

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FISIOLOGIA

Elizama de Gregório

**EFEITO NEUROPROTETOR DO EXERCÍCIO FÍSICO EM UM MODELO ANIMAL
DE NEUROINFLAMAÇÃO AGUDA**

Porto Alegre

2019

Elizama de Gregório

**EFEITO NEUROPROTETOR DO EXERCÍCIO FÍSICO EM UM MODELO ANIMAL
DE NEUROINFLAMAÇÃO AGUDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Fisiologia.

Orientador: Prof. Dr. Weber Cláudio Francisco Nunes da Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Pamela Billig Mello Carpes

Porto Alegre

2019

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, meu primeiro amor, minha vida, que se fez presente sempre. “Alegram-se em ti todos os que te buscam; e aqueles que amam a tua salvação digam continuamente: Engrandecido seja Deus” (Salmos 70:4).

Aos meus pais, Esther e David, que sempre me motivaram, acreditaram em minha capacidade e investiram nela. Sempre entenderam as minhas faltas e momentos de afastamento e me mostraram o quanto é importante estudar, mesmo não tendo eles a mesma oportunidade. Isso só me fortaleceu e me fez tentar. Obrigada pelo amor incondicional, eu amo vocês.

Ao meu avô Gabriel e minha vó Maria, pelo carinho que tiveram comigo durante toda minha trajetória acadêmica, por suas orações, suas preocupações e suas ajudas. Eu amo muito vocês.

Ao meu noivo, Lincon, todo meu amor, meu carinho, meu agradecimento. Você fez diferença neste estudo! Obrigada por estar ao meu lado sempre, me apoiando, me auxiliando, me confortando. Você é sensacional. Eu te amo muito.

Ao professor Weber, por me aceitar como sua aluna, mesmo sem me conhecer. Muito obrigada, professor, pela oportunidade, por ter acreditado em mim. Agradeço também a todos os alunos do laboratório de neuropsicofarmacologia e neurociências, em especial a Anne, amiga e comadre, ao Luan, Tauane, Marislei e à professora Juliana.

À professora Pamela. Poder conhecê-la foi um dos melhores presentes que o mestrado me ofertou, e de brinde conheci seu laboratório e fiz grandes amizades. Obrigada GPFis, por serem tão especiais, acolhedores, pessoas do bem. Obrigada por terem me auxiliado neste estudo, por terem me ensinado tanto. Vocês moram no meu coração.

À professora Luísa, que abriu as portas do seu laboratório para mim, e por ter acrescentado tanto neste estudo. Junto à professora Luísa, agradeço a todos os alunos do laboratório de farmacologia *in vitro*, que me auxiliaram nos experimentos deste estudo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por tornar possível o sonho de pós-graduação.

Ao CNPQ, pela bolsa de estudos concedida.

Com carinho, Elizama de Gregório.

EPÍGRAFE

“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão que sentar-se, fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade de viver”.

Martin Luther King

RESUMO

Transtornos depressivos, a esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson entre outras doenças neurodegenerativas são transtornos neurológicos devastadores, que contribuem cada vez mais para a morbidade e a mortalidade global. Embora os mecanismos patogênicos dessas condições sejam bastante diversos e complexos, a neuroinflamação é uma característica subjacente compartilhada por todas essas doenças. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do exercício aeróbico e de força muscular sobre alterações cognitivas e expressão de antioxidantes em um modelo animal de neuroinflamação aguda na região CA1 do hipocampo. Para isso, os animais receberam treinamento durante oito semanas / 3 vezes por semana / 50 minutos por dia. Posteriormente foi realizada a cirurgia estereotáxica com a infusão intra-hipocampal de LPS (40mg/Kg) ou salina. Em seguida, foi realizado os testes comportamentais, reconhecimento de objetos, reconhecimento social, labirinto de Barnes e esquiva inibitória. Por fim, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo, córtex pré-frontal e posteriormente a dosagem de antioxidante através de método colorimétrico. Os resultados demonstraram que o exercício de força foi capaz de exercer um efeito benéfico profilático nas memórias discriminativas de curta e de longa duração, e na memória social de longa duração. O exercício aeróbico demonstrou apenas um efeito benéfico profilático na memória discriminativa de longa duração. Em relação a expressão de antioxidante, o exercício de força mostrou aumentar os níveis de CAT, GST e GSH no hipocampo, mostrou também reduzir a expressão de MPO no córtex pré-frontal. O exercício aeróbico não demonstrou efeito significativo na expressão de antioxidantes do hipocampo e córtex pré-frontal. Concluímos então que o exercício de força possui um potencial benéfico profilático capaz de minimizar déficits cognitivos e bioquímicos decorrentes de um evento neuroinflamatório agudo local, enquanto que o exercício aeróbico não demonstrou este mesmo potencial.

Palavras-chave: neuroinflamação; estresse oxidativo; exercício de força; exercício aeróbico, memória.

ABSTRACT

Depressive disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease among other neurodegenerative diseases are devastating neurological disorders, which contribute increasingly to morbidity and overall mortality. Although the pathogenic mechanisms of these conditions are quite diverse and complex, neuroinflammation is an underlying characteristic shared by all these diseases. The objective of this study was to evaluate the effect of aerobic exercise and muscle strength on cognitive changes and expression of antioxidants in an animal model of acute neuroinflammation in the CA1 region of the hippocampus. For this case, the animals received the time in weeks / 3 times per week / 50 minutes per day. Stereotactic surgery was performed with an intra-hippocampus of LPS (40mg / kg) or saline. Then, the behavioral tests, object recognition, social recognition, Barnes maze, and inhibitory avoidance were performed. Finally, the animals were euthanized and then the hippocampus, the prefrontal cortex, and the antioxidant dosage was collected through a colorimetric method. The results demonstrated that the exercise of strength was capable of exerting a beneficial prophylactic effect on short and long duration discriminative memories and long-lasting social memory. The aerobic exercise demonstrated only a beneficial effect on long term discriminative memory. In relation to antioxidant expression, increasing force-increasing levels of CAT, GST and GSH not hippocampus, also appear as an expression of MPO in the prefrontal cortex. Aerobic exercise did not demonstrate a significant effect on hippocampal and pre-frontal cortex antioxidant expression. We conclude that strength exercise has a beneficial prophylactic potential capable of minimizing cognitive and biochemical deficits resulting from a local neuroinflammatory event, whereas aerobic exercise did not demonstrate this same potential.

Keywords: neuroinflammation; oxidative stress; strength exercise; aerobic exercise; memory.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP – Adenosina trifosfato
AP₁ – Proteína ativadora 1
BDNF – Fator neutrófico derivado de cérebro
BHE – Barreira hematoencefálica
β₂AR – Receptor β₂ - adrenérgico
CA₁ – Região dorsal do hipocampo 1
CA₃ – Região dorsal do hipocampo 3
CCL₂ – Quimiocina 2
CD₁₄ – Proteína ligada a lipopolissacarídeo
CD₃₆ – Receptor scavenger 36
CD₉₁ – Receptor scavenger 91
CAT - Catalase
CR₃ – Receptores de fagócitos 3
CR₄ – Receptores de fagócitos 4
CSF₁ – Fator estimulador de colônia 1
COX₂ – Ciclooxigenase 2
DA – Doença de Alzheimer
DNA – Ácido desoxirribonucleico
DP – Doença de Parkinson
EM – Esclerose múltipla
eNOS – Óxido nítrico endotelial
ERK – Quinase regulada por sinal extracelular
EROs – Espécies reativas do oxigênio
GD – Giro denteado
GSH – Glutathiona reduzida
GSH-Rd – Glutathiona - redutase
GSH-Px – Glutathiona - peroxidase
HD – Doença de Huntington
H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio
ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular
IL-1β – Interleucina 1β
IL- 4 – Interleucina 4
IL- 6 – Interleucina 6

IL- 10 – Interleucina 10
IL- 13 – Interleucina 13
IL- 27 – Interleucina 27
IMC – Índice de massa corporal
IRF₃ – Fator regulador de interferon 3
JNK – Quinase N-terminal c-Jun
LBP – Proteína ligada a lipopolissacarídeo
LPS - Lipopolissacarídeo
MAPK – Proteína kinase ativada por mitógeno
MD-2 – Proteína mieloide diferenciada 2
NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NO – Óxido nítrico
NOS₂ – Óxido nítrico induzível
NFkB – Fator nuclear kappa B
OMS – Organização mundial da saúde
ONOO - Peroxinitrito
O₂ – Oxigênio
O₂[•] – Radical superóxido
OH - Hidroxila
SNC - Sistema nervoso central
SOCS-1 – Proteína supressora de sinalização de citocina-1
SOD – Superóxido dismutase
STAT – Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TGF – β – Fator de crescimento transformante β
TLR – Receptor do tipo toll
TLR₂ - Receptor do tipo toll 2
TLR₄ - Receptor do tipo toll 4
TNF α – Fator de necrose tumoral
PGC1 – Coativador transcricional
PAMPs – Padrão molecular associado a patógenos
PRRs – Receptores de reconhecimento de padrão
VEGF – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
VO₂max – Consumo máximo de oxigênio
ZVS – Zona subventricular

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Ativação da micróglia. | 19 |
| Figura 2. Regiões hipocampais..... | 23 |
| Figura 3. Ligação do LPS ao receptor TLR4 mediado por moléculas correceptoras, desencadeando vias de sinalização distintas..... | 26 |
| Figura 4. Ativação dos receptores TLR4 através da ligação de LPS, desencadeando diferentes vias de sinalização nos astrócitos, micróglia e neurônio. | 27 |
| Figura 5. Representação da reação Fenton e Haber-Weiss. | 30 |
| Figura 6. Efeitos do exercício em vários processos fisiológicos e fisiopatológicos que afetam o cérebro..... | 31 |
| Figura 7. Linha do tempo, sequência experimental..... | 40 |
| Figura 8. Modelo do aparato utilizado para realizar o exercício de força..... | 42 |
| Figura 9. Equipamento Grip Strength, utilizado para o teste de força de preensão. | 43 |
| Figura 10. Representação do teste de memória discriminativa. | 44 |
| Figura 11. Representação do teste de esQUIVA inibitória.. | 45 |
| Figura 12. Representação do Labirinto de Barnes..... | 47 |
| Figura 13. Representação do teste de reconhecimento social. | 47 |
| Figura 14. Representação do equipamento de campo aberto.. | 48 |
| Figura 15. Aparato utilizado para tarefa do labirinto em cruz elevado..... | 48 |
| Figura 16. Representação do equipamento hot plate..... | 49 |
| Figura 17. Peso corporal dos animais..... | 53 |
| Figura 18. Teste de consumo máximo de oxigênio..... | 53 |
| Figura 19. Teste de carga máxima..... | 54 |
| Figura 20. Teste de força por preensão.. | 55 |
| Figura 21. Teste de campo aberto..... | 56 |
| Figura 22. Teste de labirinto em cruz elevado | 58 |
| Figura 23. Teste de hot plate | 59 |
| Figura 24. Teste de reconhecimento social | 60 |
| Figura 25. Teste de reconhecimento de objetos | 61 |
| Figura 26. Teste de labirinto de Barnes - Treino..... | 63 |
| Figura 27. Teste de labirinto de Barnes - Teste..... | 64 |
| Figura 28. Teste de esQUIVA inibitória | 66 |
| Figura 29. Influência do exercício de força na expressão de MPO no hipocampo..... | 67 |
| Figura 30. Avaliação da influência do exercício de força na expressão de GSH..... | 68 |
| Figura 31. Influência do exercício de força na expressão da enzima SOD..... | 69 |
| Figura 32. Influência do exercício de força na expressão da enzima CAT..... | 70 |
| Figura 33. Influência do exercício de força na expressão da enzima GST. | 71 |
| Figura 34. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em córtex pré-frontal de ratos..... | 72 |
| Figura 35. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em ratos que praticaram exercício aeróbico..... | 74 |
| Figura 36. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em córtex pré-frontal de ratos..... | 75 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1.0 | INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2.0 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 16 |
| 2.1 | Neuroinflamação..... | 16 |
| 2.2 | Memória..... | 20 |
| 2.3 | Neurogênese do hipocampo..... | 23 |
| 2.4 | Lipopolissacarídeo..... | 24 |
| 2.5 | Estresse oxidativo..... | 27 |
| 2.6 | Exercício físico..... | 30 |
| 2.7 | Prescrição de exercício físico..... | 35 |
| 3.0 | OBJETIVOS..... | 37 |
| 3.1 | Objetivo Geral..... | 37 |
| 3.2 | Objetivos Específicos..... | 37 |
| 3.2.1. | Verificar o efeito ou do exercício físico aeróbico ou do exercício físico de força, nos seguintes tipos de memória..... | 38 |
| 3.2.1.1. | Memória social de longa duração..... | 38 |
| 3.2.1.2. | Memória discriminativa de curta e de longa duração..... | 38 |
| 3.2.1.3. | Memória espacial de longa duração..... | 38 |
| 3.2.1.4. | Memória aversiva de curta e de longa duração..... | 38 |
| 3.2.2. | Investigar o envolvimento dos exercícios físicos aeróbico e de força na regulação dos seguintes de fatores endógenos protetores antioxidantes:..... | 38 |
| 3.2.2.1. | Quantificar os níveis de GSH, e da atividade das enzimas mieloperoxidase (MPO), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST)..... | 38 |
| 4.0 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 38 |
| 4.1 | Animais Experimentais..... | 38 |
| 4.2 | Administração de LPS (modelo de neuroinflamação aguda)..... | 39 |
| 4.3 | Delineamento Experimental..... | 39 |
| 4.4 | Exercício Aeróbico..... | 40 |
| 4.4.1 | Teste de VO ₂ máx indireto..... | 41 |
| 4.4.2 | Treinamento..... | 41 |
| 4.5 | EXERCÍCIO DE FORÇA MUSCULAR..... | 41 |
| 4.5.1 | Teste de carga máxima..... | 42 |
| 4.5.2 | Treinamento de força muscular..... | 43 |
| 4.5.3 | Teste de força de Preensão..... | 43 |
| 4.6 | RECONHECIMENTO DE OBJETOS..... | 43 |
| 4.7 | ESQUIVA INIBITÓRIA..... | 45 |
| 4.8 | TESTE DE BARNES..... | 46 |
| 4.9 | RECONHECIMENTO SOCIAL..... | 47 |
| 4.10 | CAMPO ABERTO..... | 47 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.11 | LABIRINTO EM CRUZ ELEVADA | 48 |
| 4.12 | HOT PLATE..... | 49 |
| 4.13 | PREPARO DO HOMOGENATO | 49 |
| 4.13.1 | Mensuração da concentração proteína | 49 |
| 4.13.2 | Quantificação da atividade da Mieloperoxidase (MPO)..... | 50 |
| 4.13.3 | Quantificação de grupos sulfidrílicos não protéicos (GSH) | 50 |
| 4.13.4 | Quantificação dos níveis de superóxido dismutase (SOD)..... | 50 |
| 4.13.5 | Quantificação da atividade da catalase (CAT)..... | 51 |
| 4.13.6 | Quantificação da atividade da glutiona S-transferase (GST)..... | 51 |
| 4.14 | ANÁLISE HISTOLÓGICA | 51 |
| 4.15 | ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS | 52 |
| 5.0 | RESULTADOS | 52 |
| 5.1 | Peso corporal..... | 52 |
| 5.2 | Peso do coração..... | 52 |
| 5.3 | Teste de VO ₂ max | 53 |
| 5.4 | Teste de carga máxima..... | 54 |
| 5.5 | Teste de força por preensão | 54 |
| 5.6 | Campo aberto | 55 |
| 5.7 | Labirinto em cruz elevado | 57 |
| 5.8 | Hot plate..... | 59 |
| 5.9 | Reconhecimento social (RS)..... | 59 |
| 5.11 | Labirinto de Barnes..... | 62 |
| 5.12 | Esquiva inibitória..... | 66 |
| 5.13 | Efeito do exercício de força sobre a expressão de MPO em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS..... | 67 |
| 5.14 | Avaliação do efeito do exercício de força sobre expressão de GSH em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS..... | 67 |
| 5.15 | Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima SOD em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS..... | 68 |
| 5.16 | Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima CAT em hipocampo em ratos após infusão intra-hipocampal de LPS..... | 69 |
| 5.17 | Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima GST em hipocampo em ratos após infusão intra-hipocampal de LPS..... | 70 |
| 5.18 | Efeito do exercício de força sobre a expressão de MPO E GSH e das enzimas CAT, SOD e GST em córtex pré-frontal de ratos após infusão de LPS | 71 |
| 5.19 | Efeito do exercício aeróbico sobre a expressão de MPO E GSH e das enzimas CAT, SOD e GST de ratos após infusão de LPS no hipocampo | |
| 5.20 | Efeito do exercício aeróbico sobre a expressão de MPO E GSH e das enzima SOD e GST em córtex pré-frontal de ratos após infusão de LPS | |
| 6.0 | DISCUSSÃO | 77 |
| 7.0 | CONCLUSÃO..... | 86 |

REFERÊNCIAS87

1.0 INTRODUÇÃO

A neuroinflamação é uma resposta imunitária complexa do sistema nervoso central (SNC), com objetivo de eliminar um estímulo agressor e restos metabólicos, sendo essencial à proteção do SNC. Em sua forma crônica, está associada a uma série de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e outros distúrbios neuroinflamatórios (MOLTENI e ROSSETTI, 2017).

As respostas imunes inata e adaptativa do SNC possuem características peculiares que as distinguem das respostas inflamatórias de outros órgãos (LEE et al., 2018). Em condições fisiológicas, a micróglia, principal célula imunitária do SNC, mantém seu fenótipo de repouso M1, exibindo uma morfologia ramificada que está associada à síntese de fatores neurotróficos como o IGF-1 e BDNF, que são essenciais a sobrevivência celular (CHAGAS et al., 2019).

No entanto, a micróglia altera sua morfologia frente a um estímulo estressante como: infecção, trauma mecânico, endotoxinas e isquemia, assumindo um fenótipo reativo M2, expressando moléculas de superfície, como CD14 e complexo principal de histocompatibilidade (MHC), desencadeando respostas complexas e aumentando a expressão de espécies reativas de oxigênio (EROs), e vários mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-6) (LITTLEFIELD et al., 2015).

Inicialmente a neuroinflamação tem como objetivo auxiliar na prevenção de dano celular, ou até mesmo, recuperar o tecido danificado. Entretanto, estímulos prejudiciais persistentes externos (ambiente) e/ou internos (agregados proteicos) são reconhecidos pela micróglia, sustentando um sistema de retroalimentação positivo, elevando a expressão de fatores inflamatórios (LEE et al., 2018).

As implicações da não resolução do processo neuroinflamatório induzem um estresse celular, e concomitantemente a isso, leva a prejuízos na plasticidade sináptica e conseqüentemente a morte neuronal, o qual pode prejudicar áreas específicas do SNC, envolvidas na coordenação motora e cognitiva. Assim, faz se necessárias pesquisas de métodos capazes atenuar processos neuroinflamatórios, diminuir o estresse oxidativo e melhorar déficits cognitivos (MAŁKIEWICZ et al., 2019).

O exercício físico tem sido proposto como estratégia antioxidante e anti-inflamatória natural na busca de uma atenuação do processo neuroinflamatório diminuindo os níveis de citocinas e quimiocinas e aumentando a atividade do eixo IGF-1 e BDNF. No entanto, a literatura mostra resultados conflitantes sobre as propriedades anti-inflamatórias e antioxidante do treinamento

físico, tendo em conta as numerosas mudanças que neuroinflamação pode causar (SONG et al., 2018).

Dessa maneira, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito neuroprotetor do exercício aeróbico sobre o déficits cognitivos e expressão de antioxidantes em um modelo de neuroinflamação aguda.

2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Neuroinflamação

A inflamação é essencial e protetora, pois livra o organismo tanto da causa inicial da lesão celular, quanto das suas consequências (GUPTA et al., 2018). É uma reação complexa em tecidos que consiste principalmente na resposta de um sistema especializado em combater o estímulo agressor (LOBO-SILVA et al., 2016; WANG; JIN; LI, 2018).

As reações vasculares e celulares de um processo inflamatório acontecem por fatores solúveis que são sinalizadores sintetizados por diferentes células ou derivados de proteínas do plasma e são ativados em respostas aos estímulos inflamatórios (NEWTON; DIXIT, 2012). Dentre esses estímulos, fatores como hipóxia, presença de micro-organismos, traumas mecânicos e agentes químicos impulsionam a síntese de mediadores inflamatórios, que, por conseguinte, iniciam e amplificam a resposta inflamatória e determinam seu padrão de severidade, manifestações clínicas e patológicas (ROBBINS; COTRAN, 2010; NEWTON; DIXIT, 2012).

A inflamação pode ser caracterizada como aguda ou crônica, e isso é determinado de acordo com a natureza da incitação e da efetividade da reação inicial em eliminar o estímulo ou os tecidos danificados (GUPTA et al., 2018). Como característica distintiva, a inflamação aguda é rápida no início e de curta duração, ou seja, persiste por horas ou poucos dias, ocorre a formação de exsudação de fluido de proteínas do plasma (edema) e a migração de leucócitos para o sítio inflamatório (MATYSZAK, 1998).

Quando bem-sucedida, a inflamação aguda através de células fagocíticas elimina o agente agressor, e a reação de mediadores inflamatórios diminui, porém, quando falha, a inflamação pode progredir para uma fase crônica, com aumento de infiltrado de células mononucleares, levando a uma modificação tecidual na tentativa de reparar os danos (cicatrização) (MEDZHITOV, 2008; ROBBINS; COTRAN, 2010).

Uma sequência semelhante de eventos ocorre no Sistema Nervoso Central (SNC) na presença de um estímulo agressor (LI et al., 2018; NEWCOMBE et al., 2018), contudo, o cérebro possui características peculiares que distinguem a sua resposta inflamatória da de outros órgãos, e essa resposta é denominada neuroinflamação (WANG; JIN; LI, 2018).

O encéfalo é considerado imunoprivilegiado, pois possui um sistema imunológico adaptativo restrito que atua como um sistema de vigilância local que o protege contra patógenos e contribui para a homeostase e reparo dos tecidos (MATYZAK, 1998; ALEXANDER, 2018).

Concomitantemente ao sistema imunológico, a Barreira Hematoencefálica (BHE) também está envolvida na defesa contra insultos ao SNC (LIMA et al., 2007; MORGAN, 2017). A BHE é formada por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares, junto à glia perivascular e os neurônios, formando uma parede defensiva e altamente seletiva com intuito de manter o estado de equilíbrio das diversas funções e composições químicas, protegendo o cérebro de circulação de toxinas (LIMA et al., 2007; MORGAN, 2017). Portanto, a síntese de proteína do sistema complemento para defesa imunológica se restringirá ao SNC (MORGAN; GASQUE, 1997; MORGAN, 2017; MAŁKIEWICZ et al., 2019).

Dessa maneira, ambos os sistemas (sistema imunológico e BHE) estão interligados e suas funções são necessárias para o desenvolvimento normal do cérebro e homeostase (MORGAN; GASQUE, 1997; MORGAN, 2017; ALEXANDER, 2018).

Na presença de um agente agressor, o sistema imunológico é ativado, levando à formação de uma neuroinflamação, que é mediada via células gliais, em especial a micróglia, que são as células imunes do SNC (WANG; JIN; LI, 2018). Além da micróglia parenquimatosa, os astrócitos e outros tipos de células, incluindo os macrófagos do plexo perivascular, meníngeo e coroide, também desempenham um papel na regulação da homeostasia do encéfalo (BENARROCH, 2013; DEY; GIBLIN, 2018).

A micróglia, células mononucleares fagocíticas, são as primeiras células a iniciarem uma resposta imune a qualquer insulto ao cérebro e ajudam a recuperar o tecido danificado (BENARROCH, 2013; UNGER et al., 2018). Junto à micróglia, os astrócitos também são agentes ativos na neuroinflamação e, dependendo da natureza dos estímulos, sua atividade pode ser benéfica (promoção de reparo tecidual) ou prejudicial (exacerbação de reações inflamatórias, que levam ao dano tecidual). Esse estado pró-inflamatório dos astrócitos é nomeado de astrocitose reativa, uma reação complexa, multifásica e específica (JHA et al., 2018). Contudo, a célula de defesa imunológica mais importante do SNC é a micróglia (GEE et al., 2018). A micróglia é derivada das células precursoras mieloides do saco vitelino embrionário (GEE et al., 2018; CHAGAS et al., 2019; SZEPESI et al., 2018; BORGGREWE et al., 2018). Como característica, a micróglia é a menor célula da neuróglia (BENARROCH, 2013; WANG et al., 2018) e representa cerca de 5% a 12% do total de células do SNC no cérebro saudável (LEE et al., 2018). Possuem um corpo alongado com prolongamentos curtos

e extremamente ramificados, cuja principal função é atuar como sistema de vigilância/macrofágico (KREUTZBERG, 1996; SZEPESEI et al., 2018; UNGER et al., 2018).

Apesar de sua ampla distribuição, a micróglia apresenta um grupo heterogêneo de células, distribuídas em subpopulações baseadas em regiões cerebrais específicas e cada subpopulação da micróglia desenvolve característica única que pode ser diferenciada por suas funções (SZEPESEI et al., 2018). Elas são altamente concentradas na substância cinzenta do SNC – hipocampo, gânglios da base, substância negra e córtex olfativo (BENARROCH, 2013; WANG et al., 2018).

Em situação fisiológica basal, a micróglia está em constante mudança de seu fenótipo e suas ramificações passam por ciclos contínuos de extensão e retirada, a fim de monitorar seu ambiente (GEE et al., 2018; STOCK; KASUS-JACOBI; PEREIRA, 2018; NEWCOMBE et al., 2018). O movimento das ramificações da micróglia é sistematicamente direcionado às sinapses, com a finalidade de monitorar e regular a atividade neural (THEI et al., 2018; SZEPESEI et al., 2018).

Em resposta a estímulos patológicos, ou seja, ao detectar um sinal de perigo que comprometa o equilíbrio homeostático do SNC (LEE et al., 2018), através de receptores específicos, a micróglia rapidamente modifica sua morfologia encurtando seus prolongamentos, aumentando sua soma, assumindo um fenótipo reativo (figura 1) ampliando o número de vesículas intracelulares em preparação para o englobamento de partículas estranhas (THEI et al., 2018; ARATAKE et al., 2018; BORGGREWE et al., 2018). Essas células são capazes de apresentar diferentes características morfológicas, e essas características foram denominadas como “ativação clássica”, “ativação alternativa” e “desativação adquirida” (THEI et al., 2018), podendo apresentar um fenótipo fagocítico ou até mesmo um apresentador de antígeno, o qual depende principalmente do tipo de estímulo fornecido em seu ambiente (PERUZZOTTI-JAMETTI; PLUCHINO, 2018; SZEPESEI et al., 2018). Assim, a ativação microglial é altamente heterogênea e plástica, e pode, portanto, ser prejudicial ou benéfica durante a doença (BORGGREWE et al., 2018; THEI et al., 2018).

A ativação clássica é considerada pró-inflamatória e está associada à síntese e secreção de citocinas, como TNF- α e IL-1 β , e à produção de óxido nítrico sintase-2 (NOS-2), ciclo-oxigenase-2 (COX2), ligante quimiocina-2 (CCL2) e espécies reativas de oxigênio (EROs) (LI et al., 2004; BLOCK; ZECCA; HONG, 2007; THEI et al., 2018). Em contrapartida, a ativação alternativa é definida pela secreção de citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-13 e arginase 2, a fim de promover a reparação tecidual (PONOMAREV et al., 2007; COLTON, 2009; THEI et al., 2018). A desativação adquirida é vista principalmente na presença de células apoptóticas e

é caracterizada pela liberação de IL-10, fator de crescimento transformante- β (TGF- β), IL-6 e CSF1 (SAWADA et al., 1999; COLTON, 2009; THEI et al., 2018).

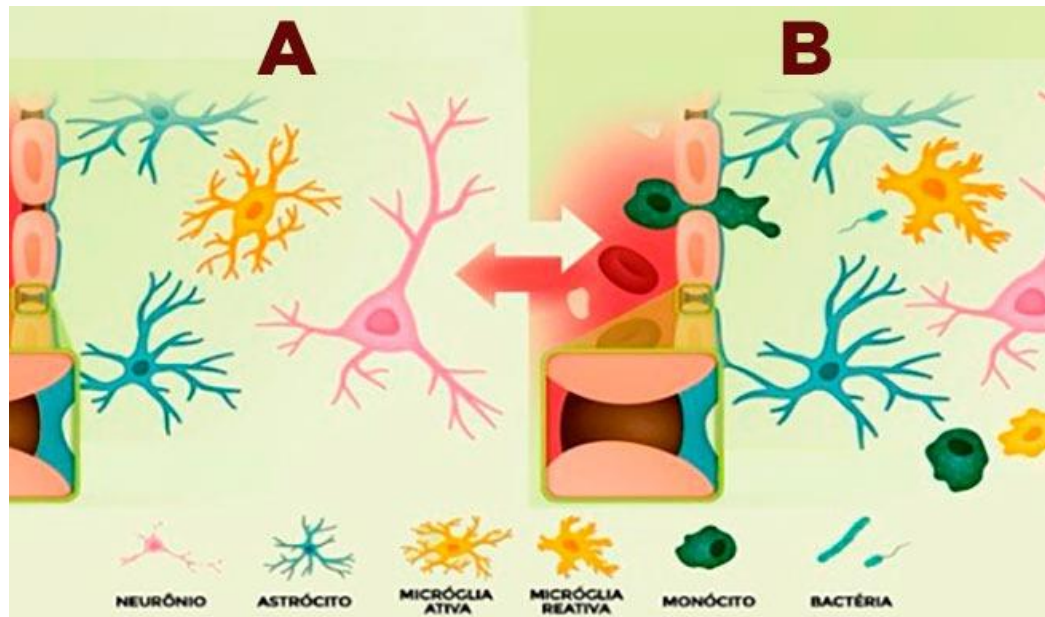


Figura 1. Ativação da micróglia. Em resumo, a reação de um cérebro na presença de um agente agressor.

A BHE está intacta, reforçada por junções oclusivas, células endoteliais, periócitos e astrócitos (representado em rosa). A figura A representa o SNC em situação fisiológica basal, em que a micróglia desempenha um papel de vigilância que supervisiona o ambiente exibindo uma morfologia com o corpo alongado e muitos prolongamentos curtos e extremamente ramificados (representado em laranja). A figura B representa o SNC na presença de um agente agressor (representado em verde claro), a micróglia é estimulada, modificando seu fenótipo, apresentando uma morfologia reativa (representado em laranja). Em sequência, a micróglia se prepara para a fagocitose, a fim de eliminar o estímulo inflamatório. Células imunológicas periféricas, como monócitos (representado em verde escuro), também são capazes de atravessar a BHE para auxiliar no processo de fagocitose e remoção de detritos no cérebro. Após o evento inflamatório, se o processo for bem-sucedido a micróglia é capaz de retornar ao seu fenótipo de vigilância. **Fonte:** NEWCOMBE, et al., (2018).

Na presença de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS) incluindo proteínas mal dobradas (WANG et al., 2018), a micróglia é capaz de regular positivamente a expressão de muitos receptores de superfície celular, incluindo os receptores de tipo Toll (TLR), receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), receptores fagocíticos (CR3, CR4) e receptores scavenger (CD36, CD91) (SZEPESI et al., 2018), e subsequentemente iniciar uma série de respostas imunes, induzindo a síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como IL1- β e TNF, proliferação de astrócitos e geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) (NEAL AND RICHARDSON, 2018; CHEN et al., 2018; WANG et al., 2018).

A liberação de mediadores inflamatórios e o aumento da formação de EROs causam danos aos componentes essenciais da mitocôndria em neurônios (STOCK; KASUS-JACOBI; PEREIRA, 2018). Dessa forma, isso prejudica o equilíbrio estável entre demandas de energia

e o suprimento, induzindo, assim, um estado crônico de hipóxia em axônios. Também prejudica o transporte de glutamato nos astrócitos, o que, por sua vez, aumenta ainda mais a extensão da excitotoxicidade direta de neurônios e oligodendrócitos. Conseqüentemente, a desmielinização e a neurodegeneração estão claramente associadas a um fenótipo pró-inflamatório dominante dos fagócitos mononucleares (PERUZZOTTI-JAMETTI; PLUCHINO, 2018).

Nessa condição, IL1- β e TNF, cuja atividade basal é necessária para a manutenção da plasticidade sináptica adequada, começam a exercer efeitos nocivos na transmissão sináptica (RIZZO et al., 2018). Curiosamente, os mecanismos subjacentes à mudança de uma função imunológica saudável para uma função imunológica excitotóxica são mal compreendidos. No entanto, durante doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas crônicas, como a doença de Alzheimer (DA) e esclerose múltipla (EM), mudanças na plasticidade sináptica devido aos efeitos dessas citocinas também podem ser um mecanismo adaptativo que ocorre para compensar a perda sináptica e / ou neuronal (RIZZO et al., 2018).

O final da fase aguda no SNC é caracterizado por três processos: (1) remoção de células mortas / detritos teciduais, (2) criação de um ambiente anti-inflamatório e (3) síntese de fatores de preservação (MALONE et al., 2018). Os processos de reparo e reconstrução, que envolvem brotamento neuronal, angiogênese, neurogênese e alteração da matriz celular, são conduzidos em conjunto por muitos tipos de células, variando de células imunes a neurônios e astrócitos. Juntas, essas células produzem fatores de crescimento e proteases, permitindo a remodelação do sítio isquêmico (MALONE et al., 2018).

Em uma fase crônica da neuroinflamação, ocorre o aumento de infiltrado de fagócitos mononucleares que mantêm uma retroalimentação positiva da síntese e secreção de citocinas, levando a uma destruição tecidual na tentativa de reparação de danos (SARKAR et al., 2017; MOLTENI; ROSSETTI, 2017; BAUFELD et al., 2018).

Assim, a ativação glial, dano neuronal e degeneração, aumento do estresse oxidativo, redução do suporte neurotrófico, alteração do metabolismo dos neurotransmissores e ruptura da BHE estão descritos na literatura como mecanismos associados a patologias e transtornos neuropsiquiátricos (MAIKIEWICZ et al., 2019). Por esse motivo, a neuroinflamação é uma área crescente nos estudos das doenças neurodegenerativas.

2.2 Memória

A capacidade de aprender algo novo e então armazenar as informações na memória é parte do desenvolvimento normal do indivíduo (PALOMBO et al., 2019). A memória é um processo cognitivo que abrange aspectos importantes no processamento de informações, armazenadas no cérebro pela variação da sensibilidade básica de transmissão sináptica, entre neurônios, como resultado de atividade neural prévia. Caracterizada por fases como: a codificação, a consolidação e a recuperação (FRANKLAND; BONTEMPI, 2005, SANEI; SABERI-DEMNEH, 2019).

A codificação é a aquisição de uma informação específica, com a formação de um engrama, o qual representa o aprendizado (JOSSELYN et al, 2015). Durante a consolidação ocorre a fase do armazenamento, através de processos bioquímicos complexos necessários para que a informação seja armazenada (KITAMURA et al., 2017). Por fim, o período de evocação de memória é o processo de acessar o engrama, porém, com o passar do tempo, até as memórias mais consolidadas podem desaparecer por um processo denominado esquecimento (DAVIS; ZHONG, 2017).

Algumas memórias duram apenas poucos segundos, enquanto outras duram por horas e dia, meses ou anos. A memória de curta duração inclui memórias que duram por segundos ou, no máximo, minutos, logo, a memória de longa duração, uma vez consolidada, pode ser recordada por anos ou mesmo uma vida inteira (PALOMBO et al., 2019).

Acredita-se que o mecanismo envolvido na consolidação da memória está associado a um processo eletrofisiológico denominado de potenciação de longa duração (LTP). Esse processo foi primeiramente observado por (BLISS E LOMO, 1973). A LTP consiste de uma resposta persistente de um neurônio, devido a estimulação repetida de um conjunto de axônios, que fazem sinapse com o neurônio (VOLIANSKIS et al., 2015). Esse processo pode durar segundos, horas semanas e até meses, assim sendo, a LTP tem sido estudada com a crença de que os mecanismos envolvidos em sua formação são os mesmos que fundamentam a base sináptica da memória (VOLIANSKIS et al., 2015), contudo, mesmo havendo semelhanças entre os mecanismos moleculares da formação da memória com a LTP, sabe-se também que existem algumas diferenças (IZQUIERDO, 2011).

Inicialmente no processo de potenciação de longa duração na região CA1 do hipocampo ocorre a ativação dos receptores AMPA, devido ao aumento do neurotransmissor glutamato na membrana pós-sináptica permitindo a entrada dos íons Na^+ na célula, produzindo uma despolarização celular (VOLIANSKIS et al., 2015). Conseqüentemente ocorre a saída de íons Mg^{2+} , que agem bloqueando os receptores do tipo NMDA glutamatérgico, assim, facilitando a resposta desse receptor ao glutamato, ao qual, permite a entrada de íons Ca^{2+} na célula

(VOLIANSKIS et al., 2015; LISMAN, 2017). Esse aumento dos íons Ca^{2+} intracelular estimula direta ou indiretamente, diferentes enzimas chamadas de proteínas cinases, como as proteínas cinases cálcio dependentes (PKC), a proteína cinase cálcio/calmodulina dependentes (CaMKII), as dependentes do GMPc (PKG), as dependentes do AMPc (PKA) e as proteínas ativáveis extracelularmente (ERKs), que, por conseguinte, ativam mecanismos intracelulares que culminam com a síntese de novas proteínas (IZQUIERDO et al., 2008; LISMAN, 2017).

Há muitas classificações para as memórias, levando em consideração seu conteúdo, sua função ou seu tempo de duração. Uma classificação habitual é de acordo com o tempo entre a aquisição e o momento em que são evocadas, sendo classificadas como: memória imediata ou de curta duração (segundos, minutos) e memória de longa duração recente (horas ou poucos dias), remota (semanas, meses, anos). A classificação determinada pelo seu conteúdo pode ser denominada como: declarativa ("saber que") e de procedimentos ("saber como"); ou semântica (linguagem, ou outros códigos) e episódica (memória de eventos ou episódios) (IZQUIERDO, 1989).

Todo o processo de formação de memória envolve diferentes graus de ativação em regiões cerebrais distintas e em diferentes momentos, e nesse processo dinâmico ocorre a modulação por vários sistemas de neurotransmissores por circuitos cerebrais díspares que se tornam ativos em diferentes momentos durante as várias fases da memorização (PROVENSI et al., 2018). É importante enfatizar que as memórias são moduladas pelo nível de alerta e pelas emoções (MURTY; LABAR; ADCOCK, 2016).

As regiões cerebrais que selecionam as informações que serão eventualmente armazenadas incluem o hipocampo e o sistema mesolímbico (MURTY; LABAR; ADCOCK, 2016). O hipocampo é a porção mais medial do córtex do lobo temporal, onde ele primeiro se dobra medialmente, sob o hemisfério cerebral, e depois em direção à superfície superior e medial do ventrículo lateral, sendo responsável por intervir no reconhecimento de um determinado estímulo e seus aspectos, portanto, reconhecendo se são novos estímulos ou não e se merecem ser memorizados (PARK; CHO; KIM, 2017).

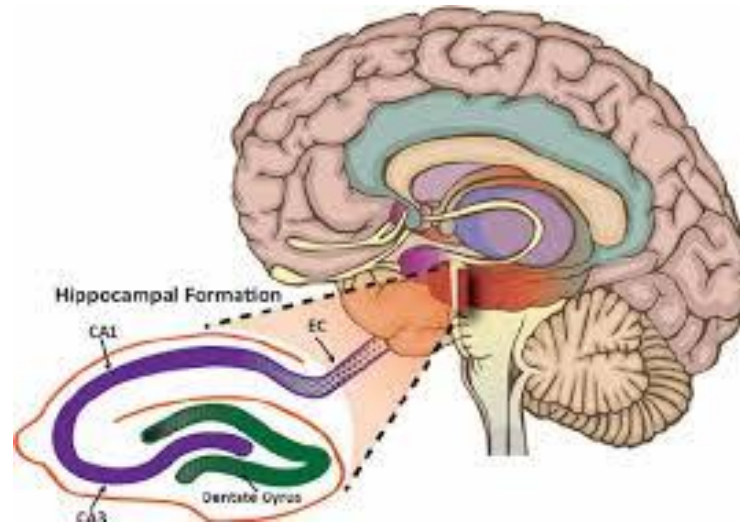


Figura 2. Regiões hipocámpicas. **Fonte:** Imagem retirada do site Ciência e cognição. Disponível em: <http://cienciaecognicao.org/neuroemdebate/?p=4353>. Acesso em: 19 fev. 2019. A sub-região dorsal do hipocampo (CA1) medeia o processamento temporal da informação, a região (CA3) participa do processamento espaço-temporal da memória e o giro denteado dorsal medeia a separação do padrão espacial (HUNSAKER; KESNER, 2008).

O hipocampo recebe projeções de diversas vias sensoriais através de vias secundárias das áreas de recompensa e punição do sistema límbico. Estímulos sensoriais ou pensamentos que causem prazer, felicidade ou sensação de recompensa excitam os centros límbicos de recompensa, enquanto que os estímulos que causem dor ou aversão excitam os centros de punição. Desta forma, tais experiências e pensamentos serão posteriormente lembradas como sendo agradáveis ou desagradáveis (SPANIOL; SCHAIN; BOWEN, 2013).

2.3 Neurogênese do hipocampo

Ao longo da vida adulta ocorre a formação de novos neurônios através de um processo denominado neurogênese (MONJE; TODA; PALMER, 2003). A neurogênese é a formação de novos neurônios a partir de células-tronco neurais multipotentes que ocorre durante o desenvolvimento embrionário, e agora é amplamente aceito que também ocorre no hipocampo de mamíferos adultos (GAGE, 2000). A neurogênese é restrita ao giro denteado (GD) e a zona subventricular (ZVS) do hipocampo e a zona subventricular que reveste os ventrículos laterais (KEMPERMANN et al., 2004; MONJE; TODA; PALMER, 2003).

No hipocampo, as células estaminais neurais indiferenciadas multipotentes formadas na zona subventricular dão origem a células progenitoras neurais que proliferam e migram para a camada de células granulares, onde diferenciam-se em neurônios, astroglia ou oligodendrócitos. Os neurônios das células granulares projetam-se então na região CA3 do hipocampo, onde se

tornam neurônios totalmente funcionais integrados nos circuitos cerebrais (GAGE, 2000; RYAN; NOLAN, 2016).

Este processo é rigidamente regulado e pode ser influenciado por diferentes fatores, por exemplo, alterações hormonais e exercício físico, ou até mesmo por estímulos funcionalmente específicos, por exemplo, aprendizagem e experiência de complexidade, e estímulos patológicos, como isquemia, trauma ou neuroinflamação (KEMPERMANN et al., 2004).

Tornou-se evidente que existe relevância clínica associada à neurogênese e cognição do hipocampo adulto. O declínio cognitivo pode ocorrer com a idade, bem como em uma série de condições neuropsiquiátricas e neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), doença de Huntington (HD) e depressão (RYAN; NOLAN, 2016)

A neuroinflamação crônica é uma característica patológica comum no envelhecimento, bem como nessas condições neurodegenerativas, e tem mostrado afetar negativamente a neurogênese e os processos cognitivos do hipocampo ao longo da vida adulta. A extensa ativação microglial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias sugerem que os processos inflamatórios podem influenciar a atividade das células progenitoras neurais (MONJE; TODA; PALMER, 2003). Por outro lado, moduladores positivos da neurogênese hipocampal adulta e da função cognitiva associada incluem enriquecimento ambiental, aprendizagem e exercício físico (RYAN; NOLAN, 2016).

Uma das primeiras evidências do impacto da inflamação na neurogênese do hipocampo adulto ocorreu em 2003, em estudo realizado por Monje, Toda e Palmer (2003). Os pesquisadores demonstraram, em animais que foram submetidos a injeção de LPS intraperitonealmente por sete dias, que houve uma diminuição de células recém-formadas e um aumento no número de micróglia apresentando seu fenótipo reativo. Mostraram também que a redução da neurogênese no hipocampo poderia ser abolida através do tratamento com um anti-inflamatório não esteroidal.

2.4 Lipopolissacarídeo

Uma das ferramentas farmacológicas mais utilizadas para o estudo da neuroinflamação é o lipopolissacarídeo (LPS) (ILOUN et al., 2018; CHO et al., 2018), uma molécula altamente tóxica sintetizada no citoplasma de bactérias gram-negativas e transportada para sua membrana externa, tornando-se seu principal componente de defesa, ou seja, são padrões moleculares ligados a patógenos PAMPs (GEE et al., 2018; ZHANG et al., 2018; HICKS; JIA, 2018),

também conhecida como endotoxina (SHEPEL et al., 2018; RODRIGUES et al., 2018; WIDDRINGTON et al., 2018).

Sua liberação ocorre quando uma bactéria é fagocitada e degradada por células de defesa ou até mesmo quando ela se multiplica (HICKS; JIA, 2018). Desse modo é o principal fator responsável pelas manifestações tóxicas ocorridas no hospedeiro, tal como por uma inflamação sistêmica, sendo um dos mais potentes ativadores da micróglia (MELO-SALAS; PÉREZ-DOMÍNGUEZ; ZEPEDA, 2018; SONG et al., 2018).

O LPS se liga a receptores de reconhecimento padrão PRRs, sendo que os principais estão localizados na membrana celular e são denominados receptores Toll-like 4 (TLR4), dessa forma, desencadeando vias de sinalização intracelular específicas (RODRIGUES et al., 2018; AUSEN et al., 2018; MELO-SALAS; PÉREZ-DOMÍNGUEZ; ZEPEDA, 2018).

O reconhecimento do LPS pelo receptor TLR4 é mediado por moléculas correceptoras, como a proteína CD14 ancorada à membrana celular, ou até mesmo sobre forma solúvel na circulação e a LBP, proteína ligante de LPS (do inglês, *Lipopolysaccharide Binding Protein*) ou associado a proteína mielóide diferenciada 2 (MD-2). Essas proteínas são responsáveis por auxiliar a transferência do LPS para o receptor TLR4 formando um complexo que reconhece a endotoxina (imagem 2) (LAUSEN et al., 2018).

Após o reconhecimento do LPS, ocorre dimerização do receptor TLR4 e inicia-se uma cascata de sinalização intracelular (LAUSEN et al., 2018), levando à expressão de STAT (*signal transducer and activator of transcription*), IRF3 (*interferon (IFN)-regulatory factor 3*), MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e AP-1 (*activator protein 1*) (PÅLSSON-MCDERMOTT; ONEILL, 2004; AU-YEUNG; MANDHANA; HORVATH, 2013; LIU et al., 2017).

Uma das vias mais importantes que é ativada na presença de LPS é a via do fator de transcrição NFkB (do inglês, *Nuclear Factor Kappa B*) que, ao se translocar ao núcleo, promove a transcrição de inúmeros genes que participam de processos fisiológicos e fisiopatológicos (ZHANG et al., 2018; LIU et al., 2017). O fator de transcrição NFkB pertence à família dos fatores de transcrição NFkB/REL, formada por cinco genes (*NFkB1*, *NFkB2*, *RELA*, *c-REL* e *RELB*) que dão origem a sete proteínas: p100, p105, p50, p52, RELA (também conhecida por p65), RELB e c-REL (PÅLSSON-MCDERMOTT; ONEILL, 2004).

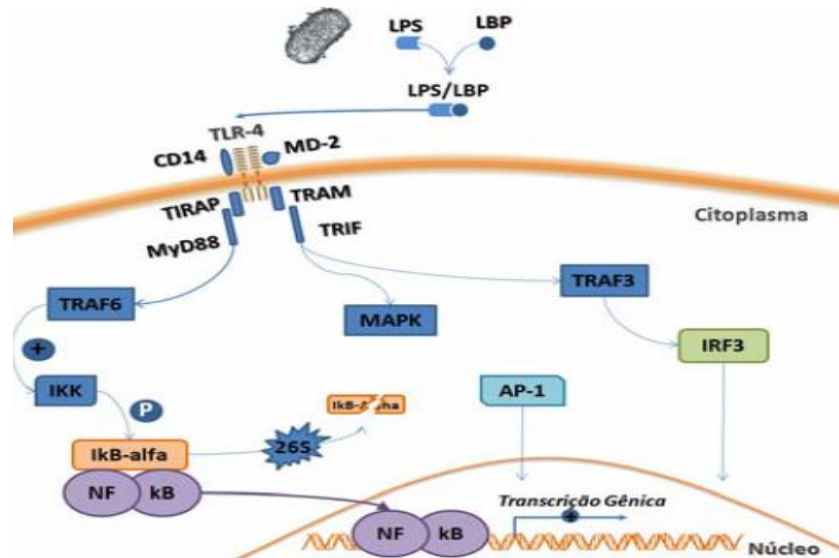


Figura 3. Ligação do LPS ao receptor TLR4 mediado por moléculas correceptoras, desencadeando vias de sinalização distintas.

Fonte: (CRUZ-MACHADO, 2010)

Uma vez no núcleo, a NF-κB promove o recrutamento de intensificadores de *kappa B* contendo sequências específicas, sendo um ponto importante na regulação da resposta inflamatória de acordo com a subunidade ativada (OKUN; GRIFFIOEN; MATTSON, 2011). A ativação de TLR4 sinaliza de forma diferente os astrócitos, micróglia e neurônios (Figura 3).

Nos astrócitos, o TLR4 ativa as moléculas MyD88, JNK e ERK. Nestas células, a sinalização mediada por MyD88 leva à transcrição de TNF- α e IL-27 induzida por NFκB, enquanto outros mediadores de sinalização, como cinases N-terminais c-Jun (JNK), ativa a via STAT-1 levando à transcrição de IP-10 e à proteína supressora de sinalizadoras de citocinas-1 (SOCS-1) (OKUN; GRIFFIOEN; MATTSON, 2011). As cinases reguladas pelo sinal extracelular (ERK) também são ativadas pelo LPS nessas células (PÅLSSON-MCDERMOTT; ONEILL, 2004; AU-YEUNG; MANDHANA; HORVATH, 2013).

Na micróglia, a sinalização do receptor TLR4 induzida por LPS acontece através de duas vias, a via independente e a via dependente de MyD88. A via dependente da molécula MyD88 leva à rápida ativação de NFκB, subsequentemente à síntese de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL1-b) (WANG et al., 2019). A via independente de MyD88 induz ativação de interferon (IRF-3). Essa ativação induz a síntese de IFN- β . O IFN- β secretado leva à ativação da cascata de sinalização que resulta em fosforilação e heterodimerização de STAT-1 na micróglia (OKUN; GRIFFIOEN; MATTSON, 2011).

Os neurônios não mostram ativação das vias NFκB, TRIF ou JNK (OKUN; GRIFFIOEN; MATTSON, 2011).

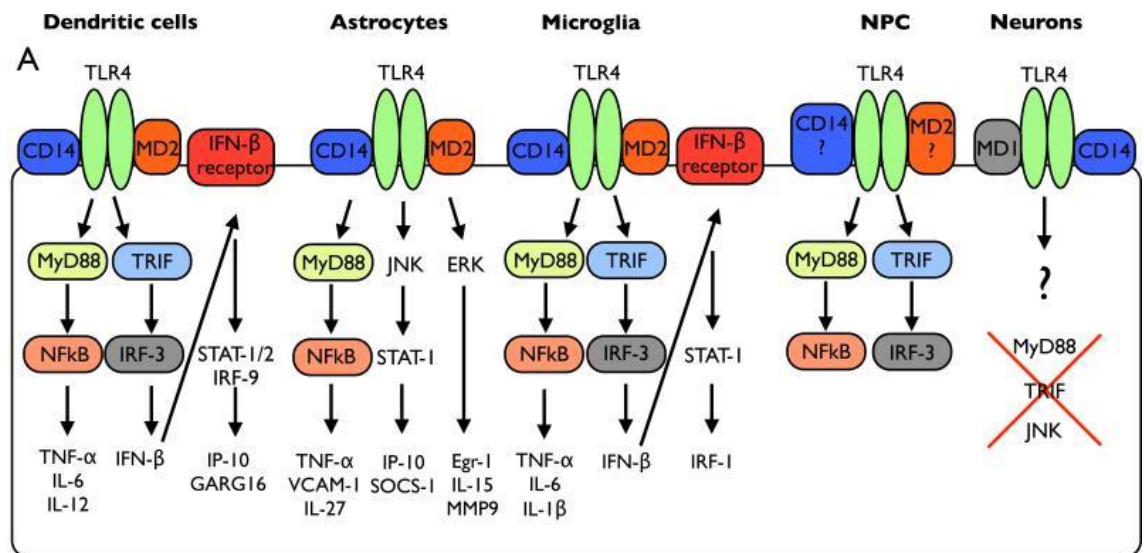


Figura 4. Ativação dos receptores TLR4 através da ligação de LPS, desencadeando diferentes vias de sinalização nos astrócitos, micróglia e neurônio. **Fonte:** Okun; Gliffioen; Mattson, (2011) (com modificações)

Uma vez o LPS ligado à micróglia, esta modifica seu fenótipo e promove a transcrição de genes de citocinas como TNF, IL-6, IL-1 (ZHANG et al., 2018), óxido nítrico (NO) (LIU et al., 2018), proteinases e espécie reativa de oxigênio (GEE et al., 2018). A secreção de citocinas desencadeada pelo LPS leva à modulação da excitabilidade neuronal, e processos de neurodegeneração e/ou neuroproteção (OKUN; GRIFFIOEN; MATTSON, 2011).

Dessa forma, o LPS é frequentemente usado como modelo para induzir a imunidade sistêmica a eventos celulares e moleculares que levam à inflamação aguda ou crônica, dependendo da dose e frequência de estímulos (GEE et al., 2018; CHO et al., 2018; SONG et al., 2018).

2.5 Estresse oxidativo

O início do estresse oxidativo provém da existência de um desequilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes, originário da geração excessiva de radicais livres, ou pela diminuição da capacidade antioxidante devido a baixas concentrações e atividade enzimática antioxidante prejudicada (BAUMANN et al., 2016; FETER et al., 2019). Trata-se de um provável mecanismo subjacente comum para várias doenças, como doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e câncer (ALTENHÖFER et al., 2015; LI et al., 2019).

O termo radical livre refere-se a átomos que possuem um número ímpar de elétrons em sua órbita mais externa e sua formação constitui, por excelência, um processo fisiológico, cumprindo funções biológicas relevantes (GOMES et al., 2017).

Sua formação, em intensidades adequadas, possibilita a síntese de ATP (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons, ativação de genes e participação de mecanismos de defesa durante processos infecciosos (ALTENHÖFER et al., 2015). Contudo, a formação excessiva pode conduzir a danos oxidativos e está associada a alterações de DNA, fator-chave na aceleração dos processos relacionados à idade e no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (PANDAY et al., 2014; FETER et al., 2019).

A formação de radicais livres ocorre, normalmente, nas membranas celulares, citoplasma e nas mitocôndrias, contudo, a mitocôndria, por meio da cadeia transportadora de elétrons, é a principal fonte geradora de radicais livres em resposta a diferentes estímulos, incluindo respiração celular, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias (GOMES et al., 2017).

Em condições fisiológicas, os organismos aeróbicos por meio de reações redox na mitocôndria metabolizam cerca de 85% a 90% do oxigênio (O_2). O O_2 sofre redução tetravalente, com a conjugação de quatro elétrons, resultando na formação de água. A enzima que catalisa essa reação é a citocromo oxidase (GOMES et al., 2017). Uma das funções do citocromo oxidase é controlar a formação de radicais livres, impedindo sua geração excessiva na mitocôndria. Entretanto, cerca de 2% a 5% do oxigênio metabolizado nas mitocôndrias são direcionados para outra via metabólica e reduzidos de forma univalente, dando origem aos radicais livres (GOMES et al., 2017). A partir da redução univalente do O_2 são formados os radicais superóxido (O_2^{\cdot}), hidroxila (OH^{\cdot}) e, ainda, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (LARSEN; MATCHKOV, 2016).

Além da capacidade do O_2^{\cdot} em participar de reações de geração de OH^{\cdot} , pode ainda, por meio da reação com o radical livre óxido nítrico (NO^{\cdot}), gerar a espécie reativa de nitrogênio, peroxinitrito (ONOO), que também é um radical livre potencialmente reativo (LARSEN; MATCHKOV, 2016).

Outra importante fonte geradora de radicais livres é o complexo enzimático NADPH oxidases (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidases*), que constitui um grupo de enzimas transmembrana de células específicas que catalisam a transferência de elétrons através da membrana celular. Formada por 6 subunidades: duas proteínas transmembranas (a p22phox e gp91phox/NOX2), três proteínas citosólicas (p47phox, p67phox, p40phox) e uma GTPase (Rac1 ou Rac2) (FERREIRA; LAITANO, 2016). A agregação do complexo NADPH oxidase possibilita o início da transferência elétrica, a partir de um substrato, para o oxigênio molecular, gerando superóxido e, em seguida, outras espécies reativas de oxigênio (FERREIRA; LAITANO, 2016; RAVELLI et al., 2017).

Outras enzimas são capazes de sintetizar EROs, entre elas estão a xantina oxidase, lipoxigenases, óxido nítrico sintase desacoplado (NOS) e a monoamino oxidase. A maioria destas enzimas só produz EROs após terem sido danificadas por EROs, como, por exemplo, o caso da síntese do óxido nítrico endotelial desacoplado (eNOS) e xantina oxidase (ALTENHÖFER et al., 2015).

Para proteger-se dessas espécies reativas, a célula dispõe de diferentes mecanismos de defesa. Um desses mecanismos lida com as substâncias potencialmente tóxicas para o organismo através de enzimas especializadas, como: glutatona reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E (BAUMANN et al., 2016). Outra linha de defesa tem a função de reparar um possível dano ocorrido na célula, sendo constituída por substâncias como: ácido ascórbico, glutatona-redutase (GSH-Rd) e pela GSH-Px, entre outras. Com exceção da vitamina E (a-tocoferol), que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular (RADAK et al., 2013).

As enzimas SOD, CAT e GSH-Px agem por meio de mecanismos de prevenção, impedindo ou até mesmo controlando a formação de radicais livres, que levam a reações em cadeia, subseqüentemente, amplificando processos que geram danos oxidativos (RADAK et al., 2013).

Por meio de uma reação de desmutação, a superóxido desmutase (SOD) catalisa a formação de peróxido de hidrogênio a partir do radical superóxido. Logo, ocorre a integração das enzimas catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GSH-Px) para impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Nessa mesma via, o aumento dessa espécie reativa possibilita por meio de reações de Fenton e Haber-Weiss (figura 5) a geração do radical hidroxila, contra o qual não existe defesa enzimática. A GSH-Px reduz o peróxido de hidrogênio em água por meio da conversão de glutatona reduzida em oxidada, promovendo a ação oxidante em função da ligação de dissulfeto existente em sua estrutura, sendo de extrema importância essa ação da glutatona redutase, o que possibilita a manutenção da integralidade do ciclo redox da glutatona, conseqüentemente do equilíbrio adequado do sistema de defesa enzimático (figura 5) (BARBOSA et al., 2010).

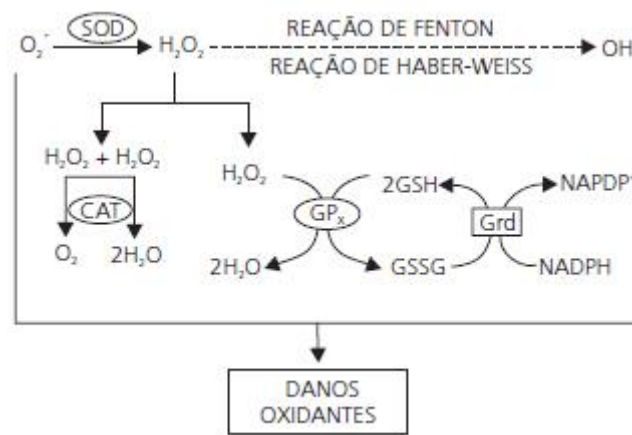


Figura 5. Representação da reação Fenton e Haber-Weiss. **Fonte:** Barbosa et al., (2010); Rover júnior et al., (2000).

Quando a formação de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação do sistema antioxidante, ocorre a oxidação de biomoléculas, o que leva à formação de metabólitos específicos, os marcadores do estresse oxidativo, que podem ser identificados e quantificados (FETER et al., 2019). Tais marcadores são derivados, sobretudo, da oxidação de lipídeos, proteínas e ácido desoxirribonucléico (DNA), sendo os primeiros os de maior expressão. Outra forma de avaliar o estresse oxidativo é através de métodos indiretos, baseados na capacidade antioxidante (FETER et al., 2019).

2.6 Exercício físico

Diversos estudos são realizados com intuito de desenvolver estratégias terapêuticas e preventivas que possam modular o processo neuroinflamatório e promover o aumento da neurogênese cerebral, a fim de diminuir suas consequências, tais como o estresse oxidativo e o aumento da síntese de citocinas inflamatórias, e de modo subsequente o declínio cognitivo (SOUZA et al., 2017; SONG et al., 2018; HE et al., 2017).

Nessa perspectiva, a prática de exercício físico tem se mostrado promissora na busca de se alcançar esses objetivos, porém, a compreensão dos efeitos do exercício físico na modulação dos mecanismos neuroinflamatórios ainda precisa ser elucidada. Dessa forma, o exercício físico é um bom alvo de pesquisa nesta direção por ser um recurso de fácil aplicabilidade e com baixo custo para a população (REAL et al., 2017).

O conceito de exercício físico está relacionado a atividades físicas planejadas, estruturadas, repetitivas e propositais, em que o objetivo é melhorar ou manter a aptidão física,

sucedendo a inúmeros benefícios no tratamento e prevenção de diversas patologias (CASSILHAS et al., 2012).

Estudos mostram que o exercício diminui risco de doenças cardiovasculares (FRANZKE et al., 2014), obesidade (CORLIER et al., 2018), diabetes do tipo 2 (MAŁKIEWICZ et al., 2019), regula processos inflamatórios (OLIVEIRA et al., 2018; MAŁKIEWICZ et al., 2019), diminui a formação de estresse oxidativo (FRANZKE et al., 2014) e reduz o risco de declínio cognitivo (SOUZA et al., 2017; PINAR et al., 2018; SONG et al., 2018).

Atualmente acredita-se que os efeitos positivos do exercício físico sobre o declínio cognitivo (figura 6) devem-se ao fato de um aumento de fatores neurotróficos associados à neurogênese hipocampal (PINAR et al., 2018), plasticidade neural (REAL et al., 2017), neurotrofinas e proliferação celular (CORLIER et al., 2018), além da diminuição da expressão de citocinas inflamatórias e da reatividade da micróglia, e da adaptação dos mecanismos antioxidantes e redução das variáveis relacionadas ao estresse oxidativo e (MORLAND et al., 2017) seguido de um melhor aporte de nutrientes (MEREGE et al., 2014; MORLAND et al., 2017; MAŁKIEWICZ et al., 2019), melhorando a função mitocondrial (REAL et al., 2017).



Figura 6. Efeitos do exercício em vários processos fisiológicos e fisiopatológicos que afetam o cérebro. **Fonte:** a autora.

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em como o exercício físico afeta as células da micróglia, pois durante a prática do exercício físico ocorre o aumento do fluxo

sanguíneo cerebral em cerca de 40% a 70% para atender a demanda metabólica e gerar energia. Atualmente acredita-se que o exercício físico reduz a expressão de marcadores associados ao fenótipo reativo da micróglia (YI et al., 2012), diminuindo a expressão de IL-1 β , TNF- α , CD11b e receptores Toll-like (BARRIENTOS et al., 2011), associados ao aumento dos níveis IL-6 que é expresso no tecido muscular e à adaptação dos mecanismos antioxidantes (FETER et al., 2019).

Ao longo da prática de atividade física, ocorre o aumento da síntese de IL-6 no tecido muscular e sua concentração no sangue pode aumentar em até 100 vezes em relação ao valor basal (KNUDSEN et al., 2017; GÓMEZ-RUBIO; TRAPERO, 2018; WEDELL-NEERGAARD et al., 2018). O benefício do aumento da expressão de IL-6 está na sua capacidade de suprimir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , sucedendo a aumento da resposta anti-inflamatória, com o aumento de síntese de IL-10. A IL-10 é uma interleucina anti-inflamatória que também influencia a supressão de mediadores pró-inflamatórios, bem como regula negativamente moléculas de adesão intracelular (ICAM-1), reduzindo assim a atividade inflamatória de células imunes no SNC (SILVA et al., 2013).

A realização de exercício também pode levar a uma diminuição na expressão de receptores TLR de células cerebrais. O exercício físico de intensidade leve a moderada é capaz de regular negativamente a expressão de receptores TLR2 e TLR4 e do complexo proteico NF- κ B. Dessa forma, a autofosforilação da proteína My88 integrada à proteína quinase IRAK diminui, conseqüentemente, a translocação do NF- κ B para o núcleo da célula. Assim sendo, ocorre a diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias e um aumento da síntese de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, que inativam o TNF- α e diminuem o processo inflamatório (CAVALCANTE et al., 2017).

Como demonstrado por Ma, He e Qiang (2013), em sua pesquisa, os autores avaliaram o exercício de corrida em esteira por 30 min / dia a 12 m / min durante 5 dias consecutivos em um modelo de Oclusão-Reperfusão da Artéria Cerebral Média. Eles observaram uma redução da superexpressão do receptor Toll-like 4 (TLR4) e do receptor Toll-like 2 (TLR2) no tecido cerebral após isquemia cerebral. O mesmo estudo também mostrou que o exercício regula negativamente os alvos desses receptores, como o gene de resposta primária de diferenciação mielóide 88 (MyD88) e NF κ B.

Corroborando com o resultado de Ma, He e Qiang (2013), Koo et al. (2017) investigaram o efeito do exercício moderado praticado de forma profilática durante oito semanas sob a neuroinflamação induzida por α -sinucleína em camundongos, e os autores mostraram que o exercício foi capaz de regular negativamente a expressão de receptores toll-

like, diminuindo a expressão de interleucina-1 β e α no corpo estriado (núcleo caudado e putâmen), demonstrando assim efeitos neuroprotetores do exercício moderado.

Outro efeito anti-inflamatório do exercício físico está associado à redução da gordura visceral em resposta ao exercício e à síntese de IL-10 (WEDELL-NEERGAARD et al., 2018), uma vez que o excesso de gordura visceral é considerado uma fonte de inflamação sistêmica crônica de baixo grau que pode estar associado a doenças neurodegenerativas (PEDERSEN, 2011).

O impacto do exercício sobre a memória e aprendizagem está associado ao aumento da expressão de fatores de crescimento como BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) no hipocampo (PARK; CHO; KIM, 2017). Ao longo da execução do exercício, as células endoteliais secretam fatores solúveis como BDNF e VEGF (O Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1) (LITTLEFIELD et al., 2015; REAL et al., 2017), que são fatores que promovem a neurogênese e podem reduzir os níveis de proteínas pró-apoptóticas e, assim, parecem participar indiretamente da neuroproteção (REAL et al., 2017).

O BDNF é um fator neurotrófico produzido no cérebro que regula vários aspectos da neuroplasticidade cerebral, incluindo a neurogênese, a sinaptogênese e a sobrevivência celular (PARK; CHO; KIM, 2017; MAEJIMA et al., 2018). Dessa forma, estudos como de Marlatt et al. (2012) evidenciam que o exercício físico melhora a neurogênese hipocampal e o aprendizado espacial em camundongos idosos através do aumento da expressão de BDNF no hipocampo.

Reforçando os achados de Marlatt et al. (2012), Hayek (2019) observou que o lactato sintetizado durante a atividade física induz a expressão de BDNF através da ativação da desacetilase Sirtuin1 (SIRT1) e aumenta os níveis do coativador transcricional PGC1 α , conhecido por mediar a expressão de BDNF. Os autores relataram que os efeitos do lactato estão associados a melhor aprendizado espacial e retenção de memória em animais.

Em resumo, inúmeros artigos mostram que o exercício físico pode afetar os níveis e expressão de BDNF (HÅKANSSON et al., 2016; HEISZ et al., 2017; TAHERI et al., 2018; MAEJIMA et al., 2018). No entanto, ainda é preciso definir quais tipos de exercício físico causam o aumento da expressão de BDNF, em quais regiões do cérebro, e se há diferenças em relação à proteção e ao reparo.

Outro fator importante e que tem sido estudado é a influência do exercício sobre fatores oxidantes, pois pressupõe-se que o exercício seja uma estratégia não farmacológica para controlar o nível de EROs (FETER et al., 2019).

Atualmente acredita-se que a ação do exercício sobre as EROs é devida, principalmente, às adaptações induzidas pelo treinamento, ou seja, aumentar a quantidade endógena de antioxidantes devido à indução do estresse oxidativo gerado pelo treinamento, gradativamente, adaptaria e aumentaria a resistência a outras lesões (SOUZA et al., 2018; LARSEN; MATCHKOV, 2016; LI et al., 2019).

Radak et al. (2013) mostram que diferentes fatores de biogênese mitocondrial, tais como 1α peroxissoma ativados pelo aumento da expressão do receptor- γ coativador (PGC- 1α), proteína cinase ativada por mitogênio, e SIRT1, são modulados por alterações redox associadas ao exercício. A ativação do receptor PGC- 1α pode resultar em diminuição do estresse oxidativo, seja pela regulação positiva de enzimas antioxidantes e/ou pelo aumento do número de mitocôndrias que permite níveis mais baixos de atividade respiratória para o mesmo grau de geração de ATP.

No decorrer da prática de exercício físico ocorre o aumento da expressão dos hormônios adrenalina e noradrenalina circulantes, também denominados de catecolaminas. Atualmente já é sabido que esses hormônios, associados ao estresse, desempenhem um papel fundamental na regulação da neuroinflamação e funções cognitivas (FEINSTEIN; KALININ; BRAUN, 2016).

Estudos evidenciam que as catecolaminas são capazes de suprimir a transcrição de genes inflamatórios (FROHMAN et al., 1988), suprimir a síntese de óxido nítrico, interleucina- 1β e TNF- α e aumentar a síntese de BDNF (JURIČ; LONČAR; ČARMAN-KRŽAN, 2008; FEINSTEIN; KALININ; BRAUN, 2016; SZALEWSKA et al., 2017). Como demonstrado por Qian et al. (2011), no qual a estimulação do receptor β 2-adrenérgico (β 2AR) na micróglia inibiu seu fenótipo reativo na presença de lipopolissacarídeo (LPS).

Embora a resposta adrenérgica esteja relacionada apenas ao tempo de exercício, existem poucos estudos específicos sobre sua ação. Sabendo que o exercício de alta intensidade promove um maior estímulo para síntese de catecolaminas quando comparado ao exercício moderado e baixo, é tentador especular se o exercício intenso poderia trazer mais efeitos benéficos em algumas condições clínicas.

Por fim, o exercício físico parece promover tanto a neurogênese, quanto a função cognitiva, modulando a síntese de citocinas pró-inflamatórias propiciando a adaptação do sistema antioxidante (HE et al., 2017). De fato, tem-se como hipótese que os efeitos benéficos do exercício na memória dependente do hipocampo se devem ao seu efeito pró-neurogênico, porém, ainda não está claro como são modulados tais efeitos benéficos (HUESTON; CRYAN; NOLAN, 2017).

2.7 Prescrição de exercício físico

A literatura tem demonstrado que o impacto do exercício na modulação da neuroinflamação, estresse oxidativo e no déficit cognitivo é variável com base no tipo de exercício (aeróbio / força), intensidade (leve / moderada / intensa / exaustiva), frequência (sessões por dia / semana / mês) de exercício, descanso entre os treinos e também na característica do sujeito (idade, sexo), capacidade de resistência e condição de saúde. (ROBISON et al., 2018). Assim, mantendo-se a constância para intensidade, duração/frequência e descanso entre os treinos, consegue-se produzir uma resposta específica e ideal no metabolismo celular (MEDICINE, 1998; V.M et al., 2018; FETER et al., 2019).

O treinamento de resistência (exercício de força) é um tipo de exercício físico que leva ao aumento da massa e força muscular, quando o indivíduo é submetido a exercícios repetitivos com pesos, aparelhos de musculação ou bandas elásticas de resistência. É um dos exercícios mais recomendados e aplicado como intervenção primária para sarcopenia, melhora da função física, prevenção de limitações funcionais e fraqueza muscular em idosos. Além disso, há evidências crescentes de que o exercício de força pode ser um fator positivo para as funções cognitivas (CASSILHAS et al., 2012).

Em contrapartida, os exercícios aeróbicos são aqueles realizados de maneira contínua e por um tempo maior, e que utilizam o oxigênio no processo de formação de energia, sob a forma de adenosina trifosfato-ATP, para geração de trabalho muscular (BERNSTEIN; MCNALLY, 2016).

As adaptações fisiológicas induzidas pelo exercício dependem principalmente da intensidade do treino, que está relacionada ao grau de esforço máximo durante o treinamento (V.M et al., 2018). Tanto os exercícios aeróbicos como os exercícios de força podem ser adaptados para alta, média e baixa intensidade (MEDICINE, 1998; HAILE et al., 2019).

A classificação da intensidade do exercício físico se baseia em testes específicos e individuais. Dentre os testes de classificação, o teste de VO₂máx tem sido muito utilizado por sua importância na prescrição de exercícios aeróbicos (HAILE et al., 2019). O VO₂máx equivale ao consumo máximo de oxigênio pelo organismo por uma unidade de tempo. A partir do resultado pode-se programar uma intensidade de treinamento adequada com intuito de cumprir objetivos específicos (MEDICINE, 1998; HAILE et al., 2019).

Evidências indicam que uma capacidade de VO₂max mais alta está associada à diminuição do risco na incidência de várias doenças relacionadas ao estilo de vida, como doenças cardiovasculares (BLAIR, 1996), diabetes tipo II e doença de Alzheimer (MYERS et

al., 2002), em contrapartida, um nível extremamente baixo de consumo de oxigênio pode ter sérios resultados, como o aumento da incidência de doenças que levam à morte prematura (TIMMONS et al., 2010; RADAK et al., 2013).

Outro teste utilizado para medir a potência do exercício é o teste de carga máxima, o qual determina a carga que será utilizada por um indivíduo durante o treinamento para o ganho de força muscular. Para realizar o teste o profissional, faz-se uma suposição razoável de um peso inicial, porém abaixo da capacidade máxima de levantamento de peso pelo indivíduo. Acrescenta-se mais peso progressivamente ao dispositivo do exercício nas tentativas subsequentes até o indivíduo alcançar a capacidade máxima de levantamento (V.M. et al., 2018).

Em um ensaio clínico randomizado, Stern et al. (2019) estudaram a eficácia do exercício moderado sobre a função cognitiva. Para isso, os autores avaliaram 132 indivíduos cognitivamente normais com idades entre 20 e 67 que praticaram atividade física durante 6 meses 4 vezes por semana. As medidas de avaliação incluíram capacidade aeróbia, função cognitiva em vários domínios (função executiva, memória episódica, velocidade de processamento, linguagem e atenção), função cotidiana, índice de massa corporal (IMC) e espessura cortical. O êxito do exercício moderado na função cognitiva foi mais pronunciado com o aumento da idade, sugerindo que pode mitigar os declínios relacionados à idade. O aumento da espessura cortical sugere que o exercício aeróbico contribua para a saúde do cérebro em indivíduos a partir dos 20 anos (STERN et al., 2019).

Em contraste, o exercício físico de alta intensidade, extenuante e sem recuperação adequada, denominado como overtraining, tem sido associado a doenças crônicas, pois propicia o aumentando constante da expressão de hormônios contrarreguladores como o cortisol associado a imunossupressão, e, junto a isso, ocorre o aumento do estresse oxidativo mitocondrial, que aumenta a expressão do fator nuclear de transcrição NF-kB, intensificando o estado de inflamação aguda. Sob essa condição de estresse excessivo, a imunidade adaptativa pode ser estimulada em células apresentadoras de antígenos, e conseqüentemente induzindo a um aumento da síntese de marcadores pró-inflamatórios, levando à formação de uma inflamação crônica (CAVALCANTE et al., 2017).

Md et al. (2015) investigaram a associação de mortalidade entre praticantes de *jogging* em intensidades leve, moderada e alta de treinamento e demonstraram que praticantes de intensidade leve a moderada tiveram uma mortalidade menor quando comparado ao grupo sedentário, enquanto não houve diferença estatística significativa entre a corredores de alta intensidade e o grupo sedentário.

Com relação a frequência e duração de treinamento físico, está relacionada ao número de dias e tempo de treinamento em uma semana. A recomendação da frequência semanal de exercício físico pela diretriz da Organização Mundial de Saúde (OMS) é no mínimo duas vezes por semana, ou, de outro modo, uma duração de tempo de 150 minutos de intensidade moderada / 75 minutos de alta intensidade por semana.

Isto posto, neste estudo investigamos o efeito neuroprotetor do exercício de intensidade moderada mantendo uma constância para duração/frequência e descanso entre os treinos com base na literatura, em um modelo de neuroinflamação induzida por LPS. Para tanto, analisamos a memória discriminativa, aversiva, espacial e social, e a expressão de enzimas antioxidantes no hipocampo e no córtex pré-frontal de ratos que foram submetidos a infusão de LPS após 8 semanas de treinamento físico.

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito neuroprotetor profilático do exercício físico aeróbico e de força sobre alterações cognitivas e parâmetros de estresse oxidativo em um modelo animal de neuroinflamação aguda localizado na região CA1 do hipocampo.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1. Verificar o efeito ou do exercício físico aeróbico ou do exercício físico de força, administrado durante 2 meses, sobre o desempenho mnemônico de ratos após a indução de uma neuroinflamação aguda na região CA1 hipocampal devido a infusão de LPS estereotaxicamente dirigida a esta região, nos seguintes tipos de memória:

3.2.1.1. Memória social de longa duração, através da tarefa de reconhecimento social;

3.2.1.2. Memória discriminativa de curta e de longa duração, através da tarefa de reconhecimento de objetos;

3.2.1.3. Memória espacial de longa duração, através da tarefa do labirinto de Barnes;

3.2.1.4. Memória aversiva de curta e de longa duração, através da tarefa de esquiva inibitória.

3.2.2. Investigar o envolvimento dos exercícios físicos aeróbico e de força na regulação dos seguintes de fatores endógenos protetores antioxidantes:

3.2.2.1. Quantificar os níveis de GSH, e da atividade das enzimas mieloperoxidase (MPO), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona S-transferase (GST)

4.0 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais Experimentais

Foram utilizados ratos machos *Wistar*, de aproximadamente 2 meses e pesando 250 - 350g. Todos os animais foram provenientes do Biotério da Universidade Federal de Santa Maria. Os animais foram condicionados em uma temperatura controlada de 22 °C com ciclo claro/escuro de 12 horas e mantidos em caixas apropriadas com capacidade para 5 animais, forradas com maravalha essa sendo trocada a cada dois dias. Receberam água e comida à vontade. O máximo de preocupação foi deliberado com intuito de minimizar o sofrimento dos animais e reduzir o número de animais a serem utilizados. Todos os experimentos estavam de

acordo com as normas do CEUA/UNIPAMPA e dos “Principles of laboratory animal care” (NIH publication N° 85-23, revised 1996), sob o parecer 046/2017.

4.2 Administração de LPS (modelo de neuroinflamação aguda)

Para induzir o processo de neuroinflamação, os animais foram submetidos a uma cirurgia estereotáxica e subsequente a administração intra-hipocampal (região CA1) bilateral de veículo (solução salina) ou LPS (oriundo de *Escherichia coli* 055:B5; Sigma) dissolvido em PBS na concentração de 10 mg/ml e administrado intra-CA1 hipocampal, na dose de 40 µg/lado, através da infusão de 4 µl/lado durante 10 min. As coordenadas utilizadas para a cirurgia estereotáxica foram adaptadas do Atlas anatômico de Paxinos e Watson, sendo elas as seguintes: Antero Posterior (AP) = - 4,2 mm; Médio Lateral (MD) = ± 3,0 mm; Dorso Ventral (DV) = - 3,0 mm; Inclinação Latero-lateral (INCL LL) = 0° a partir do Bregma. A infusão de LPS foi realizada usando uma seringa Hamilton (5 µl). Todo o procedimento foi realizado com os animais previamente anestesiados com 75 mg/kg de (cetamina) e 10 mg/kg de (xilazina) via intra-peritoneal. Após a cirurgia, os ratos foram colocados em caixas-moradia sob leve aquecimento, para evitar hipotermia.

4.3 Delineamento Experimental

Os grupos foram compostos por 10 animais cada, totalizando 90 animais.

1. Grupo naive.
2. Grupo submetido à infusão intra-hipocampal de salina apenas.
3. Grupo submetido à infusão intra-hipocampal de LPS.
4. Grupo que realizou apenas exercício aeróbico.
5. Grupo que realizou exercício aeróbico e foi submetido a infusão intra-hipocampal de LPS.
6. Grupo que realizou exercício aeróbico e foi submetido a infusão intra-hipocampal de salina.

7. Grupo que realizou apenas exercício de força muscular.
8. Grupo que realizou exercício força muscular e foi submetido a infusão intra-hipocampal de LPS.
9. Grupo que realizou exercício de força muscular e foi submetido a infusão intra-hipocampal de salina.



Figura 7. Linha do tempo, sequência experimental.

Os animais realizaram dois meses de treinamento, três vezes por semana. Após o treinamento foi realizado a cirurgia para indução de uma neuroinflamação inicialmente aguda através do LPS que foi infundido na região CA1 do hipocampo. O pós-operatório se deu por 5 dias, e em seguida foi dado início aos testes comportamentais na seguinte sequência; campo aberto, reconhecimento de objetos, reconhecimento social, labirinto de Barnes, esQUIVA inibitória, labirinto em cruz elevada e hote plate. Por fim, os animais foram eutanasiados, e então foi realizado a coleta de hipocampo, córtex pré-frontal e coração e então foi realizado análise de expressão de antioxidantes e histologia.

4.4 Exercício Aeróbico

Para realização do exercício aeróbico, os animais foram habituados a esteira parada para diminuir o estresse a novidade, no período de dois dias durante 10 minutos. Em seguida foi realizado o protocolo bom corredor, que consiste em selecionar os melhores corredores (SILVA et al., 2013).

O teste ocorreu da seguinte forma: durante três dias os animais correram em uma velocidade de 8m/min durante 10 min, e foi dado uma nota de 1 a 5 para cada animal durante os 3 dias (SILVA et al., 2013). Ao final dos três dias foi escolhido dos 90 animais os 30 melhores

corredores dependentes de sua nota (VARGAS et al., 2017).

| |
|---|
| NOTA |
| 1. Se recusa a correr |
| 2. Abaixo da média dos corredores (Corre, porém, corre em direção errada) |
| 3. Corredor mediano |
| 4. Acima da média (Corrida constantes com esporádicas paradas) |
| 5. Bom corredor (Permanece na frente) |

4.4.1 Teste de VO₂máx indireto

Para determinar a velocidade que cada animal correu, foi realizado o teste de VO₂máx indireto, da seguinte forma: Os animais foram postos à esteira em uma velocidade baixa e a cada 3 min foi acrescentado 5m/min até a exaustão do animal. Como parâmetro para os treinos foi utilizado 70% do teste, caracterizando como um exercício moderado (VARGAS et al., 2017).

O teste foi realizado 3 vezes, sendo a primeira vez no início do protocolo de treinamento, 4 semanas após, e no último dia de treinamento (VARGAS et al., 2017).

4.4.2 Treinamento

Os animais treinaram 3 vezes por semana, sendo as segundas-feiras, quartas-feiras e sextas-feiras, 50 minutos por dia, em uma velocidade estipulado pelo teste de VO₂ máximo indireto. Os animais foram treinados sempre no mesmo horário, para induzir uma adaptação ao exercício (VARGAS et al., 2017).

4.5 EXERCÍCIO DE FORÇA MUSCULAR

Inicialmente os animais foram habituados ao aparato de treinamento sendo uma escada de medida 1,1m x 0,18m, espaço entre os degraus de 2 cm e uma inclinação de 80 graus com uma casa de madeira como escape (figura 8), durante três dias seguidos, da seguinte forma:

Primeiramente foi colocado o animal na casa de escape e então foi esperado um minuto, em seguida, foi colocado animal no meio da escada e estimulando o animal a subir até a caixa de escape, quando o animal chegou na caixa de escape foi esperado um minuto, e por fim, foi colocado o animal no começo da escada e então estimulado o animal a subir. Foi repetido a habituação por três dias seguidos (LIMA et al., 2018).



Figura 8. Modelo do aparato utilizado para realizar o exercício de força **Fonte:**Disponível em: <http://www.scienlabor.com.br/produtos/detalhes/1457/escada-para-ratos.html>. Acesso em: 17 de fev. de 2019.

4.5.1 Teste de carga máxima

Na primeira semana foi realizado habituação a carga, os animais foram pesados e 50% do valor do peso corporal foi utilizado para medida de carga. Como carga foi utilizado chumbinho de pesca, ao qual, foi colocado em um recipiente com uma corda na tampa, sendo a corda prendida na cauda dos animais. A habituação foi realizada três vezes na semana com um intervalo de um dia, sendo realizado 8 repetições sempre com um intervalo entre cada repetição de 1 minuto (ARAUJO et al., 2017).

Após a semana de habituação a carga, se deu início ao treinamento, que foi realizado em uma sequência de 3 dias por semana as terças-feiras, quintas-feiras e sábados. Todas as terças-feiras foram realizadas os testes de carga máxima da seguinte forma: Os animais foram pesados, e 75% do resultado foi utilizado como medida de carga para o início do teste. O animal subia com a primeira carga até a caixa de escape, e em seguida foi acrescentado mais carga até

o animal não conseguir subir a escada. A carga final foi utilizada como parâmetro para os treinamentos (LIMA et al., 2018).

4.5.2 Treinamento de força muscular

A partir do teste da carga máxima os animais treinaram realizando 8 repetições por dia, acontecendo da seguinte forma: 2 repetições a partir de 50% do teste de carga máxima, 2 repetições a partir de 75% do teste de carga máxima, 2 repetições a partir de 90% do teste de carga máxima, 2 repetições a partir de 100% do teste de carga máxima (LIMA et al., 2018; ARAUJO et al., 2017).

4.5.3 Teste de força de Preensão

Após o último dia de treinamento todos os animais realizaram o teste de força muscular por preensão (Figura 9). O medidor de força de preensão foi posicionado horizontalmente em direção ao aparelho. Os animais foram colocados na grade de metal e, em seguida, foram puxados para trás no plano horizontal pela cauda do animal. As forças aplicadas à grade através das patas dos animais foram medidas em gramas e imediatamente antes de perder a aderência foi registrada como a tensão máxima. Foi realizado 3 testes e como resultado foi realizado a média (TORII et al., 2011).



Figura 9. Equipamento Grip Strength, utilizado para o teste de força de preensão **Fonte:** Disponível em: <<https://insightltda.com.br/?product=eff-305-grip-strenght-meter-ratos-e-camundongos>>. Acesso em: 17 de fev. de 2019.

4.6 RECONHECIMENTO DE OBJETOS

Para avaliar a memória discriminativa, foi realizado o teste de reconhecimento de objetos, conforme demonstrado na figura 10.

Do primeiro ao quarto dia do experimento nesta tarefa, considerado como período de habituação, o animal foi colocado no canto superior esquerdo do aparato (o mesmo tamanho e características posteriormente descritos na tarefa do campo aberto), e deixado por 5 minutos, sem nenhum objeto na caixa, para que se habituasse ao ambiente.

Na sessão treino, um dia após o último dia de habituação, o animal foi novamente colocado na caixa com dois objetos iguais A e B, exatamente no meio da caixa e deixado por 5 minutos para que os animais explorassem o ambiente livremente. O tempo de exploração de cada objeto foi cronometrado para posteriormente ser analisado. Após 3 horas foi testado a memória de curta duração, o animal foi recolocado na caixa, com dois objetos, sendo o objeto A e o objeto B foi substituído pelo objeto C, em um tempo de 5 minutos para livre exploração. A memória de longa duração foi testada 24h após o teste anterior, o animal foi novamente colocado na caixa, com dois objetos, sendo o objeto A, e um objeto totalmente diferente, denominado objeto D, e o animal obteve 5 minutos de exploração (IZQUIERDO, 2006).

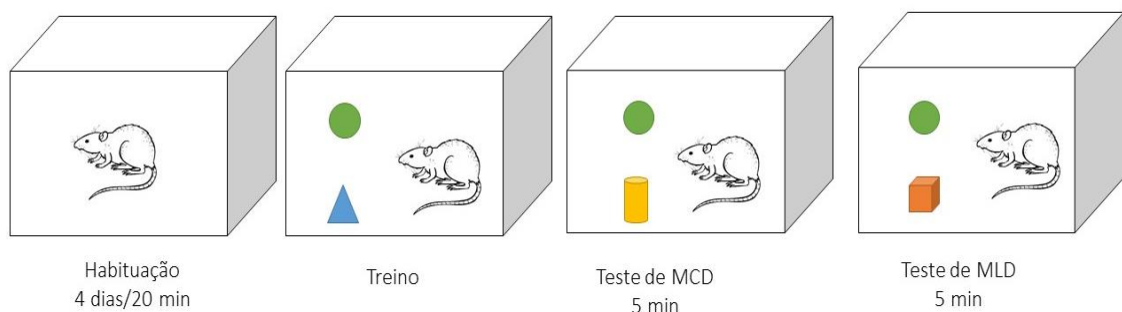


Figura 10. Representação do teste de memória discriminativa. **Fonte:** a autora. **Esquema da tarefa de RO.** Os animais foram submetidos a 4 dias de habituação ao aparato experimental (20 minutos por dia). No dia do treino foi apresentado dois objetos para livre exploração por 5 min; 3 h após foi realizado o teste de MCD e 24h após o teste de MLD.

4.7 ESQUIVA INIBITÓRIA

Para investigar a consolidação da memória aversiva, foi realizado o teste de esquiva inibitória (EI). O aparato utilizado para o treino na tarefa de EI consiste de uma caixa de madeira de 50,0 x 25,0 x 50,0 cm, com a parte frontal feita de acrílico, assoalho formado por barras de bronze paralelas, contendo ao lado esquerdo da caixa uma plataforma de 5,0 cm de altura por 7,0 cm de largura. Ao descer desta e colocar as quatro patas na grade de barras de bronze eletrificáveis, os animais receberam um estímulo elétrico de 0,5 mA por 2s, sendo imediatamente recolocados em suas caixas de moradia. Após 3h foi avaliado a memória de curta duração e 24h após a memória de longa duração, sendo avaliado a latência de descida do animal da plataforma, conforme demonstrado na figura 11.

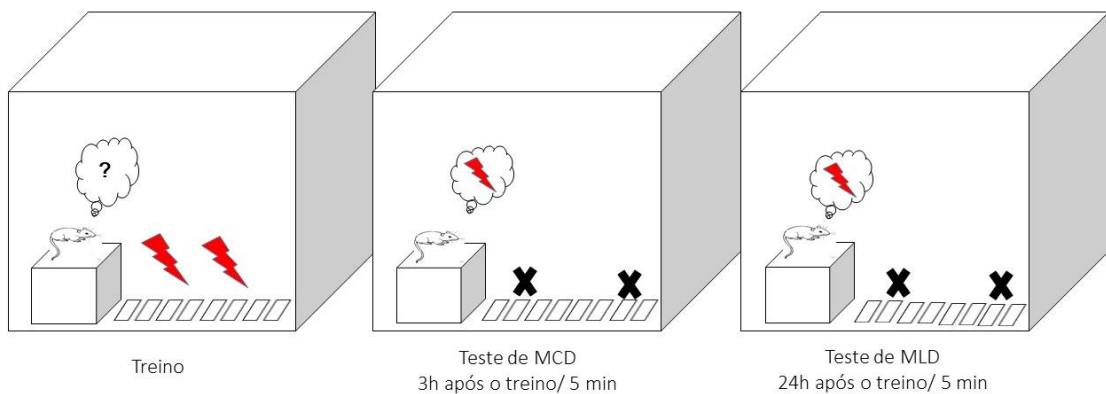
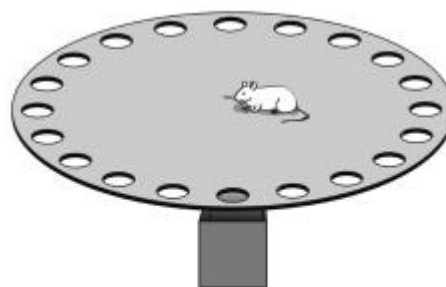


Figura 11. Representação do teste de esquiva inibitória. **Fonte:** a autora. **Esquema da tarefa de Esquiva Inibitória.** Os animais foram treinados e 3h após foi testado a MCD. 24h após foi testado a MLD.

4.8 TESTE DE BARNES

O labirinto Barnes é um teste validado, para a avaliação da memória espacial em roedores (Barnes 1979). Uma mesa de madeira circular de 120 cm de diâmetro, 3,5 cm de espessura e elevada a 90 cm acima do chão, contendo 20 furos, com 6 cm de diâmetro, foram localizados equidistante em torno do perímetro e centrado 5 cm a partir dele, foi utilizado para realização do teste (figura 12). A mesa foi posicionada em uma sala climatizada com quatro pistas visuoespaciais feitas de papel preto rígido (retângulo, círculo, cruz, triângulo) foram fixados nas paredes. Uma caixa de fuga de madeira (15 cm 9/10 cm 9/30 cm) foi colocado debaixo de um buraco, selecionado aleatoriamente para cada rato, mas permaneceu no mesmo buraco durante todo o treinamento e teste. Os outros 19 buracos levaram apenas para uma caixa de fuga falsa. Uma luz foi posicionada no meio do labirinto e foi ascendida apenas no momento de teste (SOUZA et al., 2012).

No primeiro dia do experimento, os animais foram levados a uma sala de teste e habituados a sala por um período de 60 min. Em seguida, os animais foram treinados para acharem o buraco de fuga; eles foram colocados na caixa de fuga por 1 min, em seguida, em uma câmara opaca cilíndrica (caixa de início) no centro do labirinto. Com a luz acesa, e a caixa de partida removida os ratos foram autorizados a explorar livremente e encontrar a caixa de fuga, em um período máximo de 180 s. Cada animal recebeu três ensaios por dia, ao longo de quatro dias consecutivos. Em cada tentativa, registramos o tempo para alcançar a caixa de fuga e o número de buracos errados. Um buraco visitado foi considerado quando o animal cutucou em um buraco. As mesas, assim como os buracos e a caixa de escape, foram limpas usando álcool 70% a cada ensaio (SOUZA et al., 2012).



Barnes Maze

Figura 12. Representação do Labirinto de Barnes. **Fonte:** LIEBERWIRTH, Claudia et al. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. **Brain Research**, [s.l.], v. 1644, p.127-140, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.015>.

4.9 RECONHECIMENTO SOCIAL

A tarefa de avaliação de memória social é uma adaptação do teste de interação social proposto por (KAIDANOVICH-BEILIN et al., 2011). A tarefa foi realizada em 3 dias. Primeiro, os animais foram colocados em um campo de habituação (o mesmo tamanho e características anteriormente descritos na tarefa do campo aberto) com duas pequenas gaiolas durante 20 min para exploração livre. No dia seguinte, o treinamento foi realizado com a inclusão de um rato juvenil em uma das gaiolas por 1 h de exploração livre, sendo que neste mesmo treinamento uma gaiola ficou vazia. Após 24 h, o teste foi realizado quando o mesmo rato do treinamento (isto é, rato que se tornou familiar) e um novo rato foram colocados para exploração por 5 min. O tempo gasto explorando o rato novo e familiar foi registrado. A exploração do animal foi definida como cheirar ou tocar as pequenas gaiolas com o nariz e / ou patas dianteiras (LIMA et al., 2018), como demonstrado na figura 13.

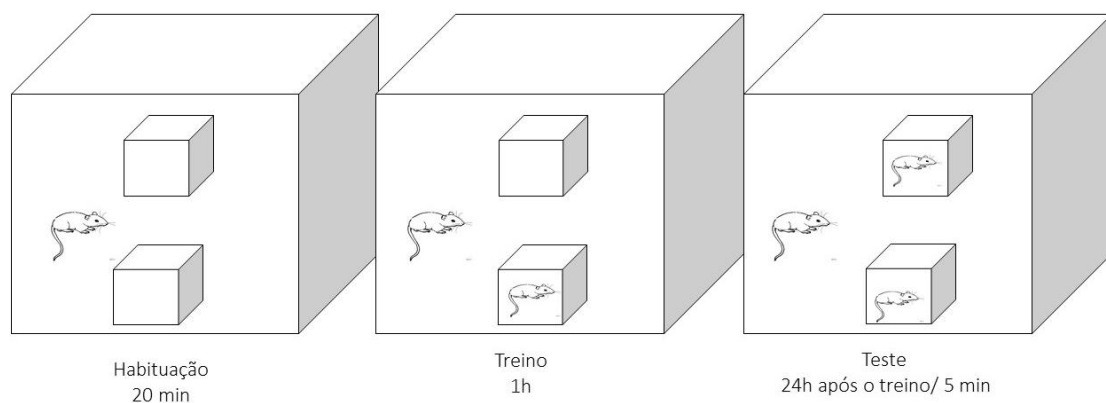


Figura 13. Representação do teste de reconhecimento social **Fonte:** a autora. **Esquema da tarefa de Reconhecimento social.** Os animais foram primeiramente habituados ao aparato. 24h após foi realizado o treinamento. 24h após o treinamento foi realizado o teste.

4.10 CAMPO ABERTO

Para verificar se os efeitos da infusão de LPS não prejudicou as atividades exploratórias e locomotora, os animais foram colocados por 5 minutos na arena de campo aberto. O aparato

é uma caixa de (50 cm × 50 cm × 50 cm) construída em plástico policloreto de vinil, compensado e acrílico transparente como demonstrado na figura 14. Os experimentos foram conduzidos em uma sala de som atenuado sob luz de baixa intensidade. Cada rato foi colocado no centro do campo aberto e os números de quadrados cruzados (cruzamentos) e levantamentos foram registrados (AMOAHA et al., 2015).

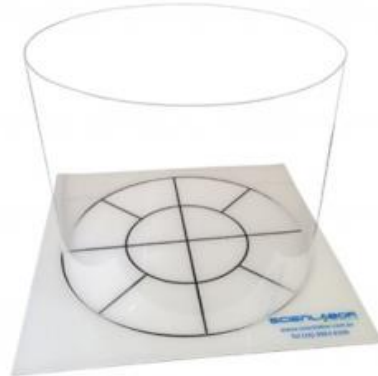


Figura 14. Representação do equipamento de campo aberto. **Fonte:**Disponível em: <http://scienlabor.com.br/geral/retornaThumb?src=upload/produtos/produtos/20150316-130335_33464419_openfied-rato.jpg&w=250&h=250>. Acesso em: 17 de fev. de 2019.

4.11 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADA

Para avaliar o estado de ansiedade e assegurar que a infusão do LPS ou do veículo não prejudicasse os testes de memória. Os ratos foram colocados em um labirinto em cruz elevado (LCE), como demonstrado na figura 15. O número de entradas e o tempo gasto nos braços abertos foram registrados durante uma sessão de 5 minutos (PELLOW et al., 1985).



Figura 15. Aparato utilizado para tarefa do labirinto em cruz elevado. **Fonte:** Disponível em: <http://scienlabor.com.br/geral/retornaThumb?src=upload/produtos/produtos/20150302-140348_1742051373_labirinto-para-ratos.jpg&w=250&h=250>. Acesso em 17 de fev. de 2019.

4.12 HOT PLATE

Para avaliar a resposta nociceptiva e a sensibilidade das patas dos animais e garantir que a infusão do LPS ou veículo não interferisse na tarefa esquiiva inibitória, foi utilizado o teste de Placa Quente figura 16. O rato foi colocado em um aparelho com uma folha de metal aquecida ($55 \pm 0,5 \text{ } ^\circ \text{C}$) e o tempo até o animal reagir ao estímulo térmico levantando ou lambendo as patas foi determinado (TITA et al., 2001).



Figura 16. Representação do equipamento hot plate. **Fonte:** Disponível em: <<https://www.bonther.com.br/produtos/353/hot-plate-placa-quente-110-220v-ambiente-a-70-graus>>. Acesso em: 15 de fev. de 2019.

4.13 PREPARO DO HOMOGENATO

Amostras teciduais de hipocampo e córtex pré-frontal foram pesadas e homogenizadas com tampão fosfato 200 mM. Este homogenato foi utilizado para as análises de quantificação de níveis de GSH, e de atividade das enzimas mieloperoxidase (MPO), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST).

4.13.1 Mensuração da concentração proteína

A concentração de proteína foi mensurada em espectrofotômetro a 590nm utilizando o reagente de Bradford (Biorard®) e albumina bovina (0,012 – 0,100 mg/ml) foi utilizada como curva padrão.

4.13.2 Quantificação da atividade da Mieloperoxidase (MPO)

O homogenato obtido conforme citado anteriormente (item 3.8.1) foi centrifugado a 10000 rpm durante 20 minutos, o precipitado obtido foi ressuscitado com 500 μL de tampão fosfato de potássio 80 mM com 0,5% de hexadeciltrimetilamônio (HTAB). Logo após a homogeneização, as amostras foram novamente centrifugadas a 12000 rpm, 20 minutos a temperatura de 4°C em microcentrífuga de alta velocidade refrigerada. Em uma placa de 96 poços foram adicionados em triplicata alíquotas de 60 μL do sobrenadante de cada amostra, ou água destilada para o branco, e então 200 μL de uma solução reacional (100 μL de tampão fosfato 80 mM, 85 μL de tampão fosfato 22 mM e 15 μL de H_2O_2 0,017%) foi acrescida. A reação deu início com a adição de 20 μL de tetrametilbenzidina (TMB), um substrato enzimático que resulta num produto colorido em cada poço. A placa contendo as amostras foi incubada por 3 min a 37°C, e a reação foi interrompida pela adição de 30 μL de acetato de sódio 1,46 M (pH=3,0) em cada poço. A atividade enzimática foi determinada em espectrofotômetro a 620 nm. Os resultados foram expressos como unidade de densidade óptica (D.O)/mg de proteína.

4.13.3 Quantificação de grupos sulfidrílicos não protéicos (GSH)

No homogenato obtido foram adicionados 50 μL de homogenato foram adicionados a 40 μL de ácido tricloroacético (ATC) 12,5% e os tubos foram agitados em um agitador de tubos. Logo após, centrifugados por 15 min a 3.000 rpm em microcentrífuga de alta velocidade refrigerada à 4°C. Posteriormente foi adicionada uma alíquota de 20 μL do sobrenadante, ou água destilada (branco) em uma placa de 96 poços. Seguido de 270 μL de tampão TRIS 0,4 M (pH 8,9) nas amostras. A reação foi iniciada com a adição de 10 μL de DTNB (5,5'-ditiobis 2-ácido nitrobenzóico) 1 mM, 15 minutos antes da leitura espectrofotométrica em comprimento de onda de 415 nm. Os procedimentos foram realizados a 4°C e os valores individuais interpolados em uma curva padrão de GSH (1,23–9,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$), com os valores expressos em μg de GSH/g de tecido (SEDLAK et al., 1968).

4.13.4 Quantificação dos níveis de superóxido dismutase (SOD)

O homogenato obtido foram utilizados para verificar a participação da SOD, e baseia-se na capacidade da SOD em inibir a auto oxidação do pirogallol. Em um tubo cônico foram adicionados 442,5 µl Tampão Tris - EDTA e 20 µL de amostra. Após agitação em agitador de tubos, foi acrescentado 25 µL de pirogallol 1mM e incubado, depois foram centrifugados e 300 µL do sobrenadante pipetado em microplaca para leitura em espectrofotômetro a 205 nm. Os resultados foram comparados com o controle (Tampão Tris-EDTA com pirogallol sem incubação + média sem amostra sem incubação), sendo este valor igual a 100%. A quantidade de proteína que inibe a reação em 50% (IC50) equivale a 1 unidade (U) de SOD. Os resultados foram expressos em U de SOD/mg de proteína (MARKLUND et al., 1974).

4.13.5 Quantificação da atividade da catalase (CAT)

O homogenato foi utilizado para verificar a participação da enzima catalase (CAT). Foi acrescentado em uma microplaca de 96 poços 10 µL da amostra (homogenato) e acrescido de 290 µL do meio reacional (Tampão Tris/ EDTA 5mM, pH 8,0 + peróxido de hidrogênio 30% + água ultra pura) (AEBI, 1984). Após acrescentados, foi realizado três leituras em espectrofotômetro no comprimento de onda de 240 nm, e os resultados foram expressos em µmol de H₂O₂ consumido/min/g de tecido.

4.13.6 Quantificação da atividade da glutathiona S-transferase (GST)

O sobrenadante foi utilizado para verificar a participação da enzima glutathiona S-transferase. Após a centrifugação do homogenato, foi separado o pellet do sobrenadante. Foi acrescentado em uma microplaca de 96 poços 50 µL de sobrenadante e 250 µL de meio reacional (tampão fosfato 0,1M, CDMB 3 mM e GSH 3 mM). Após esta etapa, foram realizadas três leituras em espectrofotômetro no comprimento de onda de 340 nm, e os resultados foram expressos em µmol/min./mg de proteína.

4.14 ANÁLISE HISTOLÓGICA

No final dos experimentos os animais foram eutanasiados utilizando uma guilhotina. O hipocampo e o coração foram retirados, limpos, secos e pesados. Para o coração o peso relativo foi calculado como: Peso do órgão / peso corporal do rato no dia da eutanasia. Depois, o hipocampo foi fixado em formaldeído 10 %, desidratado e embebido em parafina usando um

processador de tecidos automatizado. Então, as seções (5 mm) foram coradas com hematoxilina e eosina (H & E) e examinados ao microscópio.

4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

As latências e as porcentagens de tempo dos experimentos comportamentais foram comparadas entre os diferentes grupos através dos testes paramétrico de Student (dois grupos) ou ANOVA (mais de dois grupos) com teste post-hoc de Newman-Keuls para comparações múltiplas, ou de Dunnett para comparações com um controle. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

5.0 RESULTADOS

5.1 Peso corporal

Os dados do peso corporal foram expressos em gramas. Todos os animais ganharam peso ao longo do experimento, mas não houve diferença significativa em relação ao ganho de peso dos diferentes grupos. ($p > 0,05$).

5.2 Peso do coração

Neste estudo foi realizado a relação peso total do animal/peso do coração que é um bom parâmetro para avaliar atividade cardíaca, sendo que no presente estudo observamos que o exercício aeróbico apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo sedentário. O grupo que praticou exercício aeróbico e recebeu infusão intra-hipocampal de LPS (A/LPS) demonstrou diferença significativa comparado aos grupos LPS ($p < 0,01$), salina ($p < 0,001$) e controle ($p < 0,01$). Essa diferença estatística também foi vista no grupo que praticou exercício aeróbico e recebeu infusão intra-hipocampal de salina (A/S) comparado com o grupo salina ($p < 0,05$).

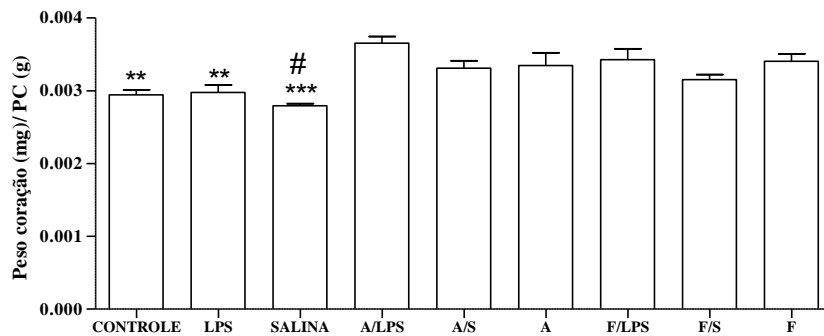


Figura 17. Peso corporal dos animais. **Dois meses de exercício aeróbico previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) aumentou o peso do coração dos animais em relação aos animais que não praticaram exercício físico e os animais que praticaram exercício de força.** Os animais foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico (A) ou de força (F). Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (S) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos controle, aeróbico (A) e força (F) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Os grupos A e F foram submetidos apenas ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, respectivamente. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, os animais foram submetidos à várias tarefas comportamentais, e por fim, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do coração e subsequentemente o órgão foi pesado. O peso corporal (PC) (g) no fim do período experimental e razão peso do coração (mg)/PC (g), em ratos treinados ou não treinados. Os dados foram expressos \pm erro padrão da média **($p < 0,01$) vs. A (LPS), **salina ($p < 0,001$) vs. A (LPS) ***controle ($p < 0,01$) vs. A (LPS) e # ($p < 0,05$) vs. (A/S) em teste One – way ANOVA + pós teste de Tukey; ($n = 7 - 10$ por grupo).

5.3 Teste de VO₂max

O teste de consumo máximo de oxigênio foi realizado no primeiro dia de treinamento, após quatro semana de treinamento e por fim, no último dia de treinamento. Todos os animais aumentaram o consumo máximo de oxigênio, indicando que o protocolo de corrida forçada aumentou a capacidade aeróbica.

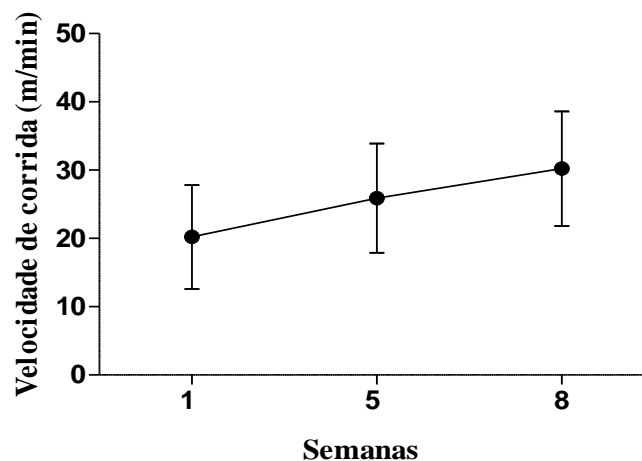


Figura 18. Teste de consumo máximo de oxigênio. **Dois meses de exercício aeróbico previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) aumentou o consumo máximo de oxigênio dos animais.** Os animais foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (S) ou LPS (40 µg/lado). O grupo aeróbico não foi submetido ao procedimento de infusão intra-CA1.

5.4 Teste de carga máxima

Os animais submetidos ao protocolo de exercício de resistência realizaram o teste de carga máxima durante oito semanas de treinamento, demonstrando um ganho de força muscular progressivo.

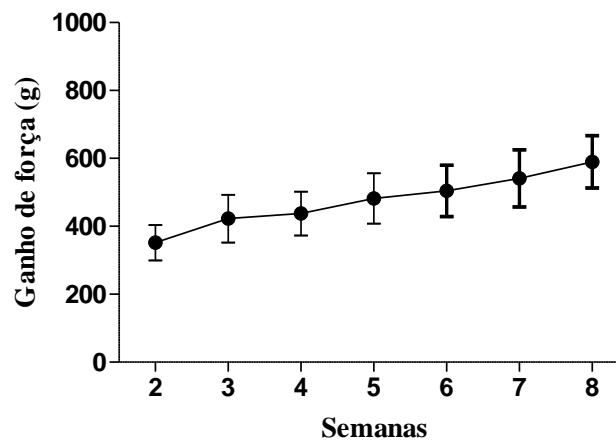


Figura 19. Teste de carga máxima **Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) ou salina melhorou a força muscular dos animais.** Os animais foram submetidos ao treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (S) ou LPS (40 µg/lado) e o grupo força não foi submetido ao procedimento de infusão intra-CA1.

5.5 Teste de força por preensão

No último dia de treinamento todos os grupos realizaram o teste de força de preensão. Observamos que o grupo treinamento de força apresentou maior força de preensão quando comparado ao grupo aeróbico e ao grupo sedentário.

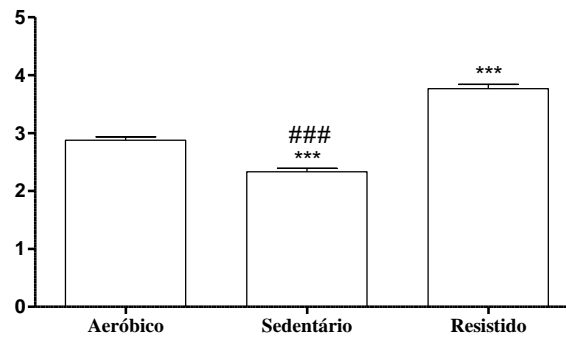


Figura 20. Teste de força por preensão. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) melhorou a força de preensão dos animais. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico ou no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles aeróbico e força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Os grupos Naive, LPS e Salina não foram submetidos ao protocolo de exercício de força ou aeróbico (grupo sedentário). Os valores de força de preensão foram obtidos no último dia de treinamento. Teste Anova de uma via seguido do teste de tukey. ***P < 0,001 quando comparado ao grupo aeróbico, ###P < 0,001 quando comparado ao grupo sedentário.

5.6 Campo aberto

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram sua capacidade locomotora e exploratória analisada na tarefa do campo aberto, durante a fase de habituação que precedeu a tarefa de reconhecimento de objetos. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados no Figura 21.

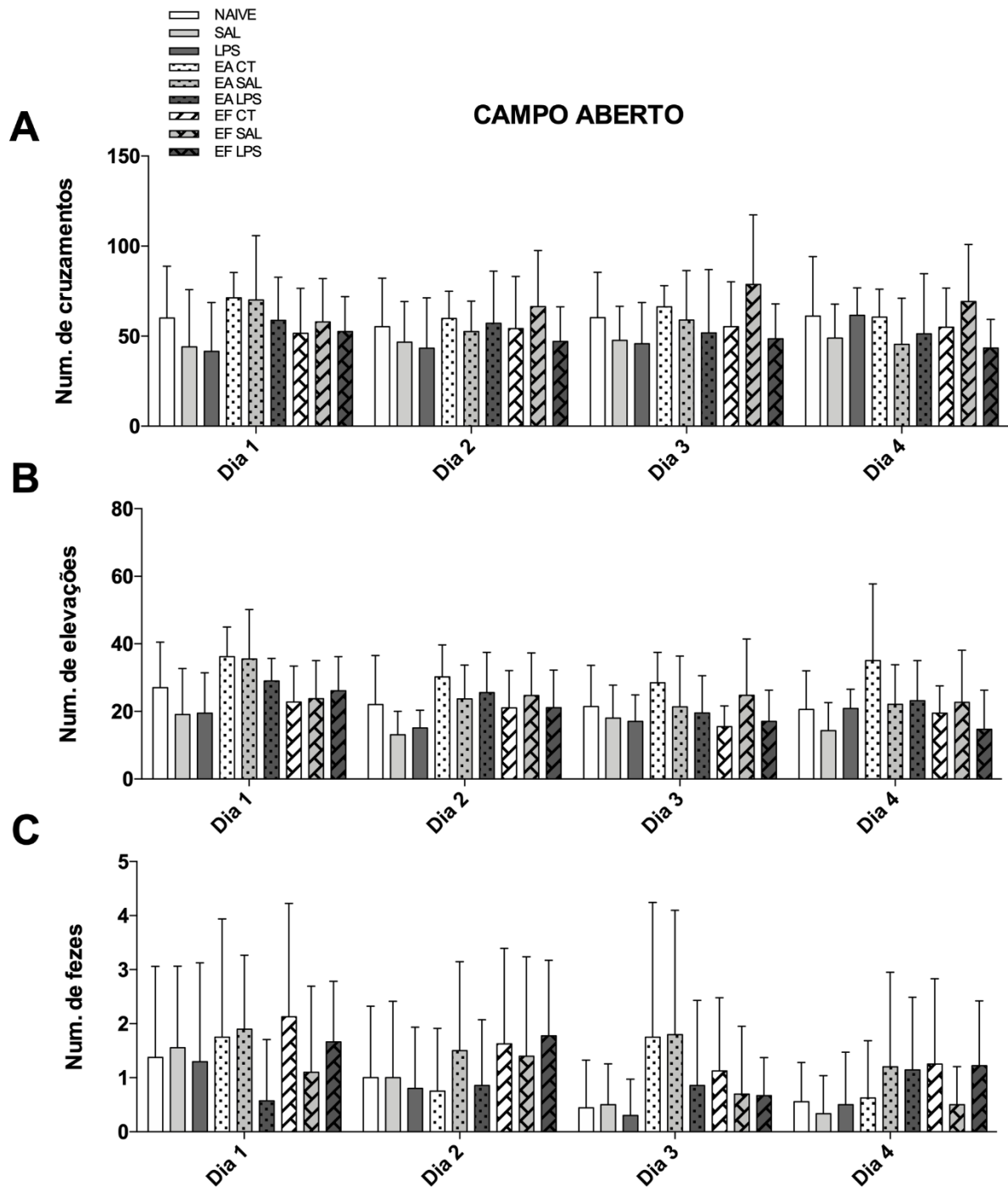


Figura 21. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a atividade locomotora e exploratória dos ratos na tarefa de campo aberto. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico ou no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles (CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa do campo aberto, como parte do processo de habituação que precedeu a tarefa de reconhecimento de objetos. Foram realizados 4 sessões, uma por dia, durante 4 dias consecutivos. **(A)** Número de cruzamentos entre quadrados internos da caixa de campo aberto. **(B)** Número de vezes que o rato se elevou sobre as patas traseiras. **(C)** Número de fezes defecadas pelo rato durante o período da sessão de campo

aberto. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) das variáveis anteriores. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, após ANOVA de duas vias com medidas repetidas.

Não houve diferença significativa entre os grupos ao longo dos dias nos parâmetros analisados na tarefa do campo aberto. Assim, nem o exercício aeróbico, nem o exercício de resistência, nem a neuroinflamação induzida pelo LPS na região CA1 hipocampal foram capazes de alterar a atividade locomotora e exploratória dos ratos na tarefa de campo aberto em relação aos grupos controles.

5.7 Labirinto em cruz elevado

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de resistência, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram seu nível de ansiedade analisado na tarefa do labirinto em cruz elevado. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 22.

LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

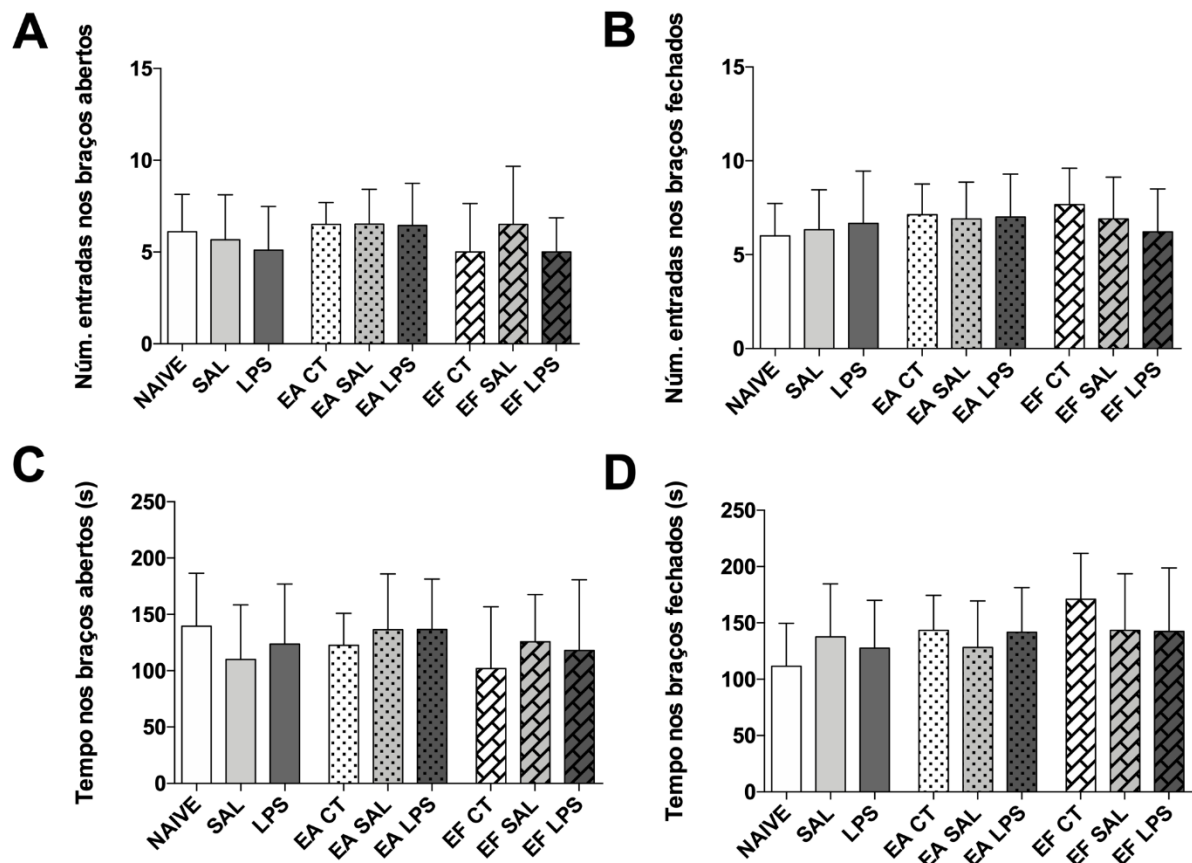


Figura 22. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta o nível de ansiedade dos ratos na tarefa do labirinto em cruz elevado. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico (EA) ou no protocolo de exercício de força (EF). Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles (CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa do labirinto em cruz elevado. **(A)** Número de entradas nos braços abertos. **(B)** Número de entradas nos braços fechados. **(C)** Tempo gasto dentro dos braços abertos. **(D)** Tempo gasto dentro dos braços fechados. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) das variáveis anteriores. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, seja após ANOVA de uma via com comparações múltiplas e pós-teste Student-Newman-Keuls, seja após comparações com o grupo NAIVE e pós-teste de Dunnett.

Não houve diferença significativa entre os grupos nos parâmetros analisados na tarefa do labirinto em cruz elevado. Assim, nem o exercício aeróbico, nem o exercício de força, nem a neuroinflamação induzida pelo LPS na região CA1 hipocampal foram capazes de alterar o nível de ansiedade dos ratos nesta tarefa em relação aos grupos controles.

5.8 Hot plate

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram seu nível de ansiedade analisado na tarefa do labirinto em cruz elevado. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados no Figura 23.

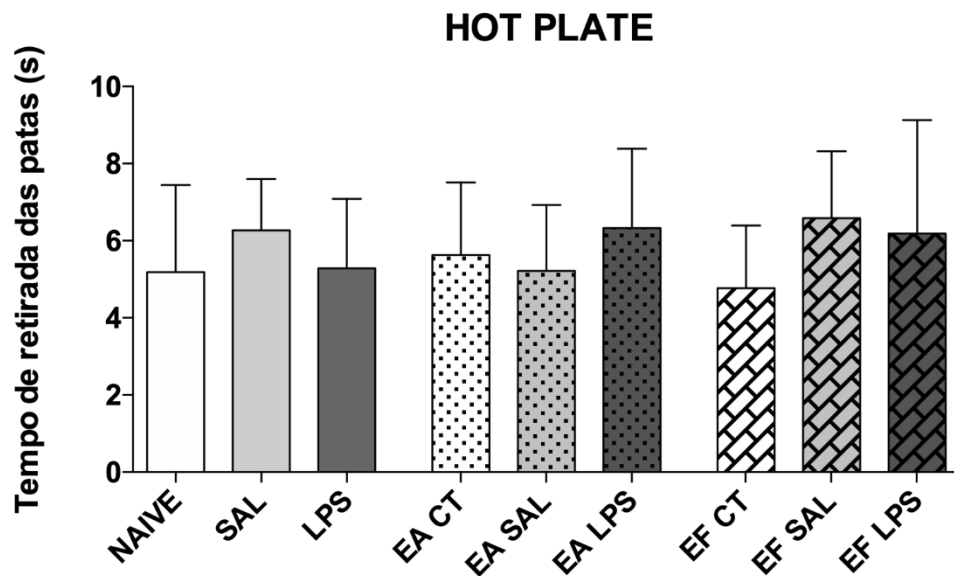


Figura 23. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a nocicepção dos ratos na tarefa do hot plate. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico (EA) bom corredor ou no protocolo de exercício de força (EF). Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles (CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa do hot plate. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) do tempo de reação ao estímulo térmico (retirada e lambida das patas). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, seja após ANOVA de uma via com comparações múltiplas e pós-teste Student-Newman-Keuls, seja após comparações com o grupo NAIVE e pós-teste de Dunnett.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de reação dos ratos ao estímulo térmico, retirando e lambendo suas patas. Assim, nem o exercício aeróbico, nem o exercício de força, nem a neuroinflamação induzida pelo LPS na região CA1 hipocampal foram capazes de alterar a nocicepção dos ratos nesta tarefa em relação aos grupos controles.

5.9 Reconhecimento social (RS)

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram sua capacidade de

retenção de curta e de longa duração de memória social analisada na tarefa de reconhecimento social. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 24.

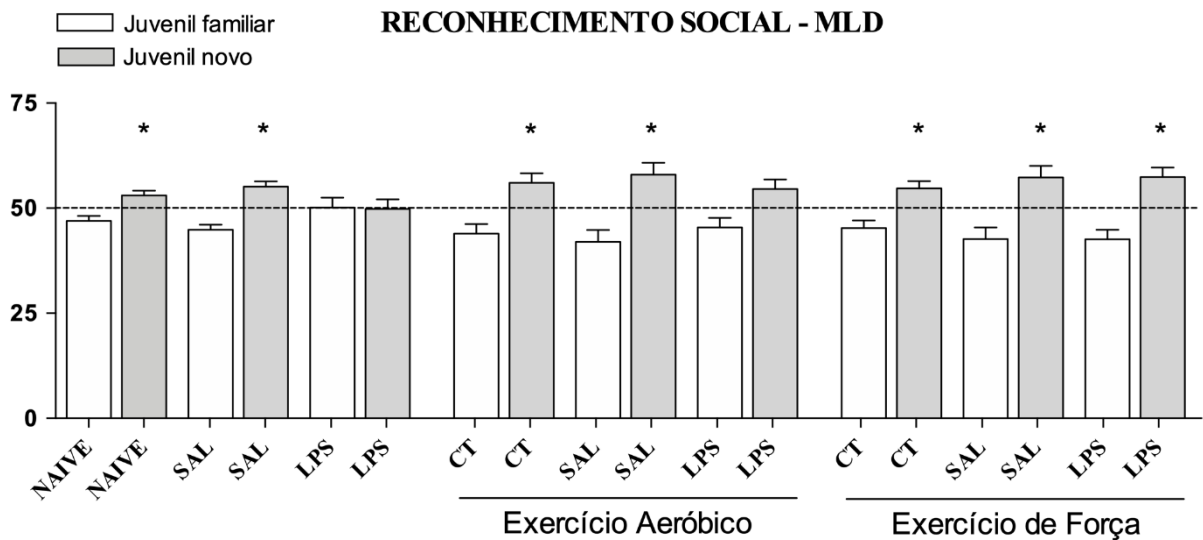


Figura 24. Dois meses de exercício de força, mas não o aeróbico, previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) melhora o desempenho dos ratos na retenção de memória de longa duração (MLD) recente relativa à tarefa de reconhecimento social. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico ou de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles (CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa de reconhecimento social. Teste realizado 24 horas após a sessão de treino. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) da porcentagem de exploração de cada um dos dois ratos juvenis em relação ao tempo total de exploração desses ratos. * $p < 0,05$ vs. percentual teórico de 50% em teste t de Student. (n = 7 – 10 por grupo).

Como esperado, a neuroinflamação aguda provocada localmente na região CA1 hipocampal prejudicou a capacidade dos ratos em formar e reter memória de curta e de longa duração relativa à tarefa de reconhecimento social. Apenas a intervenção profilática com exercício de força acarretou em um efeito protetor verificável na retenção da memória discriminativa de longa duração recente. Assim, nesta tarefa cognitiva, o exercício de força mostrou-se com potencial profilático neuroprotetor frente a um quadro neuroinflamatório agudo.

5.10 Reconhecimento de objetos (RO)

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram sua capacidade de retenção de curta e de longa duração de memória discriminativa analisada na tarefa de

reconhecimento de objetos. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 25.

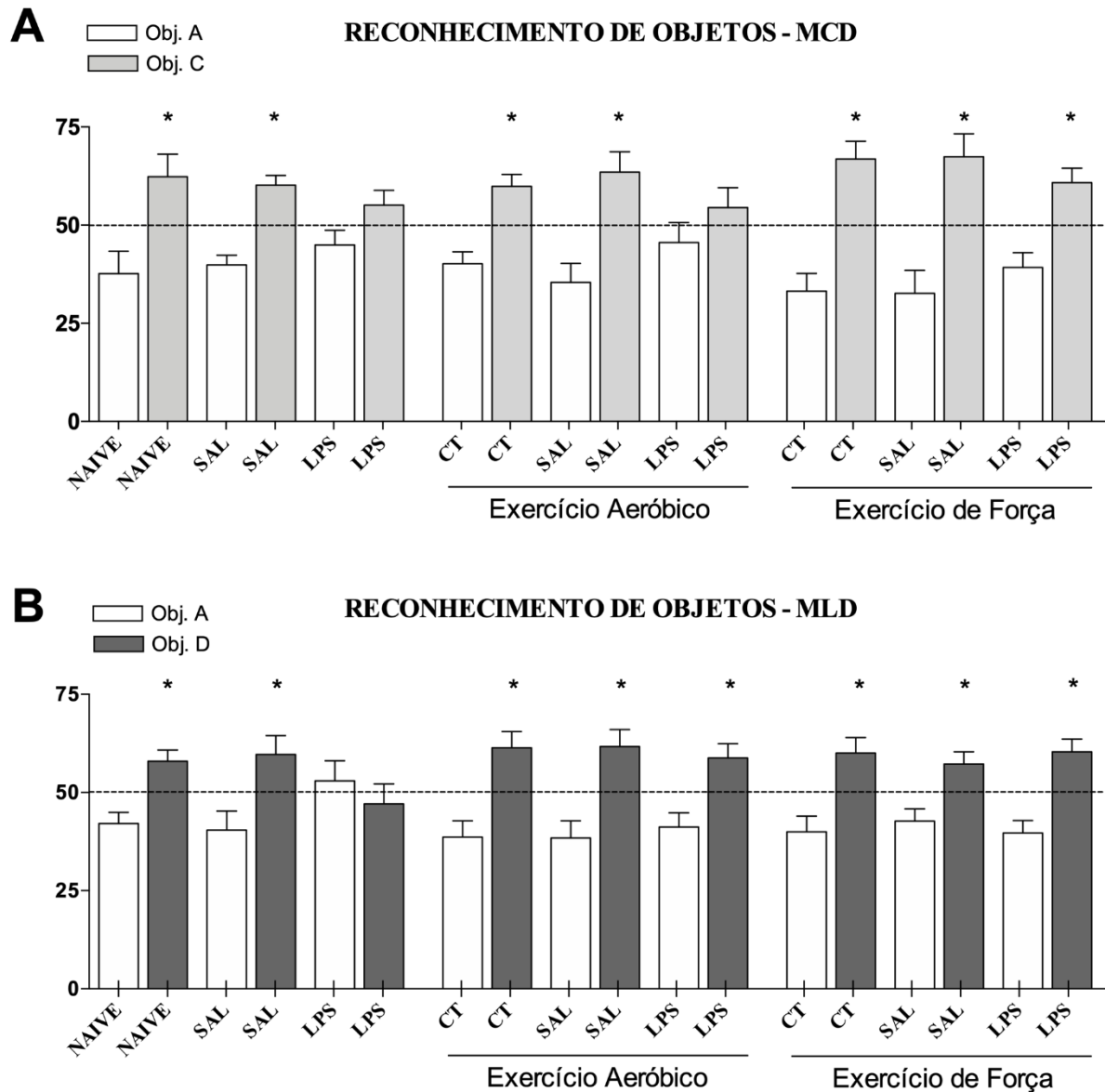


Figura 25. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) melhora o desempenho dos ratos na retenção de memória de curta (MCD) ou de longa duração (MLD) recente relativa à tarefa de reconhecimento de objetos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico ou de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controles (CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa de reconhecimento de objetos. **(A)** Teste realizado 3 horas após a sessão de treino com os objetos A e B. **(B)** Segundo teste, realizado 24 horas após a sessão de treino. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) da porcentagem de exploração de cada um dos dois objetos apresentados em relação ao tempo total de exploração desses objetos. * $p < 0,05$ vs. percentual teórico de 50% em teste t de Student. (n = 7 – 10 por grupo).

Como esperado, a neuroinflamação aguda provocada localmente na região CA1 hipocámpal prejudicou a capacidade dos ratos em formar e reter memória de curta e de longa duração relativa à tarefa de reconhecimento de objetos. A intervenção profilática com exercício de aeróbico acarretou em um efeito protetor contra o estabelecimento desse déficit na retenção da memória discriminativa de longa duração recente, apesar de não ter evitado este déficit para esta memória quando de curta duração. Por outro lado, a intervenção profilática com exercício de força acarretou em um efeito protetor verificável tanto na retenção da memória discriminativa de curta duração quanto na de longa duração recente. Assim, nesta tarefa cognitiva, a exemplo do que ocorreu na tarefa de reconhecimento social, o exercício de força mostrou-se com um maior potencial profilático neuroprotetor frente a um quadro neuroinflamatório agudo local do que o exercício aeróbico, considerando os protocolos de ambos os exercícios utilizados neste trabalho.

5.11 Labirinto de Barnes

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força e então ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram em seguida sua capacidade de aprendizado e memória espaciais analisados na tarefa do labirinto de Barnes. Os resultados do treino nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 26.

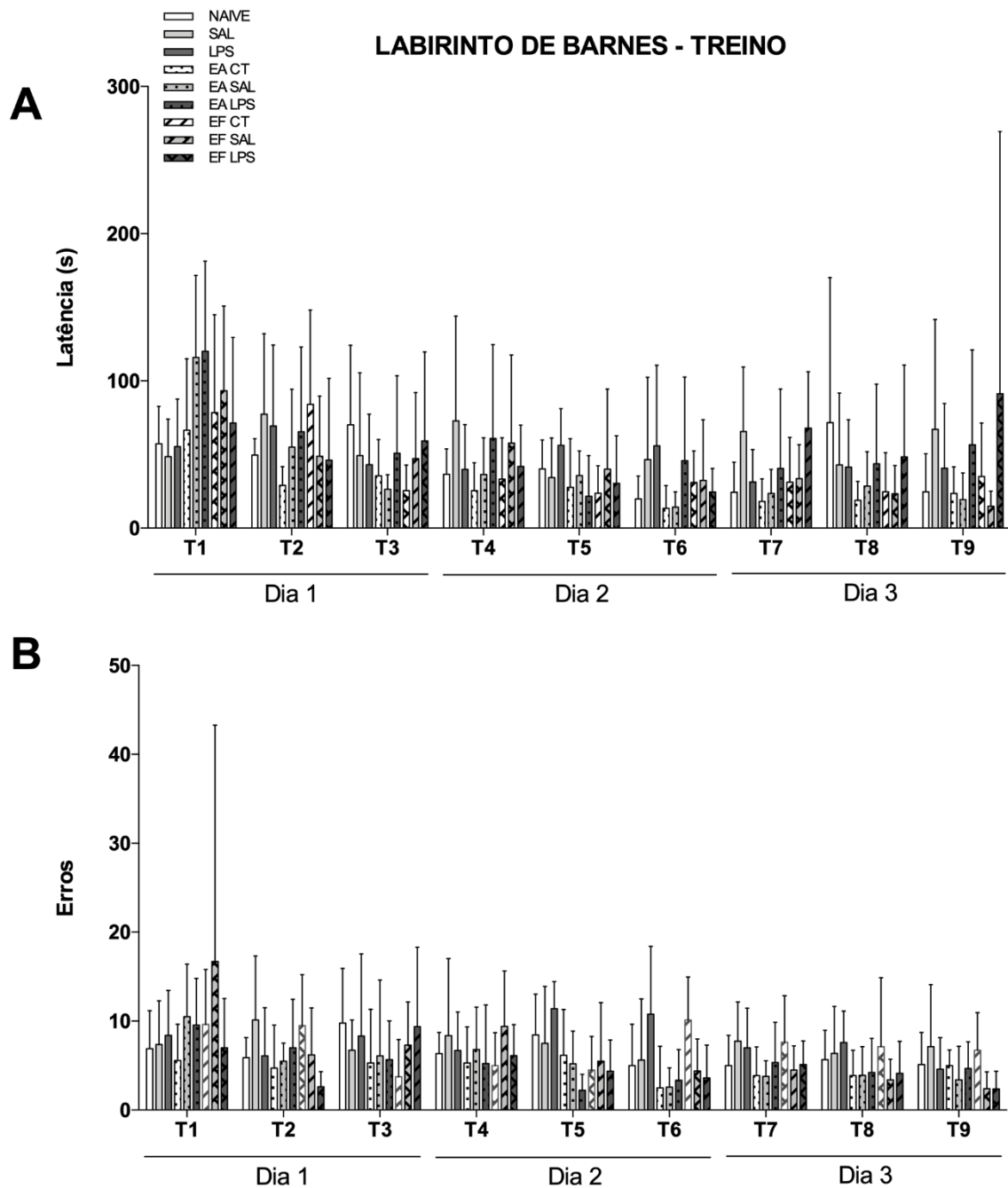


Figura 26. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta o desempenho dos ratos no aprendizado relativo à tarefa do labirinto de Barnes. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico bom corredor ou no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa do labirinto espacial de Barnes. Foram realizados 3 treinamentos por dia, durante 3 dias consecutivos, totalizando 9 treinamentos (T1 até T9). **(A)** Latência média de escape dos ratos desde o momento da largada no centro do labirinto até o momento de encontro da caixa de fuga, durante cada ensaio da fase de treino. **(B)** Número de erros de busca pelo local de escape. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) das variáveis anteriores. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, após ANOVA de duas vias com medidas repetidas.

Não houve diferença significativa entre os grupos durante a fase de treino na tarefa do labirinto de Barnes. Assim, nem o exercício aeróbico, nem o exercício de força, nem a neuroinflamação induzida pelo LPS na região CA1 hipocampal foram capazes de alterar o desempenho dos ratos no aprendizado desta tarefa em relação aos grupos controles.

Após a fase de treino, os ratos foram submetidos a uma sessão de teste realizada 24 horas após o último dia de treino. Os resultados do teste nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 27.

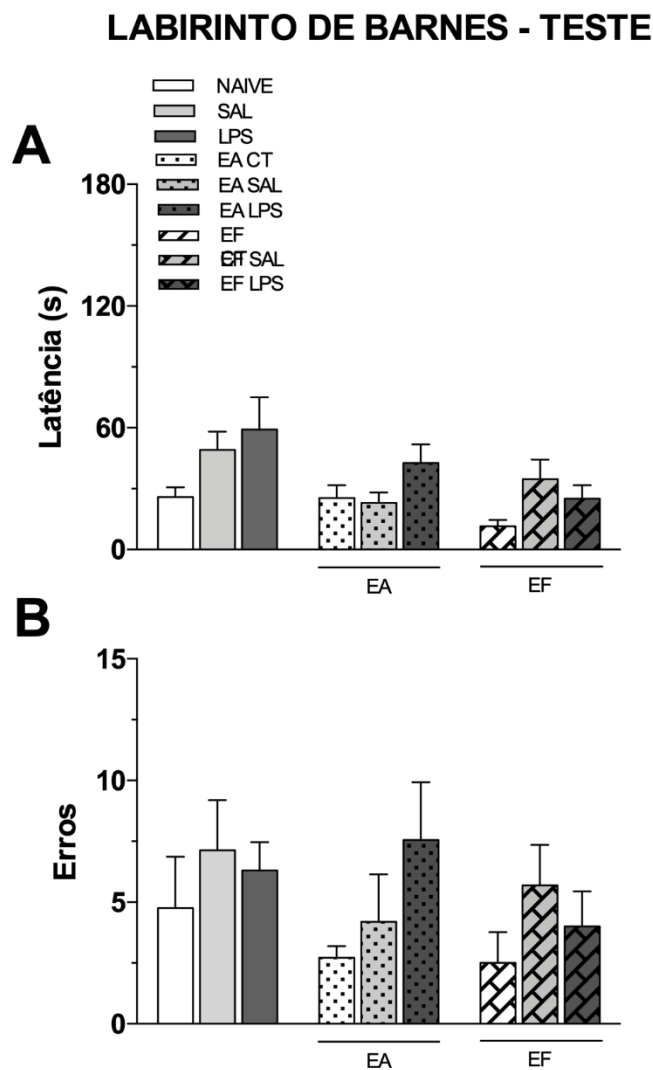


Figura 27. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta o desempenho dos ratos na retenção de memória de longa duração recente relativa à tarefa do labirinto de Barnes. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico (EA) bom corredor, ou no protocolo de exercício de força (EF). Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE, controle aeróbico (EA CT) e controle de força (EF CT) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa do labirinto espacial de Barnes. (A) Latência média de escape desde o momento da largada no centro do labirinto até o momento de encontro da caixa de fuga, e (B) número de erros cometidos pelos ratos na busca pelo buraco que

conduzia à caixa de fuga, durante a sessão de teste realizada 24 horas após a última sessão de treino. Os dados estão expressos como médias (\pm EM) das variáveis anteriores. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, seja após ANOVA de uma via com comparações múltiplas e pós-teste Student-Newman-Keuls, seja após comparações com o grupo NAIVE e pós-teste de Dunnett.

Também não houve diferença significativa entre os grupos na sessão de teste na tarefa do labirinto de Barnes. Assim, novamente, nem o exercício aeróbico, nem o exercício de força, nem a neuroinflamação induzida pelo LPS na região CA1 hipocampal foram capazes de alterar o desempenho dos ratos na retenção de memória de longa duração recente para esta tarefa em relação aos grupos controles.

Uma possível explicação para a ausência de efeito da intervenção profilática tanto do exercício aeróbico quanto do de força, bem como da neuroinflamação aguda provocada localmente na região CA1 hipocampal, tanto no aprendizado quanto na retenção de memória de longa duração recente, reside no protocolo de treino empregado, embasado no protocolo de (SOUZA et al., 2012). Comparando o número de treinamentos por dia, bem como o número de dias de treino do protocolo aqui utilizado na tarefa do labirinto de Barnes, com o protocolo de treino empregado em experimentos prévios de nosso laboratório na tarefa do labirinto aquático de Morris (DA SILVA et al., 2008), também direcionada à memória espacial, podemos constatar que a intensidade de treinamento do protocolo do labirinto de Barnes é consideravelmente menor do que a do referido protocolo de treinamento no labirinto de Morris. Assim, possivelmente devido a um treinamento insuficiente, não foi possível acumular um traço mnemônico espacial forte o suficiente para que o déficit de desempenho mnemônico esperado para o grupo com neuroinflamação aguda pudesse ser detectável. E, por conseguinte, sem este déficit, não houve como observar algum possível efeito benéfico das intervenções profiláticas do exercício aeróbico ou de força.

Ainda, tendo como premissa essa explicação do treinamento insuficiente no protocolo aqui empregado, abre-se a possibilidade de que alguma melhoria de desempenho mnemônico tanto no aprendizado quanto na retenção da memória de longa duração recente fosse detectável justamente por não haver o viés de efeito teto de desempenho máximo que haveria num protocolo de treinamento mais intenso. Neste caso, podemos constatar que nem a intervenção profilática com exercício aeróbico ou com exercício de força foram capazes de produzir algum efeito de melhoria de desempenho mnemônico nesta tarefa do labirinto de Barnes, em relação aos respectivos grupos controle.

5.12 Esquiva inibitória

Os animais previamente submetidos ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, antes de serem submetidos ao modelo de neuroinflamação aguda, tiveram sua capacidade de retenção de curta e de longa duração de memória aversiva analisada na tarefa de esquiva inibitória. Os resultados do desempenho nesta tarefa para todos os grupos são mostrados na Figura 28.

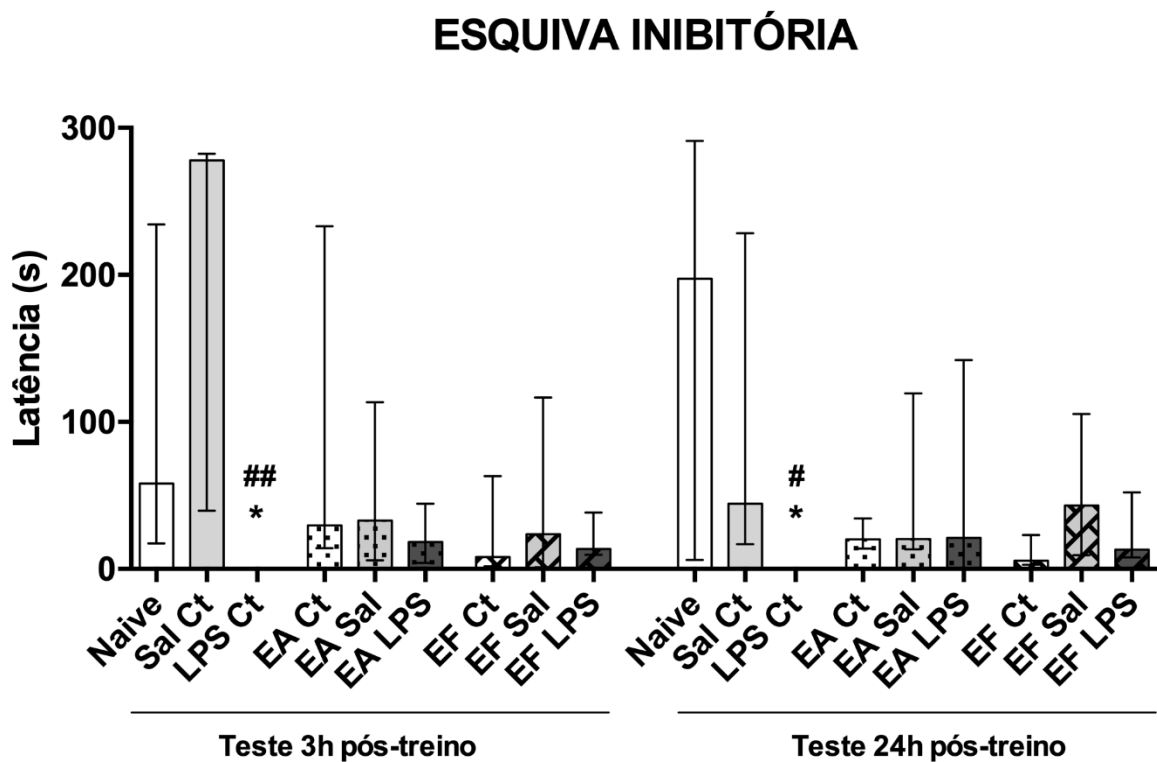


Figura 28. Dois meses de exercício aeróbico ou de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta o desempenho dos ratos na formação de memória de curta ou de longa duração recente relativa à tarefa de esquiva inibitória. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício aeróbico (EA) ou de força (EF). Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina (SAL) ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE, controle EA (EA Ct) e controle EF (EF Ct) não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Os grupos EA Ct e EF Ct foram submetidos apenas ao protocolo de exercício aeróbico ou de força, respectivamente. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, dentre elas a tarefa de esquiva inibitória. Os dados estão expressos como medianas (\pm intervalo interquartil) da latência de escape na sessão de teste subtraída da latência de escape na sessão de treino. * $p < 0,05$ vs. NAIVE em teste de Dunn após Kruskal-Wallis. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ vs. Sal Ct em teste de Dunn após Kruskal-Wallis. (n = 7 – 10 por grupo).

Como esperado, a neuroinflamação aguda provocada localmente na região CA1 hipocampal prejudicou a capacidade dos ratos em formar e reter memória de curta e de longa duração relativa à tarefa de esquiva inibitória. Contudo, as intervenções profiláticas com

exercício aeróbico ou de força não se mostraram capazes de minimizar este déficit de desempenho mnemônico.

5.13 Efeito do exercício de força sobre a expressão de MPO em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS

Como demonstrado na figura 21, o exercício de força não foi capaz reestabelecer os níveis de MPO no hipocampo em animais submetidos a infusão intra-hipocampal de LPS quando comparado ao grupo controle ($p > 0,05$).

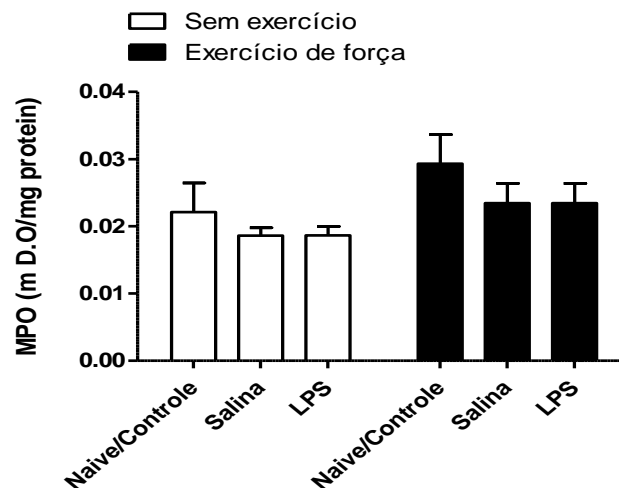


Figura 29. Influência do exercício de força na expressão de MPO no hipocampo. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a expressão de MPO no hipocampo. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, os animais foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Resultados expressos como a média \pm E.P.M. ($n = 7-10$ por grupo) e a análise estatística seguiu-se por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

5.14 Avaliação do efeito do exercício de força sobre expressão de GSH em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS.

No intuito de saber se a manutenção da expressão de GSH está relacionado a prática de exercício de força após uma neuroinflamação, os níveis de GSH foram avaliados em amostras

de hipocampo de ratos. A figura 22 mostra que a expressão de GSH em animais que foram submetidos ao exercício de força foi aumentado no grupo que recebeu infusão intra-hipocampal de LPS quando comparado ao grupo que praticou exercício de força e foi submetido a infusão intra-hipocampal de salina e grupo que apenas praticou exercício de força ($p < 0,05$).

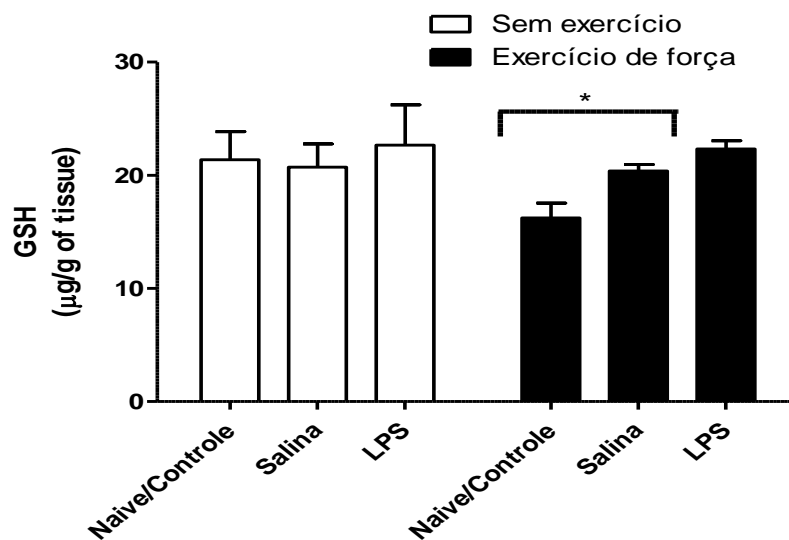


Figura 30. Avaliação da influência do exercício de força na expressão de GSH. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) aumentou a expressão de GSH no hipocampo de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Resultados expressos como a média \pm E.P.M. ($n = 7-10$ por grupo). * $P < 0,05$ quando comparado com o grupo Naive (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).

5.15 Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima SOD em hipocampo de ratos após infusão intra-hipocampal de LPS

Como demonstrado na figura 23, o exercício de força não foi capaz de reestabelecer os níveis da enzima SOD de ratos submetidos a intra-hipocampal de LPS quando comparado ao grupo controle.

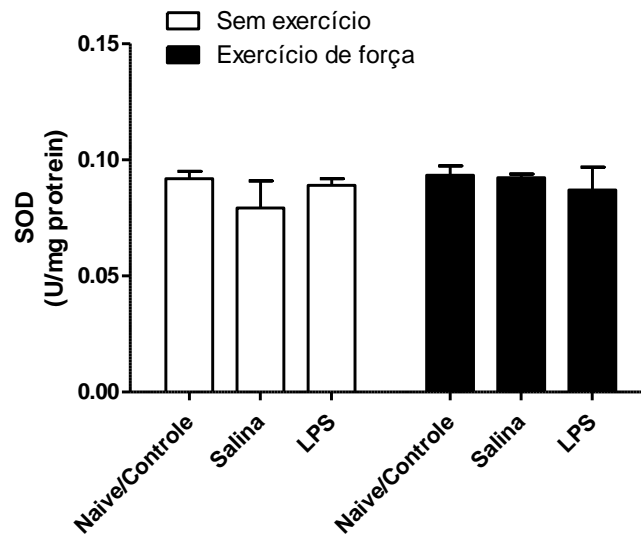


Figura 31. Influência do exercício de força na expressão da enzima SOD. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a expressão de SOD no hipocampo de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Resultados expressos como a média ± E.P.M. (n = 7-10 por grupo) e a análise estatística seguiu-se por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

5.16 Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima CAT em hipocampo em ratos após infusão intra-hipocampal de LPS

Como demonstrado na figura 24, o exercício de força demonstrou exercer influência na expressão da enzima CAT no hipocampo. Os animais que praticaram exercício de força e foram submetidos a infusão intra-hipocampal de LPS demonstraram maior expressão da enzima CAT no hipocampo quando comparado ao grupo que praticou exercício e recebeu infusão intra-hipocampal de salina, o grupo que apenas praticou exercício e o grupo sedentário que recebeu LPS ou salina ($p < 0,001$).

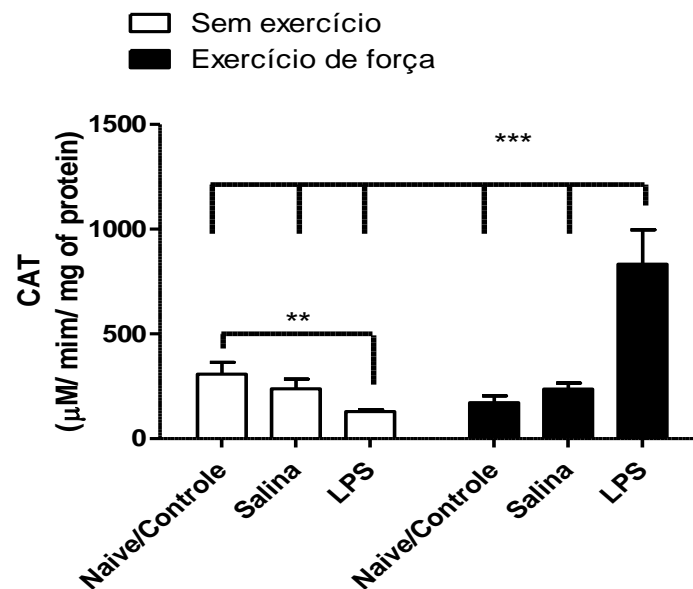


Figura 32. Influência do exercício de força na expressão da enzima CAT. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 μg/lado) aumentou a expressão de CAT no hipocampo de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 μg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Resultados expressos como a média ± E.P.M. (n = 7-10 por grupo) ***P<0,001 quando comparado com o grupo Naive (exercício de força); ** P<0,01 quando comparado com o grupo Naive (sem exercício) (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).

5.17 Efeito do exercício de força sobre a expressão da enzima GST em hipocampo em ratos após infusão intra-hipocampal de LPS

A figura 33, evidência que o exercício de força exerceu influência na expressão da enzima GST. Observamos que o grupo que realizou exercício de força e foi submetido a infusão intra-hipocampal de LPS apresentou maior expressão da enzima GST quando comparado ao grupo que praticou treinamento de força e recebeu infusão intra-hipocampal de salina e o grupo que apenas praticou exercício de força (P<0,05).

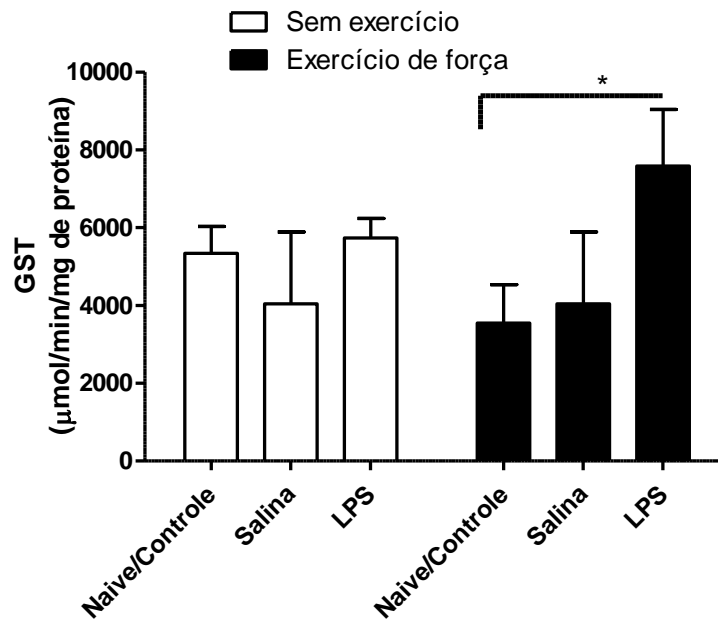


Figura 33. Influência do exercício de força na expressão da enzima GST. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) aumentou a expressão de GST no hipocampo de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Resultados expressos como a média ± E.P.M. (n = 7-10 por grupo). *P<0,05 quando comparado com o grupo Naive (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).

5.18 Efeito do exercício de força sobre a expressão de MPO E GSH e das enzimas CAT, SOD e GST em córtex pré-frontal de ratos após infusão de LPS

Como demonstrando na figura 23, apenas os níveis de MPO foram diminuídos em animais que praticaram exercício de resistência quando comparado ao grupo controle (p < 0,05).

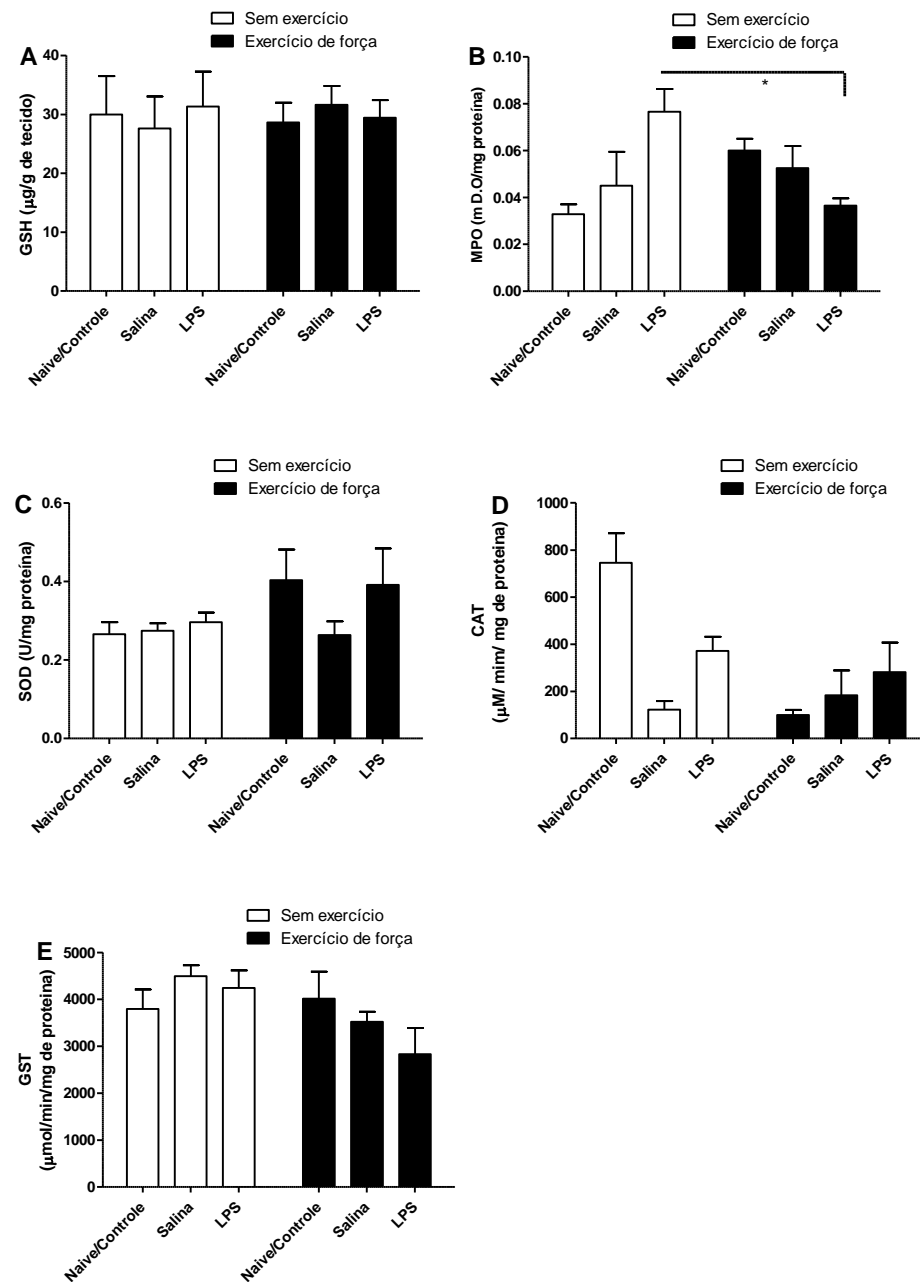


Figura 34. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em córtex pré-frontal de ratos. Dois meses de exercício de força previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 $\mu\text{g}/\text{lado}$) aumentou a expressão de MPO no córtex pré-frontal, contudo, não afeta a expressão de GSH, CAT, SOD e GST no córtex pré-frontal de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 $\mu\text{g}/\text{lado}$). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Painel (A-E) demonstrando a ação das enzimas antioxidantes dos animais submetidos ao exercício de força. Resultados expressos como a média \pm E.P.M.

(n = 7-10 por grupo). Figura B *P<0,05 quando comparado com o grupo que praticou exercício de força (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni).

5.19 Efeito do exercício aeróbico sobre a expressão de MPO E GSH e das enzimas CAT, SOD e GST de ratos após infusão de LPS no hipocampo

O exercício aeróbico não exerceu influência positiva sobre a expressão de antioxidantes. Curiosamente os níveis de GSH e a atividade de MPO não demonstraram diferença estatística quando comparado com o grupo naive. A atividade das enzimas SOD, CAT e GST também não sofreram mudança estatística quando comparadas com o grupo Naive.

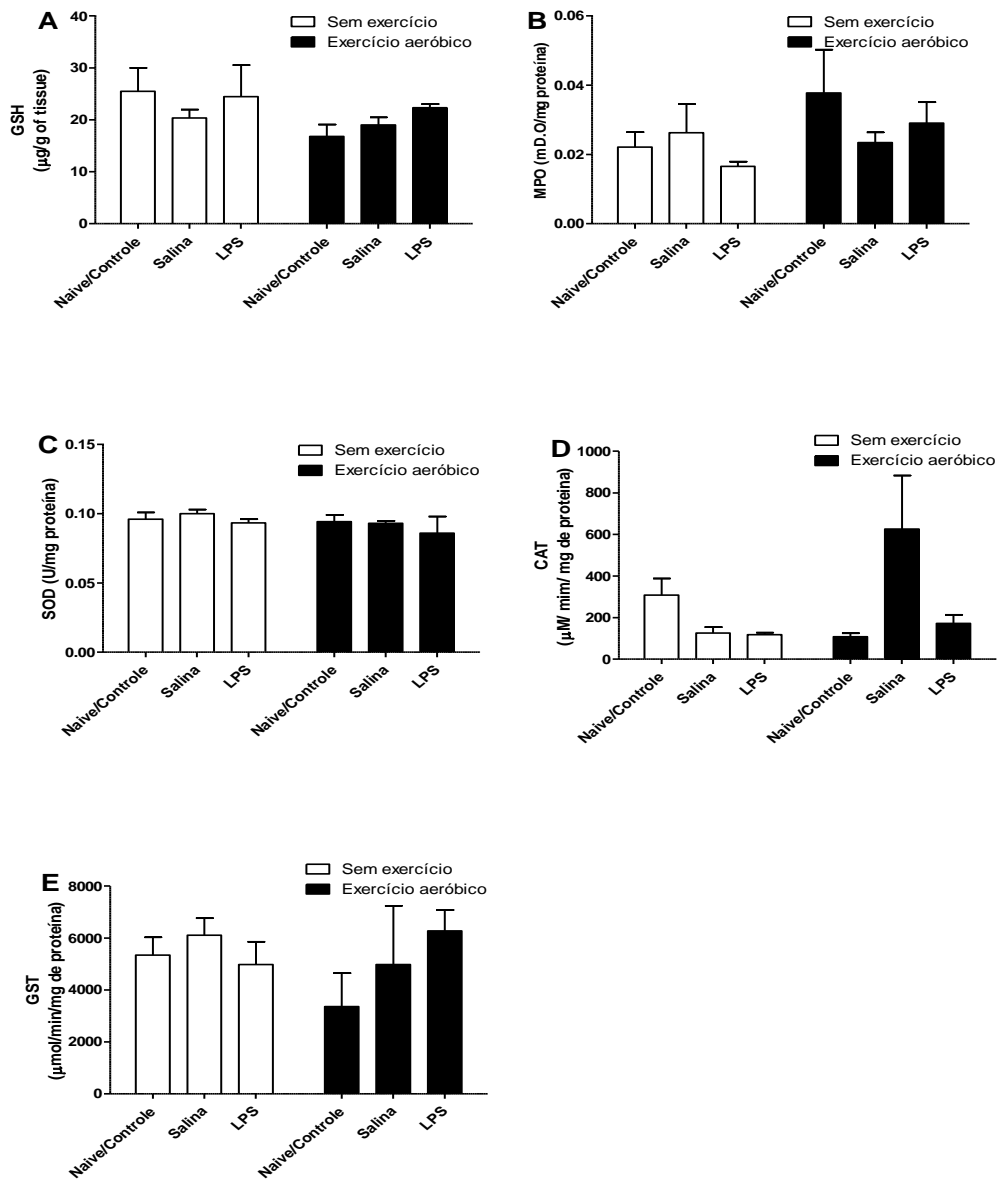


Figura 35. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em ratos que praticaram exercício aeróbico. Dois meses de exercício aeróbico previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a expressão de MPO, GSH, CAT, SOD e GST no hipocampo de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Painel A-E: Efeito do exercício aeróbico em ratos submetidos a infusão intra CA1. Resultados expressos como a média ± E.P.M. (n = 7-10 por grupo) e a análise estatística seguiu-se por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

5.20 Efeito do exercício aeróbico sobre a expressão de MPO E GSH e das enzimas CAT, SOD e GST em córtex pré-frontal de ratos após infusão de LPS

O exercício aeróbico não exerceu influência neuroprotetora sobre a expressão de antioxidantes no córtex pré-frontal. Os níveis de GSH e a atividade de MPO não demonstraram diferença estatística quando comparado com o grupo naive. A atividade das enzimas SOD, CAT e GST também não sofreram mudança estatística quando comparadas com o grupo Naive.

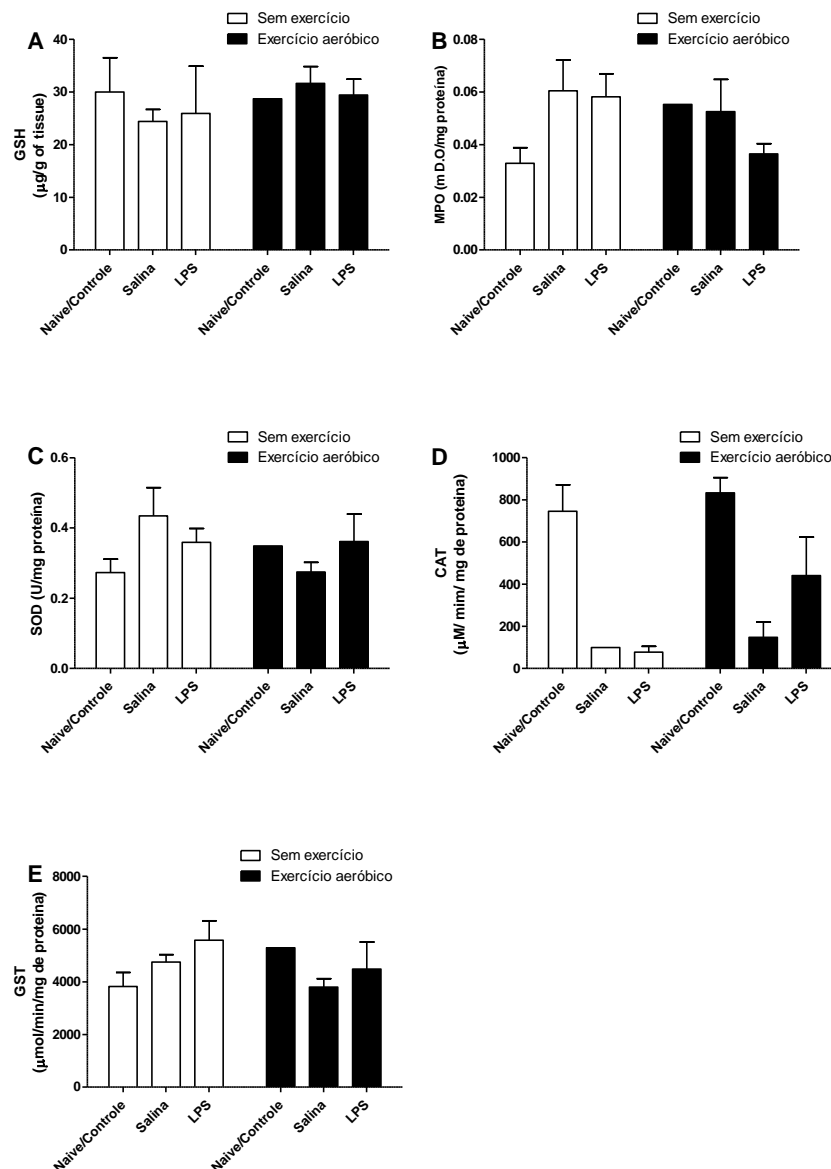


Figura 36. Expressão da GSH e das enzimas SOD, CAT, GST e MPO em córtex pré-frontal de ratos. Dois meses de exercício aeróbico previamente à infusão bilateral intra-CA1 dorsal de LPS (40 µg/lado) não afeta a expressão de MPO, GSH, CAT, SOD e GST no córtex pré-frontal de ratos. Os ratos foram submetidos a dois meses de treinamento no protocolo de exercício de força. Em seguida, receberam a infusão bilateral intra-CA1 dorsal de salina ou LPS (40 µg/lado). Os grupos NAIVE e controle exercício de força não foram submetidos ao procedimento de infusão intra-CA1. Após 5 dias de recuperação pós-operatória, esses ratos foram submetidos

à várias tarefas comportamentais, em seguida, os animais foram eutanasiados e então foi realizado a coleta do hipocampo. Painel A-E: Efeito do exercício aeróbico em ratos submetidos a infusão intra CA1. Resultados expressos como a média \pm E.P.M. (n = 7-10 por grupo) e a análise estatística seguiu-se por ANOVA de uma via seguida pelo teste de Bonferroni.

6.0 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar o efeito neuroprotetor de dois modelos de exercício físico sobre a memória de curta duração (MCD) e longa duração (MLD) e marcadores de estresse oxidativo no hipocampo e córtex pré-frontal. Para tanto, submetemos os animais a dois meses de treinamento físico, seguido da infusão intra-hipocampal da endotoxina LPS na região CA1, e, na sequência, a testes comportamentais, como reconhecimento de objetos, esQUIVA inibitória, reconhecimento social e labirinto de Barnes. Posteriormente, realizou-se a coleta do hipocampo e do córtex pré-frontal para as análises de antioxidantes.

No teste de reconhecimento de objetos, descobrimos que o exercício de força foi capaz de reverter o déficit amnésico causado pelo LPS com relação à ambas as MCD e MLD, enquanto o exercício aeróbico foi capaz de reverter apenas o déficit amnésico da MLD. Com relação à memória social, apenas o exercício de força conseguiu reverter o déficit amnésico na MLD. Por fim, nas tarefas de memória espacial (labirinto de Barnes) e de memória aversiva (esQUIVA inibitória) não houveram diferenças significativas entre os grupos treinados e os grupos controle não treinados.

Literaturas recentes relatam que o exercício de força muscular pode ser uma intervenção promissora para algumas doenças crônicas. O exercício de força já demonstrou efeitos positivos sobre a densidade mineral óssea (NGUYEN, 2017), potência, massa muscular, força muscular, habilidades funcionais, processo inflamatório (ZIEGLER et al., 2019) e controle glicêmico (HANGPING et al., 2019). Além disso, vários estudos realizados em humanos sugeriram que o treinamento de força muscular melhora vários aspectos da cognição (MARSTON et al., 2019).

Cassilhas et al. (2007) mostraram que o treinamento de força por 24 semanas apresentou efeito positivo sobre memória de longo prazo explícita, memória de trabalho e função executiva em idosos com um aumento significativo nos níveis sistêmicos de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Um aumento similar de IGF-1 sistêmico em idosos submetidos a treinamento de força também foi relatado em outro estudo (BORST et al., 2001). Além disso, o nível de IGF-1 periférico parece correlacionar-se positivamente com o desempenho cognitivo, especialmente na população idosa (ALEMAN et al., 1999; CASSILHAS et al., 2012).

Neste estudo averiguamos um efeito positivo do exercício de força no déficit da MCD e MLD da memória discriminativa. O teste de reconhecimento de objetos é uma avaliação comportamental amplamente utilizada para o estudo da memória de curto e longo prazo para acessar a memória declarativa em roedores (DIX; AGGLETON, 1999; RAMSARAN;

WESTBROOK; STANTON, 2016). Ele se baseia na tendência inata dos roedores em explorar novos estímulos em um ambiente familiar, sendo uma tendência o animal gastar mais tempo explorando um novo estímulo do que o familiar (DIX; AGGLETON, 1999).

Apoiando nosso estudo, Araujo et al. (2017), investigaram o efeito de exercício de força no desempenho de ratos tratados com glutamato monossódico em testes de memória e coordenação motora. Para realização desse estudo, os animais receberam glutamato monossódico na dose de 4g/kg, do primeiro dia de vida até o décimo. Após 60 dias do nascimento, os animais iniciaram um protocolo de exercício de força por 7 semanas e, posteriormente, foi realizado o teste de reconhecimento de objetos. Os autores observaram que o exercício de força teve efeito no déficit de memória de longa duração.

Enquanto o impacto positivo do exercício de força (ou de resistência alhures na literatura) nas funções cognitivas esteja sendo progressivamente evidenciado em humanos, seus mecanismos neurofisiológicos ainda não estão claros, embora o IGF-1 pareça ser um dos mediadores. A investigação minuciosa desses efeitos benéficos pode não apenas trazer uma nova visão sobre a comunicação entre o sistema nervoso central e o músculo exercitado, mas também pode fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças neurológicas (CASSILHAS et al., 2012).

Em contrapartida, o exercício aeróbico apresentou apenas efeito benéfico no déficit de MLD, colaborando com o estudo de Pietrelli et al. (2018) com objetivo de estudar as possíveis alterações induzidas pelo exercício aeróbico moderado na expressão de BDNF e serotonina, bem como na memória declarativa de ratos em um processo de envelhecimento. Os autores desenvolveram um programa de treinamento de intensidade moderada (VO_2 máx: 60/70%), segundo o qual os animais treinaram dos 2 meses aos 18 meses de idade, três vezes por semana. Demonstrou-se que o exercício afeta positivamente os níveis de BDNF e serotonina, moléculas estas que desempenham um papel positivo na aquisição, consolidação e recuperação da memória, bem como nos processos de aprendizagem. Os autores mostraram também uma diferença significativa na memória declarativa de longa duração de ratos que praticaram exercício quando comparado aos animais sedentários.

Em uma revisão bibliográfica, Hughes et al. (1999) analisaram um conjunto de dados e demonstraram que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) pode estar envolvido na estabilização de memória de longa duração, através da potenciação de longa duração (LTP), estando coerente com os nossos resultados, em que o exercício aeróbico reverteu o efeito amnésico ocasionado pelo LPS na MLD.

Estudos mostram que o exercício de força não altera a expressão de BDNF, mas aumenta o nível de IGF-1 no sangue, ao passo que o exercício aeróbico parece ter pouca ou nenhuma influência no nível sérico de IGF-1, mas sim na expressão de BDNF (GRIFFIN et al., 2009; ARIKAWA et al., 2010; GOEKINT et al., 2010; CORREIA et al., 2010; ARAUJO et al., 2017).

Cassilhas et al. (2012) investigaram a expressão de fatores neurotróficos comparando o exercício de força e o exercício aeróbico. Ratos *Wistar* machos adultos foram submetidos a 8 semanas de treinamento aeróbico em esteira ou treinamento de força em escada vertical. Após o período de treinamento, os autores observaram que ambos os grupos mostraram melhor aprendizado e retenção de memória. No entanto, os grupos apresentaram vias de sinalização distintas. Embora o grupo que realizou exercício aeróbico tenha apresentado níveis aumentados de IGF-1, BDNF, TrkB e β -CaMKII (cinase II dependente de cálcio / calmodulina) no hipocampo, o grupo de exercício de força apresentou um aumento da expressão de IGF-1 periférico e hipocampal com ativação concomitante de receptor para IGF-1 (IGF-1R) e AKT no hipocampo. Essas vias distintas culminaram com um aumento da expressão da sinapsina 1 e da sinaptofisina. Esses achados demonstraram que tanto o exercício aeróbico quanto o de força podem empregar mecanismos moleculares divergentes, mas alcançam resultados semelhantes no aprendizado e memória.

O segundo teste realizado neste estudo foi o de reconhecimento social. Investigamos se o exercício físico praticado de forma profilática seria benéfico no déficit amnésico de memória social.

O reconhecimento social é um modelo particular de memória operacional baseada na capacidade de discriminação olfativa de ratos (AGUIAR et al., 2009). No domínio social, os roedores têm a capacidade de reconhecer indivíduos da mesma espécie e distingui-los de outros indivíduos (OKUYAMA, 2018). Essas habilidades podem ser examinadas em roedores usando o procedimento e espaço similar ao do reconhecimento de objetos (DANTZER et al., 1987; OKUYAMA, 2018).

A memória de reconhecimento social é evidenciada pelas constatações de que um rato ou camundongo normal exibe uma diminuição contínua em seu tempo investigando o mesmo parceiro de teste e aumenta seu tempo de investigação se um novo parceiro for introduzido. Esse paradigma é útil para o estudo dos mecanismos neurais e neuroendócrinos básicos do comportamento social (AGUIAR et al., 2009). Assim, verificamos uma reversão do déficit mnemônico de memória social causado pela neuroinflamação nos ratos que praticaram exercício de força muscular.

Apoiando nossos resultados, Quines et al. (2019) investigaram efeitos neuroprotetores de três modelos de intervenção não farmacológica; enriquecimento ambiental, exercício de força muscular e enriquecimento social em um modelo animal de doença de Alzheimer. Os autores demonstraram que oito semanas de treinamento de força muscular foi capaz de reverter o déficit de memória social e discriminativa após a infusão intra-hipocampal de *peptídeo beta amiloide* - A β em ratos Wistar.

Uma das questões relacionadas à memória episódica é como os diferentes tipos de informação são integrados. Por exemplo, sugestões sociais sensoriais, como dicas, olfativas, auditivas e provavelmente visuais, são usadas para representar informações sociais e codificar a memória social em um indivíduo ou até mesmo em roedores e como esse circuito neural é formado (OKUYAMA, 2018).

Ao longo do processo de formação da memória, a memória social (quem) deve ser integrada à memória espacial (onde) e à memória temporal (quando) para uma parte completa da memória episódica (MOSER; KROPFF; MOSER, 2008; MACDONALD et al., 2011). Entretanto, até o momento, permanecem em grande parte desconhecidos quais circuitos neurais são responsáveis pelo processo de integração e por quais mecanismos subjacentes (OKUYAMA, 2018).

Estudos evidenciam que as informações espaciais e temporais são principalmente processadas pelo hipocampo dorsal de roedores (correspondendo ao hipocampo posterior dos primatas) (MACDONALD et al., 2011), mas ainda não é bem claro o circuito dado a uma informação social (VON HEIMENDAHL; RAO; BRECHT, 2012).

O exercício aeróbico não demonstrou influência na memória social. Contrariamente aos nossos achados, Aguiar et al. (2009) avaliaram o potencial do exercício aeróbico moderado para melhora dos déficits de memória social e motores induzidos pela reserpina mimetizando a doença de Parkinson. Foram utilizados para pesquisa ratos *Wistar* adultos, que receberam injeções subcutaneamente com reserpina (1,0 ou 5,0mg / kg) ou veículo 48h, após o término do programa físico, e 24h depois foram realizados os testes comportamentais. O protocolo de treinamento consistiu em exercício em esteira (20-25 min / dia) por 5 dias / semana durante 4 semanas. Os autores observaram que o exercício físico melhorou os déficits motores induzidos por uma dose elevada de reserpina (5,0mg / kg), conforme avaliado nos testes de rotarod e campo aberto. Além disto, ratos não treinados tratados com baixa dose de reserpina (1,0 mg / kg) apresentaram déficits de memória social de curto prazo (sem distúrbio motor ou olfativo) que foram seletivamente melhorados pelo treinamento físico. Os autores concluíram que o exercício aeróbico pode ser um fator preventivo para os déficits de memória social e motores.

Robison et al. (2018) também chegaram a resultados positivos sobre a influência do exercício aeróbico na memória social. Os autores relataram que diferentes doses de exercício melhoraram a memória social de camundongos C57 / Bl6.

Poucas pesquisas denotam a influência do exercício físico sobre a memória social, principalmente a influência do exercício de força, que foi demonstrada em nosso estudo ter um impacto positivo na prevenção do déficit de memória social ocasionada pelo LPS. Por esse motivo, faz-se necessárias pesquisas com objetivo de se investigar por quais vias fisiopatológicas o exercício de força teria influência na memória social.

Outro teste realizado foi a avaliação da memória espacial. A aprendizagem espacial e a memória espacial são componentes comportamentais relevantes que evoluíram em quase todas as espécies para garantir a sobrevivência. O hipocampo representa uma estrutura cerebral chave para a aprendizagem espacial e memória espacial (PIBER et al., 2018). Em nosso estudo, o exercício de força e o exercício aeróbico não influenciaram nas sequelas de memória espacial ocasionadas pela infusão intra-hipocampal de LPS.

Littlefield et al. (2015) avaliaram se camundongos idosos apresentariam reduções acentuadas na neurogênese hipocampal e déficit de memória espacial após uma ativação imune aguda com lipopolissacarídeo (LPS) e se o exercício aeróbico teria efeito protetor contra os efeitos do LPS. Camundongos foram treinados durante nove semanas e, posteriormente, foi administrada uma dose de (LPS; 250 µg / kg) intraperitoneal ou injeção de solução salina. Os autores concluíram que o LPS reduziu o número de novos neurônios em camundongos idosos. Estas reduções induzidas por LPS na neurogênese nos camundongos idosos foram prevenidas pela corrida em roda. Além disso, o exercício aumentou a proporção de micróglia comarcada com fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e preveniu déficit de memória espacial.

Nogueira et al. (2019) pesquisaram o efeito do exercício aeróbico em idosos, avaliando suas funções executivas e amnésicas espaciais. Para esse estudo, dois grupos foram formados de acordo com a idade (60-69 e 70-79 anos de idade), incluindo esportistas (n = 23) e homens sedentários (n = 24). A memória espacial e a atenção foram medidas, bem como a inteligência geral. Os resultados mostraram que os idosos atletas superaram os participantes sedentários em muitos dos testes empregados, exibindo uma melhor orientação espacial. Estes dados suportam o efeito protetor do exercício aeróbico nas funções cognitivas.

Não foram encontradas na literatura pesquisas com resultados amnésicos em que o exercício aeróbico e de força muscular não obtivesse efeitos positivos com relação à memória espacial. Acreditamos que a intensidade de treinamento do protocolo empregado neste estudo

(labirinto de Barnes) foi insuficiente para criar-se um traço mnemônico espacial forte o suficiente para que o déficit de desempenho mnemônico esperado para o grupo controle pudesse ser detectável, ou seja, sem este déficit, não houve como observar algum possível efeito neuroprotetor dado pelo exercício de força ou aeróbico.

Outro teste realizado foi a avaliação da memória aversiva. Em modelos animais, a aprendizagem do medo é geralmente estudada pela associação instrumental a um estímulo de dor (um ou mais choques em patas). Esse tipo de aprendizado representa as muitas situações vividas pelos humanos, nas quais os estímulos inicialmente neutros tornam-se ameaçadores por meio da junção de estímulos e geram medo, uma emoção humana que guia muito do nosso comportamento e é crucial para a sobrevivência (IZQUIERDO; FURINI; MYSKIW, 2016). Em nosso estudo, verificamos que ambas as intervenções estudadas não obtiveram efeitos benéficos no déficit amnésico causado pelo LPS na memória aversiva.

Contrapondo, assim, com os achados de Cardoso et al. (2017), que investigaram as vias de sinalização celular na formação hipocampal de ratos de meia idade (18 meses de idade) e memória aversiva em animais submetidos a exercício aeróbico em esteira durante 10 dias. Para isso, avaliaram a ativação de proteínas de sinalização intracelular ligadas ao crescimento, proliferação e sobrevivência celular, como Akt, mTOR, p70S6K, ERK, CREB e p38 no hipocampo e o teste de memória aversiva através do aparato de esQUIVA INIBITÓRIA. Verificou-se que o exercício físico reduz a ativação de ERK e p38 no hipocampo de ratos idosos, quando em comparação com o grupo controle. A ativação e expressão do hipocampo de Akt, mTOR, p70S6K e CREB não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Observou-se também que ratos idosos do grupo de exercício apresentaram melhor desempenho cognitivo na tarefa de esQUIVA INIBITÓRIA (memória aversiva) do que ratos idosos do grupo controle. Os autores concluíram que o exercício físico reduz as vias de sinalização intracelular ligadas à inflamação e morte celular (ou seja, ERK e p38) e melhora a memória aversiva em ratos de meia idade.

Com relação ao exercício de força, nosso estudo não mostrou uma atividade neuroprotetora na memória aversiva. Almeida et al. (2017) demonstraram um efeito oposto ao nosso estudo. Os autores avaliaram um programa de exercício de força em escada vertical sobre o número de convulsões, memória aversiva e expressão / ativação de proteínas de sinalização em ratos com epilepsia. O número de convulsões foi quantificado por videomonitorização e a memória aversiva foi avaliada pelo teste de esQUIVA INIBITÓRIA. Por fim, foram determinados os níveis de IGF-1 e BDNF e ERK, CREB, ativação de mTOR no hipocampo de ratos com epilepsia. Observaram uma diminuição no número de convulsões em comparação com ratos epilépticos não exercitados. Os déficits de memória aversiva foram atenuados pelo exercício

de força. Em conclusão, os atores relataram que o exercício de força reduziu a ocorrência de convulsões e mitigou os déficits de memória aversiva em ratos com epilepsia. Relatam ainda que esses efeitos benéficos induzidos pelo exercício de força podem estar relacionados a alterações nos níveis de IGF-1 e BDNF e sua ativação de proteínas de sinalização.

Esse achado também foi reforçado pelo estudo de Cassilhas et al. (2012), mostrando que o exercício de força foi capaz de melhorar o desempenho da memória aversiva em ratos idosos com um aumento concomitante do nível de IGF-1, concluindo que o exercício de força pode ser indicado para déficits de memórias aversivas.

Conforme o protocolo do nosso estudo, o exercício foi praticado de forma profilática, foi realizada a infusão de LPS na região CA1 hipocampal, e logo uma sequência de testes foram realizados: campo aberto, reconhecimento de objetos, reconhecimento social, labirinto de Barnes e só então o teste da esQUIVA inibitória. Consideramos um tempo distante entre o término da prática de atividade física até o teste de memória social (3 semanas de intervalo). Assim, julgamos não conseguir avaliar os benefícios do exercício na memória aversiva. Dessa forma, sugerimos um estudo que avalie a prática do exercício profilático na memória aversiva imediatamente após a infusão de LPS intra-hipocampal.

Outro fator avaliado em nosso estudo foram os níveis de antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas expressos no hipocampo e córtex pré-frontal. Observamos que o exercício de força foi capaz de aumentar a expressão dos antioxidantes enzimáticos, catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST), bem como do antioxidante não enzimático glutathione reduzida (GSH) da região hipocampal quando em comparação com o grupo controle. Com relação ao exercício aeróbico, não encontramos efeitos positivos sobre expressão de antioxidantes de animais que foram submetidos à infusão de LPS gerando uma neuroinflamação aguda.

Contrapondo nossos resultados, uma vez que o exercício aeróbico não mostrou efeitos positivos na expressão de antioxidantes, Navarro et al. (2004) demonstraram que camundongos machos e fêmeas de 28 a 78 semanas de idade que praticaram exercício moderado em esteira (10, 15 e 20 cm / s/5 min) obtiveram um aumento da expressão da enzima (SOD) no cérebro em comparação com o grupo controle, demonstrando um efeito adaptativo antioxidante. Esse resultado pode ser visto também no estudo de Marosi et al. (2012), em que o exercício aeróbico moderado foi capaz de aumentar os níveis de enzimas (SOD) e (GPx) no cérebro de ratas *Wistar*.

O aumento da expressão das enzimas CAT e SOD e do antioxidante não enzimático GSH também foi visto nos estudos de Somani e Husain (1996), Devi e Kiran (2004), Souza et al. (2013) e Tahere et al. (2018), em que o exercício aeróbico praticado de forma moderada foi

capaz de promover a adaptação desses antioxidantes e diminuir o estresse oxidativo do cérebro de camundongo e ratos.

Contudo, nosso estudo demonstrou que o exercício de força foi capaz de aumentar a expressão de antioxidantes. Corroborando com o estudo de Alikhani e Sheikholeslami-vatani (2019), com objetivo de investigar o efeito do exercício de força sobre níveis séricos de TNF- α , malondialdeído, capacidade antioxidante total e fator nuclear - κ B em mulheres jovens e idosas, realizaram um estudo com 44 mulheres que foram divididas em quatro grupos: treinamento de idosas, controle de idosas, treinamento de jovens e controle de jovens. Os grupos experimentais realizaram 12 semanas de TR com intensidade de 75% de uma repetição máxima. Os resultados demonstraram que tanto o grupo de treinamento jovem, como o grupo de treinamento com idosas, tiveram um aumento da capacidade antioxidante total e a expressão de NF- κ B, enquanto o malondialdeído nos grupos de exercícios jovens e idosos diminuiu. Nenhuma mudança significativa no fator de necrose tumoral α ocorreu nos grupos de treinamento após a intervenção de 12 semanas, mas os grupos de treinamento mais velhos e mais jovens tiveram uma diferença significativa com o grupo de controle jovem no pós-teste. Os autores concluem que o treinamento de força a longo prazo pode estimular a via de sinalização do NF - κ B, o que leva à expressão de alguns agentes antioxidantes e, portanto, fortalecimento da capacidade antioxidante total, que por sua vez resulta em baixo acúmulo de EROs e pode, por fim, controlar a inflamação.

Esses achados também foram encontrados no estudo de Oakawara et al (2003), Özbeyli et al. (2017), Souza et al. (2018), Wiecek et al. (2018) e Min-ki et al. (2018), em que o exercício de força teve efeitos benéficos na adaptação da expressão de antioxidantes SOD, CAT e GSH.

Como relatado anteriormente, nosso estudo não mostrou atividade protetora antioxidante dada pelo exercício aeróbico, que é bem descrito pela literatura como uma ação não farmacológica no combate às espécies reativas de oxigênio. Acreditamos que o mesmo problema encontrado na memória aversiva, encontramos na avaliação dos resultados de antioxidante, o espaço dado entre o término da prática de exercício físico e a coleta de hipocampo e córtex pré-frontal, tenha contribuído para não encontrarmos resultados positivos. É certo que o exercício de força demonstrou efeitos benéficos na adaptação de antioxidantes e que as coletas dos órgãos aconteceram no mesmo dia. Isso nos leva a pensar que o exercício de força tenha um poder maior de aumento/adaptação da expressão de antioxidantes quando comparado ao exercício aeróbico, porém mais estudos são necessários para reforçar tais resultados.

Avaliamos também a expressão do marcador inflamatório mieloperoxidase (MPO). Sabe-se que o acúmulo de MPO tecidual está associado ao grau de inflamação (isto é, infiltração de neutrófilos) (TYML et al., 2017). Neste estudo averiguamos que os animais que praticaram exercício de força apresentaram uma diminuição da expressão de MPO no córtex pré-frontal quando em comparação ao grupo controle, demonstrando um efeito anti-inflamatório do exercício de força.

A mieloperoxidase é uma proteína presente em grânulos azofílicos, macrófagos e neutrófilos que são liberados no líquido extracelular durante o processo inflamatório (TYML et al., 2017; MAHMOOD et al., 2019). A reação catalisada pela MPO é a decomposição dos peróxidos, liberando oxigênio, que representa uma resposta durante condições inflamatórias e desempenha um papel na defesa imunológica contra patógenos. A MPO pode mostrar efeitos indesejados, aumentando indiretamente a formação de espécies reativas de nitrogênio (ERNs), espécies reativas de oxigênio e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), levando à inflamação e ao estresse oxidativo (PRAVALIKA et al., 2018).

Alaca et al. (2018) investigaram os prováveis efeitos protetores do exercício físico na diabetes induzida por nicotinamida (110 mg / kg) e estreptozotocina (65 mg / kg). Para isso, realizaram-se 6 semanas de treinamento, 3 vezes por semana, com ratos Sprague - Dawley machos adultos (300-350 g). Os autores observaram que os níveis séricos de MPO foram significativamente menores nos grupos que praticaram exercício quando comparados ao grupo sedentário.

Poucos estudos relatam a influência do exercício físico na expressão de MPO. Acredita-se que esse efeito se deva à função anti-inflamatória do exercício (ALACA et al., 2018). Assim, mais estudos que investigam a relação MPO/exercício são necessários.

Por fim, pesquisas adicionais são essenciais para esclarecer os mecanismos exatos subjacentes à modulação do exercício sobre a memória, estresse oxidativo e MPO, bem como que modalidade/intensidade/tempo de treinamento possui mais efeitos na neuroinflamação.

7.0 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos nesse estudo podemos concluir que:

- O exercício de força muscular praticado de forma profilática mostrou ter um efeito positivo em reverter o déficit cognitivo ocasionado pela infusão de LPS na dose de (40mg/lado) na região CA1 do hipocampo de ratos:

- Na memória social de longa duração, avaliada através do teste de reconhecimento social;

- Na memória discriminativa de curta e longa duração, avaliada através tarefa de reconhecimento de objetos.

- O exercício aeróbico praticado de forma profilática mostrou ter influência positiva no déficit cognitivo ocasionado pela infusão de LPS na dose de (40mg/lado) na região CA1 do hipocampo de ratos:

- Na memória discriminativa de longa duração, avaliado através da tarefa de reconhecimento de objetos.

- O exercício de força muscular mostrou ter influência positiva nos fatores endógenos protetores no estresse oxidativo ocasionado pela infusão de LPS na dose de (40mg/lado) na região CA1 do hipocampo de ratos:

- Através do aumento de antioxidantes enzimáticos catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST) e do antioxidante não enzimático glutathione reduzida (GSH) na região hipocampal;

- Através da diminuição da expressão de MPO no córtex pré-frontal.

Dessa forma, concluímos que o exercício físico praticado de forma profilática representa uma ferramenta útil na prevenção de deficiências comportamentais e de estresse oxidativo em roedores associados à neuroinflamação induzida por LPS. Contudo, observamos que o exercício de força muscular possui maior efeito positivo profilático quando comparado ao exercício aeróbico. Com base nesses resultados, a prática do exercício físico como musculação, nadar, remar, andar de bicicleta devem ser recomendados.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Aderbal S. et al. Physical exercise improves motor and short-term social memory deficits in reserpinized rats. **Brain Research Bulletin**, [s.l.], v. 79, n. 6, p.452-457, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.005>.

ALACA, Nuray et al. Effects of different aerobic exercise frequencies on streptozotocin–nicotinamide-induced type 2 diabetic rats: Continuous versus short bouts and weekend warrior exercises. **Journal Of Diabetes**, Istanbul, v. 10, p.73-84, 2018.

ALEMAN, André et al. Insulin-Like Growth Factor-I and Cognitive Function in Healthy Older Men. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 84, n. 2, p.471-475, fev. 1999. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.2.5455>.

ALEXANDER, Jessy J.. Blood-brain barrier (BBB) and the complement landscape. *Molecular Immunology*, [s.l.], v. 102, p.26-31, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2018.06.267>.

ALIKHANI, Shahla; SHEIKHOLESLAMI-VATANI, Dariush. Oxidative stress and antioxidant responses to regular resistance training in young and older adult women. *Geriatrics & Gerontology International*, [s.l.], p.1-4, 27 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.13636>.

ALMEIDA, Alexandre Aparecido de et al. Resistance Exercise Reduces Seizure Occurrence, Attenuates Memory Deficits and Restores BDNF Signaling in Rats with Chronic Epilepsy. *Neurochemical Research*, [s.l.], v. 42, n. 4, p.1230-1239, 11 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-016-2165-9>.

ALTENHÖFER, Sebastian et al. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. *Antioxidants & Redox Signaling*, [s.l.], v. 23, n. 5, p.406-427, 10 ago. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5814>.

AMOAH, Solomon K.s. et al. Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and the sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 β ,10 α -diol on memory impairment in a mouse model of

Alzheimer. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 769, p.195-202, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.018>.

ARATAKE, Takaaki et al. The inhibitory role of intracellular free zinc in the regulation of Arg-1 expression in interleukin-4-induced activation of M2 microglia. *Metallomics*, [s.l.], p.1-9, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8mt00248g>.

ARAUJO, Paulo Cesar Oliveira et al. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Experimental Physiology*, Santa Maria, v. 102, p.845-853, 2017.

ARIKAWA, A.y et al. No effect of exercise on insulin-like growth factor-I, insulin, and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers And Prevention*, Philadelphia, v. 19, p.2987-2990, 2010.

AU-YEUNG, Nancy; MANDHANA, Roli; HORVATH, Curt M. Transcriptional regulation by STAT1 and STAT2 in the interferon JAK-STAT pathway. *Jak-stat*, Evanston, v. 2, p.1-8, set. 2013.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, [s.l.], v. 23, n. 4, p.629-643, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013>.

BAUFELD, C., O'LOUGHLIN, E., CALCAGNO, N., MADORE, C., & BUTOVSKY, O. (2017). Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases. *Journal of Neural Transmission*, 1-18. doi:10.1007/s00702-017-1795-7.

BAUMANN, Cory W. et al. Age-induced oxidative stress: how does it influence skeletal muscle quantity and quality?. *Journal Of Applied Physiology*, [s.l.], v. 121, n. 5, p.1047-1052, nov. 2016. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00321.2016>.

BEAVERS, Kristen M.; BRINKLEY, Tina E.; NICKLAS, Barbara J.. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chimica Acta*, [s.l.], v. 411, n. 11-12, p.785-793, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.069>.

BENARROCH, E. E.. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*, [s.l.], v. 81, n. 12, p.1079-1088, 14 ago. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a4a577>.

BERNSTEIN, Emily E.; MCNALLY, Richard J.. Acute aerobic exercise helps overcome emotion regulation deficits. **Cognition And Emotion**, [s.l.], v. 31, n. 4, p.834-843, 4 abr. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02699931.2016.1168284>.

BLAIR, Steven N.. Influences of Cardiorespiratory Fitness and Other Precursors on Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Men and Women. *Jama: The Journal of the American Medical Association*, [s.l.], v. 276, n. 3, p.205-0, 17 jul. 1996. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540030039029>.

Bliss, T. V., & Gardner-Medwin, A. R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 357-374.

BLOCK, Michelle L.; ZECCA, Luigi; HONG, Jau-shyong. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, [s.l.], v. 8, n. 1, p.57-69, jan. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2038>.

BORGGREWE, Malte et al. VISTA expression by microglia decreases during inflammation and is differentially regulated in CNS diseases. *Glia*, [s.l.], p.1-14, 11 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.23517>.

BORKUM, Jonathan M.. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [s.l.], v. 56, n. 1, p.12-35, 7 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12725>.

BORST, Stephen et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Medicine And Science In Sports And Exercise*, Gainesville, v. 33, p.648-653, 2001.

CARDOSO, Andréia Machado et al. Physical exercise prevents memory impairment in an animal model of hypertension through modulation of CD39 and CD73 activities and A2A receptor expression. *Journal Of Hypertension*, Santa Maria, v. 37, p.135-143, jan.

CARDOSO, Frabrízio dos Santos et al. Aerobic exercise reduces hippocampal ERK and p38 activation and improves memory of middle-aged rat. *Hippocampus*, São Paulo, v. 27, p.899-905, 2017.

CASSILHAS, R.c. et al. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, [s.l.], v. 45, n. 12, p.1215-1220, dez. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500138>.

CASSILHAS, R.c. et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, [s.l.], v. 202, p.309-317, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.029>

CASSILHAS, Ricardo C.; TUFIK, Sergio; MELLO, Marco Túlio de. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular And Molecular Life Sciences*, [s.l.], v. 73, n. 5, p.975-983, 8 dez. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-015-2102-0>.

CASSILHAS, Ricardo et al. The Impact of Resistance Exercise on the Cognitive Function of the Elderly. *Medicine & Science In Sports & Exercise*, São Paulo, v. 39, p.1401-1407, 2007.

CHAGAS, Luana da Silva et al. Rapid plasticity of intact axons following a lesion to the visual pathways during early brain development is triggered by microglial activation. *Experimental Neurology*, [s.l.], v. 311, p.148-161, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.10.002>.

CHEN, Xiaoqing et al. AKR1B1 Upregulation Contributes to Neuroinflammation and Astrocytes Proliferation by Regulating the Energy Metabolism in Rat Spinal Cord Injury. *Neurochemical Research, China*, v. 43, n. 8, p.1491-1499, ago. 2018.

CHO, Jung-wan et al. PI3K-Akt-Wnt Pathway Is Implicated in Exercise-Induced Improvement of Short-term Memory in Cerebral Palsy Rats. *International Neurology Journal, Korea*, p.156-164, set. 2018.

COLTON, Carol A.. Heterogeneity of Microglial Activation in the Innate Immune Response in the Brain. *Journal Of Neuroimmune Pharmacology, Durham*, v. 4, n. 4, p.399-418, dez. 2009.

CORLIER, Fabian et al. Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. *Neuroimage*, [s.l.], v. 172, p.118-129, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.027>.

CORREIA, Paulo Roberto et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics*, [s.l.], v. 65, n. 11, p.1123-1126, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1807-59322010001100012>.

CRUZ-MACHADO, Sanseray da Silveira. LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS): ATIVADOR E REGULADOR DA TRANSCRIÇÃO GÊNICA VIA FATOR DE TRANSCRIÇÃO NFkB. *Revista da Biologia*, São Paulo, v. 4, p.40-43, jun. 2010

DANTZER, R. et al. Modulation of social memory in male rats by neurohypophyseal peptides. *Psychopharmacology*, [s.l.], v. 91, n. 3, p.363-368, set. 1987. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00518192>.

DAVIS RL, ZHONG Y (2017). A biologia do esquecimento – uma perspectiva, *Neuron* 95:490-530.

DEVI, S.asha; KIRAN, T.ravi. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary Vitamin E in aging rat brain. *Neurobiology Of Aging*, [s.l.], v. 25, n. 4, p.501-508, abr. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00112-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00112-x).

DEY, Adwitia; GIBLIN, Pamela A. Hankey. Insights into Macrophage Heterogeneity and Cytokine-Induced Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Open Access Pharmaceuticals, Usa*, v. 11, n. 3, p.1-17, 2018. Doi:10.3390/ph11030064.

DIX, Sophie L.; AGGLETON, John P.. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behavioural Brain Research*, [s.l.], v. 99, n. 2, p.191-200, mar. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00079-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00079-5).

EGAN, Brendan et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *The Journal Of Physiology*, [s.l.], v. 588, n. 10, p.1779-1790, 14 maio 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188011>.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 108, n. 7, p.3017-3022, 31 jan. 2011. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1015950108>.

FEBBRAIO, Mark A.; PEDERSEN, Bente Klarlund. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB Journal*, [s.l.], v. 16, n. 11, p.1335-1347, set. 2002. FASEB. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.01-0876rev>.

FEINSTEIN, Douglas L.; KALININ, Sergey; BRAUN, David. Causes, consequences, and cures for neuroinflammation mediated via the locus coeruleus: noradrenergic signaling system. *Journal Of Neurochemistry*, Chicago, p.154-178, mar. 2016.

FERREIRA, Leonardo F.; LAITANO, Orlando. Regulation of NADPH oxidases in skeletal muscle. *Free Radical Biology And Medicine*, [s.l.], v. 98, p.18-28, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.011>.

FETER, Natan et al. How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory? *Physiology & Behavior*, [s.l.], v. 201, p.42-52, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.002>.

FIBACH, E. E DANA, M. MOL DIAGN THER (2018). <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0373-5>

FRANCESCONI, Claudia et al. Körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus. *Wiener Klinische Wochenschrift*, Österreich, v. 128, p.141-145, abr. 2016.

FRANKLAND, Paul W.; BONTEMPI, Bruno. THE ORGANIZATION OF RECENT AND REMOTE MEMORIES. *Nature Reviews Neuroscience*, Toronto, v. 6, p.119-130, fev. 2005. FROHMAN, Elliot M. et al. Norepinephrine inhibits gamma-interferon-induced MHC class II (Ia) antigen expression on cultured brain astrocytes. *Journal Of Neuroimmunology*, [s.l.], v. 17, n. 2, p.89-101, jan. 1988. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728\(88\)90017-3](http://dx.doi.org/10.1016/0165-5728(88)90017-3).

GAGE, Fred H.. Mammalian Neural Stem Cells. *Science*, San Diego, v. 287, p.1433-1438, fev. 2000.

GEE, Min Sung et al. A Novel and Selective p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation in BV2 Microglia and a Mouse Model. *Neurochemical Research*, [s.l.], p.1-10, 16 out. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-018-2661-1>.

GLEESON, Michael et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, [s.l.], v. 11, n. 9, p.607-615, 5 ago. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3041>.

Global Recommendations on Physical Activity for Health. (2010). In World Health Organization, Geneva, p 8.

GLORIEUX, Christophe et al. Regulation of catalase expression in healthy and cancerous cells. *Free Radical Biology And Medicine*, [s.l.], v. 87, p.84-97, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.017>.

GOEKINT, Maaïke et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *European Journal Of Applied Physiology*, Brussels, v. 110, p.285-293, 2010.

GOMES, Flávia Carvalho Alcantara; TORTELLI, Vanessa Pereira; DINIZ, Luan. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. *Estudos Avançados*, [s.l.], v. 27, n. 77, p.61-84, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142013000100006>.

GOMES, Mariana Janini et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, [s.l.], v. 8, n. 12, p.1-1, 15 jan. 2017. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14670>.

GÓMEZ-RUBIO, Pablo; TRAPERO, Isabel. The Effects of Exercise on IL-6 Levels and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. *Diseases*, Valencia, v. 11, p.1-11, 2018.

GRIFFIN, Éadaoin W. et al. Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: Evidence for a BDNF-related mechanism. *Hippocampus*, [s.l.], v. 19, n. 10, p.973-980, out. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20631>.

GUNNARSSON, Thomas P. et al. Inclusion of sprints in moderate intensity continuous training leads to muscle oxidative adaptations in trained individuals. *Physiological Reports*, [s.l.], v. 7, n. 4, p.1-15, fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.14814/phy2.13976>.

GUPTA, Subash Chandra et al. Inflammation, a Double-Edge Sword for Cancer and Other Age-Related Diseases. *Frontiers In Immunology*, Varanasi, v. 9, n. 2160, p.1-6, set. 2018. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02160.

HAILE, Luke et al. Affective and metabolic responses to self-selected intensity cycle exercise in young men. *Physiology & Behavior*, [s.l.], fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.02.012>.

HÅKANSSON, Krister et al. BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory

Function. *Journal Of Alzheimer's Disease*, [s.l.], v. 55, n. 2, p.645-657, 19 nov. 2016. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-160593>.

HALLIWELL, Barry. Role of Free Radicals in the Neurodegenerative Diseases. *Drugs & Aging*, [s.l.], v. 18, n. 9, p.685-716, 2001. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200118090-00004>.

HANGPING, Zheng et al. The Impact on Glycemic Control Through Progressive Resistance Training with bioDensity™ in Chinese Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], p.1-1, fev. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.011>.

HAYEK, Laretta El. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *The Journal Of Neuroscience*, Byblos, v. 3, n. 1, p.1-2, 2019.

HE, Xiao-fei et al. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, [s.l.], v. 10, p.1-10, 19 maio 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00144>.

HEISZ, Jennifer J. et al. The Effects of Physical Exercise and Cognitive Training on Memory and Neurotrophic Factors. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, [s.l.], v. 29, n. 11, p.1895-1907, nov. 2017. MIT Press - Journals. http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_01164.

HICKS, Greg; JIA, Zongchao. Structural Basis for the Lipopolysaccharide Export Activity of the Bacterial Lipopolysaccharide Transport System. *International Journal Of Molecular Sciences*, Canada, v. 19, n. 9, p.1-12, set. 2018. Doi: 10.3390/ijms19092680.

HUESTON, Cara M.; CRYAN, John F.; NOLAN, Yvonne M.. Adolescent social isolation stress unmasks the combined effects of adolescent exercise and adult inflammation on hippocampal neurogenesis and behavior. *Neuroscience*, [s.l.], v. 365, p.226-236, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.020>.

HUGHES, Paul E. et al. Activity and injury-dependent expression of inducible transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. *Progress In Neurobiology*, [s.l.], v. 57, n. 4, p.421-450, mar. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00057-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00057-4).

HUNSAKER, Michael R.; KESNER, Raymond P.. Evaluating the differential roles of the dorsal dentate gyrus, dorsal CA3, and dorsal CA1 during a temporal ordering for spatial locations task. *Hippocampus*, [s.l.], v. 18, n. 9, p.955-964, set. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20455>.

ILOUN, Parisa et al. Investigating the role of P38, JNK and ERK in LPS induced hippocampal insulin resistance and spatial memory impairment: effects of insulin treatment. *Excli Journal*, Iran, p.825-839, maio 2018.

ISMAEEL, Ahmed et al. Effects of Limb Revascularization Procedures on Oxidative Stress. *Journal Of Surgical Research*, [s.l.], v. 232, p.503-509, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2018.07.024>.

Izquierdo, I. (2011). Memória.

IZQUIERDO, Iván et al. The evidence for hippocampal long-term potentiation as a basis of memory for simple tasks. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, [s.l.], v. 80, n. 1, p.115-127, mar. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0001-37652008000100007>.

IZQUIERDO, Ivan. Memórias. *Estudos Avançados*, [s.l.], v. 3, n. 6, p.89-112, ago. 1989. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40141989000200006>.

IZQUIERDO, Ivan; FURINI, Cristiane R. G.; MYSKIW, Jociane C.. Fear Memory. *Physiological Reviews*, [s.l.], v. 96, n. 2, p.695-750, abr. 2016. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>.

JAHANGIRI, Zahra; GHOLAMNEZHAD, Zahra. Neuroprotective effects of exercise in rodent models of memory deficit and Alzheimer's. *Metabolic Brain Disease*, Iran, p.1-17, nov. 2018.

JEONG, Jae-hoon et al. Neuroprotective effect of treadmill exercise against blunted brain insulin signaling, NADPH oxidase, and Tau hyperphosphorylation in rats fed a high-fat diet. *Brain Research Bulletin*, Republic Of Korea, v. 142, p.374-383, out. 2018.

JHA, Mithilesh Kumar et al. Microglia-Astrocyte Crosstalk: An Intimate Molecular Conversation. *The Neuroscientist*, [s.l.], p.1-14, 22 jun. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858418783959>.

JOSSELY SA, KOHLER S, FRANKLAND PW (2015). Encontrado o engrama. Revisões da natureza. *Neurociência* 16:521-334.

JURIČ, Damijana Mojca; LONČAR, Darja; ČARMAN-KRŽAN, Marija. Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes: Mediation via α 1- and β 1/ β 2-adrenergic receptors. *Neurochemistry International*, [s.l.], v. 52, n. 1-2, p.297-306, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.035>.

KAIDANOVICH-BEILIN, Oksana et al. Assessment of Social Interaction Behaviors. *Journal Of Visualized Experiments*, Toronto, p.1-6, 2011.

KELLY, Aine M.. Exercise-Induced Modulation of Neuroinflammation in Models of Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*, Dublin, v. 4, p.81-94, 2018.

KEMPERMANN, Gerd et al. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends In Neurosciences*, [s.l.], v. 27, n. 8, p.447-452, ago. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.013>.

KITAMURA, Takashi et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. **Science**, Massachusetts, v. 356, p.73-78, abr. 2017.

KREUTZBERG, Georg W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends In Neurosciences*, [s.l.], v. 19, n. 8, p.312-318, ago. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7).

LARSEN, Monica Korsager; MATCHKOV, Vladimir V.. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina*, [s.l.], v. 52, n. 1, p.19-27, 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medici.2016.01.005>.

LAUSEN, Mads et al. Proteomic analysis of lipopolysaccharide activated human monocytes. *Molecular Immunology*, [s.l.], v. 103, p.257-269, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2018.09.016>.

LEE, Ju-young et al. An Aqueous Extract of Herbal Medicine ALWPs Enhances Cognitive Performance and Inhibits LPS-Induced Neuroinflammation via FAK/NF- κ B Signaling Pathways. In *Aging Neuroscience*, Daegu, v. 10, p.1-10, set. 2018.

LETTY, S et al. 5-HT 4 Receptors Improve Social Olfactory Memory in the Rat. *Neuropharmacology*, [s.l.], v. 36, n. 4-5, p.681-687, abr. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0028-3908\(96\)00169-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0028-3908(96)00169-4).

LI, Cui et al. Aerobic exercise regulates synaptic transmission and reactive oxygen species production in the paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Brain Research*, [s.l.], v. 1712, p.82-92, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2019.02.004>.

LI, Huan et al. Low-Grade Inflammation Aggravates Rotenone Neurotoxicity and Disrupts Circadian Clock Gene Expression in Rats. *Neurotoxicity Research*, Zunyi, v. 1, n. 1, p.1-11, out. 2018. Doi: 10.1007 / s12640-018-9968-1.

LI, Rui et al. Epigallocatechin gallate inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation and protects against inflammation-mediated dopaminergic neuronal injury. *Journal Of Neuroscience Research*, Shanghai, v. 78, n. 5, p.723-731, dez. 2004. <https://doi.org/10.1002/jnr.20315>.

LIEBERWIRTH, Claudia et al. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Research*, [s.l.], v. 1644, p.127-140, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.015>.

LIMA, Mariza G. Prado et al. Environmental enrichment and exercise are better than social enrichment to reduce memory deficits in amyloid beta neurotoxicity. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [s.l.], v. 115, n. 10, p.2403-2409, 20 fev. 2018. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1718435115>.

LIMA, Rafael Rodrigues et al. INFLAMAÇÃO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. *Revista Paraense de Medicina, Pará*, v. 21, n. 2, p.29-34, abr. 2007.

LISMAN, John. Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. ***Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences***, [s.l.], v. 372, n. 1715, p.1-11, 16 jan. 2017. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0260>

LITTLEFIELD, Alyssa M. et al. Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice. ***Journal Neuroinflammation***, Wilmington,, p.1-12, 2015.

LIU, Pan et al. Identification of β -carboline and canthinone alkaloids as anti-inflammatory agents but with different inhibitory profile on the expression of iNOS and COX-2 in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages. *Journal Of Natural Medicines, China*, p.1-7, out. 2018. Doi: 10.1007/s11418-018-1251-5.

LIU, Yitong et al. Aspirin inhibits LPS-induced macrophage activation via the NF- κ B pathway. *Scientific Reports*, Beijing, p.1-11, set. 2017. Doi: 10.1038 / s41598-017-10720-4.

LOBO-SILVA, Diogo et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *Journal Of Neuroinflammation*, Porto, v. 297, n. 13, p.1-10, 2016.

MA, Yuewen; HE, Man; QIANG, Lin. Exercise Therapy Downregulates the Overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- κ B after Cerebral Ischemia in Rats. *International Journal Of Molecular Sciences*, Shenyang, v. 14, p.3718-3733, 2013.

MACDONALD, Christopher j. et al. Hippocampal “Time Cells” Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events. *Neuron*, [s.l.], v. 71, n. 4, p.737-749, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>.

MAEJIMA, Hiroshi et al. Exercise and low-level GABAA receptor inhibition modulate locomotor activity and the expression of BDNF accompanied by changes in epigenetic regulation in the hippocampus. *Neuroscience Letters*, [s.l.], v. 685, p.18-23, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.009>.

MAHMOOD, Zeid et al. Salivary and plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and myeloperoxidase at rest and after acute physical exercise in patients with coronary artery disease. **Plos One**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.1-13, 6 fev. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0207166>.

MAŁKIEWICZ, Marta A. et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *Journal Of Neuroinflammation*, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-16, 24 jan. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1403-x>.

MALONE, Kyle et al. The immune system and stroke: from current targets to future therapy. *Immunology And Cell Biology*, [s.l.], p.1-12, 10 ago. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imcb.12191>.

MAROSI, K. et al. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. **Neuroscience**, [s.l.], v. 226, p.21-28, dez. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.001>.

MARSTON, Kieran J et al. Resistance Exercise-Induced Responses in Physiological Factors Linked with Cognitive Health. Ios Press, Western Australia, v. -, p.1-26, 2019.

MEDICINE, American College Of Sports. A quantidade e o tipo recomendados de exercícios para o desenvolvimento e a manutenção da aptidão cardiorrespiratória e muscular em adultos saudáveis. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, [s.l.], v. 4, n. 3, p.96-106, jun. 1998. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86921998000300005>.

MELO-SALAS, Marlene Sinai; PÉREZ-DOMÍNGUEZ, Martha; ZEPEDA, Angélica. Systemic Inflammation Impairs Proliferation of Hippocampal Type 2 Intermediate Precursor Cells. *Cellular And Molecular Neurobiology*, México, p.1-12, out. 2018. Doi: 10.1007 / s10571-018-0624-3.

MIN-KI, Lee et al. Effects of resistance exercise on antioxidant enzyme activities and apoptosis-related protein expression of hippocampus in OLETF rats. **Technology And Health Care**, Chungnam, v. 26, p.457-467, 2018.

MIRON, Vanessa Valéria et al. Physical exercise prevents alterations in purinergic system and oxidative status in lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. *Journal Of Cellular Biochemistry*, [s.l.], p.1-11, 19 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.27590>.

MODABERI, Shaghayegh et al. Combination Effects of Forced Mild Exercise and GABAB Receptor Agonist on Spatial Learning, Memory, and Motor Activity in Striatum Lesion Rats. *Journal Of Motor Behavior*, [s.l.], p.1-13, 26 nov. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00222895.2018.1505711>.

MOLTENI, M., & ROSSETTI, C. (2017). Neurodegenerative diseases: The immunological perspective. *Journal of Neuroimmunology*, 313, 109-115. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.11.002.

MONJE, Michelle L.; TODA, Hiroki; PALMER, Theo D.. Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science*, Stanford, v. 302, p.1760-1765, dez. 2003.

MORGAN, B P; GASQUE, P. Extrahepatic complement biosynthesis: where, when and why? *Clinical e Experimental Immunology*, Uk, v. 107, p.1-7, 1997.

MORGAN, B. Paul. Complement in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Seminars In Immunopathology*, [s.l.], v. 40, n. 1, p.113-124, 13 nov. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-017-0662-9>.

MORLAND, Cecilie et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature*, Oslo, p.1-9, maio 2017.

MORRIS, R. G. M. et al. 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297: 681-683.

MOSER, Edvard I.; KROPFF, Emilio; MOSER, May-britt. Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annual Review Of Neuroscience*, [s.l.], v. 31, n. 1, p.69-89, jul. 2008. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>.

MURTY, Vishnu P.; LABAR, Kevin S.; ADCOCK, R. Alison. Distinct medial temporal networks encode surprise during motivation by reward versus punishment. *Neurobiology Of Learning And Memory*, [s.l.], v. 134, p.55-64, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2016.01.018>

NAVARRO, Ana et al. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [s.l.], v. 286, n. 3, p.505-511, mar. 2004. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2003>.

NEAL, M., & RICHARDSON, J. R. (2018). Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1864(2), 432-443. doi:10.1016/j.bbadis.2017.11.004.

NEWCOMBE, Estella A. et al. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *Journal Of Neuroinflammation*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-26, 24 set. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>.

NEWTON, Kim; DIXIT, Vishva M.. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, San Francisco, p.1-20, mar. 2012.

NGUYEN, Vu H.. Osteoporosis prevention and osteoporosis exercise in community-based public health programs. *Osteoporosis And Sarcopenia*, [s.l.], v. 3, n. 1, p.18-31, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2016.11.004>.

NOGUERA, Carmen et al. Ten years younger: Practice of chronic aerobic exercise improves attention and spatial memory functions in ageing. *Experimental Gerontology*, [s.l.], v. 117, p.53-60, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.019>.

OKUN, Eitan; GRIFFIOEN, Kathleen J.; MATTSON, Mark P.. Toll-like receptor Signaling in Neural Plasticity and Disease. *Trends Neurosciencie*, Baltimore, p.269-281, maio 2011.

OKUYAMA, Teruhiro. Social memory engram in the hippocampus. *Neuroscience Research*, [s.l.], v. 129, p.17-23, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2017.05.007>.

OLIVEIRA, Daniela Matos Garcia et al. Aerobic Training Efficacy in Inflammation, Neurotrophins, and Function in Chronic Stroke Persons: A Randomized Controlled Trial Protocol. *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*, [s.l.], p.1-7, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.016>.

OOKAWARA T., HAGA S., HA S., et al. Effects of endurance training on three superoxide dismutase isoenzymes in human plasma. *Free Radical Research*. 2003;37(7):713–719. doi: 10.1080/1071576031000102132.

ÖZBEYLI, Dilek et al. Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 328, p.159-177, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.044>.

PALOMBO, Daniela J. et al. Hippocampal contributions to value-based learning: Converging evidence from fMRI and amnesia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, [s.l.], p.1-14, 14 fev. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.3758/s13415-018-00687-8>.

PÅLSSON-MCDERMOTT, Eva M; O'NEILL, Luke A J. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*, Dublin, p.153-162, out. 2004.

PANDAY, Arvind et al. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cellular & Molecular Immunology*, [s.l.], v. 12, n. 1, p.5-23, 29 set. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2014.89>.

PARK, Hye-sang; CHO, Han-sam; KIM, Tae-woon. Physical exercise promotes memory capability by enhancing hippocampal mitochondrial functions and inhibiting apoptosis in obesity-induced insulin resistance by high fat diet. *Metabolic Brain Disease*, [s.l.], v. 33, n. 1, p.283-292, 29 nov. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-017-0160-8>.

PEDERSEN, Bente K.. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain, Behavior, And Immunity*, [s.l.], v. 25, n. 5, p.811-816, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.02.010>.

PELLOW, Sharon et al. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal Of Neuroscience Methods*, [s.l.], v. 14, n. 3, p.149-167, ago. 1985. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7).

PERUZZOTTI-JAMETTI, Luca; PLUCHINO, Stefano. Targeting Mitochondrial Metabolism in Neuroinflammation: Towards a Therapy for Progressive Multiple Sclerosis. *Trends In Molecular Medicine*, [s.l.], p.1-18, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.007>.

PIBER, Dominique et al. Sex effects on spatial learning but not on spatial memory retrieval in healthy young adults. *Behavioural Brain Research*, [s.l.], v. 336, p.44-50, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.034>.

PIETRELLI, A. et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiology Of Learning And Memory*, [s.l.], v. 155, p.528-542, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.007>.

PINAR, Cristina et al. Effects of Voluntary Exercise on Cell Proliferation and Neurogenesis in the Dentate Gyrus of Adult FMR1 Knockout Mice. *Brain Plasticity*, Canada, p.185-195, mar. 2018.

PIZZINO, Gabriele et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [s.l.], v. 2017, p.1-13, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8416763>.

POLLI, Andrea et al. Relationship Between Exercise-induced Oxidative Stress Changes and Parasympathetic Activity in Chronic Fatigue Syndrome: An Observational Study in Patients and Healthy Subjects. *Clinical Therapeutics*, [s.l.], p.1-15, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.12.012>.

PONOMAREV, Eugene D. et al. CNS-Derived Interleukin-4 Is Essential for the Regulation of Autoimmune Inflammation and Induces a State of Alternative Activation in Microglial Cells. *Journal Of Neuroscience, Usa*, v. 40, n. 27, p.10714-1072, out. 2007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1922-07.2007>.

POULOSE, S. M., MILLER, M. G., SCOTT, T., & SHUKITT-HALE, B. (2017). Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. *Advances in Nutrition*, 8, 804-811. doi:10.3945/an.117.016261.

PRAVALIKA, Kanta et al. Myeloperoxidase and Neurological Disorder: A Crosstalk. **Acs Chem. Neurosci**, Miami, v. 3, p.421-430, 2018.

PROVENSI, Gustavo et al. Brain histamine modulates recognition memory: possible implications in major cognitive disorders. *British Journal Of Pharmacology*, [s.l.], p.1-18, 22 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14478>.

QIAN, Li et al. β 2-Adrenergic Receptor Activation Prevents Rodent Dopaminergic Neurotoxicity by Inhibiting Microglia via a Novel Signaling Pathway. *The Journal Of Immunology*, Research Triangle Park, v. 186, p.4443-4454, 2011

QUINES, Caroline B. et al. Resistance training restores metabolic alterations induced by monosodium glutamate in a sex-dependent manner in male and female rats. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [s.l.], p.1-7, 27 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.28617>.

RADAK, Zsolt et al. Oxygen Consumption and Usage During Physical Exercise: The Balance Between Oxidative Stress and ROS-Dependent Adaptive Signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, [s.l.], v. 18, n. 10, p.1208-1246, abr. 2013. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2011.4498>

RADTKE, F. A., CHAPMAN, G., HALL, J., & SYED, Y. A. (2017). Modulating Neuroinflammation to Treat Neuropsychiatric Disorders. *BioMed Research International*, 2017, 5071786. <http://doi.org/10.1155/2017/5071786>.

RAMSARAN, Adam I.; WESTBROOK, Sara R.; STANTON, Mark E.. Ontogeny of object-in-context recognition in the rat. *Behavioural Brain Research*, [s.l.], v. 298, p.37-47, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.011>.

RAVELLI, K. G., ROSÁRIO, B. D., VASCONCELOS, A. R., SCAVONE, C., CAMARINI, R., HERNANDES, M. S., & BRITTO, L. R. (2017). NADPH oxidase contributes to streptozotocin-induced neurodegeneration. *Neuroscience*, 358, 227-237. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.06.050.

REAL, Caroline C et al. Evaluation of exercise-induced modulation of glial activation and dopaminergic damage in a rat model of Parkinson's disease using [11C]PBR28 and [18F]FDOPA PET. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, [s.l.], p.1-16, 22 dez. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0271678x17750351>.

RIZZO, Francesca Romana et al. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation. *Neural Plasticity*, Rome, p.1-12, 2018.

ROBBINS, Stanley et al Robbins e Cotran - Bases patológicas das doenças. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ROBISON, Lisa S. et al. The effects of volume versus intensity of long-term voluntary exercise on physiology and behavior in C57/Bl6 mice. *Physiology & Behavior*, [s.l.], v. 194, p.218-232, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.06.002>.

RODRIGUES, Francisca Taciana Sousa et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: Long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations. *Journal Of Psychiatric Research*, [s.l.], v. 107, p.57-67, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.10.003>.

ROH, Hee-tae; SO, Wi-young. The effects of aerobic exercise training on oxidant–antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood–brain barrier function in obese and non-obese men. *Journal Of Sport And Health Science*, Republic Of Korea, p.447-453, 2017.

RUSSELL, Aaron P. et al. Skeletal muscle mitochondria: A major player in exercise, health and disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - General Subjects*, [s.l.], v. 1840, n. 4, p.1276-1284, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.11.016>.

RYAN, Sinéad M.; NOLAN, Yvonne M.. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [s.l.], v. 61, p.121-131, fev. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.004>.

SALLAM, Nada; LAHER, Ismail. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. ***Oxidative Medicine And Cellular Longevity***, [s.l.], v. 2016, p.1-32, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7239639>.

SANEI, Mozhdeh; SABERI-DEMNEH, Amir. Effect of curcumin on memory impairment: A systematic review. *Phytomedicine*, [s.l.], v. 52, p.98-106, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2018.06.016>.

SARKAR, S., MALOVIC, E., HARISHCHANDRA, D. S., GHASIAS, S., PANICKER, N., CHARLI, A., KANTHASAMY, A. G. (2017). Mitochondrial impairment in microglia amplifies NLRP3 inflammasome proinflammatory signaling in cell culture and animal models of Parkinson's disease. *Npj Parkinsons Disease*, 3(1). doi:10.1038/s41531-017-0032-2.

SAWADA, Makoto et al. Interleukin-10 Inhibits Both Production of Cytokines and Expression of Cytokine Receptors in Microglia. *Journal Of Neurochemistry*, [s.l.], v. 72, n. 4, p.1466-1471, 25 dez. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.721466.x>.

SCHAIN, Martin; KREISL, William Charles. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders—a Review. *Current Neurology And Neuroscience Reports*, [s.l.], v. 17, n. 3, p.1-11, mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0733-2>.

SHEPEL, Elena et al. Changes in DNA integrity and gene expression in ovarian follicular cells of lipopolysaccharide-treated female mice. *Pharmacological Reports*, [s.l.], v. 70, n. 6, p.1146-1149, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2018.06.005>.

SHIMOJO, Guilherme Lemos et al. Combined Aerobic and Resistance Exercise Training Improve Hypertension Associated With Menopause. *Frontiers In Physiology*, São Paulo, v. 9, p.1-11, out. 2018.

SIES, Helmut. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, [s.l.], v. 4, p.180-183, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.

SILVA, Sérgio Gomes da et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal Of Neuroinflammation*, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-6, 10 maio 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-10-61>.

SOMANI S. M., HUSAIN K. Exercise training alters kinetics of antioxidant enzymes in rat tissues. *Biochemistry and Molecular Biology International*. 1996;38(3):587–595.

SONG, Sang-hyuk et al. Treadmill exercise and wheel exercise improve motor function by suppressing apoptotic neuronal cell death in brain inflammation rats. *Journal Of Exercise Rehabilitation*, Seosan, p.911-919, dez. 2018

SOUZA, Leandro C. et al. Neuroprotective Effect of Physical Exercise in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Induced by β -Amyloid1–40 Peptide. *Neurotoxicity Research*, [s.l.], v. 24, n. 2, p.148-163, 11 jan. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-012-9373-0>.

SOUZA, Leandro Cattelan et al. Swimming exercise prevents behavioural disturbances induced by an intracerebroventricular injection of amyloid- β 1-42 peptide through modulation of cytokine/NF-kappaB pathway and indoleamine-2,3-dioxygenase in mouse brain. *Behavioural*

Brain Research, [s.l.], v. 331, p.1-13, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.024>.

SOUZA, Raphael Fabricio de et al. Endurance training on rodent brain antioxidant capacity: A meta-analysis. *Neuroscience Research*, [s.l.], p.1-9, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2018.09.002>.

SOUZA, Raphael Fabricio de et al. Endurance training on rodent brain antioxidant capacity: A meta-analysis. **Neuroscience Research**, [s.l.], p.1-2, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2018.09.002>.

SPANIOL, J.; SCHAIN, C.; BOWEN, H. J.. Reward-Enhanced Memory in Younger and Older Adults. *The Journals Of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, [s.l.], v. 69, n. 5, p.730-740, 20 maio 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbt044>.

SPARKS, Lauren M.. Exercise training response heterogeneity: physiological and molecular insights. *Diabetologia*, [s.l.], v. 60, n. 12, p.2329-2336, 14 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4461-6>.

STERN, Yaakov et al. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults A randomized clinical trial. *Neurology*, New York, jan. 2019.

STOCK, Amanda J.; KASUS-JACOBI, Anne; PEREIRA, H. Anne. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal Of Neuroinflammation*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-1, 27 ago. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1284-4>.

SZALEWSKA, Dominika et al. Exercise Strategies to Counteract Brain Aging Effects. *Clinical Research And Practice*, [s.l.], p.69-79, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/5584_2017_3.

SZEPESI, Zsuzsanna et al. Bidirectional Microglia–Neuron Communication in Health and Disease. *Frontiers In Cellular Neuroscience*, [s.l.], v. 12, p.1-26, 27 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00323>.

TAHERI P, KESHAVARZI S, EBADI M, MOTAGHINEJAD M, MOTEVALIAN M. Neuroprotective Effects of Forced Exercise and Bupropion on Chronic Methamphetamine-induced Cognitive Impairment via Modulation of cAMP Response Element-binding Protein/Brain-derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway, Oxidative Stress, and Inflammatory Biomarkers in Rats. *Adv Biomed Res*. 2018;7:151. Published 2018 Dec 19. doi:10.4103/abr.abr_11_18.

TAHERI, Parastoo et al. Neuroprotective Effects of Forced Exercise and Bupropion on Chronic Methamphetamine-induced Cognitive Impairment via Modulation of cAMP Response Element-binding Protein/Brain-derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway, Oxidative Stress, and Inflammatory Biomarkers in Rats. *Advanced Biomedical Research, Iran*, v. 151, 2018.

TANG, Ming-ming et al. Fibroblast Growth Factor 2 Modulates Hippocampal Microglia Activation in a Neuroinflammation Induced Model of Depression. *Frontiers In Cellular Neuroscience*, [s.l.], v. 12, p.1-1, 8 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00255>.

THEI, Laura et al. Microglia in Alzheimer's Disease: A Role for Ion Channels. *Frontiers In Neuroscience*, [s.l.], v. 12, p.1-23, 28 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00676>.

TIMMONS, James A. et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *Journal Of Applied Physiology*, Copenhagen, v. 108, p.1487-1496, 2010.

TITA, Beatrice et al. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Il Farmaco*, [s.l.], v. 56, n. 5-7, p.341-343, jul. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01046-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01046-1).

TORII, Yasushi et al. Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test. *Toxicon*, [s.l.], v. 57, n. 1, p.93-99, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.10.009>.

TYML, Karel et al. Voluntary running exercise protects against sepsis-induced early inflammatory and pro-coagulant responses in aged mice. **Critical Care**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.1-12, 8 ago. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1783-1>.

UNGER, M. S. et al. Microglia prevent peripheral immune cell invasion and promote an anti-inflammatory environment in the brain of APP-PS1 transgenic mice. *Journal Of Neuroinflammation*, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-23, 21 set. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1304-4>.

V.M, Arakelian et al. Cardiorespiratory and metabolic determinants during moderate and high resistance exercise intensities until exhaustion using dynamic leg press: comparison with critical load. *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, São Carlos, v. 51, p.1-9, 2018.

VEDOVELLI, K. et al. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels in brain and serum of rats. *Neuroscience*, [s.l.], v. 199, p.284-291, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.012>.

VOLIANSKIS, Arturas et al. Long-term potentiation and the role of N -methyl- d -aspartate receptors. **Brain Research**, [s.l.], v. 1621, p.5-16, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.016>.

VON HEIMENDAHL, Moritz; RAO, Rajnish P.; BRECHT, Michael. Weak and Nondiscriminative Responses to Conspicifs in the Rat Hippocampus. *Behavioral/systems/cognitive*, Berlim, v. 6, p.2129-2141, 2012.

WANG, Jian; JIN, Yingjie; LI, Jianchun. Protective role of fentanyl in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in BV-2 cells. *Experimental And Therapeutic Medicine*, Shanghai, v. 4, n. 1, p.3740-3744, ago. 2018.

WANG, Yun et al. Inhibition of activated astrocyte ameliorates lipopolysaccharide- induced depressive-like behaviors. *Journal Of Affective Disorders*, [s.l.], v. 242, p.52-59, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.015>.

WEDELL-NEERGAARD, Anne-sophie et al. Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism*, [s.l.], p.1-2, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>.

WIDDRINGTON, John D. et al. Exposure of Monocytic Cells to Lipopolysaccharide Induces Coordinated Endotoxin Tolerance, Mitochondrial Biogenesis, Mitophagy, and Antioxidant Defenses. *Frontiers In Immunology*, [s.l.], v. 9, 27 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02217>

WIECEK, Magdalena et al. Anaerobic Exercise-Induced Activation of Antioxidant Enzymes in the Blood of Women and Men. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 9, p.1-10, 27 jul. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.01006>.

YANG, Jihoon et al. Activation of spinal macrophage-inducible C-type lectin induces mechanical allodynia and microglial activation in rats. *Neuroscience Letters*, [s.l.], v. 690, p.42-47, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.017>.

YI, Chun-xia et al. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. *Physiology & Behavior*, [s.l.], v. 106, n. 4, p.485-490, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.021>.

ZHANG, Lixin et al. Lipopolysaccharide-induced proliferation and glycolysis in airway smooth muscle cells via activation of Drp1. *Journal Of Cellular Physiology*, [s.l.], p.1-10, 14 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27605>.

ZHOU, Jian et al. Imbalance of Microglial TLR4/TREM2 in LPS-Treated APP/PS1 Transgenic Mice: A Potential Link Between Alzheimer's Disease and Systemic

Inflammation. *Neurochemical Research*, [s.l.], p.1-14, 12 fev. 2019. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11064-019-02748-x>.

ZIEGLER, A.k. et al. The effect of resistance exercise upon age-related systemic and local skeletal muscle inflammation. **Experimental Gerontology**, [s.l.], v. 121, p.19-32, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2019.03.007>.