



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS  
FISIOLÓGICAS – SBFis/UNESP**

**BEATRIZ PROCÓPIO STRINGHETTA-VILLAR**

**Treinamento resistido e os efeitos benéficos na  
manutenção de memória, funcionalidade da marcha,  
controle redox e plasticidade hipocampal em ratas Wistar  
senescentes**

**ARAÇATUBA  
2024**

**BEATRIZ PROCÓPIO STRINGHETTA-VILLAR**

**Treinamento resistido e os efeitos benéficos na  
manutenção de memória, funcionalidade da marcha,  
controle redox e plasticidade hipocampal em ratas Wistar  
senescentes**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para obtenção do título de “Mestre em Ciências Fisiológicas”.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Cássia Menegati Dornelles

**ARAÇATUBA  
2024**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Catálogo na Publicação (CIP)  
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S918t Stringhetta-Villar, Beatriz Procópio.  
Treinamento resistido e os efeitos benéficos na manutenção de memória, funcionalidade da marcha, controle redox e plasticidade hipocampal em ratas Wistar senescentes / Beatriz Procópio Stringhetta-Villar.  
- Araçatuba, 2024  
87 f. : il. ; tab., graf.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba  
Orientadora: Profa. Rita Cássia Menegati Dornelles

1. Envelhecimento 2. Hipocampo 3. Treinamento de resistência I. T.

CDD 612

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Beatriz Procópio Stringhetta Villar**

**TREINAMENTO RESISTIDO E OS EFEITOS BENÉFICOS NA MANUTENÇÃO DE MEMÓRIA, FUNCIONALIDADE DA MARCHA, CONTROLE REDOX E PLASTICIDADE HIPOCAMPAL EM RATAS Wistar SENESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para obtenção do título de “Mestre em Ciências Fisiológicas”.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Cássia Menegati Dornelles

Aprovado em: 05/04/2024

### Banca Examinadora

Prof. Dr. Rafael Reimann Baptista

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul/PUCRS

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Barbosa Lima

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Cássia Menegati Dornelles

Instituição: Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Odontologia de Araçatuba/UNESP-FOA

## DADOS CURRICULARES

**Nascimento:** 21. 12. 1994, Araçatuba – SP.

**Filiação:** Helena Fatima Procópio  
Sidnei Stringhetta

**2014/2018:** Curso de Graduação em Educação Física Bacharelado – Centro Universitário Toledo – UNITOLEDO – Araçatuba – SP.

**2021/2024:** Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Fisiológicas, nível de Mestrado – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP (FOA) – Araçatuba – SP – Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas – Sociedade Brasileira de Fisiologia.

## DEDICATÓRIA

*Ao meu Amado Jesus, minha Santa Mãe Maria e meu anjo da guarda.  
Ao meu esposo, Gustavo, meu fiel escudeiro, 'meu abraço casa'.  
A minha família, em especial minha mãe, que sonhou esse sonho comigo.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao meu Senhor, [...] alfa, ômega, princípio e fim [...], por ser meu socorro muito certo nas horas de angústia, meu companheiro de idas e vindas ao campus, meu confidente durante os experimentos e limpezas de biotério. Te amo Jesus. Conseguimos mais uma!

Ao meu esposo, Gustavo, que sempre me encorajou, auxiliou e sustentou. Que vibrou com a minha aprovação inicial e continua vibrando a cada conquista diária. Que me organizou com tanto amor, todas as vezes em que fui apenas bagunça, desespero e medo. Que segurou e segura minha mão nesse caminho. “*You're my light, You're my love, You're my joy*”.

A minha sobrinha, Ana Luiza, por ser a luz dos meus dias!

A minha família, que é de fato minha base. Meu irmão Bruno e meu pai Sidnei, que são os homens da minha vida. Em especial, minha mãe. Por tudo que ela abdicou para que eu tivesse tantas oportunidades. Por me amar incondicionalmente e ser minha intercessora, por se alegrar com as minhas alegrias, chorar todos os meus choros. Obrigada por viver para que nada nunca nos faltasse. Te orgulhar sempre foi meu combustível.

Aos meus avós, precursores da minha vida. Neide, Elza, Pedro (*in memoriam*) e Domingos (*in memoriam*). Vô Bingo, avisa aí no céu que sua neta está se tornando mestre.

Aos meus amigos, Laura e Leo, Rafa e Mari, Nati e Higor, Gabi e Jhon, Ana e Gui, Duda e Antonio, Marina e Mairon, Eduardinha e Gabriel. Que estão ao meu lado com tanta fidelidade e me fortalecem em oração. “Existe amigo mais chegado que um irmão” (Provérbios 18:24). Verdadeiramente, vocês são meus irmãos.

A minha amiga/irmã Ana Laura Ribeiro Evangelista, que eu tanto admiro, e que estive sempre comigo. Obrigada por ter sido você, uma das primeiras pessoas a comemorar minha aprovação no mestrado. Obrigada por ser você minha fiel escudeira. Obrigada por ser instrumento de Deus na minha vida. Estaremos sempre navegando juntas: “*no matter where*”.

A minha amiga Débora Bessone, por tudo o que vivemos, especialmente durante o período dessa pós-graduação. Por ser tão compreensiva, por me defender e por me lembrar de que seria capaz. Juntas nos reinventamos, e seguiremos evoluindo conforme Deus quiser.

As minhas companheiras de laboratório, Thaina, Débora, Luana, Isabela, Livia, Julia, Mariana, Maria Eduarda. Obrigada por terem tornado essa jornada desafiadora, tão divertida e leve. Obrigada pelas inúmeras conversas, almoços, churrascos, viagens, experimentos, testes e choros no lab. Obrigada por amadurecermos juntas nesses anos, pelo incentivo mútuo e conquistas partilhadas.

A todos do Departamento de Ciências Básicas, incluindo professores, discentes, pessoal da administração e manutenção do prédio. Obrigada por cada conversa e bons momentos.

A Faculdade de Odontologia de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas e a Sociedade Brasileira de Fisiologia (SBFis) pela oportunidade e o privilégio de realizar o Mestrado.

Ao Diretor da FOA / UNESP, Prof<sup>a</sup>. Tit. Glauco Issamu Miyahara e ao Vice-Diretor Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem pelo apoio.

À Seção Técnica de Pós-Graduação, em especial Cristiane Regina Lui Matos pelo empenho em me atender e auxiliar.

À Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (STAEPE) por toda prontidão e suporte.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos os funcionários da UNESP.

A minha parecerista, professora Giovana Rampazzo Teixeira por toda troca de conhecimento que disponibilizou a mim.

Ao LaFEE por todo acolhimento, suporte e parceria durante todos esses anos.

A minha orientadora, professora Rita Cássica Menegati Donelles, por me receber em seu grupo de pesquisa, e nesses anos me incentivar para que eu sempre pudesse ser melhor. Obrigada por iniciar minha formação como pesquisadora e me apresentar o universo da neurociência com tanto amor. Todo meu respeito e admiração à senhora, por ser uma grande filha, esposa, mãe, coordenadora, professora e orientadora.



*Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe; outras, para serem edificadas, e isso é prudência; outras, para edificarem os outros, e isso é caridade.*

**Santo Agostinho**

**RESUMO**

STRINGHETTA-VILLAR, B. P. **Treinamento resistido e os efeitos benéficos na manutenção de memória, funcionalidade da marcha, controle redox e plasticidade hipocampal em ratas Wistar senescentes.** 2024. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas - Sociedade Brasileira de Fisiologia – SBFis, Araçatuba – SP, 2024.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o treinamento resistido, realizado por período longo, como estratégia não farmacológica para minimizar o comprometimento da memória de reconhecimento, no estado redox do hipocampo e na deambulação de ratas senescentes no período da periostropausa. **Materiais e Métodos:** Trinta ratas Wistar fêmeas com irregularidades no ciclo estral e adesão ao exercício físico foram distribuídas nos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR; subida em escada 3x/semana/4 meses). Antes do período de treinamento, aos 17 meses de idade, os animais foram submetidos aos testes de deambulação, labirinto em cruz elevado (LCE), campo aberto e reconhecimento de objetos. Os mesmos testes foram repetidos no final do período de treinamento, quando os animais atingiram 21 meses de idade (Grupos 21Me/NT e 21Me/TR). Análises bioquímicas e histológicas foram realizadas no hipocampo desses animais **Resultados:** As ratas do grupo 21Me/NT apresentaram diminuição do comprimento e aumento na largura da passada em relação aos seus índices com 17 meses. Entretanto, as ratas que realizaram o TR exibiram alterações nos componentes da marcha, com aumento do comprimento e diminuição da largura da passada, após o período de TR (grupo 21Me/TR). Em termos de memória, o teste de reconhecimento de objetos indicou potencial melhora cognitiva nas atividades em animais 21Me/TR, com interação da intervenção x idade. Essa resposta foi significativa em comparação aos animais do grupo 21Me/NT, que apresentaram declínio na capacidade de memória. Os dados obtidos no LCE evidenciaram diferença significativa em relação a idade dos animais. Marcadores de estresse oxidativo sugeriram resposta equilibrada, caracterizada como hormese, juntamente com aumento da atividade da enzima citrato sintase e marcação dos corpúsculos de Nissl no grupo 21Me/TR em células do hipocampo. **Conclusão:** A

realização do TR no período da periostropausa contribuiu para prevenir e atenuar o declínio das habilidades funcionais e cognitivas, do equilíbrio redox e da neuroplasticidade em ratas senescentes. O TR proporcionou benefícios à saúde, como melhora da força e potência, porém, seu impacto direto na ansiedade não foi muito pronunciado. Estes resultados mostram implicações importantes do TR na prevenção do declínio funcional e cognitivo, bem como no manejo de condições neurológicas associadas ao comprometimento da memória.

**Palavras-chave:** Envelhecimento; hipocampo; treinamento resistido.

**ABSTRACT**

STRINGHETTA-VILLAR, B. P. **Resistance training and beneficial effects on memory maintenance, gait functionality, redox control and hippocampal plasticity in senescent Wistar rats.**2024. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas - Sociedade Brasileira de Fisiologia – SBFis, Araçatuba – SP, 2024.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate resistance training, carried out for a long period, as a non-pharmacological strategy to minimize the impairment of recognition memory, in the redox status of the hippocampus and in the ambulation of senescent rats during the period of periostropause. **Materials and Methods:** Thirty female Wistar rats with irregularities in the estrous cycle and adherence to physical exercise were distributed into the untrained (NT) and resistance training (RT; climbing stairs 3x/week/4 months) groups. Before the training period, at 17 months of age, the animals were subjected to ambulation, elevated plus maze (EPM), open field and object recognition tests. The same tests were repeated at the end of the training period, when the animals reached 21 months of age. Biochemical and histological analyzes were performed on the hippocampus of these animals. **Results:** The rats in the 21Mo/NT group showed a decrease in stride length and an increase in stride width in relation to the indices at 17 months. However, the rats that performed the RT exhibited changes in gait components, with an increase in stride length and a decrease in stride width, after the RT period (21Mo/RT group). In terms of memory, the object recognition test indicated potential cognitive improvement in activities in 21Mo/RT animals, with interaction of intervention x age. This response was significant compared to animals in the 21Mo/NT group, which showed a decline in memory capacity. The data obtained from the EPM showed a significant difference in relation to the age of the animals. Oxidative stress markers suggested a balanced response, characterized as hormesis, together with increased activity of the enzyme citrate synthase and staining of Nissl bodies in the 21Mo/RT group in hippocampal cells. **Conclusion:** RT during the periostropause period was able to attenuate and prevent the decline of functional and cognitive abilities, redox balance and neuroplasticity in senescent rats. RT provided health benefits, such as improved strength and power, however, its direct impact on anxiety

was not very pronounced. These results show important implications of RT in preventing functional and cognitive decline, as well as in the management of neurological conditions associated with memory impairment.

**Keywords:** Aging; hippocampus; resistance training.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estágios de Envelhecimento Reprodutivo (STRAW) + 10	25
Figura 2 – Características hipocampais	27
Figura 3 – Delineamento experimental	36
Figura 4 – Aparato utilizado no treinamento resistido	38
Figura 5 – Aparato utilizado no teste de labirinto em cruz elevada	39
Figura 6 – Aparato utilizado no teste de atividade locomotora de campo aberto	40
Figura 7 – Teste de reconhecimento de objetos	42
Figura 8 – Material biológico coletado	43
Figura 9 – Incidência das fases do ciclo estral	49
Figura 10 – Gráfico de capacidade de carregamento voluntário máximo	50
Figura 11 – Teste de deambulação	51
Figura 12 – Análise temporal do teste de labirinto em cruz elevado	52
Figura 13 – Análise etológica do teste de labirinto em cruz elevado	53
Figura 14 – Análise temporal do teste de campo aberto	53
Figura 15 - Análise etológica do teste de campo aberto	54
Figura 16 – Análise etológica do teste de reconhecimento de objeto	55
Figura 17 – Marcadores do estado redox do hipocampo	56
Figura 18 – Atividade da enzima citrato sintase hipocampal	57
Figura 19 – Análise histológica pela coloração dos corpúsculos de Nissl hipocampais	58
Figura 20 – Mecanismo envolvido no processo de consolidação de memória	63



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Parâmetros fisiológicos de ratas senescentes dos grupos NT e TR. 50

## LISTA DE ABREVIações

$\beta$  – Beta

$^{\circ}\text{C}$  – Graus *celsius*

$\mu\text{g}$  – Microgramas

$\mu\text{g}/\mu\text{L}$  – Microgramas por microlitros

$\mu\text{L}$  – Microlitros

$\mu\text{m}$  – Micrômetros

$\mu\text{mol/L}$  - Micro mol por litro

17Me – Grupo dos animais aos 17 meses de idade

21Me/NT – Grupo dos animais aos 21 meses de idade não treinados

21Me/TR – Grupo dos animais aos 21 meses de idade treinados

Acetil CoA – Acetilcoenzima A

ATP - Adenosina trifosfato

A $\beta$  - Placas beta amiloides

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

BSA – *Bovine serum albumine*

CA1 – Região 1 do Corno de Amon

CA3 – Região 3 do Corno de Amon

CAT – Catalase

CCVM - Capacidade de carregamento voluntário máximo

CG - Célula granular

CM - Célula musgosa

cm – Centímetros

CoA-SH – Acetilcoenzima A ligada a um grupo tiol

CP - Célula piramidal

CS - Citrato cintase

df – Graus de liberdade

DNPH – Dinitrofenilhidrazina

DTNB – Ácido 2-nitrobenzóico

DTPA – Ácido dietilenotriamina pentacético

EDTA – *Ethylenediaminetetraacetic acid*

EROs – Espécies reativas de oxigênio

F – Razão da variância  
FeSO<sub>4</sub> – Sulfato ferroso  
FRAP – *Ferric reducing antioxidant power*  
g - Gramas  
GD – Giro denteado  
GSH – Glutathiona reduzida  
h – Hora  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de hidrogênio  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IN – Interneurônios  
ip – Intraperitoneal  
Kg – Quilograma  
Lab – Laboratório  
LED - *Light-emitting diode*  
LUX – Intensidade luminosa  
MCP – Memória de curto prazo  
MDF - Fibra de média densidade  
mg – Miligramas  
min – Minutos  
mL – Mililitros  
MLP – Memória de longo prazo  
mm – Milímetros  
mmol/L – miliMol por litro  
mRNA - micro RNA  
mtDNA - DNA mitocondrial  
n – Número  
NaCl – Cloreto de sódio  
nm – Nanômetro  
NT – Não treinado  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
ONU – Organização das Nações Unidas  
PA - Potencial de ação  
PC – Proteína carbonilada  
PGC-1 $\alpha$  - Coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma

pH – Potencial hidrogênico  
PMSF – Fluoreto de fenilmetanossulfonilo  
PT – Proteína total  
SNC - Sistema nervoso central  
SOD – Superóxido dismutase  
SP – São Paulo  
STRAW - *Stages of Reproductive Aging Workshop*  
SUB – Subítulo  
T1 – Primeiro teste de CCVM  
T2 – Segundo teste de CCVM  
T3 – Terceiro teste de CCVM  
T4 – Quarto teste de CCVM  
T5 – Quinto teste de CCVM  
TAC – Capacidade antioxidante total  
TBARs – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico  
TNB – Ácido 5-tio-2-nitrobenzóico  
TR – Treinamento resistido  
v/v – Porcentagem em volume  
vs – *Versus*

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	24
1.1	Envelhecimento populacional e envelhecimento feminino.....	24
1.2	Envelhecimento feminino e cognição .....	25
1.3	Aspectos funcionais do envelhecimento .....	28
1.3.1.	Estresse oxidativo e neuroplasticidade.....	28
1.3.2.	Disfunção mitocondrial.....	29
1.4	Exercício Físico e Envelhecimento .....	30
2	OBJETIVOS .....	33
2.1	Objetivo Geral.....	33
2.2	Objetivos específicos .....	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1	Animais - Parâmetros Fisiológicos.....	35
3.2	Grupos experimentais.....	36
3.3	Protocolo de treinamento - Treinamento Resistido (TR).....	37
3.4	Testes Funcionais.....	38
3.4.1	Teste de Deambulação .....	38
3.4.2	Teste do Labirinto de cruz elevada .....	39
3.4.3	Avaliação da atividade locomotora em campo aberto .....	40
3.4.4	Teste de reconhecimento de objetos .....	41
3.5	Coleta e armazenamento de amostras de tecido .....	42
3.5.1	Eutanásia por decapitação .....	42
3.5.2	Eutanásia por perfusão transcardíaca .....	43
3.6	Estresse oxidativo .....	44
3.6.1	Preparação do homogenato .....	44
3.6.2	Determinação da proteína carbonilada e do dano oxidativo lipídico .....	45
3.6.3	Determinação da defesa antioxidante não enzimática .....	45
3.6.4	Determinação da defesa antioxidante enzimática .....	45
3.7	Atividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial .....	46
3.8	Análise histológica com cresil violeta para quantificação de células Nissl-positivas.....	46
3.9	Análise estatística.....	46
	RESULTADOS .....	48
4	RESULTADOS .....	49
4.1	Ciclo Estral.....	49
4.2	Parâmetros Fisiológicos.....	49

4.3 Teste de Capacidade de Carregamento Máximo .....	50
4.4 Teste de deambulação .....	51
4.5 Teste de labirinto em cruz elevada .....	52
4.6 Teste de campo aberto .....	53
4.7 Teste de reconhecimento de objetos .....	55
4.8 Análises bioquímicas .....	56
4.8.1 Estresse oxidativo .....	56
4.8.2 Atividade enzimática da citrato sintase .....	57
4.9 Análise histológica com cresil violeta para quantificação de células Nissl-positivas .....	57
5 DISCUSSÃO .....	61
6 CONCLUSÃO .....	69
7 REFERÊNCIAS .....	71
ANEXO CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais .....	87



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Envelhecimento populacional e envelhecimento feminino

O envelhecimento é tido como uma das experiências humanas mais misteriosas que fascina e intriga diversos pesquisadores. Evidências apontam causas multifatoriais para o processo natural de envelhecimento, propiciando a redução de adaptabilidade, diminuição da capacidade funcional, como autonomia e independência, e sobrecarga dos mecanismos homeostáticos (Forte; Monteiro, 2022; Fulop *et al.* 2021). De acordo com o Relatório de Estatísticas Mundiais de Saúde de 2023, da Organização Mundial de Saúde (OMS), em termos globais, a expectativa de vida ao nascer, nos anos 2000, era de 67 anos e atualmente, passou a ser 73,3 anos. Quando esses dados são voltados para o Brasil, o Instituto de Geografia e Estatística (IBGE) afirma que entre 2010 e 2021, a expectativa de vida ao nascer passou de 73,4 para 77 anos e a expectativa de vida aos 60 anos de 21,1 para 23 anos. Em projeções realizadas pela Organização das Nações Unidas (ONU), a população idosa, que atualmente corresponde a 12% da mundial, tem previsão de duplicar esse até 2050 e triplicar em 2100 (Tavares *et al.*, 2017).

Nas pirâmides etárias, a população feminina idosa tem representação importante com destaque nos países em desenvolvimento. No envelhecimento feminino, a senescência reprodutiva é uma das primeiras a ocorrer, manifestando-se por declínio ou cessação da reprodução (Deng, 2012), o mesmo foi observado em modelos animais de envelhecimento por Nicola e colaboradores (2021). Essa fase apresenta concentrações altamente variadas de estradiol e progesterona, resultando em comprometimento de mecanismos de proteção neuronal e fisiológicos, reprodutivos ou não, ciclos menstruais irregulares e distúrbios de humor, caracterizando a fase da perimenopausa (LI *et al.*, 2013, Verrilli; Berga, 2020).

A Sociedade Internacional de Menopausa definiu, através do sistema de estadiamento do envelhecimento reprodutivo [*Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) + 10* (2012)], que a perimenopausa é caracterizada por alterações na duração do ciclo menstrual consecutivo em sete ou mais dias, seguida por 60 ou mais dias de amenorreia e terminando após 12 meses de amenorreia (Metcalf *et al.*, 2023), possuindo ainda três etapas: Etapa -2 transição da menopausa precoce; Etapa -1 transição da menopausa tardia; Etapa +1a pós-menopausa precoce (Figura 1).



**FIGURA 1 - Estágios de Envelhecimento Reprodutivo (STRAW) + 10**

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologia	REPRODUTIVA				TRANSIÇÃO PARA MENOPAUSA		PÓS MENOPAUSA			
	Precoce	Pico	Tardia		Precoce	Tardia	Precoce			Tardia
					PERIMENOPAUSA					
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+1)		3-6 anos	Para sempre
CRITÉRIOS PRINCIPAIS										
Ciclo Menstrual	Variável e regular	Regular	Regular	Mudanças sutis no fluxo/duração	Duração variável. Persistente por >7 dias de diferença na duração de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorreia ≥60 dias				
CRITÉRIOS MEDIANTE MARCADORES DIAGNÓSTICO										
Endócrinos										
FSH			Baixo	Variável	↑ Variável	↑ >25 IU/L	↑ Variável		Se estabiliza	
AMH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo		Muito baixo	
Inibina B				Baixo	Baixo	Baixo	Baixo		Muito baixo	
Contagem folicular antral			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito baixo		Muito baixo	
CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS										
Sintomas						Sintomas vasomotores (prováveis)	Sintomas vasomotores (mais prováveis)			Aumento dos sintomas de atrofia vulvo-vaginal

Adaptado de Metcalf *et al.* (2023).

## 1.2 Envelhecimento feminino e cognição

O envelhecimento feminino é marcado de forma proeminente pela senescência reprodutiva, envolvendo a transição da fertilidade reprodutiva para a infertilidade. Esta mudança significa transição dos sistemas reprodutivos e neurológicos totalmente funcionais para o processo de envelhecimento (Brinton, 2015). É crucial registrar que o envelhecimento ovariano é fenômeno fisiológico contínuo, com a perimenopausa representando a fase de transição da função ovariana, marcada por alterações endócrinas, metabólicas e biológicas, culminando na menopausa após 12 meses de amenorreia (McKinlay *et al.*, 1992). O impacto deste período de transição estende-se à componentes neurológicos. Dado que o desenvolvimento do cérebro é processo que dura a vida toda, os períodos críticos de transição, como a puberdade e a perimenopausa, influenciam significativamente as mudanças cognitivas (Bacon; Brinton, 2021). É importante reconhecer que cada transição se baseia na anterior e é influenciada pelas mudanças que ocorrem na transição anterior (Petricka; Benfey, 2011). Portanto, os períodos críticos, juntamente com as interações ambientais,

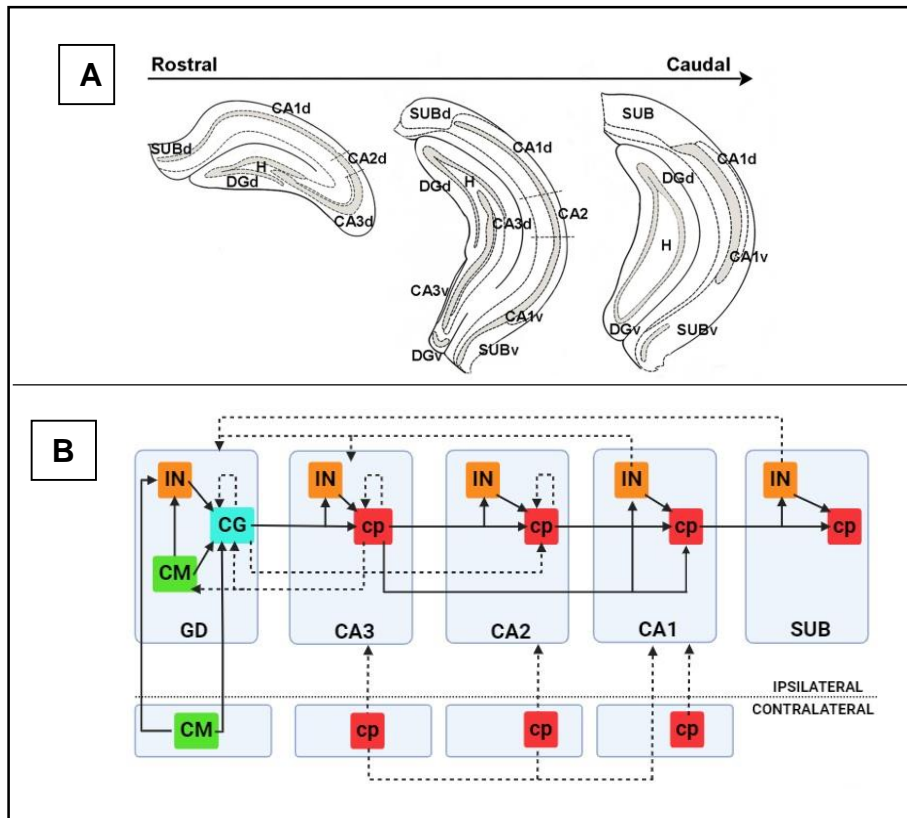
preparam os sistemas para resultados de saúde específicos, influenciando a suscetibilidade a doenças ou à deficiência cognitiva ao longo da vida. As mulheres, em particular, enfrentam maior prevalência da doença de Alzheimer, depressão grave, perturbações de estresse e transtornos de ansiedade, em comparação com os homens, no período do envelhecimento (Gobinath *et al.*, 2016; Maeng; Milad, 2015; Mazure; Swendsen, 2016). Notavelmente, estudos envolvendo mais de vinte mil mulheres asiáticas revelaram que aquelas que vivenciaram o período da perimenopausa encontraram dificuldades de concentração, hipomnésia e perda de memória (Chen *et al.*, 2022; Lee; Lee, 2020; Su *et al.*, 2021).

Sabe-se que hormônios neuroprotetores tendem a ter suas atividades reduzidas ao longo da vida. Os estrogênios têm ação positiva contra insultos neurotóxicos e agem no sistema nervoso central (SNC) através de diversos mecanismos, com efeitos multifacetados como benefícios na cognição, função colinérgica e na plasticidade do hipocampo, estrutura que mantém diversos receptores estrogênicos (Daniel, 2013; Genazzani *et al.*, 2007). Durante a senescência feminina, sua diminuição expõe os mecanismos fisiológicos a eventuais danos. Esperança e colaboradores (2024) identificaram que, ratas senescentes sem nenhum tipo de intervenção, tiveram diminuição da capacidade funcional e cognitiva quando relacionadas aquelas que estavam recebendo estradiol, além de apresentarem maior perda neuronal em regiões específicas do hipocampo.

O hipocampo, importante estrutura relacionada à cognição, está subdividido em regiões da extremidade ventral à dorsal e em subcampos baseados em áreas celularmente dissemelhates formando o giro denteado (GD), *cornu ammonis* (CA 1-3) e subículo (Sub) (Figura 2A). A porção ventral está intimamente relacionado à emoção, e sua lesão afeta particularmente as funções relacionadas à ansiedade, enquanto a dorsal desempenha ação preferencial na aprendizagem e na memória espacial (Duvernoy *et al.*, 2005; Kjelstrup *et al.*, 2002; Strange *et al.*, 2014). O hipocampo apresenta em sua formação, principalmente, células granulares e piramidais que, a partir de células progenitoras intermediárias, no GD, se desenvolvem em neuroblastos e produzem neurônios granulares, que ao se diferenciarem passam a integrar, com os demais subcampos, a circuitaria neuronal do hipocampo (Figura 2B). Desta forma, o hipocampo é importante estrutura envolvida nos mecanismos de alocação, integração e recuperação de estímulos relacionados a memória espacial, verbal e episódica (Chen *et al.*, 2022; Hussain *et al.*, 2024;

Schlichting; Frankland, 2017). Além disso, influencia a resposta ao estresse e na regulação da ansiedade (Hill *et al.*, 2015). Todo esse mecanismo está envolvido na neurogênese adulta mediante estímulos intrínsecos e extrínsecos e sofrem alteração durante a senescência (Jiang *et al.*, 2023).

**FIGURA 2 – Características hipocâmpais.**



**A** Ilustração simplificada da distribuição de diferentes subcampos das partes dorsal e ventral do hipocampo, de rostral a caudal. **B** Conexões projetadas entre diferentes tipos de neurônios nas sub-regiões do hipocampo, incluindo conexões ipsilaterais e contralaterais. Seta tracejada: projeções fracas. Setas sólidas: projeções fortes. GD ou DG, giro denteado; CA1-3, cornu ammonis 1-3; SUB, subículo; IN, interneurônios; CM, célula musgosa; CP, célula piramidal; CG, célula granular. Adaptado de Shi *et al.* (2023).

A alteração da memória é uma das primeiras alterações cognitivas no envelhecimento, apresentando declínio nas ligações conjuntivas e relacionais, gerando comprometimento negativo da memória de curto e longo prazo e diminuição volumétrica do hipocampo (Bastin, 2017; LI *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2018). Outros comprometimentos predispostos a ocorrer no envelhecimento são distúrbios psicológicos como ansiedade e depressão, isso, devido à redução da resiliência emocional e funcional a episódios estressores no cérebro humano e animal, embora

não haja elucidação exata do mecanismo envolvido nesse fenômeno (Lee *et al.*, 2020; McEwen; Morrison, 2013).

### **1.3 Aspectos funcionais do envelhecimento**

As alterações no desempenho motor são cada vez mais reconhecidas como marcadores precoces de declínio cognitivo e demência, estando o comprometimento da marcha juntamente com a má postura elencados como fatores de risco de quedas em pessoas senescentes. A velocidade lenta e maior variabilidade passo a passo da marcha estão associados ao declínio cognitivo e a maior risco de demências (Callisaya *et al.*, 2009; Jayakody *et al.*, 2019; Verghese *et al.*, 2007). O estudo de Ide (2023) parece fornecer *insights* valiosos sobre a relação entre o equilíbrio e o volume hipocampal em idosos saudáveis. A descoberta de correlação entre a diminuição do volume do hipocampo e o comprometimento do equilíbrio sugere possível conexão entre a estrutura cerebral e a função física durante o processo de envelhecimento. A perda de velocidade da marcha, outro parâmetro funcional importante, também foi correlacionada a diminuição do hipocampo por Rosso (2017), que deixou sublinhado a desaceleração da marcha ao longo do envelhecimento como prelúdio para demências, levando em consideração o fato já sabido de que o declínio da velocidade da marcha pode ocorrer até 12 anos antes do início de comprometimentos cognitivos leves (Buracchio *et al.*, 2010). Outra descoberta recente, evidenciou a influência da deposição de placas beta amiloides (A $\beta$ ) na suavidade da marcha, onde adultos mais velhos, com mais deposição A $\beta$ , apresentaram marcha lenta e brusca, diminuição no comprimento e aumento na largura de passada durante transição para superfícies irregulares de grama e rochas, quando relacionados a adultos jovens (Zukowski *et al.*, 2024).

#### **1.3.1. Estresse oxidativo e neuroplasticidade**

Os desajustes dos sistemas fisiológicos durante o envelhecimento podem ser causados por danos oxidativos, que resultam em apoptoses celulares, declínios das capacidades de reparo e desequilíbrios homeostáticos (Von Zglinicki, 2002). Portanto, o desequilíbrio dos agentes oxidantes e antioxidantes, em favor do oxidativo, leva a interrupção da sinalização e controle redox e ao dano celular (Sies *et al.*, 2017).

Os subprodutos do metabolismo aeróbico celular, denominadas espécies reativas de oxigênio (EROs), são moléculas altamente reativas. Em concentrações

fisiológicas, as EROs desempenham ações essenciais no funcionamento adequado dos sistemas. No entanto, quando as EROs são produzidas em excesso durante período de tempo prolongado, acabam desencadeando danos moleculares severos (Davies; Holt, 2018; Finkel, 2003; Sen; Packer, 1996). Portanto, a manutenção da função celular ideal e da adaptação celular depende de controle redox ideal. Por sua vez, alguns mecanismos relacionados a idade contribuem para o aumento do estresse oxidativo e os processos neuroinflamatórios, contribuindo significativamente para o declínio cognitivo (Namioka *et al.*, 2016; Mladenov *et al.*, 2023). O cérebro exibe alto metabolismo e baixa capacidade antioxidante, sendo particularmente suscetível ao processo de envelhecimento. Esse órgão apresenta grande consumo de oxigênio e acaba induzindo danos oxidativos em diferentes moléculas como lipídios, proteínas e DNA (Sikora *et al.*, 2021). Regulação positiva dos radicais livres é também observada no envelhecimento, e então a função celular é prejudicada e envelhecida por esse acúmulo de radicais livres (Lei *et al.*, 2017).

Os neurônios do hipocampo possuem capacidade reduzida em manter a homeostase redox, tornando-o vulnerável a danos oxidativos no envelhecimento. Esses danos na área hipocampal findam em prejuízos nas funções cognitivas (Finkel, 2003), tornando necessária a manutenção de estado redox normal nos neurônios do hipocampo para a prevenção do declínio cognitivo durante o envelhecimento. Essa manutenção pode ser realizada pela defesa antioxidante de primeira linha que é composta de ações enzimáticas antioxidantes, diretamente moduladas por fatores como o envelhecimento e exercício físico (Gaunt; de Duve, 1976; Radak *et al.*, 2001).

### **1.3.2. Disfunção mitocondrial**

Definidas como organelas vitais e independentes, as mitocôndrias são encontradas nas células eucarióticas e são responsáveis por funções celulares, como equilíbrio metabólico celular, sinalização, diferenciação e senescência (Kauppila *et al.*, 2017; Lejri *et al.*, 2019; McGuire, 2019). Além disso, tem envolvimento essencial no metabolismo de aminoácidos e lipídios e na regulação da apoptose através do processo de mitofagia, que remove mitocôndrias disfuncionais ou danificadas (Chistiakov *et al.*, 2014; Ding; Yin, 2012). O envelhecimento tecidual mitocondrial tende a estar relacionado a mutações ao DNA mitocondrial (mtDNA), que alteram a expressão dos complexos de fosforilação oxidativa podendo levar a disfunção mitocondrial e à produção acelerada de EROs (Wallace, 2010), que juntos

à degradação proteica agregam-se em alguns órgãos como o cérebro e o músculo esquelético, contribuindo consideravelmente para o envelhecimento destes tecidos pós-mitóticos (Kauppila *et al.*, 2017; Lejri *et al.*, 2019; McGuire, 2019). Importante ressaltar a interação das mitocôndrias e os esteroides sexuais. As mitocôndrias são essenciais na geração de hormônios esteróides, incluindo os hormônios sexuais femininos os quais modulam as atividades mitocondriais. Portanto, o comprometimento dessas importantes organelas é uma das características centrais do envelhecimento (Lejri *et al.*, 2018). Assim, a análise da atividade da citrato sintase (CS), enzima localizada na matriz mitocondrial, tem contribuído para informações sobre a atividade das mitocôndrias (Viña *et al.*, 2006)

O envolvimento mitocondrial é encontrado na maioria dos distúrbios relacionados ao envelhecimento, especialmente nas doenças neurodegenerativas através do comprometimento da dinâmica mitocondrial, deficiências genéticas e deposição do peptídeo  $\beta$ -amilóide (Cenini *et al.*, 2019; Johri; Beal, 2012). O metabolismo energético do cérebro fica comprometido e, devido ao grande estresse oxidativo, há menos adenosina trifosfato (ATP) e mais EROs produzidas. Sendo assim, diminuição na capacidade de reserva fisiológica e declínio na comunicação funcional de células e sistemas orgânicos são aspectos ubíquos do envelhecimento que levam a aumento da mortalidade (Haas, 2019; Zia *et al.*, 2021).

#### **1.4 Exercício Físico e Envelhecimento**

O sedentarismo está associado ao declínio dos sistemas fisiológicos, com maior incidência de doenças e diminuição da qualidade de vida (Callisaya *et al.*, 2010). Nesse contexto, o exercício físico é considerado método não farmacológico para amenizar as condições decorrentes do envelhecimento, sejam elas fisiológicas, comportamentais, cognitivas ou funcionais (Faieta *et al.*, 2021). As evidências mostram que o exercício é capaz de reduzir processos inflamatórios do sistema imune, modular o estresse oxidativo e contribuir para a homeostase do cálcio (Dishman *et al.*, 2006; Qiu *et al.* 2022), influenciando aditivamente os resultados cerebrais e cognitivos. Além de estar relacionado a diversos eventos da plasticidade cerebral, como neurogênese, sinaptogênese e angiogênese (Castells-Sánchez *et al.*, 2021; Faieta *et al.*, 2021), o exercício físico também se mostrou capaz de induzir o micro RNA (mRNA) do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e através do aumento do BDNF,

que é responsável por promover a neurogênese adulta, o exercício afeta positivamente a neuroplasticidade (Hussain *et al.*, 2024; Molteni *et al.*, 2002).

Conforme os ensaios randomizados de Zhu e colaboradores (2018) e Hong e colaboradores (2018) realizados com pessoas idosas, o exercício físico é capaz de alterar o tamanho de algumas regiões cerebrais, o que pode estar ligado a melhorias no desempenho cognitivo. Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que o exercício físico resistido, especificamente, auxiliou durante o período de envelhecimento, a remodelação e consolidação óssea (Fernandes-Breitenbach *et al.*, 2022; Peres-Ueno *et al.*, 2020; Stringhetta-Garcia *et al.*, 2016). Cassilhas e colaboradores (2007) verificaram aumento na expressão de miocinas anti-inflamatórias que agem em harmonia para a regressão de danos neurodegenerativo e culminam em melhora significativa de padrões de memória de curto e longo prazo.

Sabe-se que o exercício físico é capaz de alterar e equilibrar a ação das EROs, prevenindo os processos patológicos associados a essas moléculas (Simioni *et al.*, 2018; Thirupathi *et al.*, 2020), além de aumentar sua expressão, conforme estudo desenvolvido em nosso laboratório, o exercício também aumenta a concentração dos agentes antioxidantes, e assim, gera a homeostase compreendendo benefícios as células senescentes (Peres-Ueno *et al.*, 2020).

Diversas abordagens vêm sendo aplicadas com finalidade de modular o envelhecimento, uma dessas se baseia no princípio da estimulação de vias de manutenção e reparo através da exposição repetida ao estresse leve, gerando resposta adaptativa que protege o indivíduo a danos estressores futuros. Essa abordagem é tradicionalmente denominada como hormese (Calabrese; Blain, 2005; Épel, 2020; Santoro *et al.*, 2020). O efeito hormético do exercício vem sendo pautado como benéfico no controle das EROs a fim de retardar o envelhecimento (Sharma; Mehdi, 2023).

Ainda não há consenso sobre o melhor tipo, frequência e intensidade do exercício para intervir no processo de envelhecimento. Em sua revisão sistemática, Hernández e colaboradores (2015) observaram que muitos estudos são realizados com a prescrição de treinamento aeróbio, compreendendo a classe idosa o maior número de resultados comparado ao de TR. Porém, os poucos estudos com aplicabilidade de TR demonstraram resultados positivos (Broadhous *et al.*, 2020; Herold *et al.*, 2019; Rahmati *et al.*, 2022; Serra *et al.*, 2022), mas pouquíssimos são os que se debruçam sobre os benefícios do TR durante o envelhecimento feminino visando

a melhora cognitiva e funcional (Kim *et al.*, 2017; Suo *et al.*, 2016). Tornando necessário e pertinente analisar os biomarcadores do estado redox do hipocampo de ratas na peri menopausa após a realização de TR, bem como a influência do mesmo no perfil ansiolítico, capacidade funcional e manutenção da memória. Sendo essa, a proposta central desse estudo.

## **OBJETIVOS**



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o treinamento resistido, realizado por período longo, como estratégia não farmacológica para minimizar o comprometimento da deambulação, da memória de reconhecimento e no estado redox do hipocampo de ratas senescentes, no período da periostropausa.

### **2.2 Objetivos específicos**

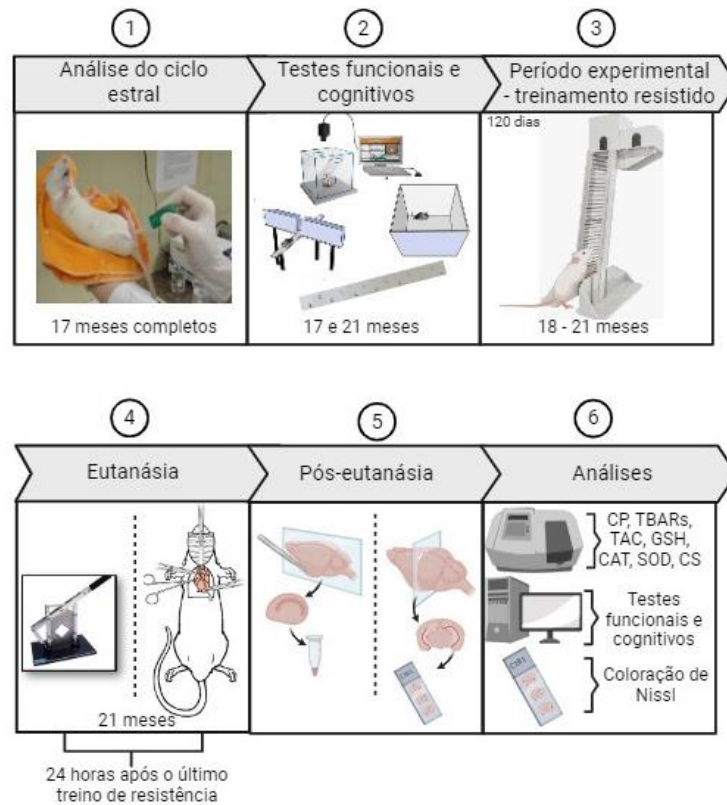
- Avaliação comportamental das ratas no período da periostropausa antes e após os 120 dias de TR, através dos testes funcionais: labirinto de cruz elevada, deambulação, avaliação de atividade locomotora em campo aberto e reconhecimento de objetos.
- Avaliar os possíveis efeitos preventivos do TR sobre a memória de reconhecimento de curto e longo prazo de ratas na periostropausa.
- Avaliar os possíveis efeitos preventivos da prática de TR regular sobre a morfologia hipocampal de ratas na periostropausa.
- Avaliar os possíveis efeitos preventivos da prática de TR regular sobre as EROs e peroxidação lipídica do tecido hipocampal de ratas na periostropausa.



### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Animais - Parâmetros Fisiológicos

Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com os Princípios de Cuidado de Animais de Laboratório e as diretrizes do Comitê Institucional Local de Cuidado e Uso de Animais para garantir que o sofrimento e o número de animais fossem reduzidos ao mínimo (Processo nº 585/2021). Este estudo foi realizado com 30 ratas da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) com idade inicial de 17 meses, multíparas, com o ciclo estral irregular e aderentes ao exercício físico de subida em escada. As ratas foram mantidas em caixas coletivas (4 animais/caixa) em ambiente com temperatura ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), ciclo de luz invertido (12/12h) e umidade ( $55 \pm 10\%$ ) controlados e acesso livre à água e ração. O acompanhamento do ciclo estral de todas as ratas foi realizado diariamente através do esfregaço vaginal colhido 1h após as luzes da sala do biotério serem acionadas, para seleção das ratas com persistência na fase do diestro (Nicola et al., 2016; 2021). O esfregaço vaginal diário foi analisado a fresco ao microscópio óptico, segundo a técnica de Long e Evans (1922) por 15 dias consecutivos, durante décimo sétimo mês das ratas. Os animais com irregularidade no ciclo estral foram submetidos à análise de adesão ao exercício e depois distribuídos aleatoriamente em grupo não treinado (NT; n= 15) e grupo treinamento resistido (TR; n=15) para aplicação de testes e protocolos experimentais (Figura 3). A saúde dos animais foi monitorada diariamente e com supervisão de médico veterinário. Com exceção da coleta do ciclo estral, todos os procedimentos foram realizados durante a fase escura do animal, sob luz de LED (*light-emitting diode*) de baixa intensidade (menor do que 1 LUX) vermelha.

**FIGURA 3- Delineamento experimental**

Delineamento experimental. Ratas Wistar com 17 meses de idade foram submetidas à análise da citologia vaginal (duas semanas; 1). Testes funcionais e cognitivos iniciais e finais (campo aberto, labirinto em cruz elevado, reconhecimento de objetos e deambulação; 2). A partir dos 18 meses de idade, foram distribuídas randomicamente em grupo não treinado (NT, n= 15) e grupo treinamento resistido (TR, n= 15 - 3x/semana durante 120 dias, até os 21 meses de idade; 3). Ao final desse período, foram submetidos aos testes funcionais e cognitivos finais e sacrificados 24 horas após o último treino (decapitação e perfusão transcardíaca; 4). Material biológico foi coletado e armazenado (5) para posteriores análises (6). Fonte: Elaborado pelo Autor (2024). Feito com BioRender.com

### 3.2 Grupos experimentais

Após a confirmação da irregularidade do ciclo estral, as ratas foram submetidas ao exercício físico para análise de aderência ou não ao treinamento físico resistido. Todas as ratas foram expostas a escalada em escada (Hornberger; Farrar, 2004; Singulani *et al.*, 2017; Stringhetta-Garcia *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2023) para habituação e análise de aderência ao exercício físico. As ratas foram submetidas a subida na escada por 03 tentativas e em seguida foi acoplado tubo com esferas de aço a cauda do animal. Foram incluídas nos grupos experimentais as ratas que subiram a escada bem como aceitaram os acessórios necessários ao TR.

As ratas com comprovada irregularidade no ciclo estral e com aderência TR foram distribuídas em dois grupos experimentais. Cada grupo foi constituído com 15 ratas que, ao final do protocolo experimental, foram submetidas a perfusão (5/grupo experimental) e 20 ratas foram decapitadas (10/grupo experimental): Grupo NT: animais não treinados e aderentes ao exercício físico; Grupo TR: animais que foram submetidos ao treinamento resistido.

### **3.3 Protocolo de treinamento - Treinamento Resistido (TR)**

#### **Capacidade de carregamento voluntário**

Na última semana do 17<sup>o</sup> mês, os animais passaram pela habituação à escada [1.13 x 0.18 m, 2 cm, com angulação de 80<sup>o</sup>, área de descanso no topo (20 x 20 x 20 cm de diâmetro) ] de acordo com os protocolos adaptados (Hornberger; Farrar, 2004; Singulani *et al.*, 2017; Stringhetta-Garcia *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2023). No dia 1 da próxima semana, a capacidade de carregamento voluntário máximo (CCVM) de cada animal foi avaliada com uso de tubos e esferas de aço acoplados à cauda do animal. Para avaliar a CCVM, o peso inicial da carga foi correspondente a 75% do peso corporal do animal, a cada nova subida eram acrescentados 30 gramas de peso, e o animal tinha 2 minutos de descanso entre as subidas. Este procedimento foi realizado até que o animal não completasse a escalada, e assim, o peso obtido na subida completa anterior foi considerado a CCVM, e base para cálculo da força máxima utilizada durante o período de treinamento físico resistido. Após 48 horas da realização do teste de CCMV, os animais realizaram a escalada na escada.

Os animais do grupo TR realizaram a escalada em escada (Figura 4) três vezes por semana, em dias alternados, durante 120 dias, às 9h00. Cada sessão de treinamento físico consistiu em seis séries (subidas), resultando entre 48 a 62 movimentos isotônicos por série) com período de descanso de 120 segundos entre cada série (Hornberger; Farrar, 2004). Durante a primeira semana foi utilizada como carga de treinamento físico 60% da carga obtida na CCVM, aumentada para 70% na segunda semana e 80% na terceira semana. A partir da quarta semana de treinamento físico até o final do período experimental foi utilizada a carga de treinamento físico de 80% da CCVM, sendo que esta foi reavaliada mensalmente para readequação da CCVM.

**FIGURA 4 – Aparato utilizado no treinamento resistido, mostrando o animal realizando o exercício físico com carga acoplada a cauda.**



Fonte: Laboratório de Fisiologia Endócrina e Envelhecimento, UNESP.

### **3.4 Testes Funcionais**

Os testes funcionais foram realizados no período da manhã, na fase escura do ciclo invertido, no período de maior atividade motora das ratas, realizados em ambiente com controle de ruído, temperatura, umidade e luminosidade. A sequência para realização dos testes das ratas aos 17 e 21 meses foi determinada: reconhecimento de objetos, campo aberto, labirinto em cruz elevado e deambulação. As filmagens foram realizadas com câmeras instaladas nos aparelhos, permitindo a captura total das imagens e registro dos animais nos diferentes testes realizados. Após cada animal realizar o teste, o aparato foi higienizado com solução de etanol. Todos os dados foram obtidos previamente (17 meses) e ao final do período experimental (21 meses). O conjunto de dados, exceto teste de deambulação, foi analisado utilizando o software EthoWatcher® (Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, Brasil).

#### **3.4.1 Teste de Deambulação**

O teste de deambulação possibilita avaliação funcional da marcha de roedores e indicativo do estado da função muscular esquelética (Bytyçi; Henein, 2021). Neste teste, os animais foram posicionados em caixa retangular de madeira (45 cm de comprimento, 8 cm de largura e 20 cm de altura; sem teto e forrada com papel branco) para caminharem por três tentativas com finalidade de ambientação.

Em seguida as patas traseiras dos animais foram colocadas em contato com tinta (guache) atóxica preta e as patas dianteiras com tinta marrom de mesmas especificações, os animais foram novamente colocados no aparato e as pegadas foram marcadas em folha branca. Por fim, o comprimento e largura de passada foram mensurados. Os dados foram obtidos previamente (17 meses) e ao fim do período experimental (21 meses).

### 3.4.2 Teste do Labirinto de cruz elevada

Para analisar possível comportamento relacionado à ansiedade no período da periestrofopausa e ação do TR, foi realizado o teste do labirinto em cruz elevado aos 17 e 21 meses com todos os animais do estudo. Este teste é baseado no comportamento natural dos animais, não oferecendo nenhum tipo de punição aos mesmos (Rodgers; Dalvi, 1997; Handley; Mithani, 1984). O teste foi realizado no labirinto em cruz elevado, em material de fibra de média densidade (MDF) revestido com fórmica branca e com quatro braços com as mesmas dimensões de (50 cm x 10 cm) dispostos na forma de cruz. Os braços partiram do quadrado central (10 cm x 10 cm) elevados à 50 cm acima do chão. Dois braços opostos eram abertos (sem nenhuma proteção), enquanto os outros dois braços eram fechados por paredes de MDF de 40 cm de altura. O teste foi realizado na fase escura do animal em ambiente com baixa luminosidade (abaixo de 1 LUX) com o labirinto iluminado por lâmpadas de LED vermelho (Figura 5). Cada animal foi gentilmente colocado no quadrado central podendo explorar livremente o labirinto por 5 min. A sessão foi gravada com câmera de vídeo para posterior análise comportamental detalhada.

**FIGURA 5 – Aparato utilizado no teste de labirinto em cruz elevada.**

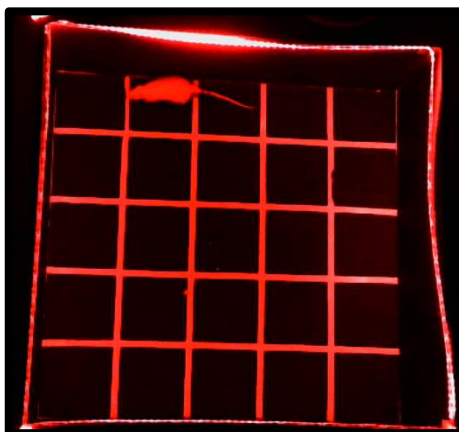


Fonte: Laboratório de Fisiologia Endócrina e Envelhecimento, UNESP.

### 3.4.3 Avaliação da atividade locomotora em campo aberto

Este modelo foi utilizado para avaliar a atividade exploratória dos animais, antes (17 meses) e após (21 meses) o período de TR. Este parâmetro comportamental permitiu mensurar o nível de excitabilidade do sistema nervoso central (Prut; Belzung, 2003). Para tanto, a atividade locomotora foi avaliada em campo aberto em condições similares as que os animais encontram em seu habitat no biotério. A atividade locomotora foi avaliada durante o período em que os animais apresentam maior atividade motora, na fase escura. O aparelho consiste de caixa em MDF com fórmica branca cercada por paredes brancas (40 cm de altura), com base de 100 cm x 100 cm dividida por linhas pretas em 25 quadrados de 20 cm x 20 cm e iluminado por LED vermelho de baixa intensidade (Figura 6). A caixa foi colocada em sala com temperatura e umidade controladas ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 60%), em seguida, os animais, individualmente, foram colocados na caixa e os seguintes comportamentos foram registrados por 5 min: locomoção periférica (adjacente às paredes), locomoção central (além das paredes) e tempo gasto no centro do aparelho. O aparelho foi limpo com solução de etanol a após cada teste. Foi posicionada câmera acima do aparelho, permitindo a captação da extensão da caixa para registro dos testes. Os resultados foram quantificados por observador treinado. Os métodos de limpeza e registro foram idênticos para todos os testes. Os dados foram obtidos previamente (17 meses) e ao final do período experimental (21 meses).

**FIGURA 6 – Aparato utilizado no teste de atividade locomotora de campo aberto.**



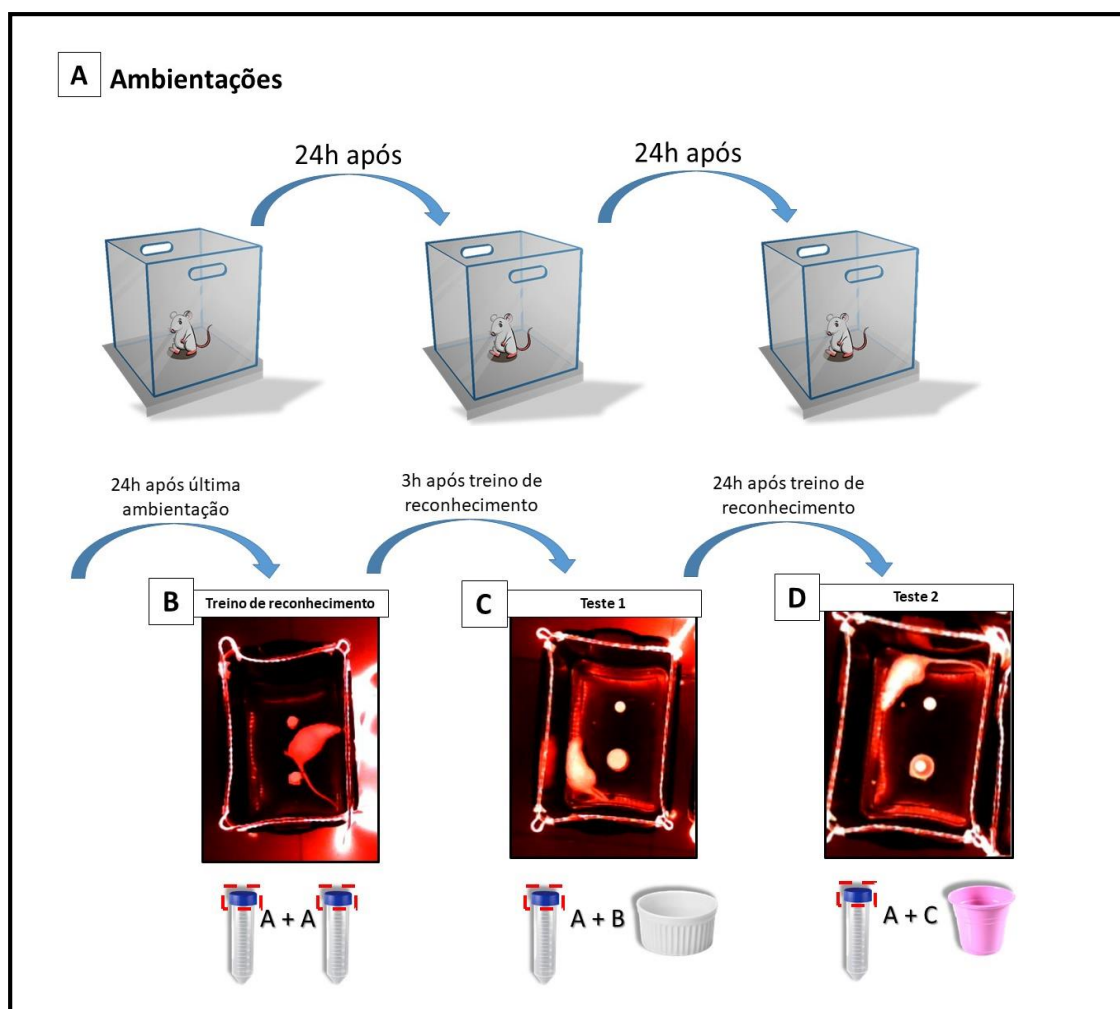
Fonte: Laboratório de Fisiologia Endócrina e Envelhecimento, UNESP



#### **3.4.4 Teste de reconhecimento de objetos**

Este teste comportamental avaliou a habilidade em reconhecer estímulo previamente apresentado (Antunes; Biala, 2012). Neste teste não há reforços positivos ou negativos, e esta metodologia afere a preferência natural por objetos exibida por roedores. O teste consistiu em 3 sessões de ambientação, seguidas de mais 3 sessões do teste propriamente dito. Para a ambientação, os animais foram expostos a arena (caixa de polipropileno) sem a presença de objetos, em sessões de 15 minutos cada e intervalo de 24h entre as sessões (Figura 7A), em sala livre de ruídos, com temperatura e humidade controladas ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 60%). Os objetos utilizados para o teste tinham o mesmo tamanho aproximado, eram inodoros, com textura e cores diferentes e não se moviam, como esferas. Como objetos foram utilizadas tampas de tubos falcon (azul e amarelo) e pequenos recipientes de vidro e alumínio, todos fixados com fita adesiva. Vinte e quatro horas após a última exposição de ambientação os animais foram expostos novamente à arena para a sessão de treinamento (Figura 7B), onde foi inserido dois objetos idênticos (ficando A + A) e permitiu-se a exploração destes por 15 min. Após 3h do treinamento, os animais foram novamente expostos à arena para o teste 1, correspondente a memória de curto prazo (Figura 7C), desta vez, o objeto A foi mantido enquanto o outro foi substituído pelo objeto B (ficando A + B) para a exploração dos objetos A e B por 5 min. Por fim, 24h após o treinamento, os animais foram expostos a arena para o teste 2, correspondente a memória de longo prazo (Figura 7D), que consistiu da substituição do objeto B, por um novo objeto C (ficando A + C), permitindo-se então a exploração dos objetos A e C por 5 min. Filmou-se todas as etapas para depois avaliou-se o Índice de reconhecimento, que é o tempo de exploração dos objetos A, B e C em relação ao tempo total de exploração dos objetos. Entre as exposições dos animais, a arena e os objetos foram limpos com etanol.

**FIGURA 7–Teste de reconhecimento de objetos.**



(A) três sessões de ambientação subsequentes após 24 horas cada; (B) treino realizado 24 horas após última ambientação com objetos A+A; (C) teste 1 realizado 3 horas após treino com objetos A+B; (D) teste 2 realizado 24 horas após teste 1 com objetos A+C. Fonte: Laboratório de Fisiologia Endócrina e Envelhecimento, UNESP.

### 3.5 Coleta e armazenamento de amostras de tecido

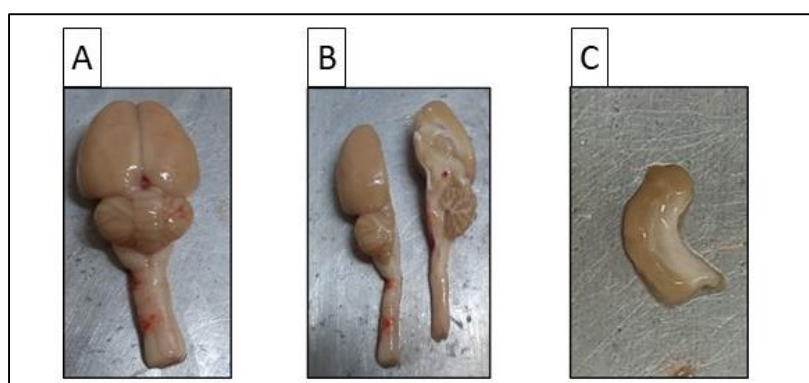
Os animais foram submetidos à dois modos de eutanásia, decapitação e perfusão transcardíaca, todos realizados no período da manhã (8h às 11h – ciclo escuro) para minimizar os efeitos do ritmo circadiano. A eutanásia do grupo TR foi realizada 24h após o último treinamento.

#### 3.5.1 Eutanásia por decapitação

Os encéfalos foram removidos rapidamente (Figura 8A), seccionados sagitalmente (Figura 8B) e os hemisférios esquerdos foram armazenados em cassetes histológicos, imersos em formalina tamponada 10% por 24 horas (para fixação do tecido), lavados em água corrente e imersas em sacarose 30% por mais

48 horas. Em seguida, foram colocados no isopentano ( $-50^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 segundos e armazenados no freezer ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) para coleta dos punch's histológicos do hipocampo e consequente análise da cadeia respiratória mitocondrial, já com os hemisférios direitos, os hipocampos foram dissecados (Figura 8C), submersos em tampão fosfato (50 mmol/L pH 7,4) para remover o excesso de sangue superficial e armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$  (assim como os hemisférios esquerdos) para posteriores análises do estado redox hipocampal.

**FIGURA 8 – Material biológico coletado**



(A) encéfalo; (B) hemisférios direito e esquerdo após corte sagital do encéfalo; (C) Hipocampo dissecado. Fonte: Laboratório de Fisiologia Endócrina e Envelhecimento, UNESP

Os hemisférios esquerdos do grupo de ratas submetidas a decapitação foram microdissecadas conforme área de interesse, utilizando a técnica de punch de Palkovits (1973). O encéfalo foi fixado em peça apropriada, recoberta com meio próprio para congelamento (Tissue-tek o.c.t. compound, Miles INC) e adaptado ao criostato (Leica CM3050; Nussloch, Alemanha) com temperatura mantida a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Para identificação da área que foi analisada, utilizamos como referência o Atlas de Paxinos e Watson (2007). Hipocampo foi microdissecado para análise da atividade enzimática da CS. Foram retiradas fatias coronais de  $1500\ \mu\text{m}$  (hipocampo) obtidas a partir de  $-2,76\ \text{mm}$  do Bregma e áreas microdissecadas com agulhas circulares de  $1,5\ \text{mm}$  de diâmetro.

### **3.5.2 Eutanásia por perfusão transcardíaca**

Os animais submetidos a perfusão transcardíaca, foram anestesiados com Cloridrato de Cetamina (Syntec® 80 mg/Kg/ip) e Cloridrato de Xilazina (Syntec® 40 mg/Kg2/ip), onde em seguida tiveram sua região torácica exposta para incisão de

cânula no ventrículo esquerdo. Após o clampeamento da artéria aorta abdominal foi introduzida cânula conectada à bomba de perfusão (Miniplus 3 GILSON®) até atingir a artéria aorta ascendente para o clampeamento do músculo cardíaco e bomba. A perfusão foi realizada inicialmente com solução salina (20 mL por animal) por 10 minutos (lavagem sistêmica do animal), seguida de paraformaldeído 4% em tampão fosfato 0,1M pH 7,4 por 50 minutos (fixação do tecido cerebral). No final, os encéfalos foram removidos e colocados em frasco contendo solução de paraformaldeído a 4% durante 2 horas na geladeira. Ao final desse tempo, eles foram imersos em solução de sacarose 30% diluída em PB 0,2 mmol/L, onde permaneceram até sua saturação (aproximadamente 48 h). Em seguida, os encéfalos foram cuidadosamente secos em papel absorvente onde foram então congelados através de mergulho rápido em isopentano (temperatura entre -45 e -50°C) durante 1 min. Logo após, foram armazenados a -80°C para posteriores análises histológicas e quantificações das células Nissl-positivas.

### **3.6 Estresse oxidativo**

#### **3.6.1 Preparação do homogenato**

No dia da análise bioquímica, os hipocampos foram descongelados em gelo e lavados em soro fisiológico gelado (NaCl 0,9%, m/v). O homogeneizador Potter-Elvehjem (modelo MA 099; Marconi, Piracicaba, SP – Brasil) foi utilizado para preparar homogeneizados de hipocampo 10% em tampão fosfato de potássio 50 mmol/L (pH 7,4) contendo 0,2% (v/v) de Triton X-100, 10 mmol/L de ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) e 2 mmol/L de fluoreto de fenilmetanossulfonilo (PMSF). Os homogeneizados foram centrifugados (Eppendorf R 5810; Eppendorf, Hamburgo – Alemanha) a 10.000 rpm por 10 min a 4°C. O sobrenadante foi coletado, aliquotado e armazenado a -80°C por menos de 2 semanas até a análise de proteína total (PT), proteína carbonilada (PC), espécies reativas de ácido tiobarbitúrico (TBARs), capacidade antioxidante não enzimática total (TAC) por redução de ferro (FRAP), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Os sobrenadantes utilizados para a determinação total de glutathiona reduzida (GSH) foram preparados em ácido tricloroacético a 5% (m/v) contendo 2 mmol/L de ácido dietilenotriaminopentaacético (EDTA), centrifugados a 4.000 rpm por 10 min a 4°C. Para teor de proteína, amostra de albumina sérica bovina (BSA) (1mg/mL) foi usada como padrão (Hartree, 1972;

Lowry *et al.*, 1951), onde as absorvâncias foram lidas em 660 nm e os resultados expressos em  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ .

### **3.6.2 Determinação da proteína carbonilada e do dano oxidativo lipídico**

A concentração da PC foi quantificada (450 nm) pelo método alcalino 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) (Mesquita *et al.*, 2014). O teor de carbonila foi calculado usando o coeficiente de extinção molar ( $\epsilon_{450} = 22,308 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). A peroxidação lipídica foi avaliada através da concentração de TBARs (532 nm) (Buege; Aust, 1978). A quantidade de aldeídos formados foi calculada pelo coeficiente de extinção molar ( $\epsilon_{532} = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

### **3.6.3 Determinação da defesa antioxidante não enzimática**

O TAC foi determinado espectrofotometricamente (593 nm) usando a FRAP, conforme descrito anteriormente por Benzie e Strain (1996). Os resultados foram calculados usando curva padrão com diferentes concentrações de soluções de  $\text{FeSO}_4$ . A concentração de GSH foi medida usando 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoato) (DTNB) de acordo com o método espectrofotométrico descrito por Beutler e colaboradores (1963). A quantidade de GSH foi determinada pelo coeficiente de extinção molar conhecido de GSH ( $1,36 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Subsequentemente, a mistura foi agitada em vórtex e a absorvância foi medida a 412 nm para detectar o teor de GSH. Os níveis de GSH foram expressos por grama de proteína total.

### **3.6.4 Determinação da defesa antioxidante enzimática**

A atividade da SOD foi determinada espectrofotometricamente (420 nm) medindo a taxa de inibição da autooxidação de pirogalol em 50 mmol/L de tampão Tris-HCl (pH 8,2), contendo 1 mmol/L de ácido dietilenotriamina pentaacético (DTPA). Uma unidade de SOD foi definida como a quantidade de enzima necessária para inibir a taxa de auto-oxidação do pirogalol em 50% (Marklund; Marklund, 1974). A atividade de CAT foi determinada espectrofotometricamente (240 nm) medindo a taxa de decomposição de peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) em 50 mmol/L de tampão fosfato de potássio (pH 7,0) (Aebi, 1984). Uma unidade de atividade de CAT foi definida como a quantidade de enzima necessária para decompor 1 mmol de  $\text{H}_2\text{O}_2$  em 1 minuto.

### 3.7 Atividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial

A atividade enzimática da citrato sintase (CS) é empregada como marcador exclusivo da abundância de mitocôndrias que estão presentes no tecido de interesse (Spinazzi *et al.*, 2012). A atividade da enzima foi determinada espectrofotometricamente mensurando a reação entre o DTNB e a acetilcoenzima A ligada a um grupo tiol (CoA-SH) para formar o ácido 5-tio-2-nitrobenzóico (TNB), onde o aumento progressivo da absorbância é proporcional à atividade da CS em meio de mix de reação contendo tampão Tris-HCl 200 mmol/L + Triton X-100 0,2% + 20 µL de DTNB 1 mmol/L + 6 µL de acetilcoenzima A (Acetil CoA), amostras e oxalacetato 10 mmol/L. Sua atividade foi calculada conforme cálculo:  $(\Delta A_{412}/\text{min} \times 1.000) / [(13,6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1} \times \text{volume amostra}) \times (\text{PT mg/mL})]$ .

### 3.8 Análise histológica com cresil violeta para quantificação de células Nissl-positivas

Nos encéfalos perfundidos, cortes coronais (30 µm de espessura) foram realizados utilizando criostato (Leica CM3050; Nussloch, Alemanha). Assim que iniciada a visualização das regiões do hipocampo, foram realizados cortes com 30 µm de espessura, segundo atlas Paxinos. Para confirmar as regiões, os cortes foram visualizados em microscópio. Os cortes foram utilizados consecutivamente, sendo três cortes (triplicata) de cada cérebro, coradas com cresil violeta 0,25%, mergulhadas em bateria de álcoois, xilol, montadas em lâminas (Prisco *et al.*, 2022) e visualizados no microscópio Leica acoplado a câmera digital (Leica DM4000 B; Wetzlar, Alemanha). Foram realizadas fotos das regiões do GD, CA1, CA3 hipocampal em objetiva com ampliação 40x, cujas quantificações das células Nissl-positivas foram feitas manualmente com auxílio do microscópio Leica.

### 3.9 Análise estatística

Os dados obtidos neste estudo foram expressos como média ± erro padrão da média. Teste two-way ANOVA foi aplicado para comparar o desempenho dos testes funcionais e cognitivos, bem como a deambulação, entre os grupos (NT x TR) antes e após a intervenção (ou seja, aos 17 e 21 meses). Resultados significantes da ANOVA foram seguidos por testes *post hoc* apropriados com correções de Tukey. O estado redox e os parâmetros histológicos das amostras cerebrais obtidas no 21º mês foram comparados pelo teste *t* de Student não pareado. Para todos os testes, o nível

de rejeição da hipótese nula foi fixado em 5% ( $p < 0,05$ ) e todas as análises foram realizadas no software GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA – EUA).





## 4 RESULTADOS

### 4.1 Ciclo Estral

Durante período de 15 dias consecutivos, foram coletados e examinados os esfregaços vaginais das ratas com 17 meses de idade. O objetivo desse procedimento foi detectar irregularidades no ciclo estral, evidenciadas por variação na duração de cada fase (proestro, estro, metaestro e diestro), com destaque para a persistência prolongada da fase de diestro. Essas características compoem a fase da periostropausa no animal, qual se assemelha a fase da perimenopausa das mulheres, ambas antecedem a aciclicidade tanto em mulheres quanto em ratas. Sendo a periostropausa o período de interesse para a implementação da nossa intervenção. O gráfico de ciclo estral (Figura 9), revela incidência de cada fase e persistência da fase de diestro em 74% do período de análise de todos animais incluídos nesse estudo.

**FIGURA 9- Incidência das fases do ciclo estral**



Proestro (2%), estro (2%), metaestro (22%) e diestro (74%) de ratas Wistar com 17 meses. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

### 4.2 Parâmetros Fisiológicos

Os dados de parâmetros fisiológicos estão apresentados na tabela 1 e evidenciam diferença não significativa nos dados de peso médio corporal (inicial e final), útero e ovário entre os grupos NT e TR. A capacidade de carregamento voluntário máximo expressa pelo teste inicial e final de CCVM apresentam menor capacidade no grupo NT diante da comparação do teste final com inicial. Já os animais do grupo TR apresentaram maior capacidade no teste final de CCVM, em comparação a sua média aos 17 meses e ao grupo NT aos 21 meses.

Tabela 1 - Parâmetros fisiológicos de ratas senescentes dos grupos submetidas (TR) ou não (NT) ao protocolo de treinamento.

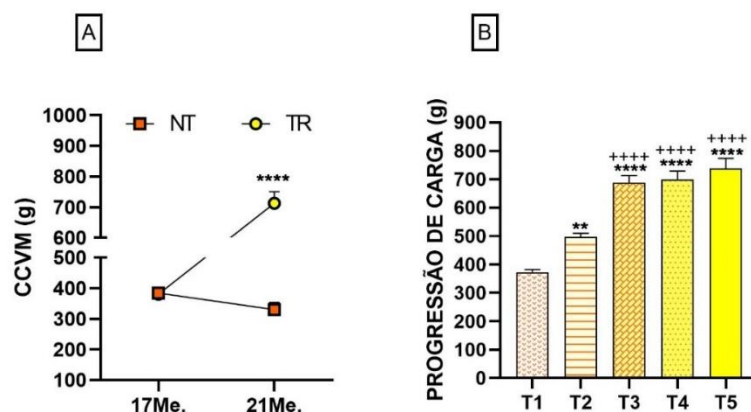
Parâmetro Fisiológicos	Grupos	
	NT (n=15)	TR (n=15)
Peso corporal inicial (g)	384±8,840	381±17,38
Teste inicial de CCVM (g)	387±10,85	378,5±20,32
Peso corporal final (g)	367,5±16,42	388,7±15,20
Teste final de CCVM (g)	330±3,811*	713±37,35* <sup>+</sup>
Peso do útero (g)	0,7277±0,07	1,025±0,1
Peso do ovário (g)	0,1482±0,008	0,1573±0,02

O peso corporal e o teste da capacidade de carregamento voluntário máximo (CCVM) foram avaliados antes (animais com 17 meses) e ao final do período experimental (animais com 21 meses). O peso de útero e ovário foram realizados após a coleta do material biológico por decapitação ou perfusão transcárdica (animais com 21 meses). Todos os valores estão apresentados como média ± SEM. \*  $p < 0,0005$  vs Teste CCVM/NT inicial; \*  $p < 0,0005$  vs Teste CCVM/NT final; +  $p < 0,0005$  vs Teste CCVM/TR inicial. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

### 4.3 Teste de Capacidade de Carregamento Máximo

A figura 10 apresenta os resultados obtidos nos testes de CCVM. A figura 10A apresenta o desempenho dos animais aos 17 meses e após 4 meses de TR ou não treinamento, aos 21 meses. É possível verificar que os dois grupos de ratas iniciaram o período experimental (17 meses) com valores similares de cargas bem como o aumento expressivo na CCVM das ratas após 4 meses de TR ( $p < 0,0001$ ) quando comparados ao grupo NT. A progressão de carga do grupo TR esta apresentada na figura 10B. O gráfico B apresenta os valores médios referentes ao primeiro (T1), segundo (T2), terceiro (T3), quarto (T4) e quinto (T5) teste CCVM realizado para adequação da carga do grupo treinado.

FIGURA 10 – Teste de CCVM

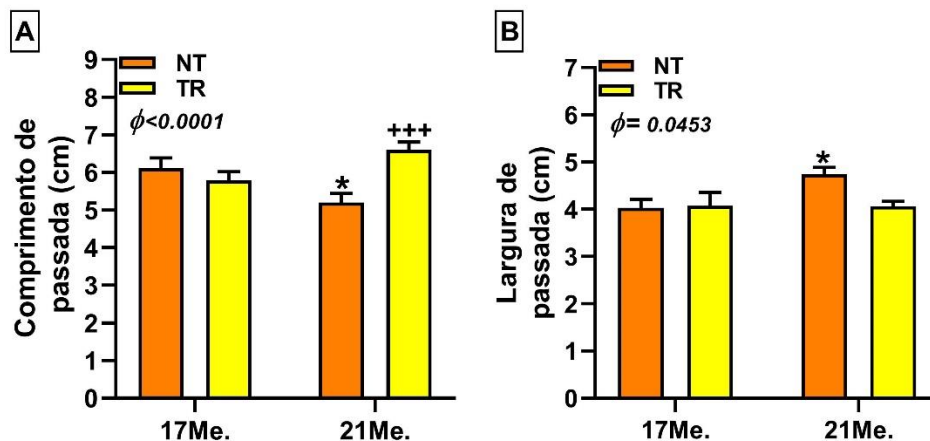


(A) Teste de capacidade de carregamento voluntário máximo (CCVM) realizado em ratas senescentes antes (17 meses) e após (21 meses) o período de treinamento físico (3x/semana/120 dias). (B) Progressão de carga referente ao primeiro (T1), segundo (T2), terceiro (T3), quarto (T4) e quinto (T5) teste de CCVM realizado em ratas senescentes do grupo TR dos 17 aos 21 meses. Os valores são apresentados como média  $\pm$  SEM. Diferença significativa entre grupos (\*vs T1; \*vs T2): \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$  N/grupo: 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.4 Teste de deambulação

A largura e o comprimento da passada das ratas na periostropausa foram analisadas no teste de deambulação realizado antes e após o TR (17 e 21 meses, respectivamente) (Figura 11). Os resultados do teste funcional de deambulação apresentaram interação significativa para TR e idade das ratas tanto no comprimento (Figura 11A;  $F_{(1,28)} = 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ) quanto na largura (Figura 11B;  $F_{(1,24)} = 4,459$ ;  $p = 0,0453$ ) de passada. A análise *pos hoc* dos dados referentes ao comprimento da passada (Figura 11A), mostrou aumentou significativo no grupo 21Me que realizou 4 meses de TR ( $p < 0,0008$ ). Entretanto, as ratas NT apresentaram menor comprimento de passada aos 21 meses ( $p = 0,0458$ ) quando comparada aos 17 meses. A largura da passada foi significativamente aumentada nas ratas que não realizaram TR aos 21 meses ( $p < 0,0479$ ).

FIGURA 11 – Teste de deambulação

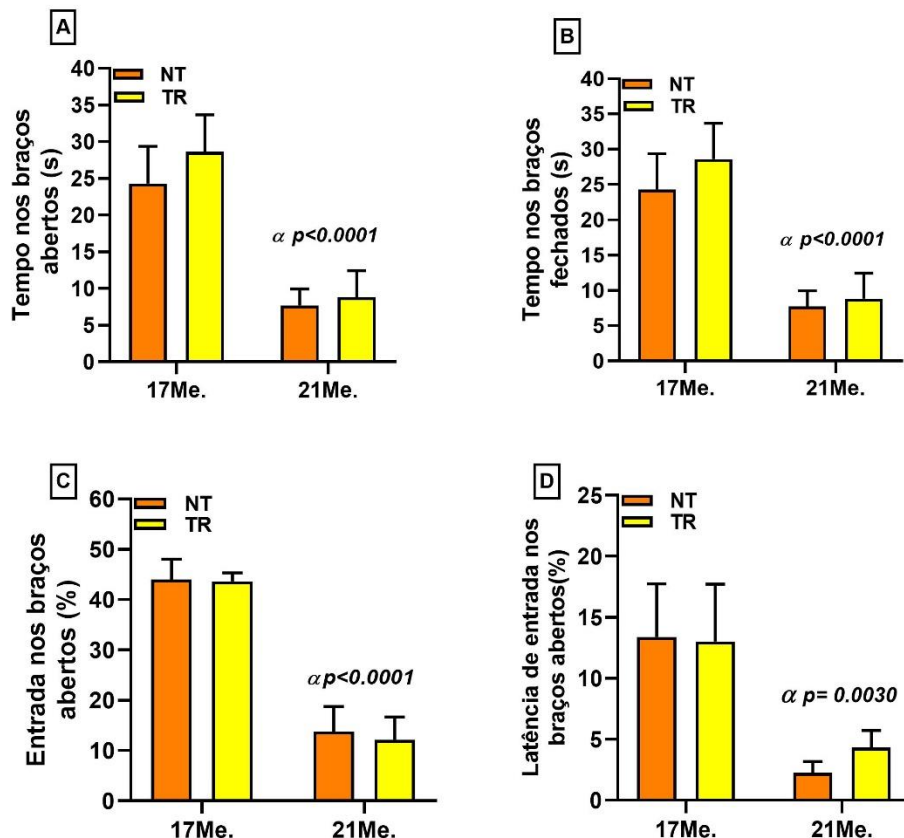


Teste de deambulação de ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) o período de 4 meses de intervenção dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) Comprimento de passada ( $p < 0,0001$ ); (B) Largura de passada ( $p = 0,0453$ ). Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\phi$ ) Interação idade/TR em relação ao comprimento de passada ( $p < 0,0001$ ) e largura de passada ( $p = 0,0453$ ); \* $p < 0,05$  vs 17 Me; +++ $p < 0,0008$  vs 21Me/NT. N/grupos:15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.5 Teste de labirinto em cruz elevada

O teste de labirinto em cruz elevado tem por finalidade avaliar o perfil ansiogênico dos animais bem como a capacidade ansiolítica da intervenção, nesse caso, o TR. Não ocorreu interação idade x TR nos parâmetros analisados. Entretanto, os resultados da análise temporal (Figura 12) revelaram ação do fator idade sobre os comportamentos ansiosos desses animais através do tempo em que eles permaneceram nos braços abertos (Figura 12A;  $F_{(1,18)} = 11,75$ ;  $p=0,0030$ ) e fechados (Figura 12B;  $F_{(1,28)} = 8,187$ ;  $p= 0,0079$ ) do aparato bem como na frequência (Figura 12C;  $F_{(1,18)} = 67,76$ ;  $p< 0,0001$ ) e latência (Figura 12D;  $F_{(1,18)} = 11,75$ ;  $p= 0,0030$ ) de entrada nos braços aberto.

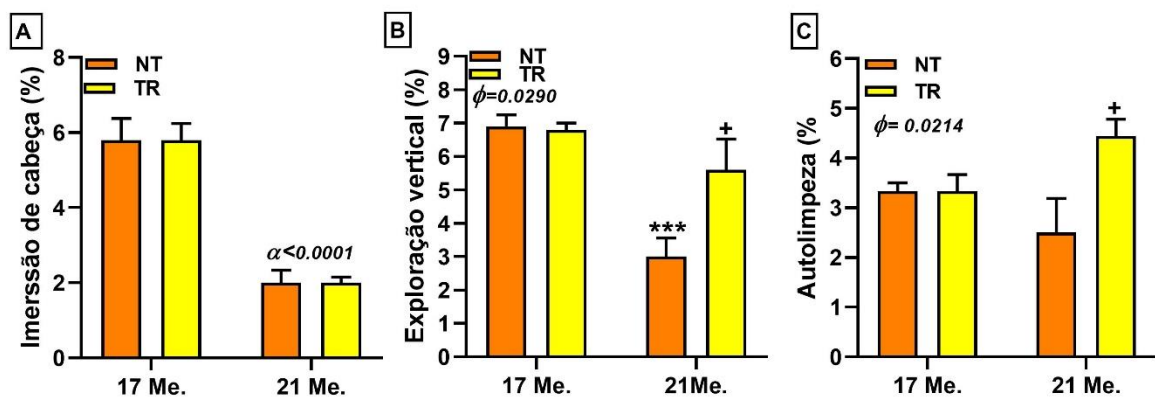
**FIGURA 12- Análise temporal do teste de labirinto em cruz elevado**



Análise temporal do teste de labirinto em cruz elevado ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) o período de 4 meses de intervenção dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) Tempo nos braços abertos; (B) Tempo nos braços fechados; (C) Entrada nos braços abertos; (D) Latência de entrada nos braços abertos. Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\alpha$ ) Influência da idade ao tempo de permanência nos braços abertos (A;  $p < 0,0001$ ) e nos braços abertos (B;  $p < 0,0001$ ), quantidade (C;  $p < 0,0001$ ) e latência (D;  $p = 0,0030$ ) de entrada nos braços abertos. N/grupos: 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Os resultados das análises etológicas (Figura 13), evidenciaram interação significativa para intervenção (TR) e idade na ação de exploração vertical (Figura 13B;  $F_{(1,18)} = 5,632$ ;  $p = 0,0290$ ) e autolimpeza (Figura 13C;  $F_{(1,16)} = 6,499$ ;  $p = 0,0214$ ). A análise *post hoc* indicou que a porcentagem de exploração vertical (Figura 13B) reduziu significativamente após o período de 4 meses no grupo NT ( $p = 0,0002$ ), apresentando também valores mais baixos aos 21 meses em relação ao grupo TR ( $p = 0,0146$ ). A análise dos dados referentes a autolimpeza (Figura 13C) evidenciou maior atividade após a realização do TR (0,0145) entre os animais com 21 meses. O parâmetro de imersão de cabeça apresentou diferença significativa entre 17 e 21 meses em ambos os grupos analisados (Figura 13A;  $F_{(1,18)} = 138,7$ ;  $p < 0,0001$ ), entretanto, não apresentou interação ( $F_{(1,36)} = 0,000$ ;  $p > 0,9999$ ).

**FIGURA 13- Análise etológica do teste de labirinto em cruz elevado**



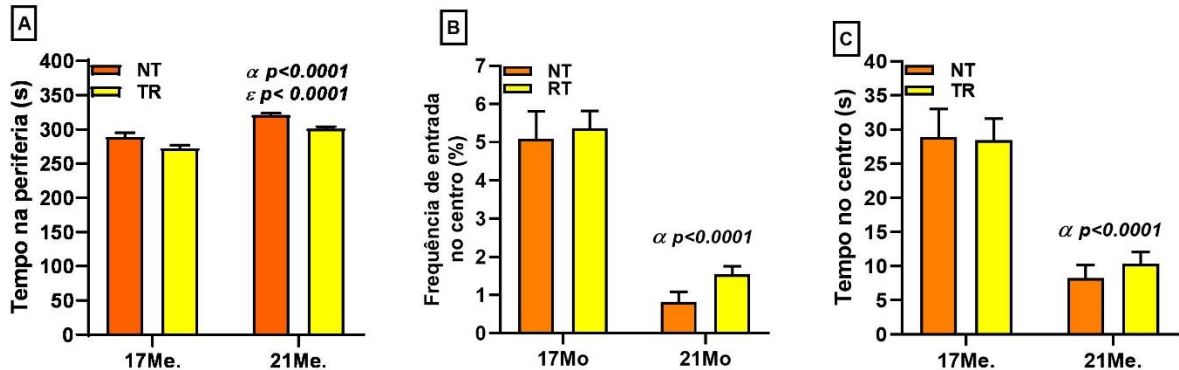
Análise etológica do teste de labirinto em cruz elevado realizado em ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) o período de 4 meses de intervenção dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) Imersão de cabeça; (B) Exploração vertical; (C) Autolimpeza. Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\phi$ ) Interação idade/TR nas análises de exploração vertical (B;  $p = 0,0290$ ) e autolimpeza (C;  $p = 0,0214$ ); ( $\alpha$ ) Influência da idade sobre imersão de cabeça (A;  $p < 0,0001$ );  $***p < 0,0002$  vs 17 meses;  $+p < 0,02$  vs 21 meses. N/grupos: 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.6 Teste de campo aberto

A análise temporal da atividade locomotora em campo aberto (Figura 14) não demonstrou interação dos fatores idade e TR. As ratas que realizaram TR permaneceram menor tempo na periferia (Figura 14A;  $F_{(1,44)} = 19,64$ ;  $p < 0,0001$ ), quando relacionado ao grupo 21Me/NT (Figura 14A;  $F_{(1,44)} = 55,21$ ;  $p < 0,0001$ ). A idade também foi fator determinante para menor frequência de entrada no centro

(Figura 14B;  $F_{(1,22)} = 49,41$ ;  $p < 0,0001$ ) e tempo de permanência do centro em ambos grupos (Figura 14C;  $F_{(1,20)} = 103,1$ ;  $p < 0,0001$ ).

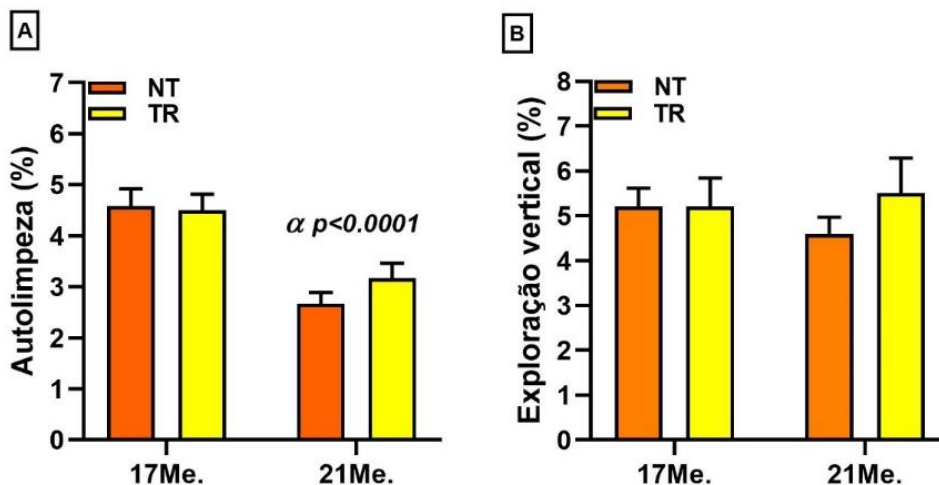
**FIGURA 14 – Análise temporal do teste de campo aberto**



Análise temporal do teste de campo aberto realizado em ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) o período de 4 meses de intervenção dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) Tempo na periferia; (B) Frequência de entrada no centro; (C) Tempo no centro. Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\alpha$ ) Influência da idade ao tempo de permanência na periferia (A;  $p < 0,0001$ ), a frequência de entrada no centro (B;  $p < 0,0001$ ) e tempo no centro (C;  $p < 0,0001$ ); ( $\epsilon$ ) influência do TR ao tempo de permanência na periferia (A;  $p = 0,0012$ ). N/grupos: 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A análise etológica (Figura 15), por sua vez, apresentou diferença significativa na ação de autolimpeza (Figura 15A;  $F_{(1,22)} = 23,40$ ;  $p < 0,0001$ ), onde os grupos 21Me NT e TR apresentaram menor resposta comportamental em relação à seus 17 meses. A exploração vertical não apresentou alterações significantes.

**FIGURA 15 - Análise etológica do teste de campo aberto**



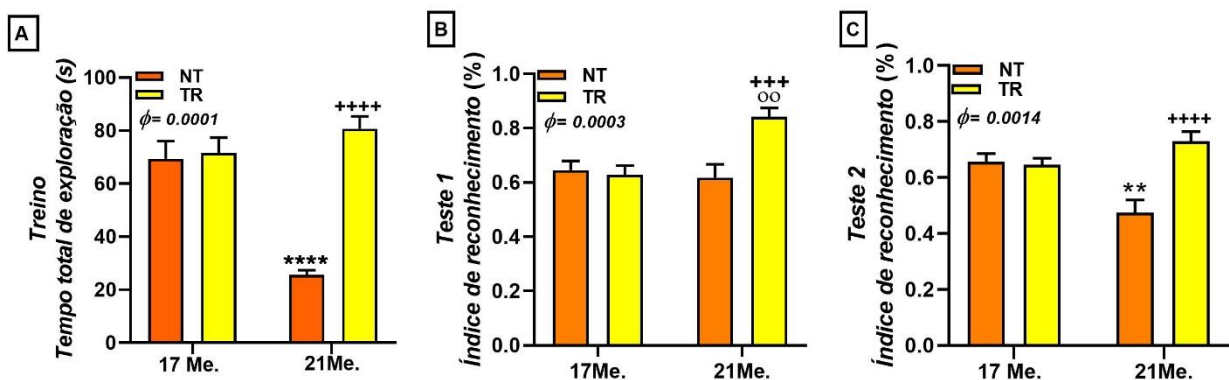
Análise etológica do teste de campo aberto realizado em ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) o período de 4 meses de intervenção dos grupos

não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) Autolimpeza; (B) Exploração vertical. Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\alpha$ ) Influência da idade ao comportamento de autolimpeza (A;  $p < 0,0001$ ). N/grupos: 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.7 Teste de reconhecimento de objetos

O tempo total de exploração do objeto durante a sessão de treino é mostrado na figura 16A. Os índices de reconhecimento calculados durante os testes 1 e 2 estão apresentados nas figuras 16B e C, respectivamente. As análises apresentaram interação significativa idade  $\times$  TR, sendo demonstrando no período de total de exploração do objeto durante a sessão de treinamento (Figura 16A;  $F_{(1,28)} = 41,87$ ;  $p < 0,0001$ ), para o índice de reconhecimento obtido no teste 1 (Figura 16B;  $F_{(1,28)} = 17,33$ ;  $p = 0,0003$ ) e para o índice de reconhecimento obtido no teste 2 (Figura 16C;  $F_{(1,28)} = 12,54$ ;  $p = 0,0014$ ). A análise do *pos hoc* mostrou menor resposta no treino (Figura 16A) dos animais do grupo NT em relação aos seus 17 meses ( $p < 0,0001$ ). Entretanto, as ratas que realizaram TR apresentaram resposta significativa em relação as de mesma idade que não foram submetidas ao TR ( $p < 0,0001$ ). No teste 1 (Figura 16B), foi verificado maior índice de reconhecimento entre as ratas com 21 meses em relação aos seus 17 meses ( $p = 0,0011$ ), após 4 meses de TR, bem como em relação as ratas do grupo NT aos 21 meses ( $p = 0,0005$ ). O desempenho no teste 2 (Figura 16 C) mostrou redução significativa no grupo NT após os 4 meses ( $p = 0,0018$ ). Também foi observada diferença significativa entre os grupos aos 21 meses para o desempenho no teste 2 ( $p < 0,0001$ ).

**FIGURA 16- Análise etológica do teste de reconhecimento de objeto**



Análise etológica do teste de reconhecimento de objeto realizado em ratas Wistar senescentes antes (17 meses de idade – 17Me.) e após (21 meses de idade – 21Me.) período de 4 meses dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR). (A) treino de reconhecimento; (B) teste 1, correspondente a memória de curto prazo; (C) teste 2, correspondente a memória de longo prazo. Os dados são expressos em Média  $\pm$  SEM. ( $\emptyset$ ) interação idade/TR no período de treinamento (A;  $p = 0,0001$ ); índice

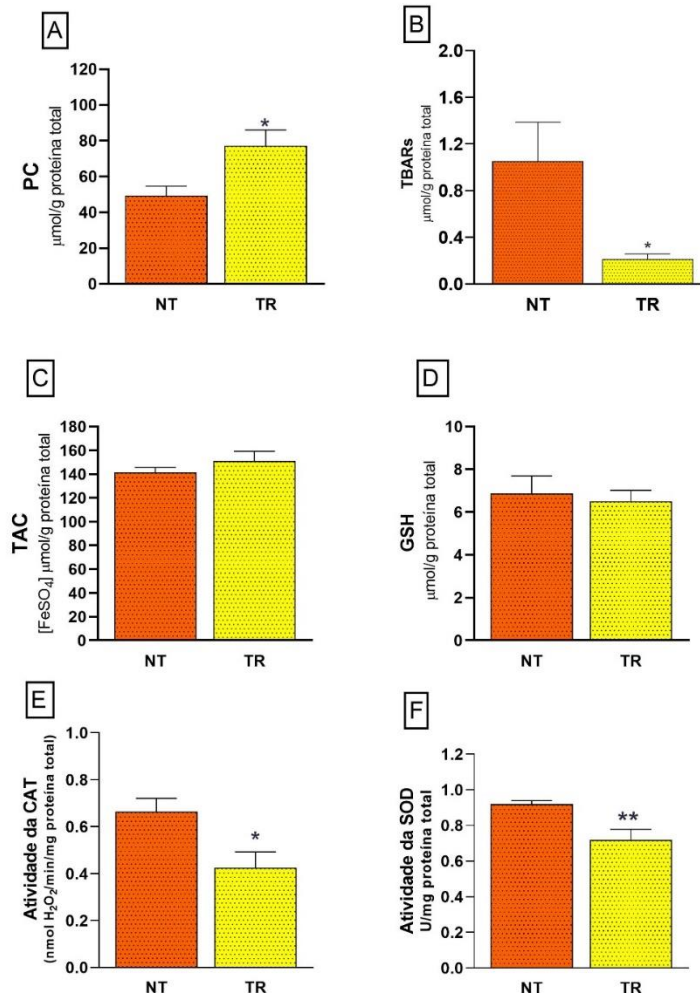
de reconhecimento obtido no teste 1 (B;  $p=0,0003$ ) e índice de reconhecimento obtido no teste 2 (C;  $p=0,0014$ ); \*\*\*\* $p < 0,0001$  ou \*\* $p < 0,018$  vs 17 meses/NT; °°  $p < 0,011$  vs 17 meses/TR; +++ $p < 0,0005$  vs 21 meses. N/grupo 15. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

## 4.8 Análises bioquímicas

### 4.8.1 Estresse oxidativo

Os marcadores do estado redox do hipocampo são mostrados na figura 17. O dano oxidativo proteico (Figura 17A) foi maior no grupo TR correlacionado ao NT (A:  $t=2,720$ ;  $p=0,0215$ ;  $df=10$ ). Por outro lado, o dano oxidativo lipídico (Figura 17B) apresentou redução no grupo TR em comparação ao grupo NT (B:  $t=2,496$ ;  $p=0,0281$ ;  $df=12$ ). Não houve efeito significativo na capacidade antioxidante total não enzimática (Figura 17C) e na glutatona reduzida (Figura 17D). A atividade das enzimas de defesa antioxidante foi significativamente reduzida no grupo TR tanto em relação à catalase (E:  $t=2,696$ ;  $p=0,0225$ ;  $df=10$ ) quanto à superóxido dismutase (F:  $t=3,273$ ;  $p=0,0067$ ;  $df=12$ ).

**FIGURA 17 - Marcadores do estado redox hipocampal**



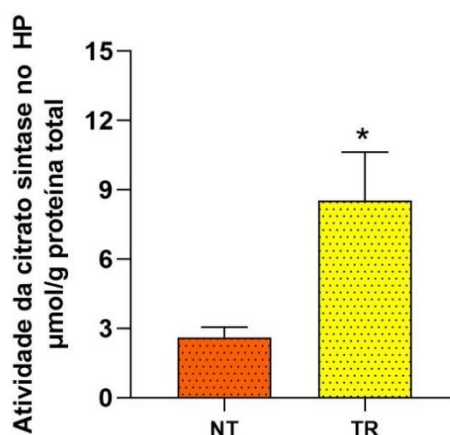


Marcadores do estado redox hipocampal de ratas Wistar aos 21 meses dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR; 3x/semana; 4 meses). (A) proteína carbonilada – PC; (B) espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARs; (C) capacidade antioxidante total (TAC); (D) GSH total – GSH; (E) atividade da catalase – CAT; (F) atividade da superóxido dismutase – SOD. Os valores são apresentados como média  $\pm$  SEM. Símbolos para diferença de significância: \* $p < 0.05$  e \*\* $p < 0.005$ . N/grupo 6-7. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.8.2 Atividade enzimática da citrato sintase

Considerando o comprometimento mitocondrial no processo do envelhecimento, investigamos a atividade da citrato sintase no hipocampo das ratas senescentes. A Figura 18 mostra que houve aumento na atividade da enzima CS no hipocampo de ratas senescentes submetidas ao TR ( $t=2,755$ ;  $p=0,0331$ ;  $df=6$ ) em relação as ratas do grupo NT.

**FIGURA 18 – Atividade da enzima citrato sintase hipocampal**



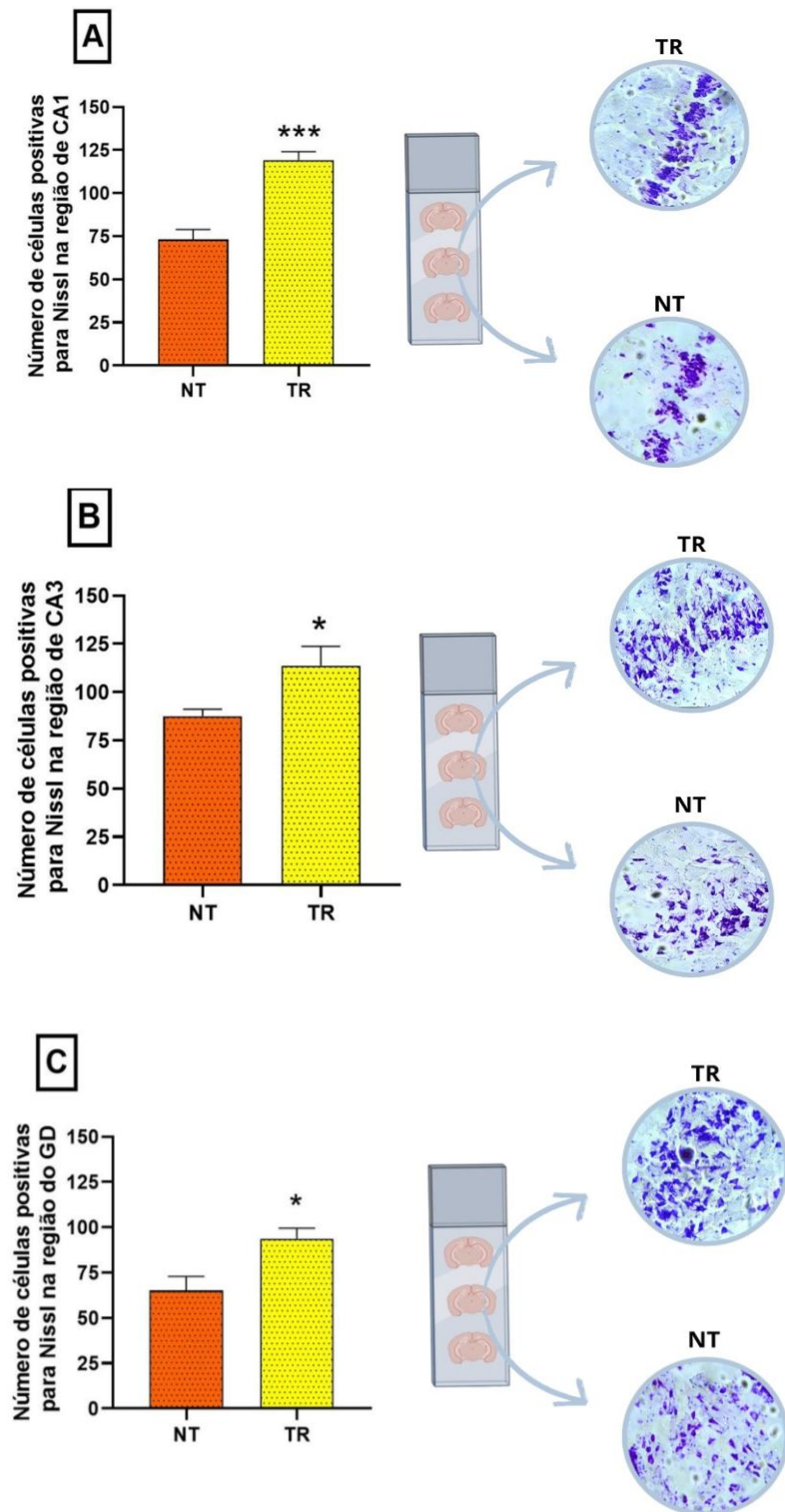
Atividade da enzima citrato sintase hipocampal de ratas Wistar aos 21 meses dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR; 3x/semana; 4 meses). Os valores são apresentados como média  $\pm$  SEM. Símbolos para diferença de significância: \* $p < 0,05$ . N/grupo 4. Fonte: Elaborado pela autora (2024).

#### 4.9 Análise histológica com cresil violeta para quantificação de células Nissl-positivas

A marcação dos corpúsculos de Nissl (Figura 19) foi conduzida para investigar possível impacto do TR na região hipocampal de ratas senescentes, em comparação com o comportamento dessas estruturas em animais controle não treinados (NT). Os resultados revelaram aumento significativo no número de células positivas para Nissl no grupo submetido ao treinamento em comparação com o grupo controle não treinado, em todas as três regiões de interesse, sendo elas CA1 ( $t=6,009$ ;  $p=0,0001$ ;

df=10; Figura 19A), CA3 ( $t=2,436$ ;  $p=0,03$ ; df=10; Figura 19B) e GD ( $t=2,905$ ;  $p=0,01$ ; df=10; Figura 19C).

**FIGURA 19 – Análise histológica pela coloração dos corpúsculos de Nissl hipocampo**



Representação gráfica e imagens dos cortes coronais do hipocampo. Quantificação de células Nissl-positivas no hipocampo (A-C) por coloração violeta de cresil de ratas Wistar senescentes (21 meses) dos grupos não treinado (NT) e treinamento resistido (TR; 3x/semana; 4 meses). Cortes histológicos e

análise em objetiva de 40x após coloração (cresil violeta) para marcação em corpos de Nissl (A - CA1; B - CA3; C - Giro Denteado). Os valores são apresentados como média  $\pm$  SEM. Símbolos para diferença de significância: \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,0005$ . N/grupo 6. Fonte: Elaborado pela autora (2024).



## 5 DISCUSSÃO

Os resultados que emergem da nossa pesquisa apresentam ações benéficas do treinamento resistido nas capacidades funcionais, comportamentais, sistêmicas e cerebrais de ratas senescentes, no período da periestropausa. Essa afirmação resulta das análises e interpretação dos resultados deste estudo em que as ratas que realizaram TR apresentaram consistente melhora nos componentes da marcha bem como nos perfis ansiolíticos, memória, estado redox e plasticidade hipocampal.

As deficiências na mobilidade, agilidade e marcha são frequentemente observadas no processo de envelhecimento humano. Além disso, deficiências sensoriais e musculares contribuem para a perda de equilíbrio, aumentando o risco de quedas entre os idosos. As diferenças biológicas também desempenham um papel, tornando as mulheres mais propensas a quedas, especialmente devido ao declínio mais rápido da massa muscular associado ao envelhecimento (sarcopenia), em comparação com os homens. A sarcopenia é considerada uma das principais condições fisiopatológicas relacionadas à síndrome de fragilidade, importante fator de risco para a incapacidade (Cadore *et al.*, 2013; Goodpaster *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2018; Pereira; Kanashiro, 2022; Stojanovic *et al.*, 2018). Neste estudo, observamos que ratas Wistar com 21 meses de idade submetidas ao TR apresentaram aumento de força muscular, conforme avaliado pelo teste CCVM realizado mensalmente durante o período de intervenção de 4 meses. As ratas com mesma idade, mas que não foram submetidas ao TR, demonstraram declínio significativo na CCVM. Além disso, o grupo NT exibiu padrão de marcha disfuncional aos 21 meses, caracterizado por aumento na largura da passada e diminuição no comprimento da passada, fato não ocorrido no grupo 21Me/TR, que teve redução na largura e aumento no comprimento de suas passadas.

É crucial enfatizar que a caminhada é hoje reconhecida não apenas como atividade motora automatizada, mas também como tarefa que requer função executiva e atenção, incluindo a interpretação de sinais externos e internos (Yogev-Seligmann *et al.*, 2008). Estudo realizado no início de 2000 (Rosano *et al.*, 2008) revelou que volumes reduzidos das regiões sensório-motora (domínio motor) e frontoparietal (domínio cognitivo) estão associadas as variáveis quantitativas indicativas de marcha prejudicada, isto é, redução do comprimento e aumento na largura de passada. Além disso, Zimmerman e colaboradores (2009) demonstraram correlação nas alterações

de estrutura do hipocampo e desempenho da passada em idosos. Esses pesquisadores associaram o menor volume e a diminuição do metabolismo do hipocampo às reduções no comprimento da passada tanto em idosos quanto em indivíduos com comprometimento de memória. Assim como a deposição neocortical de  $\beta$ -amilóide foi avaliada e considerada associada à instabilidade postural e dificuldades na marcha (Müller *et al.*, 2013). A análise dos resultados obtidos neste estudo indica que TR realizado no período da peri menopausa foi essencial para modular positivamente os componentes de marcha das fêmeas senescentes (grupo 21Me/TR), possivelmente devido sua ação como coativador de múltiplos domínios cognitivos, na indução para aumento do BDNF a fim de melhorar a neuroplasticidade (Hussain *et al.*, 2024; Molteni *et al.*, 2002) e também por alterar o tamanho de algumas regiões cerebrais (Hong *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2018), compreendendo melhora cognitiva e funcional.

Importante ressaltar a correlação entre marcha e cognição em adultos mais velhos (Cruz-Jimenez, 2017; Montero-Odasso *et al.*, 2012; Droby *et al.*, 2022; Verghese, 2022). Neste sentido, características ansiogênicas e depressivas podem ser acentuadas durante o processo de envelhecimento e atreladas aos comprometimentos locomotores e funcionais, bem como à senescência reprodutiva das mulheres (Gokdemir *et al.*, 2020; Fulk *et al.*, 2004). Além disso, distúrbios cognitivos precoces, como déficits de atenção, função executiva e memória de trabalho, têm sido associados à marcha mais lenta e à instabilidade, predispondo os indivíduos a fraturas, mobilidade reduzida, quedas e potencialmente a demência (Montero-Odasso *et al.*, 2012; Qiu *et al.*, 2022). Gambaro e colaboradores (2022) identificaram que a redução do equilíbrio e da mobilidade estão correlacionados com a maior probabilidade de depressão e queda, potencializando a depressão, prejudicando a mobilidade e o equilíbrio. Embora o precursor destes danos permaneça indefinido, as evidências apoiam relação clara entre estes fatores.

Os transtornos de ansiedade e depressão são condições psiquiátricas comuns, crônicas e debilitantes que afetam muitos aspectos da vida das pessoas, sem compreensão exata da etiologia e a fisiopatologia desses transtornos. No entanto, a investigação dos efeitos do exercício físico nos mecanismos de ansiedade forneceu informações valiosas e contribuiu para prevenção de tais transtornos psiquiátricos (Anderson; Shivakumar, 2013). Estudos de Morgan e colaboradores (2018) identificaram que animais de meia-idade praticando exercícios físicos aeróbios

apresentaram redução do comportamento ansioso. Achados semelhantes foram relatados por Yuk e colaboradores (2023), em animais jovens e por Gokdemir e colaboradores (2020), em ratas com 24 meses de idade. Estudos com modelo animais, realizados no final da década de 1990, sugeriram que o exercício aeróbico regular pode elevar as concentrações serotoninérgicas e noradrenérgicas no cérebro, semelhantes aos efeitos dos antidepressivos (Meeusen; De Meirleir, 1995). Além disso, pesquisadores como Dunn e colaboradores (1996) e Dishman (1997) observaram aumento na atividade noradrenérgica no hipocampo e no córtex frontal de roedores após treinamento em esteira e corrida em rodas. No entanto, as pesquisas sobre a relação entre exercício anaeróbico e ansiedade durante a senescência feminina são atualmente limitadas. Portanto, nosso estudo teve como objetivo investigar o perfil ansiolítico de roedores durante a periostropausa após quatro meses de TR. Conduzimos análises detalhadas, incluindo testes de labirinto em cruz elevado e avaliação da atividade locomotora em campo aberto, para avaliar a incidência de perfis ansiolíticos em animais treinados (TR) e não treinados (NT). Contrariamente às expectativas, nossos achados não revelaram diferença estatisticamente significativa no comportamento ansioso ao longo do tempo entre as ratas com 21 meses, submetidas ao TR em comparação com as ratas NT, com base, principalmente, nos resultados de atividade locomotora de campo aberto e também nos resultados do teste de labirinto em cruz elevado. Esses dados nos induzem a atenção para o aspecto temporal e janela de oportunidades para intervenções preventivas. Os resultados sugerem que o período de vida para a realização do TR pode desempenhar ação crucial, indicando a necessidade em realizar o TR em período inicial ou antecedendo a periostropausa para modular a influência do envelhecimento no comportamento ansioso. Esta análise pode ser reforçada quando consideramos os resultados das ações etológicas, em que a associação de TR durante o envelhecimento atenuou efetivamente o perfil de ansiedade no grupo 21Me/TR. Portanto, embora o exercício anaeróbico ofereça vários benefícios à saúde, como melhorias na força, na potência e no desempenho da marcha, seu impacto direto na ansiedade pode não ser tão pronunciado, quando realizado durante a periostropausa, quanto o do exercício aeróbico. Esta diferença de efeito pode ser atribuída a vários fatores, incluindo diferenças nas vias metabólicas e respostas fisiológicas desencadeadas por cada tipo de exercício (Anderson, Shivakumar, 2013; De Nys et al., 2022; Kraemer, Ratamess, 2005; Meeusen, De Meirleir, 1995). Por

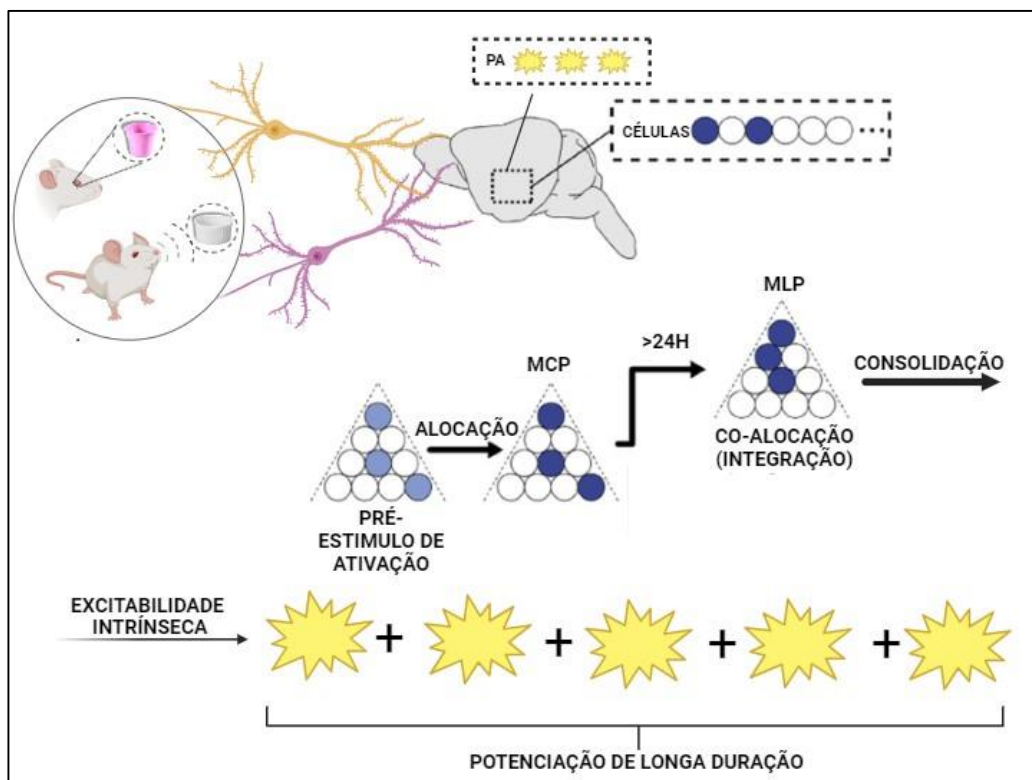
exemplo, a magnitude e a duração da liberação de neurotransmissores podem variar entre exercícios aeróbicos e anaeróbicos. Além disso, fatores como o tempo e a intensidade do exercício, bem como a modulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que desempenha ação crítica no desenvolvimento de respostas adaptativas, podem influenciar os níveis de ansiedade (de Kloet et al., 2005). Notavelmente, a investigação sugere que o exercício aeróbico pode ter impacto mais positivo na ansiedade em comparação com o exercício anaeróbico, possivelmente devido às diferenças na forma como cada tipo de exercício afeta a via do cortisol (Chaouloff, 1989; Meeusen; De Meirleir, 1995).

Durante o processo de envelhecimento, as capacidades cognitivas, como a memória de curto prazo, tornam-se cada vez mais importantes para a manutenção da autonomia individual. Estudos sugerem que o exercício físico desempenha atuação significativa na preservação da função cognitiva e pode servir como intervenção terapêutica para combater o declínio neuromuscular e cognitivo (Fragala et al., 2019; Chodzko-Zjko et al., 2009) ou como tratamento para amenizar sintomas de demências (Azevedo *et al.*, 2023; Amico *et al.*, 2021; Ebrahimi; Baghaiee, 2022). Embora pesquisas tenham explorado os benefícios potenciais do TR, seu impacto na neuroplasticidade permanece inconclusivo. Dado atuação do exercício físico como modulador de memória, buscamos analisar a capacidade de reconhecimento de objeto dos animais submetidos ou não ao programa de exercício físico. Dados valiosos foram obtidos através desta análise, pois os animais com 21Me/TR apresentaram preservação de memória de curto e longo prazo em comparação aos animais 21Me/NT e capacidade de memória superior aos seus próprios resultados aos 17 meses. Análises mostraram que a realização de treinamento resistido atenuou declínios na saúde cognitiva de homens e mulheres idosos (CHENG et al., 2022; Chow et al., 2021; Li et al., 2018). Cassilhas e colaboradores (2007), Coelho-Junior e colaboradores (2020) e Liu-Ambrose e colaboradores (2010) observaram aumento no desempenho da memória de curto prazo e nas ações cognitivas em idosos submetidos ao treinamento físico resistido. A evidência de melhor desempenho no reconhecimento de objetos sugere que o TR pode modular este domínio cognitivo durante a periestro-pausa em roedores. Sendo assim, propomos que o TR modula positivamente as células do hipocampo, contribuindo assim para a manutenção da memória. O hipocampo integra diversos estímulos, como entradas visuais, auditivas e motoras, o que potencializa a consolidação da memória mediante estímulos



(internos/externos) em memória de longo prazo, através da potenciação de longa duração (Schlichting; Frankland, 2017; Chen et al., 2022). Assim, explorar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no hipocampo pode fornecer informações valiosas sobre os benefícios cognitivos do TR em populações femininas senescentes. Investigações precisas sobre as vias de sinalização bem como a atuação potencial de miocinas são necessárias para a compreensão dos mecanismos subjacentes a este efeito. O mecanismo envolvido na consolidação de memória que sugerimos ter ocorrido nos animais 21Me/TR está ilustrado na figura 20.

**FIGURA 20 – Mecanismo envolvido no processo de consolidação de memória**



Mecanismo envolvido no processo de consolidação de memória. PA, potencial de ação; MCP, memória de curto prazo; MLP, memória de longo prazo. Adaptado de Schlichting & Frankland (2017). Criado com BioRender.com.

Visando identificar os mecanismos fisiológicos envolvidos na manutenção de memória e melhora no desempenho motor, realizamos análises bioquímicas e histológicas no tecido hipocampal dos grupos experimentais. A geração de EROs é contínua durante o metabolismo, sendo importante regulador da sinalização celular. Entretanto, em concentrações elevadas, as EROs podem aumentar o dano oxidativo ocasionando neurodegeneração (Radak *et al.*, 2014, 2016). É sabido que o exercício

físico intenso e contínuo é acompanhado com a produção de radicais livres, que tendem a gerar alterações nas membranas celulares além de induzir respostas adaptativas atreladas ao sistema redox e sistema nervoso (Navas; Cordova, 2000). O exercício físico resistido, especificamente, aplicado à longo prazo em humanos e roedores, também se mostrou capaz de aumentar as atividades das enzimas antioxidantes, que eliminam o estresse oxidativo produzidos pelo mesmo estímulo (Quindry et al., 2003; Reid, 2016). Dentre as análises bioquímicas, encontramos controle redox no hipocampo das ratas treinadas, devido à redução do dano oxidativo lipídico e defesas antioxidantes enzimáticas em relação ao grupo NT, enquanto as defesas não enzimáticas não demonstraram relevância, apesar do aumento do dano proteico, caracterizando controle redox. Vale ressaltar que a meia vida dos marcadores de danos oxidativos não são semelhantes. A determinação exata dessa meia vida é desafiadora, devido influência de diversos fatores biológicos e natureza dinâmica dos marcadores, apesar disso o *turnover* do TBARS é relativamente curto, durando minutos e horas, enquanto o da PC estende-se de horas a dias (Davies, 2016), sendo essa uma das sugestões para os níveis elevados de PC no grupo 21Me/TR. Outra proposta vem pelo fenômeno da hormese, que implica na associação do estresse oxidativo leve com exercício físico, resultando em adaptações favoráveis que protegem o organismo como um todo (Raffin et al., 2023). Na literatura, os efeitos benéficos do TR vêm através da ação hormética das EROs (Goto Radák, 2009), já que Rabelo-Marques e colaboradores (2018) e López-Otín e colaboradores (2013) sugeriram que o aumento dessas moléculas pode servir como estímulo de estresse, desencadeando mecanismos compensatórios favoráveis. Compreendendo assim, participação do TR no fenômeno da hormese e amenizando os danos celulares relacionados ao envelhecimento, sugerindo presença de controle redox nos animais 21Me/TR.

A disfunção mitocondrial, caracterizada por função respiratória, biogênese prejudicada e mitofagia, é reconhecida como componente-chave do dano celular relacionado ao envelhecimento (López-Otín et al., 2013). Estudos têm identificado consistentemente a disfunção mitocondrial em indivíduos com estilos de vida sedentários, evidenciada por alterações no conteúdo da cadeia de transporte de elétrons e redução da atividade de enzimas, como a CS, que está envolvida no Ciclo de Krebs, particularmente no tecido muscular esquelético (Irimia et al., 2017; Larsen et al., 2018; Ringholm et al., 2011; Abadi et al., 2009; Gram et al., 2014). Foi

demonstrado que o exercício físico induz a plasticidade mitocondrial, levando a respostas adaptativas, como aumento da atividade da CS no músculo esquelético (Burtscher et al., 2021). Alterações adaptativas semelhantes foram observadas em outros tecidos, como o cérebro, onde o exercício físico promove a biogênese mitocondrial, como evidenciado por marcadores do coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ), DNA mitocondrial e citrato sintase (Steiner et al., 2011).

Estas descobertas destacam os efeitos benéficos do exercício físico na função mitocondrial em vários tecidos e sublinham a importância da atividade física regular na mitigação da disfunção mitocondrial que pode ocorrer no envelhecimento. O mesmo pode ser observado no presente estudo através da maior atividade de CS no hipocampo nos animais submetidos ao TR. A neuroplasticidade em detrimento do exercício físico pode estar relacionado com a remodelação e a proliferação de astrócito, derivados celulares induzidos pelo exercício físico ou ainda pela viabilidade neuronal (Li et al., 2021; de Sousa *et al.*, 2020). Neste estudo foi possível identificar, pela coloração de Nissl, a marcação de células positivas evidenciando maior viabilidade dos neurônios nas regiões analisadas. Após coloração dos cortes histológicos do hipocampo dos grupos analisados, identificamos que, o grupo 21Me/TR, apresentou maior número de celular positivas para Nissl do que o grupo 21Me/NT. Os dados de CS e Nissl alvitram maior atividade mitocondrial e viabilidade neuronal. Os resultados, especialmente os relacionados à deambulação, sugerem melhora na plasticidade cerebral durante a periostropausa de ratas após o TR. Considerando a conexão entre os benefícios da marcha e as análises hipocampais, é possível inferir a atuação de vias reguladoras que são ativadas no metabolismo ósseo, como a via da osteocalcina. Esta tende a ser liberada em resposta ao estresse mecânico nos ossos, gerado pela contração muscular durante o TR (Peres-Ueno et al., 2020; Fernandes-Breitenbach et al., 2022). Além disso, conforme identificado por Oury e colaboradores (2013), a osteocalcina pode modular a plasticidade neural, especialmente no hipocampo, facilitando a formação de novas conexões sinápticas e melhorando a função cognitiva.

**CONCLUSÃO**

## **6 CONCLUSÃO**

Considerando todas as informações obtidas neste estudo fica evidente que o treinamento resistido durante o período da periostropausa leva a melhorias funcionais, cognitivas e neuroplasticidade significativas em ratas senescentes. Especificamente, destaca-se o impacto positivo do treinamento resistido na memória desses animais. Essas descobertas têm implicações cruciais para o desenvolvimento de intervenções baseadas em exercícios, visando promover a saúde cognitiva e prevenir o declínio das funções mentais. Além disso, tais intervenções podem ser valiosas no tratamento de condições neurológicas associadas à perda de memória. Os resultados evidenciam que indivíduos fisicamente ativos tendem a ter desempenho cognitivo superior aos sedentários. Embora os mecanismos específicos necessitem de mais investigação, essa abordagem pode ser considerada intervenção não farmacológica eficaz para prevenir e reduzir os efeitos da senilidade, bem como promover senescência feminina.



## 7 REFERÊNCIAS

ABADI, A. et al. Limb Immobilization Induces a Coordinate Down-Regulation of Mitochondrial and Other Metabolic Pathways in Men and Women. **PLoS ONE**, v. 4, n. 8, p. e6518, 5 ago. 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0006518

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121–126, 1984. DOI: 10.1016/s0076-6879(84)05016-3.

AMICO, G.; BRAUN, T.; SCHAEFER, S. Can acute resistance exercise facilitate episodic memory encoding? **Current Psychology**, 14 out. 2021. DOI: 10.1007/s12144-021-02352-9

ANDERSON, E.; SHIVAKUMAR, G. Effects of Exercise and Physical Activity on Anxiety. **Frontiers in Psychiatry**, v. 4, n. 27, 23 abr. 2013. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00027.

ANGELA CRISTINA NICOLA *et al.* Vasopressinergic Activity of the Suprachiasmatic Nucleus and mRNA Expression of Clock Genes in the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis in Female Aging. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 24 ago. 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.652733.

ANTUNES, M.; BIALA, G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. **Cognitive Processing**, v. 13, n. 2, p. 93–110, 9 dez. 2011. DOI: 10.1007/s10339-011-0430-z.

AUGUSTINE, G. J. How does calcium trigger neurotransmitter release? **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, n. 3, p. 320–326, jun. 2001. DOI: 10.1016/S0959-4388(00)00214-2

AZEVEDO, C. V. *et al.* The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, 2 mar. 2023. DOI: 10.3389/fnins.2023.1131214

BACON, E. R.; BRINTON, R. D. Epigenetics of the developing and aging brain: Mechanisms that regulate onset and outcomes of brain reorganization. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 125, p. 503–516, jun. 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.040.

BARTSCH, T.; WULFF, P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. **Neuroscience**, v. 309, p. 1-16, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.084

BASTIN, C. Differential age-related effects on conjunctive and relational visual short-term memory binding. **Memory**, v. 26, n. 9, p. 1181–1190, 28 dez. 2017. DOI: 10.1080/09658211.2017.1421228.

BEAN, L. A.; IANOV, L.; FOSTER, T. C. Estrogen Receptors, the Hippocampus, and Memory. **The Neuroscientist**, v. 20, n. 5, p. 534–545, 7 fev. 2014. DOI: 10.1177/1073858413519865.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70–76, jul. 1996. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. **PubMed**, v. 61, p. 882–8, 1 maio 1963. PMID: 13967893.

BOTEZELLI, J. D. *et al.* Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 3, n. 1, dez. 2011. DOI:10.1186/1758-5996-3-35

BRASIL. Instituto brasileiro de geografia e estatística. População cresce, mas número de pessoas com menos de 30 anos cai 5,4% de 2012 a 2021. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua: envelhecimento populacional**, 2022.

BRINTON, R. D. *et al.* Perimenopause as a neurological transition state. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 7, p. 393–405, 26 maio 2015. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82.

BROADHOUSE, K. M. *et al.* Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. **NeuroImage: Clinical**, v. 25, p. 102182, 1 jan. 2020. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102182.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. [30] Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, p. 302–310, 1978. DOI: 10.1016/s0076-6879(78)52032-6

BUFFET, N. C. *et al.* Regulation of the Human Menstrual Cycle. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 19, n. 3, p. 151–186, 1 jul. 1998. DOI: 10.1006/frne.1998.0167

BURACCHIO, T. *et al.* The Trajectory of Gait Speed Preceding Mild Cognitive Impairment. **Archives of Neurology**, v. 67, n. 8, 1 ago. 2010. DOI: 10.1001/archneurol.2010.159.

BURTSCHER, J. *et al.* The Muscle-Brain Axis and Neurodegenerative Diseases: The Key Role of Mitochondria in Exercise-Induced Neuroprotection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6479, 17 jun. 2021. DOI: 10.3390/ijms22126479

BYTYÇI, I.; HENEIN, M. Y. Stride Length Predicts Adverse Clinical Events in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 12, p. 2670, 17 jun. 2021. DOI:10.3390/jcm10122670.

CADORE, E. L. *et al.* Effects of Different Exercise Interventions on Risk of Falls, Gait Ability, and Balance in Physically Frail Older Adults: A Systematic



Review. **Rejuvenation Research**, v. 16, n. 2, p. 105–114, abr. 2013. DOI: 10.1089/rej.2012.1397.

CALABRESE, E.; BLAIN, R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 202, n. 3, p. 289–301, 1 fev. 2005. DOI: 10.1016/j.taap.2004.06.023.

CALLISAYA, M. L. *et al.* Sensorimotor Factors Affecting Gait Variability in Older People--A Population-Based Study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65A, n. 4, p. 386–392, 25 nov. 2009. DOI: 10.1093/gerona/glp184.

CALLISAYA, M. L. *et al.* Ageing and gait variability--a population-based study of older people. **Age and Ageing**, v. 39, n. 2, p. 191–197, 18 jan. 2010. DOI: 10.1093/ageing/afp250.

CAMILA TAMI STRINGHETTA-GARCIA *et al.* Effects of strength training and raloxifene on femoral neck metabolism and microarchitecture of aging female Wistar rats. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 31 out. 2017. DOI:10.1038/s41598-017-13098-5

CASSILHAS, R. C. *et al.* The Impact of Resistance Exercise on the Cognitive Function of the Elderly. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1401–1407, 1 ago. 2007. DOI: 10.1249/mss.0b013e318060111f.

CASTELLS-SÁNCHEZ, A. *et al.* Exercise and Fitness Neuroprotective Effects: Molecular, Brain Volume and Psychological Correlates and Their Mediating Role in Healthy Late-Middle-Aged Women and Men. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 8 mar. 2021. DOI: 10.3389/fnagi.2021.615247

CENINI, G.; LLORET, A.; CASCELLA, R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–18, 9 maio 2019. DOI: 10.1155/2019/2105607.

CHANDEL, N. S.; TUVESON, D. A. The Promise and Perils of Antioxidants for Cancer Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 2, p. 177–178, 10 jul. 2014. DOI: 10.1056/NEJMcibr1405701.

CHAOULOFF, F. Physical exercise and brain monoamines: a review. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 137, n. 1, p. 1–13, set. 1989. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08715.x.

CHEN, L. *et al.* Menopausal hormone therapy does not improve some domains of memory: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 6 set. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.894883.

CHEN, Q. *et al.* Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 175, n. 8, p. 1279–1292, 1 abr. 2018. DOI: 10.1111/bph.13828.

CHENG, A. *et al.* The physiological mechanism and effect of resistance exercise on cognitive function in the elderly people. **Frontiers in Public Health**, v. 10, 22 nov. 2022. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1013734.

CHIN, P. W.; AUGUSTINE, G. J. The cerebellum and anxiety. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 17, 2023. DOI: 10.3389/fncel.2023.1130505

CHISTIYAKOV, D. A. *et al.* Mitochondrial Aging and Age-Related Dysfunction of Mitochondria. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/238463.

CHODZKO-ZAJKO WJ,; *et al.* Exercise and Physical Activity for Older Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 7, p. 1510–1530, jul. 2009. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.

CHOW, Z.-S. *et al.* The Central Mechanisms of Resistance Training and Its Effects on Cognitive Function. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, 21 ago. 2021. DOI: 10.1007/s40279-021-01535-5

COELHO-JÚNIOR, H. J. *et al.* Effects of Combined Resistance and Power Training on Cognitive Function in Older Women: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 10, p. 3435, 14 maio 2020. DOI: 10.3390/ijerph17103435.

CRISPIM JUNIOR, C. F. *et al.* ETHOWATCHER: validation of a tool for behavioral and video-tracking analysis in laboratory animals. **Computers in Biology and Medicine**, v. 42, n. 2, p. 257–264, fev. 2012. DOI: 10.1016/j.combiomed.2011.12.002.

CRUZ-JIMENEZ, M. Normal Changes in Gait and Mobility Problems in the Elderly. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 713–725, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.pmr.2017.06.005

DANIEL, J. M. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: The impact of timing. **Hormones and Behavior**, v. 63, n. 2, p. 231–237, fev. 2013. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.05.003.

DAVIES, MICHAEL J. Protein oxidation and peroxidation. **Biochemical Journal**, v. 473, n. 7, p. 805–825, 29 mar. 2016. DOI: 10.1042/BJ20151227.

DE NYS, L. *et al.* The effects of physical activity on cortisol and sleep: A systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 143, p. 105843, set. 2022. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105843

DE KLOET, E. R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 463–475, 1 jun. 2005. DOI: 10.1038/nrn1683.

DE PRISCO, N. et al. Protocol to assess the effect of disease-driving variants on mouse brain morphology and primary hippocampal neurons. **STAR Protocols**, v. 3, n. 2, p. 101244, jun. 2022. DOI: 10.1016/j.xpro.2022.101244

DE SOUSA FERNANDES, M. S. et al. Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. **Neural Plasticity**, v. 2020, p. 1–21, 14 dez. 2020. DOI: 10.1155/2020/8856621

DENG, M. Mechanisms of reproductive aging in the females. **Science China Life Sciences**, v. 55, n. 8, p. 653–658, 1 ago. 2012. DOI: 10.1007/s11427-012-4351-6

DIAZ BRINTON, R. Minireview: Translational Animal Models of Human Menopause: Challenges and Emerging Opportunities. **Endocrinology**, v. 153, n. 8, p. 3571–3578, ago. 2012. DOI: 10.1210/en.2012-1340.

DING, W.-X.; YIN, X.-M. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. **Biological Chemistry**, v. 393, n. 7, p. 547–564, 1 jul. 2012. DOI: 10.1515/hsz-2012-0119.

DISHMAN, R. K. *et al.* Neurobiology of Exercise\*. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 345–356, mar. 2006. DOI: 10.1038/oby.2006.46.

DISHMAN, R. K. et al. Activity Wheel Running Reduces Escape Latency and Alters Brain Monoamine Levels After Footshock. **Brain Research Bulletin**, v. 42, n. 5, p. 399–406, 1997. DOI: 10.1016/s0361-9230(96)00329-2

DOS SANTOS SILVA, R. A. et al. The microarchitecture and chemical composition of the femur neck of senescent female rats after different physical training protocols. **GeroScience**, 30 set. 2023. DOI: 10.1007/s11357-023-00948-6.

DROBY, A. *et al.* Effects of aging on cognitive and brain inter-network integration patterns underlying usual and dual-task gait performance. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, 28 set. 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2022.956744.

DUNN, A. L. *et al.* Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 28, n. 2, p. 204–209, fev. 1996. DOI: 10.1097/00005768-199602000-00008.

DUVERNOY, H. M., CATTIN, F., & RISOLD, P. Y. **The human hippocampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI**. 3. ed. Springer, 2005.

EBRAHIMI, K.; BAGHAIEE, B. Are There Any Differences Between the Effect of Resistance and Aerobic Training on Spatial Learning and Memory in the Rat Model of AD? **Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences**, v. 11, n. 1, 17 jul. 2022. DOI: 10.5812/jcrps-123329.

EPEL, E. S. The geroscience agenda: Toxic stress, hormetic stress, and the rate of aging. **Ageing Research Reviews**, v. 63, p. 101167, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101167.

FAIETA, J. M. *et al.* Exercise interventions for older adults with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis protocol. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, 4 jan. 2021. DOI: 10.1186/s13643-020-01555-8.

FERGUSON, H. J.; BRUNSDON, V. E. A.; BRADFORD, E. E. F. The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1382, 14 jan. 2021. DOI: 10.1038/s41598-020-80866-1.

FERNANDES-BREITENBACH, F. *et al.* Analysis of the femoral neck from rats in the periostropause treated with oxytocin and submitted to strength training. **Bone**, v. 162, p. 116452–116452, 1 set. 2022. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116452

FINK, G. Oestrogen and progesterone interactions in the control of gonadotrophin and prolactin secretion. **Journal of Steroid Biochemistry**, v. 30, n. 1-6, p. 169–178, 1988. DOI: 10.1016/0022-4731(88)90090-8.

FINKEL, T. Oxidant signals and oxidative stress. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 15, n. 2, p. 247–254, abr. 2003. DOI: 10.1016/s0955-0674(03)00002-4.

FORTE, P.; MONTEIRO, A. M. The Physical Activity and Exercise as Key Role Topic in Sports Medicine for Old People Quality of Life. **Medicina**, v. 58, n. 6, p. 797, 13 jun. 2022. DOI: 10.3390/medicina58060797

FOSTER, T. C. Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging. **Hippocampus**, v. 22, n. 4, p. 656–669, 27 abr. 2011. DOI: 10.1002/hipo.20935.

FRAGALA, M. S. *et al.* Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 33, n. 8, p. 2019–2052, ago. 2019. DOI: 10.1519/JSC.00000000000003230.

FULK, L. J. *et al.* Chronic Physical Exercise Reduces Anxiety-Like Behavior In Rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 25, n. 1, p. 78–82, jan. 2004. DOI: 10.1055/s-2003-45235.

FULOP, T. *et al.* Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, p. 1–14, 18 set. 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6.

GAMBARO, E. *et al.* The complex associations between late life depression, fear of falling and risk of falls. A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 73, p. 101532, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101532.

GAUNT, G. L.; Duve, c. Reduction of  $\gamma$ -aminobutyric acid level in the cat cerebral cortex by afferent electrical stimulation. **Journal of Neurochemistry**, v. 26, n. 1, p. 135–139, 1 jan. 1976. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1976.tb04448.x.

GENAZZANI, A. R. *et al.* Estrogen, cognition and female ageing. **Human Reproduction Update**, v. 13, n. 2, p. 175–187, 29 nov. 2006. DOI: 10.1093/humupd/dml042. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17135285.

GOBINATH, A. R.; CHOLERIS, E.; GALEA, L. A. M. Sex, hormones, and genotype interact to influence psychiatric disease, treatment, and behavioral research. **Journal of Neuroscience Research**, v. 95, n. 1-2, p. 50–64, 7 nov. 2016. DOI: 10.1002/jnr.23872.

GOKDEMIR, O. *et al.* The effect of exercise on anxiety- and depression-like behavior of aged rats. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 95, n. 1, p. 8–17, 2 jul. 2019. DOI: 10.1080/10520295.2019.1624825.

GOODPASTER, B. H. *et al.* The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1059–1064, 1 out. 2006. DOI: 10.1093/gerona/61.10.1059.

GOTO, S.; RADÁK, Z. Hormetic Effects of Reactive Oxygen Species by Exercise: A View from Animal Studies for Successful Aging in Human. **Dose-Response**, v. 8, n. 1, p. dose-response.0, 14 dez. 2009. DOI: 10.2203/dose-response.09-044.Goto.

GRAM, M. *et al.* Two weeks of one-leg immobilization decreases skeletal muscle respiratory capacity equally in young and elderly men. v. 58, p. 269–278, 1 out. 2014. DOI: 10.1016/j.exger.2014.08.013

HAAS, R. H. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. **Biology**, v. 8, n. 2, 17 jun. 2019. DOI: 10.3390/biology8020048.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of ?fear?-motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 327, n. 1, p. 1–5, 1984. DOI: 10.1007/BF00504983.

HARTREE, E. F. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. **Analytical Biochemistry**, v. 48, n. 2, p. 422–427, 1 ago. 1972. DOI: 10.1016/0003-2697(72)90094-2.

HAYNES, E. M. K. *et al.* Age and sex-related decline of muscle strength across the adult lifespan: a scoping review of aggregated data. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 45, n. 11, p. 1185–1196, 1 nov. 2020. DOI: 10.1139/APNM-2020-0081

HERNÁNDEZ, S. S. S. *et al.* What are the Benefits of Exercise for Alzheimer's Disease? A Systematic Review of the Past 10 Years. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 23, n. 4, p. 659–668, out. 2015. DOI: 10.1123/japa.2014-0180.

HEROLD, F. *et al.* Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements – a systematic

review. **European Review of Aging and Physical Activity**, v. 16, n. 1, 10 jul. 2019. DOI: 10.1186/s11556-019-0217-2.

HILL, A. S.; SAHAY, A.; HEN, R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 10, p. 2368–2378, 2 abr. 2015. DOI: 10.1038/npp.2015.85.

HONG, S.-G.; KIM, J.-H.; JUN, T.-W. Effects of 12-Week Resistance Exercise on Electroencephalogram Patterns and Cognitive Function in the Elderly With Mild Cognitive Impairment. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 28, n. 6, p. 500–508, nov. 2018. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000476.

HORNBERGER JR., T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 1, p. 16–31, 1 fev. 2004. DOI: 10.1139/h04-002.

HUSSAIN, G. *et al.* Adult neurogenesis. **Neural Regeneration Research**, v. 19, n. 1, p. 6–15, 1 jan. 2024. DOI: 10.4103/1673-5374.375317.

IDE, R. *et al.* Relationship between hippocampal subfields volume and balance function in healthy older adults. **Gait & Posture**, v. 101, p. 90–94, 1 mar. 2023. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2023.02.003.

IRIMIA, J. M. *et al.* Metabolic adaptations in skeletal muscle after 84 days of bed rest with and without concurrent flywheel resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 1, p. 96–103, 1 jan. 2017. DOI: 10.1152/jappphysiol.00521.2016.

JAYAKODY, O. *et al.* Gait Characteristics and Cognitive Decline: A Longitudinal Population-Based Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 71, n. s1, p. S5–S14, 19 set. 2019. DOI: 10.3233/JAD-181157

JIANG, M.; SE EUN JANG; ZENG, L. The Effects of Extrinsic and Intrinsic Factors on Neurogenesis. **Cells**, v. 12, n. 9, p. 1285–1285, 29 abr. 2023. DOI: 10.3390/cells12091285.

JOHRI, A.; BEAL, M. F. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 342, n. 3, p. 619–630, 13 jun. 2012. DOI: 10.1124/jpet.112.192138.

JONES, D. P. Redefining Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, n. 9-10, p. 1865–1879, set. 2006. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1865.

JOVANOVIC, J. N. *et al.* Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 4, p. 323–329, abr. 2000. DOI: 10.1038/73888

KAUPPILA, T. E. S.; KAUPPILA, J. H. K.; LARSSON, N.-G. Mammalian Mitochondria and Aging: An Update. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 1, p. 57–71, jan. 2017. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.017

KENNEL, P. F. *et al.* Electromyographical and Motor Performance Studies in the pmnMouse Model of Neurodegenerative Disease. **Neurobiology of Disease**, v. 3, n. 2, p. 137–147, 1 abr. 1996. DOI: 10.1006/nbdi.1996.0014.

KI HOON YUK *et al.* Distinct effect of exercise modes on mood-related behavior in mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 646, p. 36–43, 1 fev. 2023. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.01.047.

KIM, K. M. *et al.* Longitudinal Changes in Muscle Mass and Strength, and Bone Mass in Older Adults: Gender-Specific Associations Between Muscle and Bone Losses. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 8, p. 1062–1069, 8 out. 2017. DOI: 10.1093/gerona/glx188.

KIM, Y. S. *et al.* The effects of strength exercise on hippocampus volume and functional fitness of older women. **Experimental Gerontology**, v. 97, p. 22–28, 15 out. 2017. DOI: 10.1016/j.exger.2017.07.007.

KJELSTRUP, K. G. *et al.* Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 16, p. 10825–10830, 29 jul. 2002. DOI: 10.1073/pnas.152112399.

LARSEN, S. *et al.* Four days of bed rest increases intrinsic mitochondrial respiratory capacity in young healthy males. **Physiological Reports**, v. 6, n. 18, p. e13793, set. 2018. DOI: 10.14814/phy2.13793

LEE, J.-E. *et al.* Aging increases vulnerability to stress-induced depression via upregulation of NADPH oxidase in mice. **Communications Biology**, v. 3, n. 1, 5 jun. 2020. DOI: 10.1038/s42003-020-1010-5.

LEE, P.-S.; LEE, C.-L. Prevalence of symptoms and associated factors across menopause status in Taiwanese women. **Menopause**, v. Publish Ahead of Print, 12 out. 2020. DOI: 10.1097/GME.0000000000001662.

LEI, L. *et al.* Aqueous root extract of *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr. Has antioxidant activity in D-galactose-induced aging mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, 25 set. 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1975-x.

LEJRI, I.; GRIMM, A.; ECKERT, A. Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, 27 abr. 2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00124

LEJRI, I. *et al.* Mitochondria- and Oxidative Stress-Targeting Substances in Cognitive Decline-Related Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–26, 12 maio 2019. DOI: 10.1155/2019/9695412.

LI YZ, LIU YJ, ZHANG W, LUO SF, ZHOU X, HE GQ, ZHOU, X. *et al.* Combined treatment with valproic acid and estrogen has neuroprotective effects in ovariectomized mice with Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 10, p. 2078, 2021. DOI: 10.4103/1673-5374.308103.

LI, F. *et al.* Neuroplastic Effect of Exercise Through Astrocytes Activation and Cellular Crosstalk. **Aging and disease**, v. 12, n. 7, p. 1644, 2021. DOI: 10.14336/AD.2021.0325

LI, Y.-R. *et al.* Expression of G protein estrogen receptor (GPER) on membrane of mouse oocytes during maturation. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 30, n. 2, p. 227–232, fev. 2013. DOI: 10.1007/s10815-013-9942-z.

LI, Z. *et al.* The effect of resistance training on cognitive function in the older adults: a systematic review of randomized clinical trials. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 11, p. 1259–1273, 13 jul. 2018. DOI: 10.1007/s40520-018-0998-6.

LIU-AMBROSE, T. Resistance Training and Executive Functions. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, n. 2, p. 170, 25 jan. 2010. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.494.

LONG, J. A.; EVANS, H. M. The oestrous cycle in the rat and its associated phenomena. Berkeley: University of California Press; 1922.

LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* The Hallmarks of Aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194–1217, jun. 2013. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

LOWRY, O. H. *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–275, nov. 1951. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)52451-6

LUO, J. *et al.* Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? **Ageing Research Reviews**, v. 57, p. 100982, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100982.

M DAVIES, A.; G HOLT, A. Why antioxidant therapies have failed in clinical trials. **Journal of Theoretical Biology**, v. 457, p. 1–5, nov. 2018. DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.08.014

MAENG, L. Y.; MILAD, M. R. Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. **Hormones and Behavior**, v. 76, p. 106–117, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.002.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. **European Journal of Biochemistry**, v. 47, n. 3, p. 469–474, set. 1974. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x.



MARTIJN MÜLLER *et al.*  $\beta$ -amyloid and postural instability and gait difficulty in Parkinson's disease at risk for dementia. **Movement Disorders**, v. 28, n. 3, p. 296–301, 12 dez. 2012. DOI:10.1002/mds.25213.

MAZURE, C. M.; SWENDSEN, J. Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 5, p. 451–452, abr. 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00067-3.

MCEWEN, BRUCE S.; MORRISON, JOHN H. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. **Neuron**, v. 79, n. 1, p. 16–29, jul. 2013. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.028.

MCGUIRE, P. J. Mitochondrial Dysfunction nad the Aging Immune System. **Biology**, v. 8, n. 2, p. 26, 11 maio 2019. DOI: 10.3390/biology8020026.

MCKINLAY, S. M.; BRAMBILLA, D. J.; POSNER, J. G. The normal menopause transition. **Maturitas**, v. 14, n. 2, p. 103–115, 1 jan. 1992. DOI: 10.1016/0378-5122(95)00985-x

MEEUSEN, R.; DE MEIRLEIR, K. Exercise and brain neurotransmission. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 20, n. 3, p. 160–88, 1995. DOI: 10.2165/00007256-199520030-00004.

MELISE JACON PERES-UENO *et al.* Effect of pre-treatment of strength training and raloxifene in periostropause on bone healing. **Bone**, v. 134, p. 115285–115285, 1 maio 2020. DOI: 10.1016/j.bone.2020.

MESQUITA, C. S. *et al.* Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. **Analytical Biochemistry**, v. 458, p. 69–71, ago. 2014. DOI: 10.1016/j.ab.2014.04.034.

METCALF, C. A. *et al.* Cognitive Problems in Perimenopause: A Review of Recent Evidence. **Current Psychiatry Reports**, v. 25, n. 10, p. 501–511, 1 out. 2023. DOI: 10.1007/s11920-023-01447-3.

MIKLÓS PALKOVITS. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. **Brain Research**, v. 59, p. 449–450, 1 set. 1973 DOI: 10.1016/0006-8993(73)90290-4.

MLADENOV, M. *et al.* Oxidative Stress, Reductive Stress and Antioxidants in Vascular Pathogenesis and Aging. v. 12, n. 5, p. 1126–1126, 19 maio 2023. DOI: 10.3390/antiox12051126.

MOLTENI, R.; YING, Z.; GÓMEZ-PINILLA, F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. **European Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 1107–1116, set. 2002. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.02158.x.

MONTERO-ODASSO, M. et al. Gait and Cognition: A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 11, p. 2127–2136, 30 out. 2012. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x.

MOON, H. Y. et al. Neural maturation enhanced by exercise-induced extracellular derivatives. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 3 mar. 2020. DOI: 10.1038/S41598-020-60930-6

MORGAN, J. A. et al. The effects of aerobic exercise on depression-like, anxiety-like, and cognition-like behaviours over the healthy adult lifespan of C57BL/6 mice. **Behavioural Brain Research**, v. 337, p. 193–203, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.09.022.

NAÇÕES UNIDAS. Organização das Nações Unidas: Perspectiva Global Reportagens Humanas. **ONU News**. 2023

NAMIOKA, N. et al. Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 17, n. 6, p. 913–918, 14 jun. 2016. DOI: 10.1111/ggi.12804.

NAVAS, F. J.; CÓRDOVA, A. Iron Distribution in Different Tissues in Rats Following Exercise. **Biological Trace Element Research**, v. 73, n. 3, p. 259–268, 1 jan. 2000. DOI: 10.1385/BTER:73:3:259

NICOLA, A. C. et al. The transition to reproductive senescence is characterized by increase in A6 and AVPV neuron activity with attenuation of noradrenaline content. **Experimental Gerontology**, v. 81, p. 19–27, 1 ago. 2016. DOI: 10.1016/j.exger.2016.04.015.

OURY, F. et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. **Cell**, 155(1), 228–241. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.042

PAXINOS, G., WATSON, C., 2007. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.

PEREIRA, C. B.; KANASHIRO, A. M. K. Falls in older adults: a practical approach. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 suppl 1, p. 313–323, maio 2022. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S107

PETRICKA, J. J.; BENFEY, P. N. Reconstructing regulatory network transitions. **Trends in Cell Biology**, v. 21, n. 8, p. 442–451, ago. 2011. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.05.001.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243–1276, out. 2008. DOI: 10.1152/physrev.00031.2007

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3–33, fev. 2003. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01272-x.

QIU, Y. et al. Exercise sustains the hallmarks of health. **Journal of Sport and Health Science**, v. 12, n. 1, out. 2022. DOI: 10.1016/j.jshs.2022.10.003.

QUINDRY, J. C. *et al.* The Effects of Acute Exercise on Neutrophils and Plasma Oxidative Stress. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 7, p. 1139–1145, jul. 2003. DOI: 10.1249/01.MSS.0000074568.82597.0B.

RADAK, Z. *et al.* Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 98, p. 187–196, set. 2016. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.024.

RADAK, Z. *et al.* Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. **PubMed**, v. 7, p. 90–107, 1 jan. 2001. PMID: 11579750.

RADAK, Z. *et al.* Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. **Redox Biology**, v. 12, p. 285–290, 1 ago. 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.015.

RADI, R. Peroxynitrite, a Stealthy Biological Oxidant. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 37, p. 26464–26472, 16 jul. 2013. DOI: 10.1074/jbc.R113.472936.

RAFFIN, J. *et al.* Sedentary behavior and the biological hallmarks of aging. **Ageing Research Reviews**, v. 83, p. 101807, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101807.

RAHMATI, M. *et al.* Resistance training and *Urtica dioica* increase neurotrophin levels and improve cognitive function by increasing age in the hippocampus of rats. **Biomed Pharmacother.** v. 153, p. 113306–113306, 1 set. 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113306.

RATAMESS, N. A. et al. Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 93, n. 1, p. 35–42, jan. 2005. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.019.

REBELO-MARQUES, A. *et al.* Aging Hallmarks: The Benefits of Physical Exercise. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, n. 258, 25 maio 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00258.

REID, M. B. Redox interventions to increase exercise performance. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5125–5133, 20 dez. 2015. DOI: 10.1113/JP270653.

RINGHOLM, S. et al. Bed rest reduces metabolic protein content and abolishes exercise-induced mRNA responses in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 301, n. 4, p. E649–E658, out. 2011. DOI: 10.1152/ajpendo.00230.2011

RODGERS, R. J.; DALVI, A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 21, n. 6, p. 801–810, nov. 1997. DOI:10.1016/S0149-7634(96) 00058-9.

ROSANO, C. *et al.* Special Article: Gait Measures Indicate Underlying Focal Gray Matter Atrophy in the Brain of Older Adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 63, n. 12, p. 1380–1388, 1 dez. 2008. DOI: 10.1093/gerona/63.12.1380

ROSSO, A. L. *et al.* Slowing gait and risk for cognitive impairment. **Neurology**, v. 89, n. 4, p. 336–342, 28 jun. 2017. DOI:10.1212/WNL.0000000000004153.

SANTORO, A. *et al.* Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies. **Ageing Research Reviews**, p. 101142, ago. 2020. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101142.

SANTOS, T. M. *et al.* Effects of previous physical exercise to chronic stress on long-term aversive memory and oxidative stress in amygdala and hippocampus of rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 56, n. 1, p. 58–67, 27 dez. 2016. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.12.003

SEN, C. K.; PACKER, L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. **The FASEB Journal**, v. 10, n. 7, p. 709–720, maio 1996. DOI: 10.1096/fasebj.10.7.8635688.

SCHLICHTING, M. L.; FRANKLAND, P. W. Memory allocation and integration in rodents and humans. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 17, p. 90–98, out. 2017. DOI: 10.1016/j.cobeha.2017.07.013

SERRA, F. T. *et al.* Resistance exercise improves learning and memory and modulates hippocampal metabolomic profile in aged rats. **Neuroscience Letters**, v. 766, p. 136322, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136322.

SHARMA, V.; MEHDI, M. M. Oxidative stress, inflammation and hormesis: The role of dietary and lifestyle modifications on aging. **Neurochemistry International**, v. 164, p. 105490, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.neuint.2023.105490.

SHI, H.-J. *et al.* Hippocampus: Molecular, Cellular, and Circuit Features in Anxiety. **Neuroscience Bulletin**, 21 jan. 2023. DOI: 10.1007/s12264-023-01020-1

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual Review of Biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 715–748, 20 jun. 2017. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.

SIKORA, E. *et al.* Cellular Senescence in Brain Aging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 25 fev. 2021. DOI: 10.3389/fnagi.2021.646924. PMID: 33732142; PMCID: PMC7959760.

SIMIONI, C. *et al.* Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. **Oncotarget**, v. 9, n. 24, 14 mar. 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.24729

SINGULANI, M. P. *et al.* Effects of strength training on osteogenic differentiation and bone strength in aging female Wistar rats. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 17 fev. 2017. DOI: 10.1038/srep42878

SPINAZZI, M. *et al.* Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. **Nature Protocols**, v. 7, n. 6, p. 1235–1246, 31 maio 2012. DOI: 10.1038/nprot.2012.058.

STOJANOVIĆ, M. D. *et al.* Benefits of Strength Training for Elderly Women // Dobrobiti treninga snage za žene treće životne dobi. **Спортске науке и здравље - АПЕИРОН**, v. 14, n. 2, 10 jan. 2018. DOI: 10.7251/SSH1702077S

STRANGE, B. A. *et al.* Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 10, p. 655–669, 19 set. 2014. DOI: 10.1038/nrn3785. PMID: 25234264.

SU, J. *et al.* Menopausal symptoms among Chinese and Japanese women: differences and similarities. **Menopause**, v. 29, n. 1, p. 73–81, 22 nov. 2021. DOI: 10.1097/GME.0000000000001874 .

SUO, C. *et al.* Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1633–1642, 22 mar. 2016. DOI: 10.1038/mp.2016.19.

TAVARES, R. E. *et al.* Healthy aging from the perspective of the elderly: an integrative review. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 6, p. 878–889, dez. 2017. DOI: 10.1590/1981-22562017020.170091.

THAINÁ DAGUANE ESPERANÇA *et al.* Analysis of the cognitive and functional behavior of female rats in the periostropause after hormone therapy with estrogen. **Behavioural Brain Research**, v. 462, p. 114866–114866, 1 mar. 2024. DOI: 10.1016/j.bbr.2024.114866

THIRUPATHI, A.; PINHO, R. A.; CHANG, Y.-Z. Physical exercise: An inducer of positive oxidative stress in skeletal muscle aging. **Life Sciences**, v. 252, p. 117630, jul. 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117630.

VERGHESE, J. *et al.* Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 9, p. 929–935, 1 set. 2007. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106914

VERGHESE, J. Gait and Cognitive Declines in Dementia—Double or Nothing. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 5, p. e2214654, 31 maio 2022. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.14654.

VERRILLI, L.; BERGA, S. L. What Every Gynecologist Should Know About Perimenopause. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, v. 63, n. 4, p. 720–734, 9 out. 2020. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000578.

VIÑA, J. et al. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders. Protective effect of estrogens. **Free Radical Research**, v. 40, n. 12, p. 1359–1365, jan. 2006. DOI: 10.1080/10715760600952851

VON ZGLINICKI, T. Oxidative stress shortens telomeres. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 27, n. 7, p. 339–344, jul. 2002. DOI: 10.1016/s0968-0004(02)02110-2.

WALLACE, D. C. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 51, n. 5, p. n/a-n/a, 2010. DOI: 10.1002/em.20586.

WALTER, S. *et al.* Genetic, Physiological, and Lifestyle Predictors of Mortality in the General Population. **American Journal of Public Health**, v. 102, n. 4, p. e3–e10, 1 abr. 2012. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300596

WESTBERG, L. *et al.* Association between the estrogen receptor beta gene and age of onset of Parkinson's disease. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 8, p. 993–998, set. 2004. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2003.08.010.

YIN, W.; GORE, A. C. Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. **Reproduction**, v. 131, n. 3, p. 403–414, mar. 2006. DOI: 10.1530/rep.1.00617.

YOGEV-SELIGMANN, G.; HAUSDORFF, J. M.; GILADI, N. The role of executive function and attention in gait. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 3, p. 329–342; quiz 472, 15 fev. 2008. DOI: 10.1002/mds.21720.

ZHENG, F. *et al.* The Volume of Hippocampal Subfields in Relation to Decline of Memory Recall Across the Adult Lifespan. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, 10 out. 2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00320

ZHU, Y. *et al.* Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. **Clinical Interventions in Aging**, v. Volume 13, p. 1691–1700, set. 2018. DOI: 10.2147/CIA.S163067.

ZIA, A. et al. The Roles of mitochondrial dysfunction and Reactive Oxygen Species in Aging and Senescence. **Current Molecular Medicine**, v. 21, 18 fev. 2021. DOI: 10.2174/1566524021666210218112616.

ZIMMERMAN, M. E. *et al.* MRI- and MRS-derived hippocampal correlates of quantitative locomotor function in older adults. v. 1291, p. 73–81, 29 set. 2009. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.043

ZSOLT RADÁK *et al.* Effect of aging and late onset dietary restriction on antioxidant enzymes and proteasome activities, and protein carbonylation of rat skeletal muscle and tendon. **Experimental Gerontology**, v. 37, n. 12, p. 1423–1430, 1 dez. 2002. DOI: 10.1016/s0531-5565(02)00116-x.

ZUKOWSKI, L. A. *et al.* Age and beta amyloid deposition impact gait speed, stride length, and gait smoothness while transitioning from an even to an uneven walking surface in older adults. **Human Movement Science**, v. 93, p. 103175, 1 fev. 2024. DOI: 10.1016/j.humov.2023.103175

## ANEXO CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



**CAMPUS ARAÇATUBA**  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais**  
**CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals**

### CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Análise da interação do Locus Coeruleus e Hipocampoem ratas Wistar na periestro pausa após realização de treinamento físico resistido**", Processo FOA nº 0585-2021, sob responsabilidade de Rita Cássia Menegati Dornelles apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 26 de Novembro de 2021.

**VALIDADE DESTES CERTIFICADO:** 18 de Setembro de 2023.

**DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL:** até 18 de Outubro de 2023.

### CERTIFICATE

We certify that the study entitled "**Analysis of the interaction of Locus Coeruleus and Hippocampus in Wistar rats in the peristropause after resistance physical training**", Protocol FOA nº 0585-2021, under the supervision of Rita Cássia Menegati Dornelles presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on November 26, 2021.

**VALIDITY OF THIS CERTIFICATE:** September 18, 2023.

**DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT:** October 18, 2023.

**Prof. Associado João Carlos Callera**  
Coordenador da CEUA  
CEUA Coordinator

**CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais**  
Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba  
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP  
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br