

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

Andressa de Souza Rodrigues

**EFEITO DO ENVELHECIMENTO SOBRE OS NÍVEIS DO FATOR DE  
CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) NO HIPOCAMPO DE  
RATOS *Wistar*:  
impacto da corrida em esteira ergométrica**

Porto Alegre

2023

ANDRESSA DE SOUZA RODRIGUES

**EFEITO DO ENVELHECIMENTO SOBRE OS NÍVEIS DO FATOR DE  
CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) NO HIPOCAMPO DE  
RATOS *Wistar*:  
impacto da corrida em esteira ergométrica**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – Farmacologia e Terapêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira

Porto Alegre

2023

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo dedicar este momento para expressar minha profunda gratidão à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, com um agradecimento especial às Professoras Adriane Ribeiro Rosa e Rosane Gomez, pela notável humanidade que demonstraram ao longo da minha jornada de mestrado, através de abordagens acolhedoras e empáticas fizeram toda a diferença na minha experiência como estudante. Sempre estiveram dispostas a ouvir minhas preocupações, oferecer orientação e compartilhar sua sabedoria de maneira genuína. A compreensão e apoio durante os momentos desafiadores foram imensuráveis e proporcionaram um ambiente de aprendizado verdadeiramente enriquecedor. As demonstrações de interesse pelo meu progresso, tanto acadêmico quanto pessoal, foram pontos que sempre irei valorizar ao longo da minha vida.

Quero expressar minha gratidão aos colegas de laboratório e amigos que compartilharam seus conhecimentos e experiências, criando um ambiente de aprendizado colaborativo e inspirador. Quero destacar com especial gratidão a minha colega Catherina Isdra Moszkowicz, cuja contribuição foi especialmente significativa.

Gostaria de dedicar um momento para expressar gratidão à minha família por seu apoio ao longo da minha jornada de mestrado. Suas palavras de incentivo e encorajamento constante foram a luz que me guiou durante os desafios acadêmicos e pessoais que enfrentei. Sua compreensão nos momentos em que precisei de apoio emocional foi um pilar essencial para minha conquista. Saber que eles estavam ao meu lado, compartilhando cada vitória e compreendendo cada dificuldade, me deu a força e a motivação para perseguir meus objetivos acadêmicos.

Concluindo, quero expressar minha profunda gratidão a todos que desempenharam um papel em minha jornada de mestrado. Cada gesto de apoio, palavra de incentivo e amizade deixaram uma marca duradoura em minha trajetória. Esta conquista não teria sido possível sem o valioso suporte de vocês, e é com sincera apreciação que encerro esta etapa, expectante pelo futuro que se descortina.

Andressa de Souza Rodrigues

"A ciência é o que temos de mais próximo de um superpoder, pois nos permite compreender e moldar o mundo que nos cerca."

- Neil deGrasse Tyson

## RESUMO

Nos últimos anos, o aumento da população idosa global tem impulsionado a busca por terapias que atenuem os impactos adversos do envelhecimento e ampliem o entendimento dos mecanismos subjacentes a esse processo. Nesse cenário, o exercício físico tem se destacado como uma ferramenta não farmacológica de valor, com potencial para mitigar os déficits relacionados à idade. O hipocampo, uma área cerebral crucial para memória e aprendizado, passa por alterações à medida que envelhecemos, associado a redução na concentração de biomarcadores como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O IGF-1 desempenha importante papel-na neurogênese, plasticidade sináptica e saúde cerebral e estudos indicam que exercício regular pode elevar seus níveis no hipocampo protegendo contra a perda de memória associada à idade avançada. Nesse contexto, investigamos os efeitos do envelhecimento e o impacto do exercício de corrida em esteira ergométrica nos níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* de 3 e 21 meses de idade. Os animais foram submetidos ao protocolo de sessão única (20 minutos) ou exercício diário moderado (20 minutos durante 14 dias), sendo eutanasiados 1 hora após a última sessão. O encéfalo foi removido e o hipocampo foi dissecado. Nossos resultados mostram que o envelhecimento aumentou o IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* ( $F=16,71$ ;  $p=0,0002$ ) e que o exercício não modificou esse padrão de expressão, independentemente da idade dos animais ( $F= 0,9062$ ;  $p= 0,4122$ ). Observamos uma tendência de interação entre os fatores idade e exercício ( $F=2,76$ ;  $p=0,0753$ ), sugerindo um efeito do exercício aeróbico oposto ao esperado sobre os níveis de IGF-1 no hipocampo de animais jovens e envelhecidos. O protocolo de sessão única e exercício moderado por 14 dias parecem reduzir agudamente (1 hora após o exercício) os níveis de IGF-1, respectivamente no hipocampo de ratos adultos jovens. Por outro lado, o exercício moderado, durante 14 dias, parece aumentar os níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos envelhecidos, sem alterações entre o protocolo agudo ou sedentários. É possível propor que os protocolos de exercício avaliados impactem diferentemente os níveis de IGF-1 no hipocampo, no entanto, não podemos associar a benefícios específicos induzidos pelo exercício.

**Palavras-chave:** Exercício aeróbico. Neurogênese. Plasticidade sináptica. Cognição.

## ABSTRACT

In recent years, the global increase in the elderly population has driven the search for therapies that can alleviate the impacts of aging and enhance our understanding of the underlying mechanisms of this process. In this context, physical exercise has emerged as a valuable non-pharmacological tool with the potential to mitigate age-related deficits. The hippocampus, a crucial brain region for memory and learning, undergoes changes as we age, often associated with a decrease in the concentration of biomarkers such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1). IGF-1 plays a significant role in neurogenesis, synaptic plasticity, and brain health, and studies have shown that regular exercise can increase its levels in the hippocampus, thus protecting against age-related memory loss. In light of this, we conducted an investigation into the effects of aging and the impact of treadmill running exercise on IGF-1 levels in the hippocampus of 3-month-old and 21-month-old Wistar rats. The animals were subjected to a single session (20 minutes) or daily moderate exercise (20 minutes for 14 days) and were euthanized 1 hour after the final session. The brains were removed, and the hippocampus was dissected. Our results indicate that aging led to an increase in IGF-1 levels in the hippocampus of Wistar rats ( $F=16.71$ ;  $p=0.0002$ ), and the exercise did not significantly alter this expression pattern, regardless of the age of the animals ( $F= 0.9062$ ;  $p= 0.4122$ ). We observed a trend of interaction between the age and exercise factors ( $F=2.76$ ;  $p=0.0753$ ), suggesting that aerobic exercise had an opposite effect on IGF-1 levels in the hippocampus of both young and aging animals. The single-session protocol and moderate exercise for 14 days appeared to acutely reduce (1 hour after exercise) IGF-1 levels in the hippocampus of young adult rats. In contrast, moderate exercise for 14 days appeared to increase IGF-1 levels in the hippocampus of aging rats, with no significant differences between acute or sedentary protocols. Nevertheless, it is possible that the exercise protocols evaluated have different impacts on IGF-1 levels in the hippocampus. However, we cannot definitively associate specific exercise-induced benefits at this time.

**Keywords:** Aerobic exercise. Neurogenesis. Synaptic plasticity. Cognition.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. População absoluta e relativa de idosos de 60 anos e mais, 65 anos e mais e 80 anos e mais. Brasil 1950-2100.....	11
Figura 2. Efeitos centrais mediados pelo sistema somatotrófico em diferentes tecidos .....	14
Figura 3. Efeitos do exercício no cérebro.....	18
Figura 4. Efeito da idade e exercício físico sobre a concentração de IGF-1 no hipocampo de ratos Wistar com 3 meses (adultos jovens) e 21 meses de idade (envelhecidos). N=10/grupo, ANOVA de 2 vias + Bonferroni, resultados estão expressos em média $\pm$ o erro padrão da média, ** <i>diferente de ratos adultos jovens</i> ( $F=16,71$ ; $p=0.0002$ ).....	26

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos grupos experimentais ..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2 – Efeito da idade e dos diferentes protocolos de exercício sobre os níveis de IGF-1 em ratos adultos jovens e envelhecidos. *Média ± DP, n = 10/grupo.*

*ANOVA-duas vias + Bonferroni. \*Diferente de ratos adultos jovens....***Erro! Indicador não definido.**



## LISTA DE ABREVIATURAS

CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CREAL	Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EXE	Exercitado
GH	Hormônio do Crescimento
H4	Histonas H4
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante a Insulina Tipo 1
m/min	Metros por Minuto
mM	Micromol
NaCl	Cloreto de Sódio
NP	Nitropropano
ONU	Organização das Nações Unidas
pH	Potencial Hidrogeniônico
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio
SED	Sedentário
SNC	Sistema Nervoso Central
Tris-HCl	Cloridrato de tris(hidroximetil)aminometano
VO <sub>2</sub> máx.	Consumo Máximo de Oxigênio Indireto

## SUMÁRIO

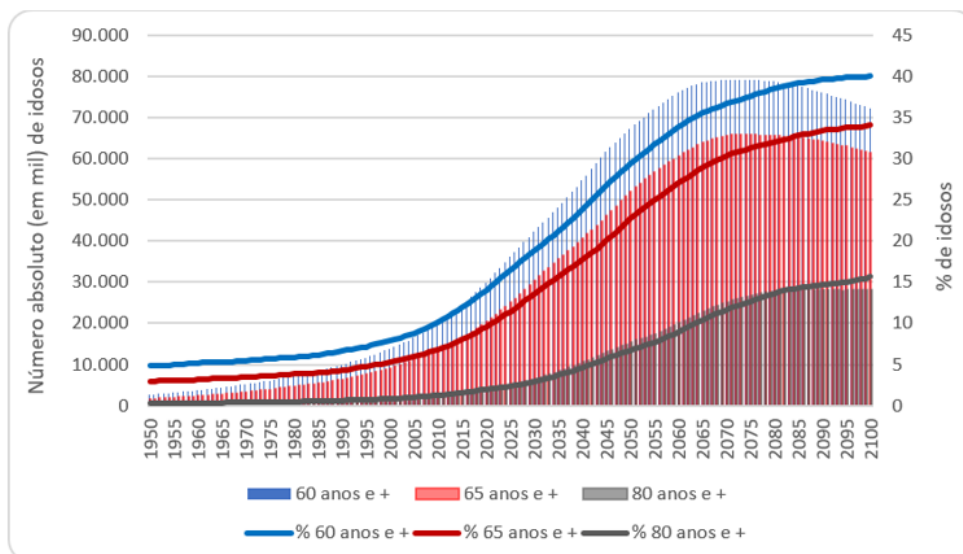
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
1.1 ENVELHECIMENTO .....	11
1.2 FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA I (IGF-1) E SUA IMPORTÂNCIA PARA A PLASTICIDADE NEURAL.....	13
1.3 EXERCÍCIO.....	16
<b>2 HIPÓTESE</b> .....	<b>19</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
4.1 ANIMAIS.....	21
4.2 CORRIDA EM ESTEIRA.....	21
4.3 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS .....	23
4.4 QUANTIFICAÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1 (IGF-1) .....	24
<b>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>25</b>
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	<b>30</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>31</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo natural, dinâmico, que promove alterações funcionais e bioquímicas, levando ao aumento na suscetibilidade a doenças (Paradies et al., 2011; Minciullo et al., 2016; Jurgens; Johnson, 2012). Durante o envelhecimento ocorrem mudanças biológicas inexoráveis na composição corporal, sendo esses fatores importantes para o desenvolvimento de doenças crônicas e redução da capacidade funcional (Pereira et al., 2014).

De acordo com a *United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division* (2022), a quantidade absoluta de indivíduos idosos atingirá proporções notáveis nas próximas duas décadas, com previsão de alcançar a marca de 60 milhões entre os anos 2040 e 2045. Quanto à população do Brasil, conforme as estimativas da ONU, o contingente de idosos deverá aproximar-se de 75 milhões até o ano 2100. Esses dados são preocupantes, visto que o aumento do número de idosos apresenta impacto na sociedade. De fato, o envelhecimento está associado a um agravamento das condições neurológicas, perdas funcionais motoras e cognitivas, além do aumento da prevalência de doenças crônicas como hipertensão e diabetes (Figura 1; United Nations, 2019).



**Figura 1.** População absoluta e relativa de idosos de 60 anos e mais, 65 anos e mais e 80 anos e mais. Brasil 1950-2100 (adaptado de United Nations, 2019).

Conforme exposto, uma das implicações centrais decorrentes do aumento da expectativa de vida é o aumento da prevalência de doenças relacionadas a idade. Portanto, torna-se necessário entender os mecanismos do envelhecimento e assim propor novas estratégias que possam atenuar os danos metabólicos e neurológicos decorrentes do envelhecimento (Mahncke; Bronstone; Merzenich, 2006).

Sabe-se que ao longo do envelhecimento ocorre uma progressiva diminuição das funcionalidades fisiológicas e bioquímicas, acompanhada pela deterioração gradual dos tecidos e da eficácia dos órgãos (Flatt, 2012). No que concerne ao sistema nervoso central (SNC), em particular, esse processo se caracteriza por mudanças estruturais que, além de comprometerem a capacidade adaptativa desse sistema às mudanças do ambiente, também culminam em uma diminuição das aptidões sensoriais, motoras e cognitivas (Bishop; Lu; Yankner, 2010).

No passado houve uma crença arraigada de que, uma vez que o SNC atingisse seu desenvolvimento completo, ele se transformava em uma estrutura rígida, incapaz de sofrer modificações. Acreditava-se que quaisquer lesões nesse sistema seriam irreparáveis, já que as células que o compõem não teriam a capacidade de se reconstituírem ou se reorganizarem. No entanto, a ciência revelou uma perspectiva diferente, mostrando que o SNC possui uma notável capacidade de adaptação e modificação, seja em resposta a experiências ou como uma tentativa de regeneração (Burke; Barnes, 2006).

Essa evolução na compreensão da plasticidade cerebral, ou seja, a capacidade do encéfalo de se adaptar e mudar ao longo da vida, tem implicações profundas para o campo da neurociência. A constatação de que o SNC não é uma entidade estática, mas sim uma rede dinâmica que pode reorganizar suas conexões e funções em resposta a estímulos e necessidades, abre portas para estratégias inovadoras para a promoção da saúde encefálica em resposta aos insultos que ocorrem durante o processo de envelhecimento (Erickson et al., 2011). Contudo, dentre essas áreas, o hipocampo emerge como uma região particularmente suscetível a essas mudanças e é considerado uma estrutura vulnerável, passível a alterações conforme avançamos em idade (Burke; Barnes, 2006).

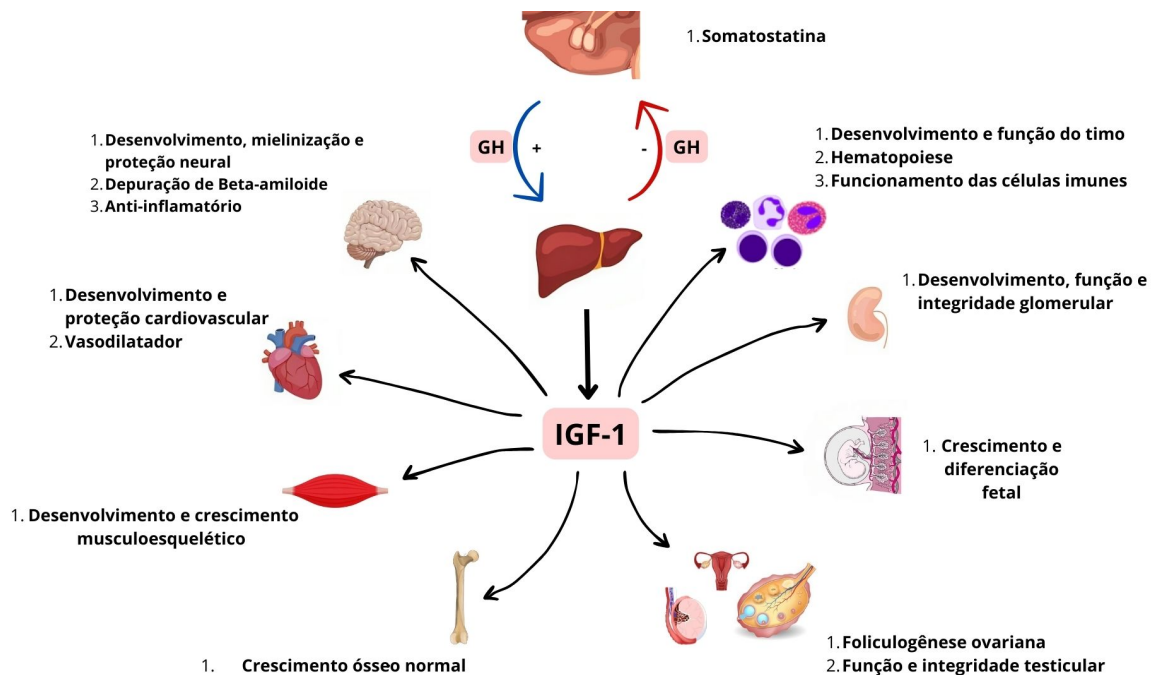
A senescência, que se refere ao processo de envelhecimento celular e gradual deterioração funcional, pode causar vários tipos de danos no hipocampo. Esses danos podem contribuir para a perda de função cognitiva observada em indivíduos idosos. Alguns dos principais danos associados à senescência no hipocampo incluem a

redução da neurogênese, o que pode limitar sua capacidade de se adaptar a novos estímulos, diminuir sinapses e a formação de novas memórias. A senescência também pode aumentar o risco de acúmulo de agregados proteicos anormais, como a  $\beta$ -amiloide, associados à doença de Alzheimer.

## 1.2 FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA I (IGF-1) E SUA IMPORTÂNCIA PARA A PLASTICIDADE NEURAL

Diversos biomarcadores de envelhecimento e de risco de déficit cognitivo vem sendo explorados pela comunidade científica, com o objetivo de identificar mudanças de rotas metabólicas e/ou expressão de proteínas para construção de fármacos que possam prevenir esses eventos decorrentes do envelhecimento. Dentre esses biomarcadores está o Fator de Crescimento Semelhante a Insulina I (IGF-1).

Fatores de crescimento são polipeptídios que atuam no controle da proliferação e diferenciação celular em diferentes tecidos, inclusive no encéfalo. Dentre esses fatores, o IGF-1 parece ser uma das moléculas mais sensíveis ao metabolismo. O termo "*insulin-like*" surgiu em 1954 e, embora não seja preciso, se refere à sua capacidade de estimular a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo, mecanismo semelhante à insulina (Van Praag; Kempermann; Gage, 1999). Embora esta neurotrofina seja preferencialmente produzida no fígado e pâncreas, ela também está presente em outros órgãos, como por exemplo, o sistema nervoso central e periférico. No sistema periférico, a expressão de IGF-1 é regulada pelo hormônio do crescimento (GH) (Vaynman; Ying; Gomez-Pinilla, 2003). Ambos, IGF-1 e GH, pertencem ao sistema somatotrófico humano e exercem efeitos sobre o metabolismo. Contudo, além da regulação do metabolismo, o IGF-1 está envolvido em outros processos fisiológicos como a resposta imunológica, regulação da glicemia e a manutenção da função cerebral (Vaynman; Ying; Gomez-Pinilla, 2003; Farmer et al., 2004). Os efeitos centrais mediados pelo sistema somatotrófico (Figura 2) deve-se a expressão do GH e IGF-1 em neurônios e células da glia, bem como pela entrada desses hormônios no SNC após sua produção pelo fígado (Holschneider et al., 2007).



**Figura 2.** Efeitos centrais mediados pelo sistema somatotrófico em diferentes tecidos (adaptado de Puche e Castilla-Cortázar, 2012).

O IGF-1 atravessa a barreira hematoencefálica e atua na neuroproteção, em resposta ao dano neuronal, estimulando a neurogênese e sinaptogênese (Kempermann et al., 2010; Neeper et al., 1996). Em adultos, está presente principalmente em áreas encefálicas com grande densidade de neurônios, como cerebelo, bulbo olfatório, hipotálamo, hipocampo e córtex (Tong et al., 2001). Além de promover a sobrevivência neuronal, o IGF-1 inibe apoptose (Berchtold et al., 2005), desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção do SNC, incluindo o hipocampo.

No hipocampo, o IGF-1 está associado a aumento da plasticidade sináptica, um fenômeno associado ao aumento da eficiência da atividade neural por fortalecimento ou enfraquecimento de sinapses (Caponi et al., 2013; Cotman; Berchtold; Christie, 2007). Estudos mostram que o IGF-1 promove crescimento e sobrevivência de neurônios no hipocampo durante a fase de desenvolvimento e de maturação cerebral na infância e na vida adulta. Ele inibe a apoptose e, como dito acima, influencia na formação e fortalecimento de sinapses no hipocampo, permitindo uma melhor comunicação entre os neurônios e uma adaptação mais eficiente às mudanças nas condições ambientais e nas experiências de aprendizagem. Esses efeitos do IGF-1 são mediados por vias de sinalização intracelular que regulam a

expressão genica, a proliferação celular e a diferenciação neuronal (Kanaley et al., 2005; Mahncke; Bronstone; Merzenich, 2006).

A neogênese é um processo que ocorre principalmente no giro dentado, uma região do hipocampo associada à aprendizagem e à memória. O IGF-1 parece atuar em vias de sinalização específicas nas células progenitoras neurais do giro dentado, estimulando a proliferação dessas células, ou seja, a divisão celular para formar mais células progenitoras. Portanto, o IGF-1 influencia a diferenciação das células progenitoras neurais em neuroblastos, que são células imaturas com potencial de se tornarem neurônios maduros. Juntamente com outros fatores neurotróficos, é capaz de estimular a maturação de neuroblastos em neurônios funcionais, processo que envolve o desenvolvimento de dendritos, axônios e a formação de sinapses (Caponi et al., 2013; Kanaley et al., 2005; Mahncke; Bronstone; Merzenich, 2006). Portanto o IGF-1 exerce seu efeito na neogênese do hipocampo, ativando vias de sinalização, que estimulam a proliferação e diferenciação de células progenitoras neurais, bem como promovendo a sobrevivência e integração de neurônios na formação das redes neurais. Esse processo é fundamental para a plasticidade encefálica, adaptação as mudanças ambientais e manutenção da saúde cognitiva (Trejo; Carro; Torres-Aleman, 2001).

Com a senescência, a expressão do IGF-1 pode diminuir, afetando a saúde e a plasticidade dos neurônios no hipocampo (Franceschi; Campisi, 2014). De fato, os estudos têm mostrado que baixos níveis de IGF-1 no encéfalo se associam à diminuição da neuroplasticidade, do volume encefálico e disfunção cognitiva, especialmente em idosos, sugerindo que esta diminuição pode estar relacionada ao envelhecimento (Trejo; Carro; Torres-Aleman, 2001). Por outro lado, estudos sugerem que níveis elevados de IGF-1 podem estar relacionados ao aumento do risco de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como por exemplo, câncer e doenças cardiovasculares (Giovannucci et al., 2003).

Enquanto na fase de crescimento e desenvolvimento os níveis de IGF-1 são mais altos, para a promoção do crescimento e da diferenciação celular, no processo de envelhecimento há uma tendência geral de diminuição nos níveis de IGF-1, embora variações individuais sejam observadas. O IGF-1 parece diminuir gradualmente ao longo dos anos, o que pode estar associado a uma série de fatores, incluindo mudanças hormonais, metabolismo reduzido e fatores genéticos. A diminuição natural na produção de IGF-1 pode estar relacionada à redução na produção do GH pela

glândula pituitária, já que o IGF-1 é um medidor dos efeitos do GH nos tecidos (Sonntag et al., 1999; Markowska; Mooney; Sonntag, 1998).

### 1.3 EXERCÍCIO

Conforme delineado por um manual publicado pela Organização Mundial da Saúde, o exercício físico se revela uma estratégia eficaz e economicamente acessível para contrabalançar a diminuição da capacidade funcional global observadas durante o envelhecimento (WHO, 2007). Estudos mostram que a atividade física pode prevenir e modular algumas doenças crônicas, inclusive aquelas associadas ao processo de envelhecimento (Cvecka et al., 2015; WHO, 2007). Entre os diversos efeitos benéficos relacionados à atividade física especificamente durante o envelhecimento, destacam-se maior independência nas atividades de autocuidado, melhora da autoestima, melhor qualidade e expectativa de vida e diminuição da mortalidade (Awick et al., 2015; Cvecka et al., 2015; Rejeski; Mihalko, 2001).

Estudos clínicos e experimentais vêm demonstrando fortes evidências de que o exercício físico, além de gerar benefícios como: aumento da sensibilidade à insulina, aumento do metabolismo, melhora da função cardíaca, capacidade de alterar o perfil dos fatores de sinalização circulantes, é também capaz de afetar positivamente o funcionamento encefálico, promovendo adaptações celulares e moleculares que envolvem os fatores tróficos, proteínas de sinalização celular e sistemas de neurotransmissão, desempenhando um papel importante tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças (Botero et al., 2013; Caponi et al., 2013; Joshi, 2007).

Dentre as modalidades de exercício físico, o exercício aeróbico tem mostrado efeitos globais e específicos em regiões cruciais para a neurogênese, como o hipocampo e córtex pré-frontal (Erickson et al., 2011). Seu efeito positivo no encéfalo deve-se, possivelmente, a indução de adaptações, melhorando a plasticidade sináptica e funções cognitivas. Em camundongos adultos, por exemplo, a exposição à roda de corrida aumenta a proliferação celular e neurogênese no hipocampo (Van Praag et al., 1999). Vários outros estudos corroboram estes achados ao mostrar que o exercício é um indutor robusto da neurogênese em animais jovens, adultos e idosos. Outros estudos pré-clínicos apontam para a melhora da função cognitiva, especialmente na memória, com protocolos de exercício com duração entre um e três meses. Tanto o exercício forçado (esteira ou nado) quanto o exercício voluntário (livre acesso a roda de corrida) também mostram efeitos positivos sobre a memória em



modelos animais (Erickson et al., 2012; Lovatell et al., 2013; Radak et al., 2001; Van Praag et al., 2005).

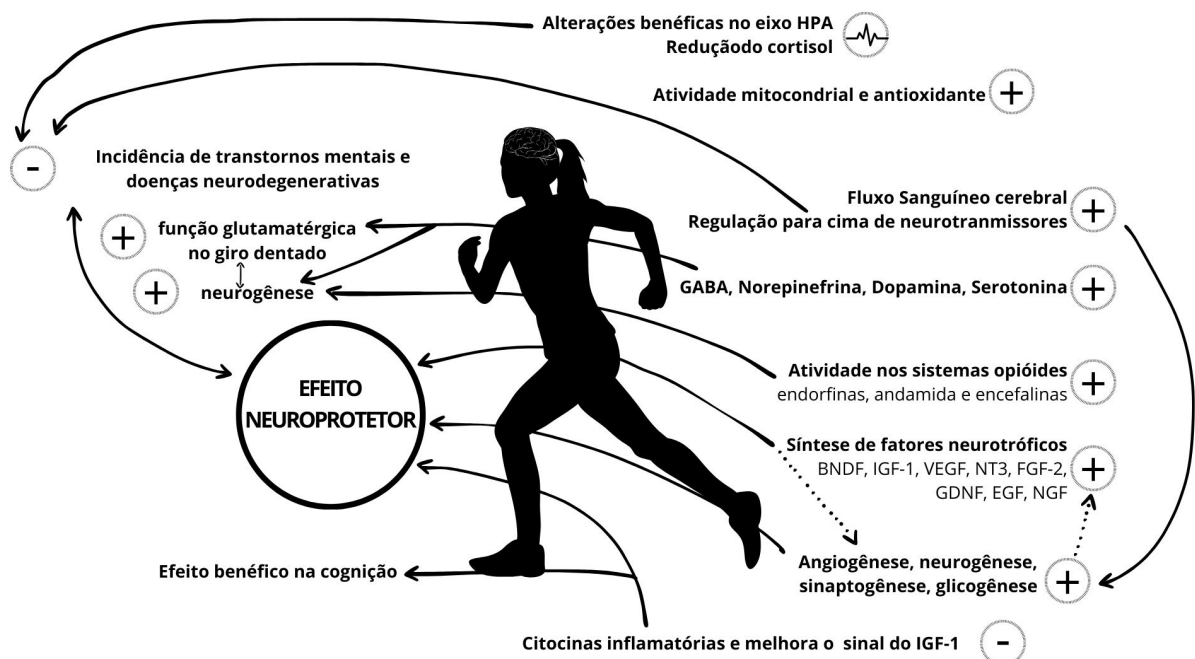
Resultados anteriores do nosso grupo de pesquisa mostram que exercício moderado, como a corrida em esteira por 14 dias, aumenta a acetilação global de histonas H4 em hipocampo de animais envelhecidos, indicando alterações epigenéticas associadas ao exercício (Lovatell et al., 2013). Este aumento na acetilação de H4 foi correlacionado positivamente com uma melhora no desempenho do teste de esQUIVA inibitória, um modelo animal que avalia a memória. Por fim, um estudo longitudinal demonstrou que um ano de treinamento aeróbico (intensidade moderada-intensa) em indivíduos saudáveis (55-80 anos) é capaz de promover aumento do volume hipocampal, correlacionado com a elevação dos níveis plasmáticos de fatores de crescimento. Não se descarta que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral ocasionado à prática de exercício seja responsável, em parte, pelos seus efeitos benéficos sobre a neuroplasticidade sináptica e função cognitiva, uma vez que melhora o transporte de oxigênio, nutrientes e neurotrofinas (Erickson et al., 2011; Burdette et al., 2010).

De fato, o exercício conserva a integridade cerebrovascular por aumentar a rede capilar, conexões sinápticas, fatores neurotróficos e neurogênese, todos associados à melhora da função cognitiva e motora (Bibel; Barde, 2000). Independentemente da modalidade e intensidade do exercício, há evidências dos efeitos positivos, retardando os efeitos deletérios do envelhecimento em diferentes sistemas, incluindo o SNC, sendo considerado uma estratégia não farmacológica útil, capaz de retardar o declínio metabólico e cognitivo decorrente do envelhecimento (Yaffe et al., 2001; Castro; Gil-Mohapel; Brocardo, 2017).

Neste sentido, cada vez mais tem-se procurado entender os mecanismos moleculares modulados pelo exercício e seus benefícios para atenuar os danos esperados pelo envelhecimento. Alguns autores têm sugerido que o efeito protetor do exercício físico está relacionado à modulação da expressão de fatores tróficos, dentre eles, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e IGF-1, sugerindo que os benefícios gerados pela prática de exercício devem-se ao aumento da produção de hormônios de crescimento, incluindo GH e, indiretamente, os níveis de IGF-1 (Cotman; Berchtold; Christie, 2007; Voss et al., 2010; Pereira et al., 2007).

Especificamente sobre o IGF-1, Berchtold et al. (2005) mostraram uma única sessão de corrida aumentou seus níveis no hipocampo de ratos. Esse aumento foi

correlacionado com mudanças nas expressões de genes relacionados a plasticidade sináptica e ao crescimento neuronal. Embora a maioria dos efeitos do IGF-1 seja associada ao treinamento crônico, estudos que investigam os efeitos de uma única sessão de exercício sobre os níveis de IGF-1 no hipocampo tem se mostrado interessantes sobre as respostas imediatas do SNC. No entanto é importante notar que os efeitos observados na cognição e envelhecimento podem variar dependendo de fatores como o tipo e a intensidade de exercício, bem como a população estudada. A figura 2 abaixo nos mostra um resumo dos efeitos benéficos promovidos pelo exercício aeróbico (Vorkapic-Ferreira et al. 2017). O entendimento dos mecanismos pelos quais o IGF-1 influencia o hipocampo durante o exercício aeróbico pode ter implicações clínicas. Intervenções que visam aumentar os níveis de IGF-1, como o exercício, podem ser exploradas para preservar a saúde e melhorar a cognição em indivíduos saudáveis e naqueles com doenças neurodegenerativas. Desta forma, estudar os efeitos de mudanças no IGF-1 no hipocampo pelo exercício aeróbico é particularmente relevante, uma vez que representa um importante alvo para novas estratégias terapêuticas, podendo contribuir para o envelhecimento saudável.



**Figura 3.** Efeitos do exercício no cérebro (adaptado de Vorkapic-Ferreira et al., 2017).

## **2 HIPÓTESE**

As nossas hipóteses de trabalho pressupõem que o envelhecimento pode diminuir os níveis de IGF-1 no hipocampo de roedores e que o exercício físico é capaz de aumentar os níveis de IGF-1 diferentemente no hipocampo de ratos adultos jovens e ratos envelhecidos de forma dependente de protocolo.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do envelhecimento e do exercício físico sobre os níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* adultos jovens e envelhecidos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar os níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* adultos jovens, de 3 meses de idade, com os níveis de ratos envelhecidos, de 21 meses de idade.
- b) Avaliar o efeito do exercício físico em esteira (diário, 14 dias, 20 minutos/dia) sobre os níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* de 3 e 21 meses de idade.
- c) Avaliar o efeito de sessão única de exercício em esteira (20 minutos/dia) nos níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos *Wistar* de 3 e 21 meses de idade.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ANIMAIS

Este projeto está associado ao projeto guarda-chuva “Efeitos funcionais de diferentes protocolos de exercício no processo de envelhecimento: Busca de mecanismos de ação”, aprovado pela CEUA/UFRGS (n. 29818). Sessenta ratos Wistar, machos, foram fornecidos pelo Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório (CREAL) da UFRGS e alojados no biotério setorial do ICBS, alocados em grupos de no máximo 5 em caixas de Plexiglass (40 × 33 × 17,8 cm), e mantidos em condições padrão de biotério com controle de temperatura (21 ± 2 °C) e umidade (55%), ciclo claro-escuro de 12 (luz acesa as 7h), água e comida fornecidas à vontade.

Os ratos foram divididos em 6 grupos e submetidos aos protocolos de exercício, sendo as amostras obtidas conforme descrição abaixo (Tabela 1).

Para este estudo, foram utilizadas amostras de 60 ratos *Wistar* machos de 3 e 21 meses de idade (n = 10/grupo):

- Ratos de 3 meses de idade sedentários, ou submetidos à sessão única de exercício aeróbico moderado ou submetidos ao protocolo aeróbico diário moderado por 14 dias.

- Ratos de 21 meses (envelhecidos) sedentários, submetidos à sessão única de exercício aeróbico moderado ou protocolo aeróbico diário moderado por 14 dias.

**Tabela 1 – Distribuição dos grupos experimentais**

Grupos (10\grupo)	Idade (meses)	
Sedentários	3	21
Exercício agudo	3	21
14 dias de exercício	3	21

### 4.2 CORRIDA EM ESTEIRA

Para avaliação do efeito do exercício sobre os níveis de IGF-1 foi utilizada a corrida em esteira ergométrica adaptada para ratos (Cechetti et al., 2008). Para

determinar a velocidade de corrida durante os protocolos aplicados, foi considerado o consumo máximo de oxigênio indireto ( $VO_2$  máx.) (Brooks; White, 1978). Esse parâmetro foi obtido da seguinte forma: cada animal correu na esteira, a uma velocidade inicial baixa, seguida por incrementos de 5 m/min a cada 3 min até atingir seu ponto de exaustão (incapacidade do rato em continuar a correr). O tempo de fadiga (min) e a velocidade máxima (m/min) foram tomados como índice da capacidade de exercício e usados para a mensuração de  $VO_2$  máx. indireto.

Os animais, nas diferentes idades, foram distribuídos nos grupos sedentários ou submetidos à corrida em esteira ergométrica, nos protocolos de sessão única ou de 14 dias de exercício moderado.

O efeito da corrida em esteira sobre os níveis de IGF-1 foi avaliado através da submissão dos animais a dois diferentes protocolos. Corrida em esteira adaptada por sessão única durante 20 minutos e o protocolo diário de exercício moderado, onde os animais correram em esteira adaptada, diariamente, durante 20 minutos, por 14 dias. Todos os animais foram submetidos à corrida a uma intensidade 60% do  $VO_2$  máx (Elsner et al., 2013).

Os animais submetidos à sessão única de exercício correram na esteira adaptada para roedores, durante 20 minutos e foram eutanasiados 1h após a sessão. Como descrito acima, os animais foram submetidos à corrida a uma intensidade 60% do  $VO_2$  máx. (Elsner et al., 2013). Contudo, houve um aumento gradual da velocidade durante o início da sessão e uma redução gradual no final dessa. Nos primeiros 4 minutos de corrida, a velocidade foi de 7,5 m/min para os animais adultos jovens e 6 m/min para os animais envelhecidos, aumentando a velocidade para 9 m/min (adultos jovens) e 7 m/min (envelhecidos) nos 12 minutos restantes do teste. A velocidade nos 4 minutos finais foi de 6 m/min (adultos jovens) e 5 m/min (envelhecidos). Além disso, todos os animais foram previamente habituados ao aparato de treino um dia antes para minimizar o estresse, sendo colocados na esteira desligada por 5 minutos (Cechetti et al., 2008).

Os animais correram na esteira diariamente, durante 20 minutos, por 14 dias e foram decapitados 1 hora após a última sessão. Os dois primeiros dias foram utilizados para adaptação dos animais. A velocidade inicial foi de 6 m/min, dois minutos após houve um incremento na velocidade para 7,5 m/min, esta velocidade permaneceu constante pelos próximos 4 min, então um segundo aumento na velocidade que permaneceria por mais 8 min, 9 m/min. Os minutos finais foram

utilizados para desaceleração, 7,5 m/min nos próximos 4 min e os 2 min finais a 6 m/min para ambos os grupos.

Após os dois dias de adaptação, a sessão iniciou com 6 m/min (adultos jovens) e 6 m/min (envelhecidos) por 4, 12 a 9 m/min (adultos jovens) e 9 m/min (envelhecidos) e finalizando com 6 m/min (adultos jovens) e 6 m/min (envelhecidos) nos últimos 4 min.

Cabe ressaltar que a escolha do tempo de exercício foi baseada em achados anteriores do grupo que observou efeito neuroprotetor pelo modelo de exercício (Scopel et al., 2006). Naquele estudo avaliou-se o efeito de diferentes protocolos de exercício, com diferentes intensidades, sobre a susceptibilidade ao evento isquêmico *in vitro* –privação de oxigênio e glicose – em fatias hipocâmpais de ratos *Wistar*. A corrida em esteira ergométrica, durante 60 min/dia por 2 semanas, aumentou o dano induzido por privação de oxigênio e glicose. Entretanto, o dano isquêmico foi reduzido em animais exercitados em protocolos de exercício físico moderado, corrida em esteira ergométrica durante 20 min/dia, por 14 dias, quando comparado ao grupo controle (Scopel et al., 2006). Esse efeito foi reproduzido em outros estudos do grupo (Elsner et al. 2013; Lovatel et al., 2013; Lovatel et al., 2014; Meireles et al., 2019; Barcellos et al., 2020).

Os animais do grupo sedentários eram transportados para a sala de experimentos e manipulados exatamente como os animais submetidos aos protocolos de corrida, durante 5 minutos, porém sem realizar a corrida, ficando expostos apenas ao ambiente.

#### 4.3 OBTENÇÃO DE AMOSTRAS

Os animais foram decapitados em ambiente apropriado, por pesquisadores com treinamento e experiência. O ambiente foi cuidadosamente higienizado antes do ingresso do animal na sala. Os animais foram decapitados em guilhotina (Insight®), 1 hora após a sessão única de exercício e a última sessão de exercício moderado. O cérebro foi removido, e o hipocampo foi rapidamente dissecado. As amostras foram congeladas em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C até a realização dos ensaios. Para realização dos ensaios, as amostras foram homogeneizadas em tampão de lise (1% Triton X-100; 0,5% desoxicolato de sódio; 100 mM Tris-HCl, pH 8,3; 150 mM NaCl; 10 mM EDTA; 0,1% SDS; 10% glicerol; 1% NP -40; e coquetéis de

inibidores de protease) e centrifugados por 5 minutos a 10.000 g a 4°C. O sobrenadante foi coletado para posterior análise. A concentração de proteína para cada amostra foi ser determinada pelo método de Bradford, usando albumina bovina como padrão (Bradford, 1976).

#### 4.4 QUANTIFICAÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1 (IGF-1)

Os níveis de IGF-1 foram quantificados no hipocampo utilizando o kit de ensaio SEA050Ra ELISA (*Uscn, Life Science Inc.*) de acordo com as instruções do fabricante. As amostras foram incubadas por 2 horas a 37°C em uma placa de 96 poços. Em seguida, a solução de incubação foi removida, subsequentemente, as amostras foram incubadas com reagente de detecção A (1 h a 37°C) e, subsequentemente, com o reagente de detecção B (30 min a 37°C). Em seguida, a solução de substrato foi adicionada em cada poço e novamente incubada por 30 min a 37°C, protegida da luz. Por fim, para interromper a reação, foi adicionada a solução de parada e a leitura foi realizada em leitor foto colorimétrico a um comprimento de onda de 450nm.

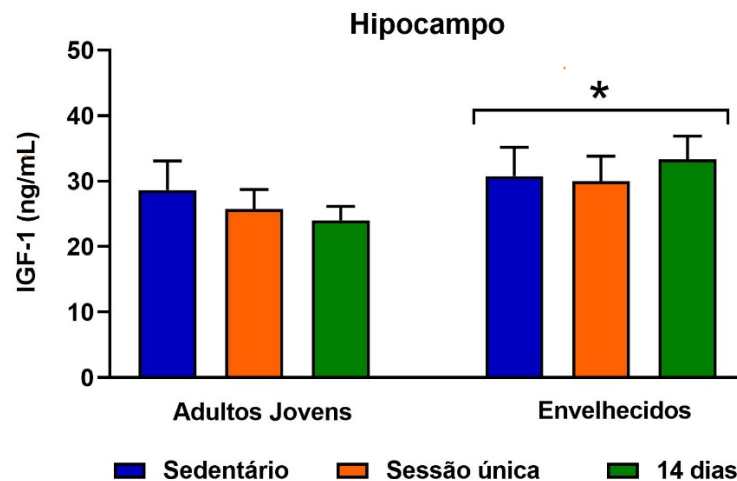


## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ao final dos experimentos, os dados coletados foram armazenados e organizados em uma planilha (*Microsoft Excel*). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação da normalidade dos dados. Uma vez identificada a distribuição normal, os dados foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) de duas vias, seguido de *post hoc* de *Tukey*, sendo considerados os fatores independentes a idade e o exercício físico. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e os dados são apresentados como média e erro padrão. Para estas análises, foi utilizado o Software estatístico *GraphPad Prism*.

## 6 RESULTADOS

Nossos resultados mostram que o envelhecimento aumentou o IGF-1 no hipocampo de ratos Wistar ( $F=16,71$ ;  $p=0,0002$ ) e que o exercício não modificou esse padrão de expressão ( $F=0,9062$ ;  $p=0,4122$ ; Figura 4). Observamos uma tendência de interação entre os fatores idade e exercício ( $F=2,76$ ;  $p=0,0753$ ), sugerindo um efeito oposto do esperado do exercício aeróbico sobre os níveis de IGF-1 no hipocampo de animais jovens e envelhecidos. Sessão única e 14 dias de exercício moderado parecem reduzir agudamente (1 hora após o exercício) os níveis de IGF-1 em cerca de 10% e 16%, respectivamente no hipocampo de ratos adultos jovens. Por outro lado, o exercício moderado, durante 14 dias, parece aumentar os níveis de IGF-1 em cerca de 8% no hipocampo de ratos envelhecidos, sem alterações entre o protocolo agudo ou sedentários (Figura 4).



**Figura 4.** Efeito da idade e exercício físico sobre a concentração de IGF-1 no hipocampo de ratos Wistar com 3 meses (adultos jovens) e 21 meses de idade (envelhecidos). N=10/grupo, ANOVA de 2 vias + Bonferroni, resultados estão expressos em média  $\pm$  o erro padrão da média, \*\* diferente de ratos adultos jovens ( $F=16,71$ ;  $p=0.0002$ ).

A tabela 2, abaixo, apresenta os valores numéricos referentes a expressão do IGF-1 de acordo com a idade e o protocolo de exercício. É possível identificar que os valores variam muito pouco dentro do grupo de ratos jovens adultos, com uma tendência de redução da expressão do IGF-1 pelo exercício agudo, sendo sua expressão ainda mais reduzida pelo exercício repetido por 14 dias. Por outro lado, os ratos envelhecidos apresentaram maior expressão, com tendência de aumento no grupo que praticou exercício moderado repetido por 14 dias, sugerindo um benefício de neuroproteção apenas em ratos envelhecidos.

**Tabela 2 – Efeito da idade e dos diferentes protocolos de exercício sobre os níveis de IGF-1 em ratos adultos jovens e envelhecidos. Média  $\pm$  DP, n = 10/grupo. ANOVA-duas vias + Bonferroni. \*Diferente de ratos adultos jovens.**

IDADE	EXERCÍCIO	IGF-1 (ng/mL)
Adultos jovens	Sedentários	28,66 $\pm$ 4,43
	Corrida em esteira - Sessão única	25.78 $\pm$ 2.95
	Corrida em esteira – 14 dias	24.02 $\pm$ 2.14
Envelhecidos	Sedentários	30.77 $\pm$ 4.4 *
	Corrida em esteira - Sessão única	30.01 $\pm$ 3.79 *
	Corrida em esteira – 14 dias	33.33 $\pm$ 3.54 *

## 7 DISCUSSÃO

A análise dos níveis de IGF-1 no hipocampo tem um papel fundamental na compreensão dos mecanismos subjacentes à regulação neurotrófica e aos processos adaptativos do SNC durante diferentes fases do desenvolvimento e do envelhecimento. Neste contexto, é interessante observar que a literatura científica apresenta uma diversidade de resultados em relação aos níveis de IGF-1 em diferentes estágios da vida e, especialmente, em populações envelhecidas (Franceschi; Campisi, 2014). A compreensão desses padrões complexos de regulação do IGF-1 no hipocampo não apenas lança luz sobre os processos de manutenção da saúde cerebral, mas também pode fornecer informações cruciais para intervenções terapêuticas em distúrbios neurológicos associados ao envelhecimento e à neurodegeneração. Nesse estudo observamos que animais envelhecidos apresentaram maiores níveis de IGF-1 no hipocampo quando comparados com ratos adultos jovens. Esse resultado se contrapõe a nossa hipótese de que o envelhecimento promoveria redução dos níveis de IGF-1, sugerindo a presença de mecanismos adaptativos complexos que podem influenciar a saúde e a função cerebral na dependência da fase da vida e de fatores ambientais.

No entanto, os altos níveis de IGF-1 nessa região podem estar associados a várias respostas biológicas e implicações, contudo, é possível que os níveis séricos de IGF-1 diminuam com a idade, enquanto os níveis encefálicos permanecem relativamente estáveis ou até aumentam devido a maior produção local (Van Der Lely; Kopchick; Frohman, 2004; Sonntag; Ramsey; Carter, 2005). Sabe-se que o IGF-1 produzido no tecido hepático pode atravessar a barreira hematoencefálica ou ser produzido localmente por células gliais e neurônios, esta produção local pode ser estimulada por fatores como o estresse oxidativo, que está aumentado pelo envelhecimento (Carro et al., 2000; Trejo et al., 2007; Dore; Kar; Quirion, 1997). Portanto, os níveis mais elevados de IGF-1 no hipocampo observado nos nossos ratos envelhecidos podem ser atribuídos a uma complexa interação entre os processos de envelhecimento, decorrentes desses insultos e resposta compensatória do encéfalo (Teumer et al., 2016). O hipocampo é uma região crítica para a aprendizagem e memória, e pode estar recrutando mecanismos compensatórios para mitigar os efeitos adversos do envelhecimento. Essa adaptação pode envolver a amplificação da expressão local de IGF-1 para preservar funções cognitivas essenciais, no entanto

detalhes exatos desses processos ainda precisam ser elucidados por meio de pesquisas adicionais, pois múltiplos fatores podem estar contribuindo para esse achado.

Adicionalmente, nesse estudo, não observamos o efeito do exercício físico sobre o IGF-1. A ausência de uma relação direta entre o exercício moderado em esteira e os níveis de IGF-1 no hipocampo de ratos Wistar evidencia a complexidade das interações entre o exercício e os fatores neurotróficos. Bang e colaboradores (1990), descrevem em um estudo realizado com homens e mulheres com idade entre 55 e 85 anos que o exercício aeróbico pode aumentar a concentração plasmática de BDNF, IGF-1 e VEGF em pessoas saudáveis (Bang et al., 1990; Correia et al., 2010; Vega et al., 2010; Schobersberger et al., 2000). No entanto, ainda não há um consenso sobre os efeitos do exercício agudo nos níveis desses biomarcadores em idosos, uma vez que a liberação sistêmica dessas substâncias está fortemente associada à prática de atividade física e durante o envelhecimento as aptidões físicas estão diminuídas (Wolf et al., 2006; Tsai et al., 2016).

A falta de uma associação linear entre o exercício aeróbico moderado em esteira e os níveis de IGF-1 observado em nosso estudo pode estar associada à espécie animal estudada, tecido ou área encefálica analisada, bem como intensidade, frequência, duração e tipo de exercício modelado. Esses fatores associados com a idade podem sofrer influência de características metabólicas do indivíduo. É possível que 14 dias de exercício não tenham sido suficientes para promover alterações na neuroplasticidade e afetarem a expressão do IGF-1 (Erickson et al., 2011; Ruscheweyh et al., 2011).

Apesar de não apresentar diferença estatística, observamos uma tendência de interação ( $p=0,070$ ) entre a idade e o exercício. Nos indivíduos mais jovens o exercício tendeu a reduzir a expressão de IGF-1, como se o exercício reduzisse as necessidades de neuroproteção nesses indivíduos. Nos idosos, ao contrário, apenas o exercício repetido foi capaz de mostrar uma tendência de aumento da expressão do IGF-1, sugerindo maior sensibilidade de resposta neuroprotetora.

Portanto, os efeitos do exercício podem ser mediados por vias mais complexas do que uma relação direta com os níveis de IGF-1 hipocampais. A falta de relação direta entre o exercício moderado em esteira e os níveis de IGF-1 no hipocampo ressalta a complexidade dos sistemas biológicos e das respostas adaptativas do

organismo. Essa observação enfatiza a importância de considerar uma variedade de fatores e vias de sinalização na compreensão dos efeitos do exercício no SNC.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, dentre elas o fato de não termos realizado testes de memória e aprendizado, embora estudos anteriores de nosso grupo mostrarem déficit de memória em ratos envelhecidos revertidos pelo exercício. A ausência desses testes impede a compreensão completa do impacto do IGF-1 nos aspectos cognitivos desses animais. Esses resultados poderiam ser relevantes para o entendimento dos efeitos neurológicos e funcionais no exercício. Testes cognitivos comportamentais, como testes de memória, aprendizado e tomada de decisão, são ferramentas fundamentais para identificar mudanças comportamentais associadas as alterações neurobiológicas, permitindo uma avaliação mais abrangente dos efeitos do IGF-1 em diferentes grupos etários (Huang et al., 2020). Adicionalmente, o modelo de exercício escolhido pode ter influenciado na resposta negativa do IGF-1. É possível que, variação na intensidade, duração e na modalidade de exercício possam ter efeitos distintos sobre os sistemas fisiológicos e neurobiológicos e, conseqüentemente, a expressão do IGF-1 no hipocampo dos ratos (Kramer; Erickson, 2007; Cotman; Berchtold, 2002). Adicionalmente, este estudo apresenta limitações relacionadas a quantificação exclusiva do IGF-1 no hipocampo, sem considerar seus níveis plasmáticos ou sua presença em outras áreas encefálicas. A abordagem isolada de medir o IGF-1 somente no hipocampo pode subestimar a verdadeira relação entre esse fator de crescimento e os efeitos do exercício. No entanto é fundamental reconhecer que a relação entre os níveis elevados de IGF-1 e o envelhecimento encefálico pode ser intrincada e multifacetada. Isso ocorre porque os resultados podem variar dependendo das condições experimentais, intervenções aplicadas, influências metabólicas e outros elementos inerentes ao estudo.

## 8 CONCLUSÕES

É importante ressaltar que o papel do IGF-1 no envelhecimento ainda não foi completamente elucidado e há muitas incertezas em relação aos seus efeitos na saúde ao longo da vida. Neste estudo mostramos que o envelhecimento, ao contrário do esperado, aumentou a expressão de IGF-1 e o exercício agudo ou por 14 dias não foi capaz de modificar esse parâmetro. Também observamos que houve uma tendência de o exercício físico reduzir o IGF-1 nos ratos jovens, na dependência da frequência (agudo vs. 14 dias), diferente dos ratos envelhecidos que mostraram tendência de aumento pelo exercício repetido por 14 dias. Tais resultados evidenciam que a resposta do IGF-1 ao exercício pode ser influenciada por fatores como intensidade, duração, tipo de exercício e idade do indivíduo.

À medida que há um aumento da população idosa, a busca por estratégias de preservação cognitiva ganha destaque, bem como a importância de entender a intersecção entre IGF-1, hipocampo e envelhecimento. Portanto, fica evidente a necessidade de mais estudos para compreender melhor o papel do IGF-1 no envelhecimento e como ele poderia ser modulado por diferentes modalidades de exercício para melhorar a saúde física e mental e a longevidade.

## REFERENCIAS

- ABE, Takashi et al. Relationship between exercise-induced changes in serum and hepatic cholesterol metabolism in rats. **The Annals of physiological anthropology**, v. 9, n. 4, p. 321-327, 1990.
- ABERG, Maria Al et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 2896-2903, 2000.
- ANSERE, V. A.; FREEMAN, W. M. Exercising your mind. **Science**, v. 369, n. 6500, p. 144-145, 2020.
- AWICK, Elizabeth A. et al. Differential exercise effects on quality of life and health-related quality of life in older adults: a randomized controlled trial. **Quality of Life Research**, v. 24, p. 455-462, 2015.
- BANG, P. et al. Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. **European journal of clinical investigation**, v. 20, n. 3, p. 285-292, 1990.
- BARCELLOS, Natália et al. Effects of exercise modalities on BDNF and IL-1 $\beta$  content in circulating total extracellular vesicles and particles obtained from aged rats. **Experimental gerontology**, v. 142, p. 111124, 2020.
- BEN, Juliana et al. Running exercise effects on spatial and avoidance tasks in ovariectomized rats. **Neurobiology of learning and memory**, v. 94, n. 3, p. 312-317, 2010.
- BIBEL, Miriam; BARDE, Yves-Alain. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. **Genes & development**, v. 14, n. 23, p. 2919-2937, 2000.
- BISHOP, Nicholas A.; LU, Tao; YANKNER, Bruce A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. **Nature**, v. 464, n. 7288, p. 529-535, 2010.
- BOTERO, João Paulo et al. Effects of long-term periodized resistance training on body composition, leptin, resistin and muscle strength in elderly post-menopausal women. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 53, n. 3, p. 289-94, 2013.
- BRADFORD, Marion M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976.
- BROOKS, George A.; WHITE, Timothy P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **Journal of applied physiology**, v. 45, n. 6, p. 1009-1015, 1978.

- BURDETTE, Jonathan H. et al. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 2, p. 1695, 2010.
- BURKE, Sara N.; BARNES, Carol A. Neural plasticity in the ageing brain. **Nature reviews neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 30-40, 2006.
- CAPONI, Paula Wesendonck et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. **Clinics**, v. 68, p. 1010-1017, 2013.
- CARRO, E.; TORRES-ALEMAN, I. O papel da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina I nos mecanismos moleculares e celulares subjacentes à patologia da doença de Alzheimer. **Eur J Pharmacol.**, v. 490, p. 127–133, 2004.
- CARRO, Eva et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 2926-2933, 2000.
- CASTRO, Cristine de Paula Nascimento; GIL-MOHAPEL, Joana; BROCARD, Patricia S. Exercício físico e neuroplasticidade hipocampal: Revisão de literatura. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 2, p. 57-78, 2017.
- CECHETTI, Fernanda et al. Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. **Brain research**, v. 1188, p. 182-188, 2008.
- CETINKAYA, Caner et al. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. **Neuroscience letters**, v. 549, p. 177-181, 2013.
- CHEN, Lin - Mu et al. O exercício de corrida protege os capilares da substância branca em um modelo de depressão em ratos. **Journal of Comparative Neurology**, v. 524, n. 17, pág. 3577-3586, 2016.
- 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**, v. 65, n. 11, p. 1123-1126, 2010.
- COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in neurosciences**, v. 25, n. 6, p. 295-301, 2002.
- COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.
- CVECKA, Jan et al. Physical activity in elderly. **European journal of translational myology**, v. 25, n. 4, p. 249, 2015.
- DORE, Sylvain; KAR, Satyabrata; QUIRION, Rémi. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against  $\beta$ -amyloid-and human amylin-



induced toxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 9, p. 4772-4777, 1997.

DUMAN, Ronald S. Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 1, p. 88-93, 2005.

DYER, Adam H. et al. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 325, p. 89-99, 2016.

EGGENBERGER, P. et al. **The influence of a multicomponent exercise training programme on gait performance in old age: the telemedicine and multimedia application for an integrat.** 2016.

EKDAHL, Christine T. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 23, p. 13632-13637, 2003.

ELIAKIM, Alon et al. Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 275, n. 1, p. R308-R314, 1998.

ELIAKIM, Alon et al. Training reduces catabolic and inflammatory response to a single practice in female volleyball players. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 27, n. 11, p. 3110-3115, 2013.

ELSNER, Viviane Rostiola et al. Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. **Experimental gerontology**, v. 48, n. 2, p. 136-139, 2013.

ERICKSON, Kirk I. et al. Physical activity and brain plasticity in late adulthood: a conceptual and comprehensive review. **Ageing Research**, v. 3, n. 1, 2012.

ERICKSON, C. A.; BARNES, C. A. The neurobiology of memory changes in normal aging. **Experimental gerontology**, v. 38, n. 1-2, p. 61-69, 2003.

ERICKSON, Kirk I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 108, n. 7, p. 3017-3022, 2011.

FABEL, Klaus; KEMPERMANN, Gerd. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. **Neuromolecular medicine**, v. 10, p. 59-66, 2008.

FARMER, J. et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. **Neuroscience**, v. 124, n. 1, p. 71-79, 2004.

FLATT, Thomas. A new definition of aging?. **Frontiers in genetics**, v. 3, p. 148, 2012.

FORTI, L. N. et al. The Mini-Cog for the detection of Alzheimer's disease in clinical practice. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 7, n. 3, p. 243-261, 2013.

- FRANCESCHI, Claudio; CAMPISI, Judith. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. Suppl\_1, p. S4-S9, 2014.
- GIOVANNUCCI, Edward et al. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 12, n. 2, p. 84-89, 2003.
- HAMBRECHT, Rainer et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 98, n. 24, p. 2709-2715, 1998.
- HAYES, L. D. et al. Impact of exercise training on endothelial function and body composition in young people: a study of monozygotic twins. **European journal of applied physiology**, v. 113, n. 9, p. 2401-2408, 2013.
- HOLSCHNEIDER, D. P. et al. Reorganization of functional brain maps after exercise training: importance of cerebellar–thalamic–cortical pathway. **Brain research**, v. 1184, p. 96-107, 2007.
- HOPKINS, Michael E.; NITECKI, Roni; BUCCI, David J. Physical exercise during adolescence versus adulthood: differential effects on object recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels. **Neuroscience**, v. 194, p. 84-94, 2011.
- HUANG, G. et al. Influence of Different Exercise Programs on Serum BDNF, IGF-1, GDNF Concentrations and Their Interaction in Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 247, 2020.
- JOSHI, Subodh B. Exercise training in the management of cardiac failure and ischaemic heart disease. **Heart, Lung and Circulation**, v. 16, p. S83-S87, 2007.
- JURGENS, Heidi A.; JOHNSON, Rodney W. Dysregulated neuronal–microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. **Experimental neurology**, v. 233, n. 1, p. 40-48, 2012.
- KANALEY, J. A. et al. The effect of submaximal exercise on immuno- and bioassayable IGF-I activity in patients with GH-deficiency and healthy subjects. **Growth hormone & IGF research**, v. 15, n. 4, p. 283-290, 2005.
- KEMPERMANN, Gerd et al. Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. **Frontiers in neuroscience**, v. 4, p. 189, 2010.
- KEMPERMANN, Gerd; KUHN, H. Georg; GAGE, Fred H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. **Nature**, v. 386, n. 6624, p. 493-495, 1997.
- KIRK-SANCHEZ, Neva J.; MCGOUGH, Ellen L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 51-62, 2014.

KNIERIM, James J. The hippocampus. **Current Biology**, v. 25, n. 23, p. R1116-R1121, 2015.

KRAMER, Arthur F.; ERICKSON, Kirk I. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. **Trends in cognitive sciences**, v. 11, n. 8, p. 342-348, 2007.

KUHN, H. Georg; DICKINSON-ANSON, Heather; GAGE, Fred H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 2027-2033, 1996.

LARSEN, Jytte Overgaard; SKALICKY, Monika; VIIDIK, Andrus. Does long-term physical exercise counteract age-related Purkinje cell loss? A stereological study of rat cerebellum. **Journal of Comparative Neurology**, v. 428, n. 2, p. 213-222, 2000

LEUNER, Benedetta et al. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 43, p. 17169-17173, 2007.

LOPEZ-LOPEZ, C.; LEROITH, D. Insulin-like growth factor type 1 receptor: biology and implications in aging, cancer, and tissue repair. **Aging cell**, v. 17, n. 2, e12741, 2018.

LOVATEL, Gisele Agustini et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. **Neurobiology of learning and memory**, v. 101, p. 94-102, 2013.

LOVATEL, Gisele Agustini et al. Long-term effects of pre and post-ischemic exercise following global cerebral ischemia on astrocyte and microglia functions in hippocampus from Wistar rats. **Brain research**, v. 1587, p. 119-126, 2014

MAHNCKE, Henry W.; BRONSTONE, Amy; MERZENICH, Michael M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. **Progress in brain research**, v. 157, p. 81-109, 2006.

MALBERG, Jessica E. et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 24, p. 9104-9110, 2000.

MANEV, Radmila; UZ, Tolga; MANEV, Hari. Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100 $\beta$  in the rat hippocampus. **European journal of pharmacology**, v. 420, n. 2-3, p. R1-R2, 2001.

MARKOWSKA, A. L.; MOONEY, M.; SONNTAG, W. E. Insulin-like growth factor-1 ameliorates age-related behavioral deficits. **Neuroscience**, v. 87, n. 3, p. 559-569, 1998.

MARLATT, Michael W. et al. Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. **Developmental neurobiology**, v. 72, n. 6, p. 943-952, 2012.

MEIRELES, Louisiana Carolina Ferreira de et al. Exercise Modalities Improve Aversive Memory and Survival Rate in Aged Rats: Role of Hippocampal Epigenetic Modifications. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 12, p. 8408-8419, 2019.

MINCIULLO, Paola Lucia et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**, v. 64, p. 111-126, 2016.

MONTEIRO, Nadia et al. Efeitos de um programa de atividade física regular sobre os níveis séricos basais de IGF-1 em idosos. **Fitness & performance journal**, n. 3, p. 130-135, 2004.

NEEPER, Shawne A. et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. **Brain research**, v. 726, n. 1-2, p. 49-56, 1996.

PARADIES, Giuseppe et al. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. **Neurochemistry international**, v. 58, n. 4, p. 447-457, 2011.

PEREIRA, Ana C. et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 13, p. 5638-5643, 2007.

PEREIRA, Solange et al. Modulation of adipose tissue inflammation by FOXP3+ Treg cells, IL-10, and TGF- $\beta$  in metabolically healthy class III obese individuals. **Nutrition**, v. 30, n. 7-8, p. 784-790, 2014.

PIETRELLI, Adriana et al. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. **Neuroscience**, v. 202, p. 252-266, 2012.

PUCHE, J.E.; CASTILLA-CORTÁZAR, I. Condições humanas de deficiência de fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I). **J Transl Med.**, v. 10, n. 224, 2012.

RADAK, Z. et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. **Neurochemistry international**, v. 38, n. 1, p. 17-23, 2001.

REJESKI, W. Jack; MIHALKO, Shannon L. Physical activity and quality of life in older adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological sciences and medical sciences**, v. 56, n. suppl\_2, p. 23-35, 2001.

REZENDE et al. IGF-1 Over expression in Muscle Exacerbates Cognitive Aging in Mice. **Cell Reports**, 2021.

RUBINACCI, Alessandro et al. Ovariectomy sensitizes rat cortical bone to whole-body vibration. **Calcified tissue international**, v. 82, p. 316-326, 2008.

RUSCHEWEYH, R. et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. **Neurobiology of aging**, v. 32, n. 7, p. 1304-1319, 2011.

- SALMINEN, Antero; KAARNIRANTA, Kai; KAUPPINEN, Anu. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. **Aging (Albany NY)**, v. 4, n. 3, p. 166, 2012.
- SCHOBERSBERGER, Wolfgang et al. Increase in immune activation, vascular endothelial growth factor and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. **Immunobiology**, v. 201, n. 5, p. 611-620, 2000.
- SCOLARI, M. J.; CARREIRA, M. C.; ABRAHAN, C. E. The role of insulin-like growth factor 1 in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 408, p. 291-306, 2019.
- SCOPEL, Denise et al. Exercise intensity influences cell injury in rat hippocampal slices exposed to oxygen and glucose deprivation. **Brain Research Bulletin**, v. 71, n. 1-3, p. 155-159, 2006.
- SONNTAG, William E. et al. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 54, n. 12, p. B521-B538, 1999.
- SONNTAG, William E.; RAMSEY, Melinda; CARTER, Christy S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. **Ageing research reviews**, v. 4, n. 2, p. 195-212, 2005.
- SPINDLER, Christiano et al. Paternal physical exercise modulates global DNA methylation status in the hippocampus of male rat offspring. **Neural regeneration research**, v. 14, n. 3, p. 491, 2019
- STRANAHAN, Alexis M. et al. Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. **Neurobiology of aging**, v. 31, n. 11, p. 1937-1949, 2010.
- TANAPAT, Patima; GALEA, Liisa Am; GOULD, Elizabeth. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 16, n. 3-4, p. 235-239, 1998.
- TAO, Lichan et al. Exercise for the heart: signaling pathways. **Oncotarget**, v. 6, n. 25, p. 20773, 2015.
- TARAWAN, Vita Murniati et al. Alteration of autophagy gene expression by different intensity of exercise in gastrocnemius and soleus muscles of Wistar rats. **Journal of sports science & medicine**, v. 18, n. 1, p. 146, 2019.
- TEUMER, Alexander et al. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. **Aging cell**, v. 15, n. 5, p. 811-824, 2016.
- THAKUR, M. K.; SHARMA, P. Attenuation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling in hippocampus of 2-month old spatial memory deficient mice. **Brain research**, v. 1644, p. 118-124, 2016.

THOMPSON, Paul D. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, v. 107, n. 24, p. 3109-3116, 2003.

TONG, Liqi et al. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. **Neurobiology of disease**, v. 8, n. 6, p. 1046-1056, 2001.

TREJO, J. L. et al. Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. **Journal of Molecular Medicine**, v. 85, n. 4, 427-435, 2007.

TREJO, Jose Luis; CARRO, Eva; TORRES-ALEMAN, Ignacio. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 1628-1634, 2001.

TSAI, Chia-Liang et al. The role of physical fitness in the neurocognitive performance of task switching in older persons with mild cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 53, n. 1, p. 143-159, 2016.

TSENG, Benjamin Y. et al. Masters athletes exhibit larger regional brain volume and better cognitive performance than sedentary older adults. **Journal of magnetic resonance imaging**, v. 38, n. 5, p. 1169-1176, 2013.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Population Prospects 2019**. United Nations, 2019.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Population Prospects 2022: Summary of Results**. UNDESA/POP/2022/TR/NO. 3. 2022.

VAN DER LELY, A. J.; KOPCHICK, J. J.; FROHMAN, L. A. Growth hormone-releasing hormone and pituitary somatotroph proliferation. **Trends in endocrinology and metabolism**: TEM, v. 15, n.1, p. 1-3, 2004.

VAN PRAAG, Henriette et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 38, p. 8680-8685, 2005.

VAN PRAAG, Henriette et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 23, p. 13427-13431, 1999.

VAN PRAAG, Henriette. Exercise and the brain: something to chew on. **Trends in neurosciences**, v. 32, n. 5, p. 283-290, 2009.

VAN PRAAG, Henriette; KEMPERMANN, Gerd; GAGE, Fred H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 266-270, 1999.

- VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. **Neuroscience**, v. 122, n. 3, p. 647-657, 2003.
- VEGA, S. Rojas et al. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. **Hormone and metabolic research**, v. 42, n. 13, p. 982-986, 2010.
- VORKAPIC-FERREIRA, Camila et al. Nascidos para correr: a importância do exercício para a saúde do cérebro. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, p. 495-503, 2017.
- VOSS, Michelle W. et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 2, p. 32, 2010.
- WOLF, Susanne A. et al. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 12, p. 1314-1323, 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A guide for population-based approaches to increasing levels of physical activity**: implementation of the WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. WHO, 2007.
- YANG, H. T.; OGILVIE, Robert W.; TERJUNG, Ronald L. Heparin increases exercise-induced collateral blood flow in rats with femoral artery ligation. **Circulation research**, v. 76, n. 3, p. 448-456, 1995.