “tarefa-positivas”. Sabe-se que o PET- ^{18}F FDG reflete o metabolismo glicolítico em repouso e, no presente estudo, foram adquiridos dados estáticos após a injeção do radiofármaco. Não existem estudos de concentração dinâmica ou de correlação entre atividade e tempo do radiofármaco. Assim, os resultados não permitem análises de correlação entre a atividade das diferentes regiões cerebrais ao longo do tempo, o que permitiria formar mapas de correlação entre atividade e tempo que inferem conectividade funcional entre as áreas. Apenas testes dessa natureza, realizados por métodos como RM funcional ou eletroencefalograma, poderiam testar a hipótese de alteração de redes neurais de uma forma mais apropriada. Por outro lado, deve-se ressaltar que o PET- ^{18}F FDG permite realizar uma análise quantitativa e relativa do metabolismo regional de glicose, afirmando que uma área esteja “mais ativa” do que outra depois da intervenção. Essas áreas, ao corresponder a regiões que integram partes importantes (*nodes*) das redes em repouso classicamente descritas, permitem inferir atividade em redes neurais. Esses dados são inéditos na

literatura e não podem ser providos pelos métodos de estudo de conectividade existentes, sendo, portanto, complementares a estes.

Em suma, estes resultados devem ser replicados em um estudo controlado e randomizado, com um número maior de sujeitos nos subgrupos e, idealmente, com outros métodos de neuroimagem funcional. No entanto, nossa investigação fornece um modelo para futuros estudos que enfocam mudanças no metabolismo cerebral induzidas pelo TA. O PET-¹⁸FDG pode ser considerado um desfecho promissor em intervenções com atividade física (Boecker e Drzezga, 2016). Além disso, o entendimento das mudanças cerebrais induzidas por intervenções é fundamental para o avanço do conhecimento na área de prevenção de demências. Dessa maneira, o presente estudo pode ser considerado um estudo “provador de conceito” e, além disso, vai ao encontro da opinião de outros pesquisadores que consideram estudos “provadores de conceito” com biomarcadores necessários como um primeiro passo para investigar intervenções promissoras, como TA, antes de ensaios clínicos randomizados e controlados serem realizados (Yaffe, 2010).

Os achados atuais possibilitaram a criação de hipóteses prévias para futuros estudos, como o uso de regiões de interesse com técnicas de avaliação focada (e.g. *small volume correction*), que podem aumentar o poder estatístico e reduzir o número de sujeitos necessários em cada grupo. Por essa razão, outras técnicas que possibilitem a identificação de redes cerebrais devem ser usadas a fim de confirmar as hipóteses atuais.

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, um programa de TA supervisionado, de 24 semanas, foi capaz de melhorar o desempenho aeróbio e a cognição, além de induzir alterações metabólicas em repouso (aumentos e diminuições) em várias regiões cerebrais em sujeitos com CCL. Em relação aos achados metabólicos, pode-se concluir que os principais deles foram reduções metabólicas na região dos polos temporais (bilateralmente) no GFI adjacente ao polo esquerdo, no GCA esquerdo, no hipocampo direito e nos núcleos caudados (bilateralmente) e aumento metabólico no precuneus direito e no GFI esquerdo, na região orbitofrontal.

6.1 Conclusões Específicas

a) A hipótese de que o TA poderia modular algumas redes cerebrais foi testada através de uma análise de modelação de equações estruturais e alcançou significância estatística. A hipótese testada foi a de que alterações metabólicas em regiões que topograficamente correspondem à rede de saliência poderiam modular outras regiões, culminando com um aumento metabólico no precuneus, que representa um componente importante da rede de modo padrão.

b) O treinamento aeróbio reduziu o *deficit* metabólico no córtex do precuneus dos sujeitos com comprometimento cognitivo leve em relação aos sujeitos do grupo controle após 24 semanas. A diferença passou a não ser estatisticamente significativa quando corrigida para múltiplas comparações.

c) Fatores de risco para a DA como a presença da APOE $\epsilon 4$ e o padrão metabólico ao PET- ^{18}F FDG basal também influenciaram a resposta cognitiva e metabólica.

d) Sujeitos apresentaram diferenças nas regiões de aumento metabólico de acordo com o padrão de resposta cognitiva, e o aumento do metabolismo no precuneus foi maior no grupo de “respondedores” e menor no grupo de “não respondedores”. Os “não respondedores” tiveram maior aumento do metabolismo na região orbitofrontal.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq/HC-FMUSP 0064/11)

The logo of the Hospital das Clínicas (HC) is located in the top left corner of the document. It consists of the letters 'HC' in a bold, stylized font.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/04/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0064/11**, intitulado: **"FATORES PREDITORES DA RESPOSTA COGNITIVA EM INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE SUBMETIDOS A ATIVIDADE FÍSICA AERÓBICA"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki**
Pesquisador (a) Executante: **Fábio Henrique de Gobbi Porto**

CAPPesq, 20 de Abril de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069-6442 Fax: 011 3069-6402

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (CAPPesq/HC-FMUSP 0064/11)

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Fatores preditores de resposta cognitiva em indivíduos com comprometimento cognitivo leve submetidos a atividade física aeróbica

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sonia Maria Dozzi Brucki

CARGO/FUNÇÃO: Médica Neurologista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº62916

PESQUISADOR EXECUTANTE: Fábio Henrique de Gobbi Porto INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N 121717

CARGO/FUNÇÃO: Médico Neurologista

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☐

3.DURAÇÃO DA PESQUISA :

Duração de 24 semanas

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. O objetivo desse projeto é estudar se o exercício físico pode melhorar a cognição/ memória e de que maneira alguns marcadores biológicos podem influenciar esta resposta. O motivo que nos leva a estudar o problema *Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)* é que é necessário entender melhor os fatores que podem levar ao retardo da progressão do déficit cognitivo. A pesquisa se justifica, pois o exercício físico é comprovadamente um fator protetor para declínio cognitivo e pode ser efetiva também no CCL.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Os procedimentos de coleta de materiais e dados serão da seguinte forma: Os participantes serão submetidos a uma série de avaliações da memória, linguagem e outras funções cognitivas pelos pesquisadores, farão um exame de ressonância magnética do crânio, tomografia por emissão de prótons e colherão sangue/soro e líquido cefalorraquidiano para análise de marcadores biológicos, que são substâncias que são diferentes entre os indivíduos, queremos ver o que estas substâncias afetam na resposta ao exercício. Antes de poderem ser habilitados a fazer as sessões de exercício serão avaliados sobre sua capacidade física e se há alguma contra-indicação para a prática de exercícios. Após estas avaliações os participantes serão submetidos a um programa de exercício físico aeróbico com duração de 24 semanas, com uma frequência de três vezes por semana. Após as 24 semanas serão novamente avaliados pela bateria de testes neuropsicológicos, tomografia por emissão de prótons e análise de biomarcadores no sangue/soro. Todos os exames são considerados rotineiros em nossa prática clínica.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; avaliação neuropsicológica realizada pelos pesquisadores do estudo; exames de imagem (ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons) realizados no setor de imagem do Instituto de Psiquiatria e Instituto de radiologia, setor de medicina nuclear, respectivamente.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: Existe um desconforto e risco baixo para você que se submeter à coleta do material para análise do Líquido Cefalorraquidiano para análise da proteína Amilóide e Tau, principalmente dor no local da coleta e cefaléia, que são evitados com repouso e ingestão de líquidos, que ocorrem numa minoria de pacientes. Esta coleta se justifica pela possível descoberta de um dos fatores associados à resposta cognitiva ao exercício, além de que ajudará no acompanhamento clínico dos pacientes com comprometimento cognitivo leve pelo nosso ambulatório, após terminada a pesquisa. Em relação a coleta de sangue periférico, existe o desconforto da punção venosa e risco mínimo de complicações. Em relação aos testes neuropsicológicos, não existe risco. Em relação aos exames de imagem, existe o desconforto apenas em casos de claustrofobia.

5 – Benefícios para o participante: Os participantes terão o benefício de participarem de um programa de atividade física estruturada totalmente sem custo, intervenção que provoca melhora cardiovascular e que possivelmente previne a piora cognitiva. Porém, somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício com a atividade física em relação à cognição.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: nenhum

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Sonia Maria Dozzi Brucki e o pesquisador executante é o Dr Fábio Henrique de Gobbi Porto que poderão ser encontrados no endereço rua Arruda Alvim 206 cerqueira César, São Paulo, SP Telefone: 30861326. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Fatores preditores de resposta cognitiva em indivíduos com comprometimento cognitivo leve submetidos a atividade física aeróbica.”

Eu discuti com o Dr. Fábio Henrique de Gobbi Porto e Sonia Maria Dozzi Brucki sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo C - Resultados dos testes ADAS-Cog e da bateria neuropsicológica antes e depois do TA divididas pelo tipo de CCL

Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e bateria neuropsicológica dos sujeitos com comprometimento cognitivo leve amnésico antes e após o programa de treinamento aeróbio (N = 36)

	Pré TA	Pós TA	Diferença	
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	Sig (P=)*
ADAS-Cog	12,5 (3,2)	9,6 (3,6)	-2,9 (3,5)	<0,001
ADAS-Cog memória [€]	10,1 (3)	8 (3,2)	-2 (3,3)	0,001
TMT A	48,8 (20)	43,6 (15,5)	-5,2 (21,6)	0,164
TMT B	152,8 (81,6)	148,7 (85,5)	-4,1 (51,1)	0,637
Stroop	36,4 (13,7)	35,3 (9,3)	-1,1 (12,3)	0,593
FCRO cópia	31,2 (4,1)	31,7 (5,1)	0,5 (5,3)	0,56
RMat	12,4 (3)	12,8 (3,7)	0,3 (2,8)	0,435
Mem Log	14,1 (7,2)	12,8 (5,8)	-1,3 (7,1)	0,272
Mem Vis	8,2 (6,2)	15,6 (9,6)	7,4 (9,4)	<0,001
RAVLT_s	36,2 (7,1)	39 (8,6)	2,8 (9,2)	0,079
RAVLT_et	5,6 (2,2)	7 (3,1)	1,4 (3,1)	0,012
FCRO evocação	9,3 (6)	10,6 (7,3)	1,3 (5,9)	0,2

ADAS-Cog: *Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos 5 ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbio; TMT - *Trail Making Test*; Stroop – Teste de Stroop. * Bicaudado; € - apenas os itens de memória do ADAS-Cog

Resultados dos escores na escala ADAS-Cog e bateria neuropsicológica dos sujeitos com comprometimento cognitivo leve não-amnésico antes e após o programa de treinamento aeróbio (N = 29)

	Pré TA	Pós TA	Diferença	
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	Sig (P=)*
ADAS-Cog	9,9 (3,2)	8,1 (3,5)	-1,7 (3,7)	0,008
ADAS-Cog memória [€]	7,8 (2,7)	6,8 (2,8)	-0,9 (2,8)	0,078
TMT A	51,6 (26,8)	44,2 (16,8)	-7,4 (18,4)	0,043
TMT B	155,6 (86)	145,8 (76,5)	-9,7 (92,9)	0,582
Stroop	34,5 (7,9)	34,5 (8,3)	0 (9,9)	0,97
FCRO cópia	30,2 (5,5)	32,8 (3,9)	2,6 (7,5)	0,075
RMat	11,8 (3,1)	11,7 (3)	-0,07 (2,6)	0,886
Mem Log	16,7 (6,8)	17,1 (5,8)	0,4 (6,3)	0,679
Mem Vis	17,2 (8,1)	20,9 (11,9)	3,7 (13,5)	0,159
RAVLT_s	43,4 (7,5)	41,1 (8)	-2,2 (9,5)	0,222
RAVLT_et	9 (1,7)	8,6 (3,9)	-0,3 (4)	0,639
FCRO evocação	13,8 (6,3)	12 (4,5)	-1,7 (7,5)	0,224

ADAS-Cog: *Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive subscale*; DP: desvio padrão; FCRO: figura complexa Rey-Osterrieth; Mem Log: memória lógica; M: média; Mem Vis: memória visual; RAVLT_et: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (evocação tardia); RAVLT_s: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (soma dos 5 ensaios de aprendizagem); RMat: raciocínio matricial; TA: treinamento aeróbio; TMT - *Trail Making Test*; Stroop - Teste de Stroop. * Bicaudado; € - apenas os itens de memória do ADAS-Cog; Stroop (efeito Stroop - parte 3).

8 REFERÊNCIAS

Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, Sonntag VK, Spetzler RF, Preul MC. Josef Klingler's models of white matter tracts: influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging. *Neurosurgery*. 2011; 69(2):238-54.

Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 876-84.

Alegret M, Cuberas-Borrós G, Espinosa A, Valero S, Hernández I, Ruíz A, Becker JT, Rosende-Roca M, Mauleón A, Sotolongo O, Castell-Conesa J, Roca I, Tárraga L, Boada M. Cognitive, genetic, and brain perfusion factors associated with four year incidence of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(3):739-48.

Alexopoulos P, Guo LH, Jiang M, Bujo H, Grimmer T, Förster S, Drzezga A, Kurz A, Perneczky R. Amyloid cascade and tau pathology cerebrospinal fluid markers in mild cognitive impairment with regards to Alzheimer's disease cerebral metabolic signature. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(2):401-8.

Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14(10):858-65.

Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2014; 75(4):563-73.

American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, Cappa S, Lenz O, Ludecke S, Marcone A, Mielke R, Ortelli P, Padovani A, Pelati O, Pupi A, Scarpini E, Weisenbach S, Herholz K, Salmon E, Holthoff V, Sorbi S, Fazio F, Perani D. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(11):1728-33.

Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo N, Vasques P, Silveira H, Laks J. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimers disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014; 72:190-6.

Arnáiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003; 179:34-41.

- Artiga MJ, Bullido MJ, Sastre I, Recuero M, García MA, Aldudo J, Vázquez J, Valdivieso F. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett.* 1998; 421(2):105-8.
- Bahia VS, Kok F, Marie SN, Shinjo SO, Caramelli P, Nitrini R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(1):61-5.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010; 67:71-9.
- Barber SE, Clegg AP, Young JB. Is there a role for physical activity in preventing cognitive decline in people with mild cognitive impairment? *Age Ageing.* 2012; 41:5-8.
- Battersby WS, Bender MB, Pollack M, Kahn RL. Unilateral spatial agnosia (inattention) in patients with cortical lesions. *Brain.* 1956; 79(1):68-93.
- Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res.* 2013; 2013:657508.
- Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014; 14:510.

Blunch NJ. *Introduction to Structural equation modeling using IBM SPSS Statistics and AMOS*. 2^a ed. USA: Sage Publication, 2013.

Boecker H, Drzezga A. A perspective on the future role of brain pet imaging in exercise science. *Neuroimage*. 2016; 131:73-80.

Bonnelle V, Ham TE, Leech R, Kinnunen KM, Mehta MA, Greenwood RJ, Sharp DJ. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(12):4690-5.

Brinke L, Bolandzadeh N, Nagamatsu L, Hsu C, Davis J, Miran-Khan K, Liu-Ambrose T. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2014.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61:(3B):777-81.

Brucki SMD. Epidemiology of mild cognitive impairment in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2013; 7(4):363-6.

Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124:1-38.

Buckner RL. The serendipitous discovery of the brain's default network. *Neuroimage*. 2012; 62(2):1137-45.

Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, Hayasaka S, Jennings JM, Katula JA, Kraft RA, Rejeski WJ. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2010; 2:23.

Catani M, Schotten MT. *Atlas of human brain connections*. Oxford: Oxford University Press Print Publication, 2012.

Cerami C, Della Rosa PA, Magnani G, Santangelo R, Marcone A, Cappa SF, Perani D. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *Neuroimage Clin.* 2015; 7:187-94.

César KG, Brucki SM, Takada LT, Nascimento LF, Gomes CM, Almeida MC, Oliveira MO, Porto FH, Senaha ML, Bahia VS, Silva TB, Ianof JN, Spíndola L, Schmidt MT, Jorge MS, Vale PH, Cecchini MA, Cassimiro L, Soares RT, Gonçalves MR, Martins AC, Daré P, Smid J, Porto CS, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, Mansur LL, Nitrini R. Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016; 30(3):264-71.

Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5:75.

Christoforetti G, Oliani MM, Bucken-Gobbi LT, Gobbi S, Beinotti F, Stella F. Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):613-8.

Clark L, Delano-Wood L, Libon D, McDonald C, Nation D, Bangen KJ, Jak AJ, Au R, Salmon DP, Bondi MW. Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *J Int Neuropsychol Soc.* 2013; 19(6):635-45.

Clerici F, Sole DA, Chiti A, Maggiore L, Lecchi M, Pomati S, Mosconi L, Lucignani G, Mariani C. Differences in hippocampal metabolism between amnestic and non-amnestic MCI subjects: automated FDG-PET image analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 53(6):646-57.

Colcombe S, Kramer A, Erickson K, Scalf P, McAuley E, Cohen N, Webb A, Jerome G, Marquez D, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:3316-21.

Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003; 14:125–30.

Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61:1166–70.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261(5123):921-3.

Coutinho AM, Porto FH, Duran FL, Prando S, Ono CR, Feitosa EA, Spíndola L, de Oliveira MO, do Vale PH, Gomes HR, Nitrini R, Brucki SM, Buchpiguel CA. Brain metabolism and cerebrospinal fluid biomarkers profile of non-amnestic mild cognitive impairment in comparison to amnestic mild cognitive impairment and normal older subjects. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7(1):58.

Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Boeve BF, Cappa SF, Dickerson BC, Dubois B, Graff-Radford NR, Krolak-Salmon P, Lehmann M, Mendez MF, Pijnenburg Y, Ryan NS, Scheltens P, Shakespeare T, Tang-Wai DF, van der Flier WM, Bain L, Carrillo MC, Fox NC. Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(4):463-5.

Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, Hunt G, McGarry K, Patel D, Potosky AL, Sanders-Bush E, Silberberg D, Trevisan M. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med.* 2010; 153(3):176-81.

de Oliveira RT, Felipe LA, Bucken Gobbi LT, Barbieri FA, Christofolletti G. Benefits of Exercise on the Executive Functions in People with Parkinson Disease: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016 Aug 31.

Deeny SP, Winchester J, Nichol K, Roth SM, Wu JC, Dick M, Cotman CW. Cardiovascular fitness is associated with altered cortical glucose metabolism during working memory in $\epsilon 4$ carriers. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(4):352-6.

Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, Gilardi MC, Frisoni G, Friston K, Ashburner J, Perani D; EADC-PET Consortium. A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics*. 2014;12(4):575-93.

Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci*. 2008; 12:99-105.

Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(8):1104-13.

Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, Gach HM, Thompson PM, Ho AJ, Kuller LH. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010; 75:1415-22.

Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:3017-22.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997; 278(16):1349-56.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366:2112-7.

Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014; 117:20-40.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.

Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, Forbes SC, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12:CD006489.

Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Radanovic M, Yassuda MS, Ojopi EB, Gattaz EF. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(3):216-22.

Galuzzi S, Geroldi C, Amicucci G, Bocchio-Chiavetto L, Bonetti M, Bonvicini C, Cotelli M, Ghidoni R, Paghera B, Zanetti O, Frisoni GB; Translational Outpatient Memory Clinic Working Group. Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol.* 2013; 260(2):640-50.

Gefen T, Peterson M, Papastefan ST, Martersteck A, Whitney K, Rademaker A, Bigio EH, Weintraub S, Rogalski E, Mesulam MM, Geula C. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J Neurosci.* 2015; 35(4):1781-91.

Gidicsin CM, Maye JE, Locascio JJ, Pepin LC, Philiossaint M, Becker JA, Younger AP, Dekhtyar M, Schultz AP, Amariglio RE, Marshall GA, Rentz DM, Hedden T, Sperling RA, Johnson KA. Cognitive activity relates to cognitive performance but not to Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2015; 85(1):48-55.

Gladden L. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004; 558:5-30.

Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr*. 2012; 24:674-81.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11):1006-14.

Grande G, Cucumo V, Cova I, Ghiretti R, Maggiore L, Lacorte E, Galimberti D, Scarpini E, Clerici F, Pomati S, Vanacore N, Mariani C. Reversible Mild Cognitive Impairment: The Role of Comorbidities at Baseline Evaluation. *J Alzheimers Dis*. 2016; 51(1):57-67.

Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2003; 60:729-36.

Haldenwanger A, Eling P, Kastrup A, Hildebrandt H. Correlation between cognitive impairment and CSF biomarkers in amnesic MCI, non-amnesic MCI, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22(3): 971-80.

Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009; 39(1):3-11.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32(1):50-5.

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(3):228-34.

Harrison TM, Weintraub S, Mesulam MM, Rogalski E. Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012; 18(6):1081-5.

Haworth J, Phillips M, Newson M, Rogers PJ, Torrens-Burton A, Tales A. Measuring Information Processing Speed in Mild Cognitive Impairment: Clinical Versus Research Dichotomy. *J Alzheimers Dis*. 2016; 51(1):263-75.

Head D, Bugg JM, Goate AM, Fagan AM, Mintun MA, Benzinger T, Holtzman DM, Morris JC. Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. *Arch Neurol*. 2012; 69(5):636-43.

Hedden T, Oh H, Younger AP, Patel TA. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*. 2013; 80:1341-8.

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002; 17(1):302-16.

Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med*. 2011; 52:1218-26.

Herholz K. Use of FDG PET as an imaging biomarker in clinical trials of Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2012; 6(4):431-9.

Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jacobsen S, Laugesen LP, Gergelyffy RG, Høgh P, Bjerregaard E, Andersen BB, Siersma V, Johannsen P, Cotman CW, Waldemar G, Hasselbalch SG. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2015; 50(2):443-53.

Huang P, Fang R, Li BY, Chen SD. Exercise-Related Changes of Networks in Aging and Mild Cognitive Impairment Brain. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8:47.

Izzo G, Forlenza OV, Santos Bd, Bertolucci PH, Ojopi EB, Gattaz WF, Kerr DS. Single-nucleotide polymorphisms of GSK3B, GAB2 and SORL1 in late-onset Alzheimer's disease: interactions with the APOE genotype. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(2):277-80.

Jack CR Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2):207-16.

Jagust W, Gitcho A, Sun F, Kuczynski B, Mungas D, Haan M. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Ann Neurol*. 2006; 59(4):673-81.

Josefsson M, de Luna X, Pudas S, Nilsson LG, Nyberg L. Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(12):2308-12.

Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004; 292:1454-61.

Kemppainen J, Aalto S, Fujimoto T, Kalliokoski K, Långsjö J, Oikonen V, Rinne J, Nuutila P, Knuuti J. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol*. 2005; 568:323-32.

- Kerchner GA, Racine CA, Hale S, Wilhelm R, Laluz V, Miller BL, Kramer JH. Cognitive processing speed in older adults: relationship with white matter integrity. *PLoS One*. 2012; 7(11):e50425.
- Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009; 63(3):287-303.
- Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B, Hachinski V, Cedazo-Minguez A, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med*. 2008; 12(6B):2762-71.
- Lacadie CM, Fulbright RK, Constable RT, Papademetris X. More accurate talairach coordinates for neuroimaging using nonlinear registration. *Neuroimage*. 2008; 42(2):717-25.
- Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC. Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp*. 1997; 5(4):238-42.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. Automated talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*. 2000; 10(3):120-31.
- Larrabee GJ, Crook TH. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994; 6:95-104.

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300:1027-37.

Leech R, Sharp D. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014; 137:12-32.

Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, Zhao QF, Wang J, Jiang T, Yu JT. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(5):476-84.

Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, Morris JC, Head D. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol*. 2010; 68:311-8.

Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29(2):164-75.

Lundgaard I, Li B, Xie L, Kang H, Sanggaard S, Haswell JD, Sun W, Goldman S, Blekot S, Nielsen M, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun*. 2015; 6:6807.

Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004; 18:57-64.

Machulda M, Pankratz V, Christianson T, Ivnik R, Mielke M, Roberts R, Knopman D, Boeve B, Petersen R. Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clin Neuropsychol*. 2013; 27:1247-64.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29(4):324-9.

Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15056.

Matthews DC, Davies M, Murray J, Williams S, Tsui WH, Li Y, Andrews RD, Lukic A, McHugh P, Vallabhajosula S, de Leon MJ, Mosconi L. Physical Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study. *Adv J Mol Imaging*. 2014; 4(4):43-57.

Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosén E, Aarsland D, Visser PJ, Schröder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttilä T, Wallin A, Jönhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* . 2009; 302(4):385-93.

Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010; 214(5-6):655-67.

Mesulam M. Representation, inference, and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. *Ann Neurol*. 2008; 64(4):367-78.

Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998; 121 (Pt 6):1013-52.

Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*. 1999; 24(3):521-9.

Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997; 42:85-94.

Mitchell A, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scand*. 2009; 119(4):252-65.

Mitchell AJ, Monge-Argilés JA, Sánchez-Paya J. Do CSF biomarkers help clinicians predict the progression of mild cognitive impairment to dementia?

Pract Neurol. 2010; 10(4):202-7.

Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80(9):966-75.

Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M, Sano M, Bieliauskas L, Geldmacher D, Clark C, Thal LJ. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S13-21.

Morgen K, Frölich L, Tost H, Plichta MM, Kölsch H, Rakebrandt F, Rienhoff O, Jessen F, Peters O, Jahn H, Luckhaus C, Hüll M, Gertz HJ, Schröder J, Hampel H, Teipel SJ, Pantel J, Heuser I, Wiltfang J, Rütger E, Kornhuber J, Maier W, Meyer-Lindenberg A. APOE-dependent phenotypes in subjects with mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013; 37(2):389-401.

Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*. 2010; 67(1):122-31.

Mortensen EL, Høgh P. A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001; 57(1):89-95.

Naftolin F, Harman SM. Preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med*. 2011; 154(3):211-2.

Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, Sharma D, Liu-Ambrose T. 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; 2013:861-93.

Nascimento CM, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, Talib LL, Cominetti MR, Stella F. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(1):81-91.

Nascimento CM, Teixeira CV, Gobbi LT, Gobbi S, Stella F. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Rev Bras Fisioter*. 2012; 16(3):197-204.

Nebes RD, Halligan EM, Rosen J, Reynolds CF 3rd. Cognitive and motor slowing in Alzheimer's disease and geriatric depression. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998; 4(5):426-34.

Nebes RD, Madden DJ. Different patterns of cognitive slowing produced by Alzheimer's disease and normal aging. *Psychol Aging*. 1988; 3(1):102-4.

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9984):2255-63.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004; 10(4):634-8.

Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP, Carthey-Goulart MT, Prandini JC. Uma bateria cognitiva breve com alta acurácia no diagnóstico de doença de Alzheimer em população com grande heterogeneidade educacional. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64:200.

Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP, Carthery-Goulart MT, Otero C, Prandini JC. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol*. 2007;1(1):32-6.

Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13:788-94.

Pa J, Boxer A, Chao L, Gazzaley A, Freeman K, Kramer J, Miller BL, Weiner MW, Neuhaus J, Johnson JK. Clinical-neuroimaging characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009; 65(4):414-23.

Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open*. 2015; 1(1):4.

Park MH, Han C. Is there an MCI reversion to cognitively normal? Analysis of Alzheimer's disease biomarkers profiles. *Int Psychogeriatr*. 2015; 27(3):429-37.

Pascual B, Masdeu JC, Hollenbeck M, Makris N, Insausti R, Ding SL, Dickerson BC. Large-scale brain networks of the human left temporal pole: a functional connectivity MRI study. *Cereb Cortex*. 2015; 25(3):680-702.

Penke L, Muñoz Maniega S, Murray C, Gow AJ, Hernández MC, Clayden JD, Starr JM, Wardlaw JM, Bastin ME, Deary IJ. A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. *J Neurosci*. 2010; 30(22):7569-74.

Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, Pinto P, Passerini G, Falini A, Iannaccone S, Cappa SF, Comi G, Gianolli L, Magnani G. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(3):499-508.

Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(13):5638-43.

Pernecky R, Hartmann J, Grimmer T, Drzezga A, Kurz A. Cerebral metabolic correlates of the clinical dementia rating scale in mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007; 20(2):84-8.

Petersen R, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3):303-8.

Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005; 62:1160-3.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352:2379-88.

Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011; 364(23):2227-34.

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982; 37(2):323-9.

Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(7):639-51.

Porto FH, Coutinho AM, Pinto AL, Gualano B, Duran FL, Prando S, Ono CR, Spíndola L, de Oliveira MO, do Vale PH, Nitrini R, Buchpiguel CA, Brucki SM. Effects of Aerobic Training on Cognition and Brain Glucose Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(3):747-60.

Portugal EM, Vasconcelos PG, Souza R, Lattari E, Monteiro-Junior RS, Machado S, Deslandes AC. Aging process, cognitive decline and Alzheimer`s disease: can strength training modulate these responses? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14(9):1209-13.

Poulin MJ, Eskes GA, Hill MD. Physical Activity vs Health Education for Cognition in Sedentary Older Adults. *JAMA*. 2016; 315(4):415.

Prado DM, Benatti FB, de Sá-Pinto AL, Hayashi AP, Gualano B, Pereira RM, Sallum AM, Bonfá E, Silva CA, Roschel H. Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(2):R46.

Qiu C, Kivipelto M, Fratiglioni L. Preventing Alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med*. 2011; 154(3):211.

Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010; 20:777-83.

Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J. Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(23):8299-302.

Riedl V, Utz L, Castrillón G, Grimmer T, Rauschecker JP, Ploner M, Friston KJ, Drzezga A, Sorg C. Metabolic connectivity mapping reveals effective connectivity in the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(2):428-33.

Ringman JM, Coppola G. New genes and new insights from old genes: update on Alzheimer disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013; 19(2 Dementia):358-71.

Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014; 82:317-25.

Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, Blangero J, Sanghera MK, Pessoa L, Fox PM, Uecker A, Friehs G, Young KA, Griffin JL, Lovallo WR, Fox PT. The functional connectivity of the human caudate: an application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage*. 2012; 60(1):117-29.

Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, Geula C, Mesulam MM. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci*. 2013; 25(1):29-36.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141(11):1356-64.

Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4(11):705-11.

Salmon E, Lekeu F, Garraux G, Guillaume B, Magis D, Luxen A, Moonen G, Collette F. Metabolic correlates of clinical heterogeneity in questionable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008; 29(12):1823-9.

Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, Pericak-Vance MA, Goldgaber D, Roses AD. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(20):9649-53.

Schönknecht P, Pantel J, Kaiser E, Thomann P, Schröder J. Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia. *Neurosci Lett*. 2007; 416(1):39-42.

Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage*. 2009; 47(4):1196-206.

Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(5):772-7.

Schultz RR, Siviero MO, Bertolucci PH. The cognitive subscale of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale" in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34(10):1295-302.

Sestieri C, Corbetta M, Spadone S, Romani G, Shulman G. Domain-general signals in the cingulo-opercular network for visuospatial attention and episodic memory. *J Cogn Neurosci*. 2014; 26:551-68.

Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986; 5:165-73.

Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, Grassi F, Bettinardi V, Frackowiak RS, Fazio F. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: a clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage*. 1999; 9(1):63-80.

Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000Prime Rep*. 2015; 7:50.

Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, Guralnik J, Hendrie HC, Jennings J, Katula J, Lopez OL, McDermott MM, Pahor M, Reid KF, Rushing J, Verghese J, Rapp S, Williamson JD; LIFE Study Investigators. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA*. 2015; 314(8):781-90.

Smith GS. Aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15(1):3-5.

Smith JC, Nielson KA, Antuono P, Lyons JA, Hanson RJ, Butts AM, Hantke NC, Verber MD. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013; 37:197-215.

Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Durgerian S, Antuono P, Butts AM, Hantke NC, Lancaster MA, Rao SM. Interactive effects of physical activity and APOE- ϵ 4 on BOLD semantic memory activation in healthy elders. *Neuroimage*. 2011; 54(1):635-44.

Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Durgerian S, Hazlett KE, Figueroa CM, Kandah CC, Kay CD, Matthews MA, Rao SM. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6:61.

Sokoloff L. Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Fed Proc*. 1981; 40(8):2311-6.

Spreen O, Strauss E, Sherman EMS. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3^a ed. New York: Oxford UnivPress; 2006.

Sun FW, Stepanovic MR, Andreano J, Barrett LF, Touroutoglou A, Dickerson BC. Youthful Brains in Older Adults: Preserved Neuroanatomy in the Default Mode and Salience Networks Contributes to Youthful Memory in Superaging. *J Neurosci*. 2016; 36(37):9659-68.

Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PloS One*. 2013; 8:e61483.

Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, Uemura K, Lee S, Park H. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2012; 12:128.

Tan ZS, Spartano NL, Beiser AS, DeCarli C, Auerbach SH, Vasan RS, Seshadri S. Physical Activity, Brain Volume, and Dementia Risk: The Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Jul 15. pii: glw130.

Tang MX, Stern Y, Marder K, Bell K, Gurland B, Lantigua R, Andrews H, Feng L, Tycko B, Mayeux R. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA*. 1998; 279(10):751-5.

Teune L, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen AT, Eshuis SA, de Vries JJ, van Oostrom JC, Leenders KL. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord*. 2010; 25(14):2395-404.

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*. 2009;34(2):136-42.

Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 62(11):1977-83.

Toots A, Littbrand H, Lindelöf N, Wiklund R, Holmberg H, Nordström P, Lundin-Olsson L, Gustafson Y, Rosendahl E. Effects of a High-Intensity Functional Exercise Program on Dependence in Activities of Daily Living and Balance in Older Adults with Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64(1):55-64.

Touroutoglou A, Hollenbeck M, Dickerson BC, Feldman Barrett L. Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention. *Neuroimage*. 2012; 60(4):1947-58.

Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, Norton MC, Zandi PP, Toone L, West NA, Breitner JC; Cache County Investigators. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. *Neurology*. 2006; 67:229-34.

Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*. 2014; 34(3):932-40.

van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2008; 42:344-51

Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004; 20:258090.

Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Roberts RO, Lowe VJ, Kantarci K, Senjem ML, Gunter JL, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*. 2012; 72:730-8.

Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2011; 10(3):241-52.

Vidoni ED, Johnson DK, Morris JK, Van Sciver A, Greer CS, Billinger SA, Donnelly JE, Burns JM. Dose-Response of Aerobic Exercise on Cognition: A Community-Based, Pilot Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131647.

Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Altavilla R, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. Apolipoprotein E genotype and cerebrovascular alterations can influence conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41(2):401-10.

Voelcker-Rehage C, Niemann C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37:2268-95.

Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Malkowski E, Alves H, Kim JS, Morris KS, White SM, Wójcicki TR, Hu L, Szabo A, Klamm E, McAuley E, Kramer AF. Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? *Neuropsychologia*. 2010b; 48(5):1394-406.

Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Heo S, Szabo AN, White SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Gothe N, Olson EA, McAuley E, Kramer AF. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2010a; 2. pii: 32.

Voss MW, Weng TB, Burzynska AZ, Wong CN, Cooke GE, Clark R, Fanning J, Awick E, Gothe NP, Olson EA, McAuley E, Kramer AF. Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *Neuroimage*. 2016; 131:113-25.

Wang C, Yu JT, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Tan L. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(2):663-78.

Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild Cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(1):14-21.

Warkentin S, Erikson C, Janciauskiene S. rCBF pathology in Alzheimer's disease is associated with slow processing speed. *Neuropsychologia*. 2008; 46(5):1193-200.

Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973; 35:236-43.

Wechsler D. *WAIS-III/WMS-III technical manual*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.

Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. New York: The Psychological Corporation, 1999.

Wechsler D. *WMS-R Manual: Wechsler memory scale revised*. New York: Harcourt Brace Jovanovich, Inc, The Psychological Corporation, 1987.

Weintraub S, Mesulam MM. Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In: Mesulam MM (Ed.). *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia, PA: Davis Company; 1985. p. 71-123.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256(3):240-6.

Wirth M, Haase CM, Villeneuve S, Vogel J, Jagust WJ. Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(8):1873-82.

Wolfsgrubner S, Jessen F, Koppa A, Kleinedam L, Schmidkte K, Frölich L, Kurz A, Schulz S, Hampel H, Heuser I, Peters O, Reischies FM, Jahn H, Luckhaus C, Hüll M, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Rienhoff O, Rütger E, Henn F, Wiltfang J, Maier W, Kornhuber J, Wagner M. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology*. 2015; 84(12):1261-8.

Woodard JL, Seidenberg M, Nielson KA, Smith JC, Antuono P, Durgerian S, Guidotti L, Zhang Q, Butts A, Hantke N, Lancaster M, Rao SM. Prediction of cognitive decline in healthy older adults using fMRI. *J Alzheimers Dis*. 2010; 21(3):871-85.

Woodard JL, Sugarman MA, Nielson KA, Smith JC, Seidenberg M, Durgerian S, Butts A, Hantke N, Lancaster M, Matthews MA, Rao SM. Lifestyle and genetic contributions to cognitive decline and hippocampal structure and function in healthy aging. *Curr Alzheimer Res*. 2012; 9(4):436-46.

Wu Y, Sun D, Wang Y, Wang Y, Ou S. Segmentation of the Cingulum Bundle in the Human Brain: A New Perspective Based on DSI Tractography and Fiber Dissection Study. *Front Neuroanat*. 2016; 10:84.

Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1703-8.

Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rubin SM, Ayonayon HN, Harris TB; Health ABC Study. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology*. 2009; 72(23):2029-35.

Yaffe K. Biomarkers of Alzheimer's disease and exercise: one step closer to prevention. *Ann Neurol*. 2010; 68:275-6.

Yakushev I, Hammers A, Fellgiebel A, Schmidtman I, Scheurich A, Buchholz H-G, Peters J, Bartenstein P, Lieb K, Schreckenberger M. SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *NeuroImage*. 2009; 44(1):43-50.

Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):CD005381.

Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2016; pii: bjsports-2015-095699.

APÊNDICES

Apêndice A - Prova de impressão de artigo, apresentação oral e pôster aceitos para publicação, contendo partes dos dados da tese

Journal of Alzheimer's Disease 46 (2015) 747–760
DOI 10.3233/JAD-150033
IOS Press

747

Effects of Aerobic Training on Cognition and Brain Glucose Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment

Fábio Henrique de Gobbi Porto^{a,*}, Artur Martins Novaes Coutinho^b, Ana Lucia de Sá Pinto^c, Bruno Gualano^c, Fabio Luís de Souza Duran^d, Silvana Prando^d, Carla Rachel Ono^b, Livia Spíndola^a, Maira Okada de Oliveira^a, Patrícia Helena Figuerêdo do Vale^a, Ricardo Nitrini^a, Carlos Alberto Buchpiguel^b and Sonia Maria Dozzi Brucki^b

^a*Department of Neurology and Cognitive Disorders Reference Center (CEREDIC), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

^b*Department of Radiology, Nuclear Medicine Center (LIM43), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

^c*Laboratory of Assessment and Conditioning in Rheumatology (LACRE), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

^d*Department of Psychiatry and LIM21, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

Handling Associate Editor: Paulo Caramelli

Accepted 18 March 2015

FROM: XXII World Congress of Neurology (WCN 2015)
Santiago, Chile - October 31 – November 5, 2015
SUBJECT: Abstract Notification - Oral Presentation

Dear FABIO PORTO,

On behalf of the WCN 2015 Scientific Program Committee, we are pleased to inform you that your abstract number **WFN15-0866** entitled **EFFECTS OF AEROBIC TRAINING ON COGNITION AND BRAIN GLUCOSE METABOLISM IN SUBJECTS WITH MCI.**, received a **top score** and has been selected for **Oral Presentation** at the **XXII World Congress of Neurology (WCN 2015)**. Details of the session in which your abstract is scheduled are listed below:

Session Title: **MIXED TOPICS 3**
 Session Date: **Thursday, November 5, 2015**
 Session Time: **09:00- 10:30**

You have been allocated **8 minutes to present and 2 minutes for discussion**. This session will consist of up to eight accepted oral presentations of ten minutes each, plus ten minutes discussion at the end of the session.

PLEASE READ DETAILED GUIDELINES for the preparation of your oral presentation, which are available on the Congress website: <http://www.wcn-neurology.com/scientific-information/instructions-for-presenters>

Please visit the Congress website at: <http://www.wcn-neurology.com/> regularly for any updates or changes to the scientific program.

CONFIRMATION OF ATTENDANCE AND REGISTRATION FOR THE CONGRESS

The presenting author must confirm his/her attendance by registering for the Congress.

If you have not already registered and paid your registration fees you are requested to do so online via the link: <http://www.wcn-neurology.com/registration/register-here#.VYVsWpMgqko>. Only abstracts of participants who have registered and **paid their fees by July 22, 2015**, will be included in the final program book, and published in the Journal of the Neurological Sciences (JNS).

Please also make sure if there is any change in presenting author that you notify us immediately, as the registration records are checked against the presenting author details only.

HOTEL ACCOMMODATION

We encourage you to book your accommodation promptly, as availability may be limited in some hotels. Click here for more information on available hotels for the Congress: <https://hotel.kenes.com/en/congress/WCN15>

IMPORTANT INFORMATION

Please check carefully the passport and visa requirements before travelling to Chile. Further details can be found on the Congress website: <http://www.wcn-neurology.com/registration/important-visa-information#.VYwGfRugpBc>

FURTHER INFORMATION

For all other queries, please contact the Congress Organizer at wcn@kenes.com

We looking forward to welcoming you in Santiago!

Yours sincerely,

WCN 2015 Abstract Team on behalf of the Scientific Program Committee

Articles - Behavioral/Cognitive:

Youthful Brains in Older Adults: Preserved Neuroanatomy in the Default Mode and Salience Networks Contributes to Youthful Memory in Superaging

Felicia W. Sun, Michael R. Stepanovic, Joseph Andreano, Lisa Feldman Barrett, Alexandra Touroutoglou, and Bradford C. Dickerson

The Journal of Neuroscience, 14 September 2016, 36(37):9659-9668; doi:10.1523/JNEUROSCI.1492-16.2016

[Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text \(PDF\)](#)
FREE ACCESS ARTICLE

Anatomic concordance in cortical preserved areas in youthful and "fit" brains

Fabio H. G. Porto, MD Artur M. N. Coutinho, Ricardo Nitirini, Carlos A. Buchpiguel, Sonia M. D. Brucki
University of Sao Paulo

We read this paper with great interest. We considered of particular interest the results showing preservation of cortical thickness in specific regions that play a role as hubs of the salience and default mode networks in "superagers", in comparison with older adults with typical age-related expected decline in cognition.

Speaker's Corner

Welcome, Fabio H G Porto, MD

Presentation Details

Indicate your response to the invitation below by Friday, December 16, 2016. Should you accept, you will receive a confirmation email with instructions on how to enter your biography, photograph, disclosures and abstract details.

Program, Approved Format, and original ID	Session Name, Date, Time	Presentation Title	Accept	Decline	Role	Presentation Time
Alzheimer's Association International Conference (AAIC) Poster #8038	P1-15 (Posters Sun) Public Health and Psychosocial: Prevention (non-pharmacological), Sunday, July 24, 2016: 1:00 PM - 2:00 PM, Metro Toronto Convention Centre, Hall D/E	P1-404 ApoE Genotype Modifies the Effects of Aerobic Training on Brain Glucose Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment	☒	☐	Presenting Author	1:00 PM-2:00 PM

[Save](#)

If you encounter any problems with this form, [e-mail technical support](#).

an important role in the relationship between physical fitness and cognitive preservation.

APOE Genotype Modifies the Effects of Aerobic Training on Brain Glucose Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment
 Fabio HG Porto, Artur MN Coutinho, Fabio LS Duran, Carla R Ono, Ana LS Pinto, Bruno Gualano, Helio R Gomes, Leda L Talib, Orestes V Forlenza, Carlos A Buchpiguel, Ricardo Nitirini, Sonia MD Brucki - University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Background

- Aerobic training (AT) is a promising intervention to improve cognition in subjects with mild cognitive impairment (MCI).
- A previous report showed that AT may change regional brain glucose metabolism (rBGM) in subjects with MCI.
- The presence of APOE ε4 allele is an important risk factor for sporadic Alzheimer's disease.
- The influence of APOE genotype in the brain metabolic response to AT in subjects with MCI is not yet known.

Methods

- Subjects with MCI performed a twice a week, moderate intensity, AT program for 24 weeks (N=65). The sessions consisted of a 5-min warm-up followed by 30 to 50 minutes of treadmill aerobic training and a 5-min cool-down period.
- Assessments with ADAS-Cog and evaluation of regional brain glucose metabolism (rBGM) with positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) were performed before and after the intervention.
- FDG-PET data were analyzed on a voxel-by-voxel basis with SPM8 software. Whole-brain differences with a significance level threshold (p) below 0.001 (uncorrected for multiple comparisons) for the peak voxel (with a minimum number of 50 voxels within the cluster) were accepted.
- Sixty-five subjects were included, with a mean (M) age of 69.2 (5.5) years and an initial Mini-Mental State Exam score of 27.9 (1.6). The allele ε4 was present in 19 subjects (30%). Comparisons using paired t-tests revealed improvements in the ADAS-Cog (M difference: -2.3 (3.5), p < 0.001). There was no interaction between changes in ADAS-Cog scores after the AT and APOE status (F(1,62) = 2.22, p = 0.14). Both groups had similar benefits.

Figure 1: Areas with rBGM changes after the AT (decreases in blue and increases in red) that reached statistically significance.

Table 1: Factorial analyses of the metabolic changes in brain regions after the aerobic training as a function of the presence or absence of the ε4 allele.

Metabolic decreases	Aerobic training			APOE ε4		
	F	p	η²	F	p	η²
Superior temporal gyrus, BA 22 R	26.3	<0.001	0.29	0.20	0.65	0.003
Superior temporal gyrus, BA 38 R	26.3	<0.001	0.29	0.20	0.65	0.003
Superior temporal gyrus, BA 38 L	16.3	<0.001	0.20	0.11	0.73	0.002
Superior temporal gyrus, BA 22 L	12.0	<0.001	0.16	0.01	0.89	<0.001
Inferior frontal gyrus, BA 47 L	19.0	<0.001	0.23	0.15	0.90	<0.001
Caudate nucleus, L	14.7	<0.001	0.19	0.01	0.90	<0.001
Caudate nucleus, R	14.7	<0.001	0.19	0.01	0.90	<0.001
Caudate nucleus, R	9.5	0.003	0.13	0.27	0.60	0.004
Anterior cingulate cortex, BA 33 L	14.7	<0.001	0.19	0.01	0.90	<0.001
Middle frontal gyrus, BA 8 L	11.0	0.001	0.15	0.31	0.57	0.005
Hippocampus, BA 28 R	10.0	0.002	0.13	0.89	0.37	0.013

Metabolic increases

	F	p	η²	F	p	η²
Precuneus, BA 7 R	20.5	<0.001	0.34	2.3	0.09	0.044
Inferior frontal gyrus, BA 47 L	11.2	0.001	0.15	3.1	0.08	0.048

Figure 2: Areas with rBGM changes (decreases in blue and increases in red) that reached statistically significance in subjects with and without the allele ε4 of the APOE

APOE ε4 non-carriers (N=45) APOE ε4 carriers (N=19)

Results

- rBGM decreases in the temporal poles, anterior cingulate cortex, caudate nucleus and increases in precuneus and inferior frontal gyrus were the most significant findings.

Discussion

- The rBGM changes may be influenced by APOE status.
- rBGM increment in precuneus was more pronounced in carriers of the APOE ε4 allele, while non-carriers, in inferior frontal gyrus. Metabolic decreases were independent of APOE status.
- Although APOE status seems to influence exercise-induced rBGM changes, even subjects with MCI and genetic risk for AD may benefit from AT.

Posted by 1349337 p at number 3011/18245-4 Contact: porto@hsp.usp.br

Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, Geula C, Mesulam MM (2012) Youthful Memory Capacity in Old Brains: Anatomic and Genetic Clues from the Northwestern SuperAging Project. J Cognitive Neurosci 25:29-36.

Sun FW, Stepanovic MR, Andreano J, Barrett LF, Touroutoglou A, Dickerson BC (2016) Youthful Brains in Older Adults: Preserved Neuroanatomy in the Default Mode and Salience Networks Contributes to Youthful Memory in Superaging. J Neurosci 36:9659-9668.

Conflict of Interest:

None declared

Apêndice B - Prêmio

Dear Dr. Porto,

Congratulations! You have been selected as a winner of the American Academy of Neurology's (AAN) International Scholarship Award!

By winning the award you will receive:

- - Complimentary registration to the 2017 AAN Annual Meeting. April 22-28, 2017 in Boston, Massachusetts
- - Attendance to selected educational courses and scientific programs
- - Up to \$2,500 (U.S. Dollars) for hotel accommodations and round trip coach/economy airfare from your home country to Boston, Massachusetts
- - Invitation to the reception where all international scholarship award recipients will be recognized

You received the email below to submit travel requests for both hotel and airfare for attending the meeting. I will be sending another email with more information.

Congratulations and all the best,

Geri Martin

Ph 612.928.6158 Cell 612-396-8622

gmartin@aan.com www.aan.com

Connect with the AAN:

[Facebook](#) | [Twitter](#) | [LinkedIn](#) | [Google+](#) | [Instagram](#) | [YouTube](#)

From: travelrequests@aan.com [mailto:travelrequests@aan.com]
Sent: Thursday, January 5, 2017 11:23 AM
To: portofhg@gmail.com
Cc: Geri Martin <gmartin@aan.com>
Subject: Air Travel & Housing Request Form, AAN Annual Meeting

Fabio Porto,

Thank you for participating in the American Academy of Neurology Annual Meeting, April 22-28, 2017, in Boston, MA. Your AAN Staff Liaison has initiated a travel request for you.

Please open the following link to:

1. Start processing your Annual Meeting housing and travel arrangements.
2. Verify and/or update information AAN currently has on file for your travel.
3. Submit your request to AAN.

[SUBMIT YOUR TRAVEL REQUEST NOW.](#)

Next Steps:

AIR TRAVEL INFORMATION

You will be emailed a booking link to the Academy's travel agency, ATC Travel Management, to search for a flight. New users will also receive an activation email from ATC Travel Management within 24 business hours.

We appreciate your consideration in selecting the most economical flight.

Boston is served by the Logan International Airport (BOS).

GROUND TRANSPORTATION

Taxi fare from Logan International Airport to the Boston Convention and Exhibition Center is approximately \$33.

HOUSING INFORMATION

You will receive a final hotel confirmation from your AAN Staff Liaison. Due to internal processing, an official hotel confirmation may not be available until **March 31, 2017**.

We look forward to your participation in Boston!

Housing and Travel Team
American Academy of Neurology
201 Chicago Avenue
Minneapolis, MN 55415

April 22–28, 2017

Boston Convention and Exhibition Center
Boston, MA

Advancing Neurology. Advancing You.
Register now!
AAN.com/view/AM17

AAN Vision: To be indispensable to our members.

AAN Mission: To promote the highest quality patient-centered neurologic care and enhance member career satisfaction.

Legal Notice: This message may contain confidential or legally privileged information intended only for the use of the addressee(s) named above. Unauthorized use, disclosure, distribution, or copying is prohibited. If you have received this message in error, please reply to the sender and delete the original message. Thank you.

Apêndice C - Prêmio

PRÊMIO – IX Prêmio Saúde – 2014

O trabalho “EXERCÍCIOS PARA FREAR A DEMÊNCIA” ganhou o IX Prêmio Saúde (2014) – categoria Saúde e Atividade Física – promovido pela Editora Abril. Concorreram 427 trabalhos divididos, ficando 21 finalistas. Este estudo é parte de um estudo maior em idosos com comprometimento cognitivo leve, submetidos à 24 semanas de exercício físico. Os resultados apresentados foram de 40 indivíduos, comparados em relação ao metabolismo glicolítico cerebral pré e pós exercício. Demonstrando que houve diminuição do metabolismo no cíngulo anterior e aumento no cíngulo posterior após a atividade física. Este estudo é compartilhado por duas teses de doutoramento dos alunos:

- Fábio Porto (Departamento de Neurologia- orientação Sonia MD Brucki)-
- Artur Coutinho (Departamento de Medicina Nuclear - orientação Carlos A Buchpiguel) cujo esforço e determinação geraram estes dados.

O estudo não seria possível sem a colaboração do LACRE (Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia) com supervisão das Dras Ana Lúcia de Sá Pinto, Fernanda Rodrigues Lima e Dr. Bruno Gualano; e a existência do Centro de Referências em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC), nos quais os pacientes foram avaliados e continuam a serem seguidos.