

## COMO DIFERENTES MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO PODEM PROTEGER O CORTEX CEREBRAL? RESULTADOS DO ESTUDO CORTEX

JÚLIA CASSURIAGA<sup>1</sup>; NATAN FETER<sup>2</sup>; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES<sup>3</sup>; MATHEUS PINTANEL FREITAS<sup>4</sup>; NICOLE GOMES GONZALES<sup>5</sup>; AIRTON JOSÉ ROMBALDI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Escola Superior de Educação Física/UFPel – juliacassuriaga1@hotmail.com

<sup>2</sup>Escola Superior de Educação Física/UFPel – natanfeter@homail.com

<sup>3</sup>Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos/UFPel - mspereirasoares@gmail.com

<sup>4</sup>Faculdade Anhanguera Pelotas – matheus.pintanel@hotmail.com

<sup>5</sup>Faculdade Anhanguera Pelotas - nicolegomesgonzales@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Escola Superior de Educação Física/UFPel – ajrombaldi@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo é apontado como o maior limitador da longevidade (HARMAN, 2002) estando associado à várias patologias relacionadas ao envelhecimento, como as doenças de Alzheimer e Parkinson (ANDERSEN, 2004). Ele está também relacionado com declínio de memória associado à idade (JURGENS e JOHNSON, 2012). O cérebro é particularmente suscetível aos efeitos das espécies reativas, devido à sua alta taxa metabólica e sua capacidade de regeneração celular diminuída em relação aos outros órgãos. Isto, somado com a redução das defesas antioxidantes, resulta no acúmulo de dano oxidativo, o que pode levar ao aparecimento de doenças neurodegenerativas.

Sabe-se que o exercício físico, especialmente o aeróbico contínuo de intensidade moderada (MICT), aparece como uma estratégia neuroprotetora não-farmacológica para auxiliar no controle do estresse oxidativo, por meio da redução dos níveis basais de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase (CAT).

Apesar disso, são escassas as evidências científicas sobre como diferentes modelos de exercício físico atuam na saúde cerebral. Desta forma, o estudo CORTEX (*Cerebral Remodeling Research on different Types of Exercise*) foi elaborado a fim de entender como diferentes modelos de exercício físico, como o MICT, treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), treinamento resistido (RT) e modelo de atividade física (RW) atuam como agentes neuroprotetores. Especificamente, o presente estudo buscou identificar o efeito de diferentes modelos de exercício físico em marcadores de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes no córtex cerebral.

### 2. METODOLOGIA

Oitenta camundongos C57BL/6 fêmeas (60 dias de idade), pesando 20-24 g, foram utilizados no estudo. Os roedores foram alojados em gaiolas com quatro animais por gaiola, com exceção do grupo de roda de corrida (RW), onde foram alojados individualmente, a fim de evitar qualquer dominância por um animal em relação a utilização da roda (HEINLA, 2018).

Todos os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (n=16 por grupo): SED: grupo sedentário; MICT: treinamento contínuo de intensidade moderada; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; RW: roda de corrida; RT: treinamento de resistência.

Os grupos MICT e HIIT foram familiarizados com uma esteira motorizada para camundongos durante cinco dias, 10 minutos por dia a 10 metros por minuto (m/min). Os animais foram motivados a correr por estimulação elétrica (1,0mA) posicionada no final de cada faixa. Os camundongos do grupo RT foram familiarizados com uma escada vertical inclinada (85°) em três ocasiões durante a primeira semana. Nem o grupo RW nem SED tiveram período de familiarização. Todos os protocolos de intervenção iniciaram no segundo dia após o período de familiarização e duraram seis semanas.

O grupo MICT realizou o protocolo de treinamento em 5 dias por semana, sendo cada sessão compostas por 1 minuto de aquecimento e 1 minuto de desaquecimento a 16 m/min. Após o aquecimento, os camundongos desse grupo correram a 17m/min por 20 minutos. Após cada sessão, o volume de exercício foi aumentado em 2 minutos por sessão até o máximo de 60 minutos.

Para o grupo HIIT, o protocolo iniciou com dois esforços de 3 minutos a 25 m/min, com 60 segundos de descanso a 16 m/min entre os esforços. Nas sessões seguintes, os animais alternaram entre esforços de longa (3 minutos) e curta (30 segundos) duração, com período de repouso constante (16 m/min por 1 minuto).

As sessões de treinamento do grupo RT ocorreram 3 vezes por semana e iniciaram-se com escaladas com 50, 75 e 90% da carga máxima (CM) prévia. Na última sessão de cada semana, uma nova carga máxima foi estabelecida. Entre as escaladas, os animais descansavam por 90 segundos em uma câmara fechada localizada no topo da escada.

Os roedores do grupo RW foram alojados em gaiolas equipadas com roda de corrida adaptada, que estavam disponíveis para os animais durante o período do estudo (6 semanas). As rodas possuíam dois hardwares que diariamente coletavam e armazenavam informações sobre a velocidade média de cada animal, expressa em quilômetros por hora (km/h), e a distância percorrida por cada animal relatada em quilômetros (Km). O grupo SED não teve acesso a nenhum tipo de treinamento físico ou equipamento relacionado ao exercício em suas gaiolas.

Após os testes comportamentais, os animais foram anestesiados e eutanasiados por punção cardíaca, sendo o cérebro imediatamente removido e dissecado no córtex cerebral. Para análise do estresse oxidativo, foram avaliadas enzimas oxidantes (TBARS, ROS, nitritos) e antioxidantes (CAT e SOD).

Os dados contínuos foram reportados em média e erro padrão. Diferença de médias entre os grupos foi verificada pela análise de variância com post hoc de Newman-Keuls. O nível de significância adotado foi de  $p<0.05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 mostra que as ROS aumentaram no córtex cerebral no grupo RT ( $p<0,001$ ) em comparação com todos os grupos. Paradoxalmente, tais moléculas têm um papel fundamental na adaptação do músculo esquelético associado ao exercício físico (KIM et al., 2015), embora sua regulação positiva esteja relacionada ao envelhecimento e à sarcopenia. O crescimento induzido pelo exercício dos níveis de ROS pode ser explicado pela formação elevada de NADPH oxidase, contribuindo para uma extensão maior do  $O_2^-$  citosólico do que a mitocôndria (HE et al., 2016). Essa regulação positiva leva à ativação da via MAPK/ERK agindo como facilitadora dos efeitos celulares que influenciam a plasticidade sináptica (HE et al., 2016). Assim, quantificar o impacto de cada parâmetro de exercício físico em espécies radicais pode ser um passo crucial na

determinação do melhor modelo de exercício para otimizar a estrutura e a função do cérebro (LUCAS et al., 2015).

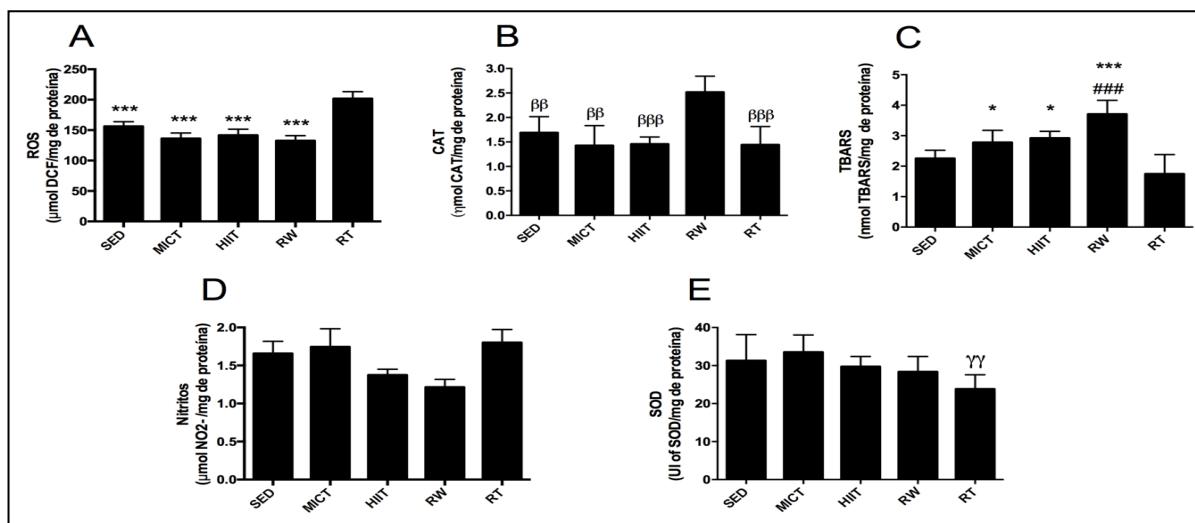


Figura 6. Efeitos da intervenção no nível de espécies reativas de oxigênio (A), atividade de catalase (B), nível de TBARS (C), nível de nitrito (D), e atividade de superóxido dismutase (E). Os dados são relatados como médias  $\pm$  SE. \*Diferença do grupo RT para  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . #Diferença do grupo SED para  $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$ .  $\beta$ Diferença do grupo RW para  $p < 0,05$ ;  $\beta\beta$  $p < 0,01$ ;  $\beta\beta\beta$  $p < 0,001$ .  $\gamma$ Diferença do grupo MICT para  $p < 0,05$ ;  $\gamma\gamma$  $p < 0,01$ .

Neste estudo, houve, respectivamente, um aumento e redução do conteúdo de TBARS no córtex cerebral em camundongos dos grupos RW e RT. A SOD catalisa a dismutação de  $O_2^-$  a  $H_2O_2$ , que pode ser neutralizada pela ação de outras enzimas, como CAT e GPX (MANCUSO et al., 2006). Caso contrário, a diminuição nas atividades de SOD, CAT e GPX pode prejudicar a remoção de  $O_2^-$  e  $H_2O_2$  podendo gerar radicais hidroxila e peroxidação lipídica, desencadeando alterações nas propriedades biológicas das membranas (KIM et al., 2015). Assim, o alto conteúdo de TBARS no grupo RW pode ser levado a um aumento da atividade da CAT no córtex cerebral desses animais.

Outrossim, o MICT apresentou maior atividade da SOD em comparação com o RT ( $p=0,022$ ). Essa ação corrobora a literatura, sugerindo que o MICT atua melhor do que o RT como agente antioxidante no córtex cerebral (GOMEZ-CABRERA E DOMENECH, 2008; NOKIA et al., 2016; DOUGHERTY et al., 2017). Ainda, essa melhora pode estar relacionada com os benefícios desse modelo de exercício na memória de trabalho (BROADBENT et al., 2010).

#### 4. CONCLUSÕES

Concluímos então que o MICT e RW aparecem como promissoras estratégias neuroprotetoras não farmacológicas para melhorar o controle do estresse oxidativo no córtex cerebral.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANDERSEN, Julie K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?. **Nature medicine**, New York, v. 10, n. 7, p. S18, 2004.

BROADBENT, Nicola J. et al. Object recognition memory and the rodent hippocampus. **Learning & memory**, Washington, v. 17, n. 1, p. 5-11, 2010.

DAUGHADAY, William H. et al. Letter to the editor: On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. **Endocrinology**, v. 121, n. 5, p. 1911-1912, 1987.

DOUGHERTY, Ryan J. et al. Moderate physical activity is associated with cerebral glucose metabolism in adults at risk for Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 58, n. 4, p. 1089-1097, 2017.

GOMEZ-CABRERA, Mari-Carmen; DOMENECH, Elena; VIÑA, Jose. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 44, n. 2, p. 126-131, 2008.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **Journal of Gerontology**, Basel, v. 11, n. 3, p. 298-300, Jul 1956. ISSN 0022-1422.

HE, Feng et al. Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. **Frontiers in physiology**, v. 7, p. 486, 2016.

HEINLA, Indrek et al. Behavioural characterization of C57BL/6N and BALB/c female mice in social home cage—Effect of mixed housing in complex environment. **Physiology & behavior**, Elmsford, v. 188, p. 32-41, 2018.

JURGENS, Heidi A.; JOHNSON, Rodney W. Dysregulated neuronal–microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. **Experimental neurology**, New York v. 233, n. 1, p. 40-48, 2012.

LUCAS, Samuel JE et al. High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, New York, v. 35, n. 6, p. 902-911, 2015.

KIM, Geon Ha et al. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Experimental neurobiology**, Orlando, v. 24, n. 4, p. 325-340, 2015.

MANCUSO, Michelangelo et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 10, n. 1, p. 59-73, 2006.

NOKIA, Miriam S. et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 7, p. 1855-1873, 2016.