



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

REPERCUSSÕES DO EXERCÍCIO RESISTIDO E AERÓBICO SOBRE A  
ANSIEDADE, COGNIÇÃO E PLASTICIDADE SINÁPTICA EM RATOS SAUDÁVEIS E  
ESTRESSADOS

ETHIANE SEGABINAZI

PORTO ALEGRE

2020

**ETHIANE SEGABINAZI**

**REPERCUSSÕES DO EXERCÍCIO RESISTIDO E AERÓBICO SOBRE A  
ANSIEDADE, COGNIÇÃO E PLASTICIDADE SINÁPTICA EM RATOS SAUDÁVEIS E  
ESTRESSADOS**

Tese de Doutorado apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Neurociências pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup> Lenir Orlandi Pereira Silva

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr.<sup>a</sup> Simone Marcuzzo

**PORTO ALEGRE**

**2020**

*Dedico essa tese a minha amada família e a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por atender minhas preces, por me dar força e ter me presenteado com as pessoas que me ajudaram a chegar até aqui.

À minha orientadora, prof<sup>a</sup> Lenir Orlandi, pela acolhida, apoio, confiança, paciência, compreensão, exemplo de liderança, por todos os conhecimentos compartilhados e por ter me ensinado a sempre encarar com positividade os momentos ou fatos aparentemente não tão bons. Admiro-lhe muito como pessoa, professora e pesquisadora.

À minha co-orientadora, prof<sup>a</sup> Simone Marcuzzo, por ter aberto as portas da pesquisa para mim, por tudo que aprendi contigo e com o grupo PND ao longo de todos esses anos de trabalho, os quais contribuíram substancialmente à minha formação como pesquisadora. Agradeço também pelas suas contribuições intelectuais e materiais que aprimoraram e foram muito importantes para o desenvolvimento deste estudo.

Às professoras Carla, Lígia e Gisele por terem aceitado o convite de avaliação, pela dedicação do seu tempo em corrigir esta tese e pelas valiosas contribuições e sugestões que certamente tornaram este trabalho muito melhor.

Aos queridos colegas e amigos do LG: Pati, Helô, Bruna, Nati, Aline, Rafa, Milene, Loi e Drika. Obrigada por sempre estarem dispostos a ajudar nos experimentos, por compartilhar os anseios da vida acadêmica, pelas sessões de terapia em grupo, pelos cafés deliciosos e jantares/encontros regados a muitas risadas. Obrigada pelas colaborações intelectuais, pela amizade e por terem me acolhido no melhor dos grupos! Tenho muito carinho por cada um de vocês! Com certeza vocês fizeram meus dias no lab mais felizes e tornaram mais leves os momentos mais complicados.

Agradeço, especialmente, a cada IC que participou da minha pesquisa de doutorado: Nati, Aline, Rafa e Loi. Obrigada pela dedicação, esforço e por toda ajuda durante os experimentos. O trabalho de vocês foi fundamental para execução desse estudo!

Aos técnicos e amigos: Sílvia, Cris e Maikel. Obrigada por todos os ensinamentos e apoio técnico, mas também pelas conversas descontraídas e pela amizade. Adoro vocês!

À equipe do CREAL (veterinários André e Fernanda, bioterista Caio, Sr. Joel), obrigada pela disposição em ajudar, pela compreensão e pela dedicação ao bem-estar dos animais.

Aos animais, sem os quais, esse estudo não existiria.

Ao PPG Neurociências: pela oportunidade de estudo, pela compreensão da coordenação e pelo aprendizado com cada professor.

Ao CNPq pela bolsa de estudos e fomento para realização da pesquisa.

Aos amigos que passaram pelo PND: Stigger, Marília, André, Chris, Filipe, Otávio e Fran. Por terem dividido comigo seus conhecimentos, ajudando na minha formação, pela convivência, parceria e amizade.

Aos meus amados e antigos amigos: Josi e Ber, Angela, Marcus, Kuminho, Ane, Igor, Krisley, Vanderson, Thayná e Mel. Obrigada por todo apoio, ajuda e torcida de sempre! Cada um tem um papel especial na minha vida e na minha história. Contem sempre comigo!

À Ana e Joelma, amigas mais recentes que conheci na Neuro. Obrigada pela parceria, conversas alegres e desabafos, pela ajuda com questões experimentais, mas, sobretudo, pela amizade. Adoro vocês, contem comigo!

Às minhas queridas tias e tios Inês, Madalena, Cleune e Erineu, tio Evandro e tia Sirlei, Leonida, Jenny e Lourice, pelas diferentes formas que me auxiliaram, pelo carinho, pelas orações e por torcerem pelo meu sucesso. Em especial, à tia Jenny, por ter sido minha “mãe” em POA.

Aos amigos e vizinhos: Liliane e Batista pelo apoio e torcida e à dona Irma pelas orações e carinho.

À minha família, por tudo. Aos meus irmãos, Fabiane e Alexandre, e meus pais, Sérgio e Margarida, por todo apoio, incentivo, orações, pela força que me deram nos momentos difíceis e compreensão pela minha ausência. Ao meu cunhado Erasmo, que juntamente com a minha irmã, me deu os meus amados sobrinhos: Felipe e Carmela, que tornam minha vida muito mais feliz. Vocês são meus alicerces e meu porto-seguro, espero poder retribuir tudo o que fizeram por mim. Amo vocês!

*Mas é preciso ter força  
É preciso ter raça  
É preciso ter gana sempre  
Quem traz no corpo a marca  
Maria, Maria  
Mistura a dor e a alegria*

*Mas é preciso ter manha  
É preciso ter graça  
É preciso ter sonho sempre  
Quem traz na pele essa marca  
Possui a estranha mania  
De ter fé na vida*

*Milton Nascimento/Fernando Brant*

## RESUMO

Processos emocionais e cognitivos podem ser aprimorados ou prejudicados conforme as experiências vivenciadas pelo indivíduo. Por exemplo, o estresse psicológico é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade, distúrbios mentais muito comuns na atualidade que frequentemente são acompanhados por déficits cognitivos. Já o exercício aeróbico pode aprimorar a resiliência emocional e aspectos cognitivos de seus praticantes. Embora bem menos explorado, alguns estudos mostram que o exercício resistido também pode beneficiar tais funções em situações fisiológicas e patológicas. Essa modalidade de exercício também parece ser útil no manejo do estresse e de suas consequências. Visto isso, este estudo foi delineado para comparar os efeitos da modalidade aeróbica e de resistência sobre o comportamento do tipo-ansioso, a flexibilidade cognitiva e a neuroplasticidade de ratos adultos saudáveis. Além disso, o presente estudo também verificou se o exercício de resistência pode prevenir ou mitigar os déficits nesses comportamentos causados pelo modelo de estresse crônico imprevisível (ECI). No capítulo 1, o comportamento de ratos Wistar submetidos a protocolos crônicos moderados de exercício, aeróbico em esteira ou resistido em escada vertical, foi avaliado nos testes de Labirinto em cruz elevado (LCE), Teste claro-escuro (CE) e *Modified Hole Board* (mHB). A expressão de sinaptofisina e proteína de densidade pós-sináptica- 95 no hipocampo dorsal e ventral também foi avaliada. No capítulo 2, ratos Wistar foram submetidos a um protocolo de exercício resistido em escada vertical e/ou a ECI. Tais procedimentos foram mantidos durante as avaliações no LCE e mHB. O ganho de peso corporal e o peso relativo das glândulas adrenais também foi examinado. Os principais achados desse estudo são que: 1) somente o exercício aeróbico em esteira teve efeito ansiolítico, mas esse efeito foi transitório; 2) ambas as modalidades aceleraram o aprendizado dos animais, mesmo após o término dos protocolos de exercício; 3) quando o exercício de resistência é mantido durante a avaliação comportamental, o aprendizado e a flexibilidade cognitiva são favorecidos, ainda que temporariamente. Esses dados apontam para efeitos modalidade e tempo-dependentes. Entretanto, nenhum protocolo de exercício aplicado neste trabalho alterou a expressão dos marcadores de plasticidade sináptica sob investigação. Além disso, não foram detectados déficits comportamentais nos animais expostos ao ECI como era esperado, apesar desses ratos apresentarem ganho de peso corporal mais lento e maior peso relativo das glândulas adrenais (indicadores de estresse) comparados aos controles e apenas exercitados. Portanto, o potencial protetor do exercício de resistência frente aos déficits comportamentais causados pelo estresse ainda permanece em aberto. Por

fim, esses resultados reforçam os relatos de que mesmo indivíduos saudáveis podem ter sua função cognitiva e emocional beneficiada pela prática regular de exercício físico.

**Palavras-chave:** Exercício de força; Estresse crônico; Memória; Flexibilidade cognitiva; modified Hole Board; Labirinto em cruz elevado



## ABSTRACT

Emotional and cognitive processes can be improved or impaired according to the situations experienced by the individual. For example, psychological stress is a risk factor for the development of anxiety disorders, psychiatric disorders very common today, which are often accompanied by cognitive deficits. On the other hand, the aerobic exercise can enhance the emotional resilience and cognitive aspects of its practitioners. Although much less explored, some studies show that resistance exercise can also benefit these functions in physiological and pathological contexts. Such data suggests that this exercise modality can also be useful in stress management and its consequences. In this sense, the present study was designed to compare the effects of aerobic and resistance modalities on the anxiety-like behavior, cognitive flexibility and neuroplasticity in healthy adult rats. Besides, this study also verified if resistance exercise could prevent or mitigate deficits in such behaviors caused by the chronic unpredictable stress model (CUS). In chapter 1, the behavior of Wistar rats exposed to moderate chronic protocols of aerobic exercise on a treadmill or ladder climbing resistance exercise was evaluated in the Elevated plus-maze (EPM), Light-dark box test (LDB) and Modified Hole Board (mHB). The expression of synaptophysin and post-synaptic density protein - 95 in the dorsal and ventral hippocampus was examined by immunofluorescence. In chapter 2, Wistar rats were subjected to a protocol of ladder-climbing resistance exercise and/or CUS. Such procedures were maintained during the evaluations in the LCE and mHB. Body weight gain and the relative weight of the adrenal glands were also measured. The main findings of this study are: 1) only the aerobic exercise on a treadmill exhibited an anxiolytic effect, but it was transient; 2) both modalities accelerated the animals' learning, even after the end of the exercise protocols; 3) when resistance exercise is maintained during the behavioral assessment, in addition to learning, the cognitive flexibility is also favored, albeit temporarily. The obtained data point to modality and time-dependent outcomes. However, no exercise program applied in this study altered the expression of the synaptic plasticity markers under investigation. Despite the slower body weight gain and greater relative weight of the adrenal glands (stress indicators), rats exposed to CUS model did not present behavioral deficits compared to the control and only exercised animals. Therefore, the protective potential of the resistance exercise against behavioral deficits caused by the stress remains an open question. Finally, these results reinforce the reports that even healthy individuals can have their cognitive and emotional function benefited by regular practice of physical exercise.

**Key-words:** strength exercise; chronic stress; memory; endurance exercise.cognitive flexibility; modified hole board; elevated plus-maze.

## LISTA DE ABREVIATURAS

### Língua Portuguesa

|         |   |
|---------|---|
| CA1     | Região 1 do Corno de Ammon                                    |
| CA2     | Região 2 do Corno de Ammon                                    |
| CA3     | Região 3 do Corno de Ammon                                    |
| CA4     | Região 4 do Corno de Ammon                                    |
| CA      | Teste de Campo Aberto   |
| CAPES   | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior   |
| CCM     | Capacidade de Carga Máxima                                    |
| CE      | Teste Claro-Escuro  |
| CNPq    | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CREAL   | Centro de Reprodução e Experimentação Animal                  |
| DA      | Doença de Alzheimer   |
| GD      | Giro Denteado do Hipocampo –                                  |
| ECI     | Estresse Crônico Imprevisível                                 |
| FAPERGS | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul  |
| HD      | Hipocampo Dorsal  |
| HHA     | Hipotálamo-Hipófise-Adrenal                                   |
| HV      | Hipocampo Ventral   |
| ICBS    | Instituto de Ciências Básicas da Saúde                        |
| LCE     | Teste do Labirinto em Cruz Elevado                            |
| OMS     | Organização Mundial da Saúde                                  |
| RM      | Repetições Máximas  |
| RM1     | Uma Repetição Máxima  |
| TAG     | Transtorno de Ansiedade Generalizada                          |
| TDAH    | Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade             |
| TEPT    | Transtorno de Estresse Pós-Traumático                         |
| TOC     | Transtorno Obsessivo Compulsivo                               |
| UFRGS   | Universidade Federal do Rio Grande do Sul                     |

|                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| VM                  | Velocidade Máxima               |
| VO <sub>2</sub> máx | Volume máximo de O <sub>2</sub> |

### **Língua Inglesa**

|          |  |
|----------|--|
| ACTH     | Adrenocorticotropic Hormone                          |
| AE       | Treadmill Running Group                              |
| ANOVA    | Analysis of Variance                                 |
| APA      | American Psychiatric Association                     |
| ASST     | Attentional set shifting test                        |
| Bcl-2    | B-cell lymphoma protein 2                            |
| BDNF     | Brain derived neurotrophic factor                    |
| BSA      | Bovine Serum Albumin                                 |
| COVID-19 | Corona Virus Disease                                 |
| CRH      | Corticotropin-releasing hormone                      |
| CT       | Control Group  |
| CUS      | Chronic Unpredictable Stress                         |
| EPM      | Elevated Plus-Maze                                   |
| RES-STR  | Resistance Exercise and Stress Group                 |
| IGF-1    | Insulin-like growth factor-1                         |
| LDB      | Light-Dark Box                                       |
| MCC      | Maximal Carrying Capacity                            |
| mHB      | Modified Hole Board Test                             |
| MRS      | Maximal Running Speed                                |
| OSST     | Operant-based Strategy Set-Shifting Task             |
| PB       | Phosphate Buffer                                     |
| PBS      | Phosphate Buffer Saline                              |
| PBS-Tx   | PBS containing Triton X-100                          |
| pIGF1-R  | Phosphorylated insulin-like growth factor-1 receptor |
| PSD-95   | Post-synaptic density protein - 95                   |
| RES      | Ladder-climbing Resistance Exercise Group            |
| SE       | Standard Error                                       |

|     |                                    |
|-----|------------------------------------|
| STR | Chronic Unpredictable Stress Group |
| SYP | Synaptophysin                      |
| T   | Training Day                       |
| USA | United States of America           |
| W   | Week                               |
| WHO | World Health Organization          |

## APRESENTAÇÃO

Esta tese está organizada da seguinte forma:

1. **INTRODUÇÃO:** constituída por informações básicas para o entendimento da hipótese e objetivos da pesquisa;
2. **JUSTIFICATIVA:** apresenta a relevância do estudo;
3. **OBJETIVOS:** evidencia a proposta de trabalho como um todo e de suas partes (capítulo 1 e 2);
4. **HIPÓTESE:** descreve a expectativa quanto aos resultados a serem obtidos;
5. **MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS:** apresentados em forma de dois artigos científicos, cada um separado como um capítulo.

Capítulo 1: artigo aceito para publicação no periódico *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* - “Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility and hippocampal synaptic plasticity parameters in healthy rats”.

Capítulo 2: artigo a ser submetido ao periódico *Frontiers in Behavioral Neuroscience* - “Analysis of anxiety-like behavior and cognitive flexibility of rats underwent to resistance exercise and chronic unpredictable stress”.

6. **DISCUSSÃO GERAL:** nesta seção encontram-se as interpretações, com base na literatura, acerca dos resultados obtidos em ambos os capítulos de forma interligada;
7. **CONCLUSÕES:** cita as conclusões obtidas nessa tese como um todo.
8. **PERSPECTIVAS:** aponta quais seriam as próximas etapas para complementação desse estudo e ideias para estudos futuros;
9. **REFERÊNCIAS:** relaciona os estudos que embasaram as seções de Introdução e Discussão geral da tese.

## SUMÁRIO

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | INTRODUÇÃO.....  | 1  |
| 1.1. | Exercício Físico .....   | 2  |
| 1.2. | Eixo HHA, Estresse e Ansiedade .....   | 7  |
| 1.3. | Efeitos do Exercício Físico e do Estresse sobre a Ansiedade .....  | 12 |
| 1.3. | Repercussões do Exercício Físico e do Estresse sobre a Cognição .....  | 15 |
| 1.4. | Efeitos do Exercício Físico e Estresse sobre a Neuroplasticidade Hipocampal .....  | 18 |
| 2.   | JUSTIFICATIVA .....  | 25 |
| 3.   | OBJETIVOS .....  | 27 |
| 3.1. | Objetivo Geral.....  | 28 |
| 3.2. | Objetivos Específicos .....  | 28 |
| 4.   | HIPÓTESE .....   | 29 |
| 5.   | MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS.....  | 32 |
| 5.1. | CAPÍTULO 1 .....   | 33 |
| 5.2. | CAPÍTULO 2 .....   | 44 |
| 6.   | DISCUSSÃO .....  | 66 |
| 6.1. | O exercício aeróbico moderado em esteira tem efeito ansiolítico transiente..   | 68 |
| 6.2. | O exercício de resistência em escada vertical não altera o estado de ansiedade de nem a expressão de SYP e PSD-95 no stratum radiatum de CA1 no hipocampo ventral de ratos saudáveis ..... | 71 |
| 6.3. | Exercício aeróbico e resistido acelera o processo de aprendizado em animais saudáveis independentemente da expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal .....                             | 73 |
| 6.4. | A regularidade do exercício resistido é importante para obtenção de efeitos sobre a flexibilidade cognitiva .....  | 77 |
| 6.5. | Protocolo de estresse crônico imprevisível não alterou o comportamento dos animais.....  | 78 |
| 6.6. | Contribuição dos principais achados dessa tese para a literatura .....   | 80 |
| 7.   | CONCLUSÕES .....   | 81 |

|    |                    |    |
|----|--------------------|----|
| 8. | PERSPECTIVAS ..... | 83 |
| 9. | REFERÊNCIAS .....  | 85 |

# **1. INTRODUÇÃO**



### **1.1. Exercício Físico**

Entende-se por exercício físico as atividades físicas planejadas, estruturadas, repetitivas que visam aprimorar ou manter adequadamente um ou mais aspectos do condicionamento físico, como a função cardiovascular, a força muscular, o equilíbrio, entre outros (DASSO, 2019). Segundo essa mesma autora, o conceito de atividade física é mais abrangente, consistindo em qualquer movimento corporal realizado pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético. Logo, o exercício físico é um tipo de atividade física.

Os benefícios da prática de exercício físico à saúde em geral incluem a redução do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão, isquemia cardíaca, acidente vascular encefálico isquêmico, osteoporose, câncer de mama e de intestino grosso (AUNE et al., 2015; KYU et al., 2016; LIU et al., 2017b; MCMILLAN et al., 2017). Além das propriedades profiláticas, o exercício físico também têm se mostrado uma terapia complementar efetiva em distúrbios metabólicos (obesidade, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico, diabetes tipo 1 e 2, hiperlipidemia), distúrbios cardiovasculares (hipertensão, doença arterial coronariana, apoplexia cerebral, claudicação intermitente, insuficiência cardíaca), distúrbios pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, fibrose cística), distúrbios músculo-esqueléticos (osteoartrite, osteoporose, artrite reumatoide), distúrbios psiquiátricos (depressão, transtornos de ansiedade e estresse, esquizofrenia) e distúrbios neurológicos (demência, doença de Parkinson, esclerose múltipla) (PEDERSEN e SALTIN, 2015).

De maneira oposta ao estilo de vida ativo, o sedentarismo tornou-se uma questão de saúde pública global, pois eleva entre 20 a 30% o risco de desenvolvimento de obesidade, diabetes, câncer e doenças cardiovasculares, podendo reduzir de 3 a 5 anos o tempo de vida de indivíduos sedentários em comparação aos fisicamente ativos (AROCHA RODULFO, 2019; WHO, 2020). Tais informações tornam-se mais preocupantes ainda considerando a estimativa de que um terço da população mundial é sedentária. No Brasil, se estima que a cada 1000 brasileiros, 695 são sedentários (GUIMARÃES LIMA et al., 2019). Esse número, bem como as mortes relacionadas a ele, podem aumentar devido ao período de isolamento social para contenção da COVID-19 (AROCHA RODULFO, 2019; PEÇANHA et al., 2020).

Levando em consideração as vantagens de se ter um estilo de vida ativo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a prática de 150 min de exercício aeróbico moderado por semana e a prática de exercício resistido por no mínimo duas vezes na semana para adultos entre 18 – 64 anos (WHO, 2010). A especificação de parâmetros como modalidade, intensidade, frequência e duração são importantes na análise dos efeitos de um protocolo de exercício físico, os quais podem variar conforme essas nuances (MANDOLESI et al., 2018). Quanto à modalidade, há duas principais categorias de exercício físico: o aeróbico (cardiovascular) e o resistido (treinamento de força). Programas de exercício aeróbico envolvem treinos de longa duração (10 – 40 min), com inúmeras repetições e tem como finalidade melhorar o condicionamento cardiorrespiratório (KNUTTGEN, 2007; SCHROEDER et al., 2019). Nessa modalidade são utilizadas, predominantemente, fibras musculares do tipo I (de contração lenta) e a via metabólica mais utilizada para obtenção da energia necessária para a realização desse tipo de exercício é a oxidativa (MUL et al., 2015; WILSON et al., 2012). Natação, ciclismo, corrida e caminhada são alguns exemplos de exercício aeróbico, sendo que a caminhada é o tipo de exercício mais praticado pela população brasileira (GUIMARÃES LIMA et al., 2019; PATEL et al., 2017). Já o exercício resistido tem como objetivo aumentar a força e gerar hipertrofia muscular (MAYER et al., 2011). Essa modalidade também é capaz de melhorar a composição corporal pelo aumento de massa óssea e muscular (SCHROEDER et al., 2019). Tais efeitos são obtidos a partir de treinos com meios que oferecem grande força oposta (resistência) aos movimentos (PEITZ; BEHRINGER; GRANACHER, 2018). Praticantes de treinamento de força possuem alta densidade de fibras musculares do tipo II (contração rápida), que executam atividades de curta duração, mas requerem grande esforço (KRÜGER et al., 2013; PAILLARD, 2017). A musculação é um exemplo de treinamento de força e, segundo estimativas, é a terceira atividade física mais praticada por jovens no Brasil (GUIMARÃES LIMA et al., 2019). A sua prática pode utilizar bandas elásticas, pesos livres, máquinas com peso acoplado e o próprio peso corporal como resistência (BAKER et al., 2020; KRAUSE et al., 2019). A energia necessária para tais atividades é majoritariamente obtida pelas vias metabólicas glicolítica e dos fosfagênios (DOMÍNGUEZ et al., 2018; PIETRUSZ; SCALCO; QUINLIVAN, 2018).

Além da modalidade, o exercício físico pode ser caracterizado pela sua intensidade. Entende-se por intensidade a dificuldade com a qual o exercício é realizado (CHAMARI; PADULO, 2015). Conforme esse parâmetro, o exercício pode ser considerado de intensidade leve, moderada ou vigorosa. A intensidade do exercício aeróbico pode ser definida com base no volume máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> máx), que consiste na capacidade máxima pulmonar,

cardiovascular e muscular de captar, transportar e utilizar O<sub>2</sub>, respectivamente (MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2013; POOLE; WILKERSON; JONES, 2008; SMIRMAUL; BERTUCCI; TEIXEIRA, 2013). Conforme SELLAMI et al. (2018), protocolos leves costumam requerer até 40% do VO<sub>2</sub> máx, os moderados entre 41 e 69% do VO<sub>2</sub> máx, os vigorosos de 70 a 90% do VO<sub>2</sub> máx e os de alta intensidade mais que 90% VO<sub>2</sub> máx. No exercício de força, a intensidade do esforço é determinada em repetições máximas (RMs), cujo RM1 corresponde a maior carga levantada em uma única repetição (KRAEMER; RATAMESS, 2004; MANN; BEEDIE; JIMENEZ, 2014). Conforme a porcentagem do RM1 utilizada, a intensidade do treinamento de força pode ser considerada muito leve (até 30%), leve (30-49%), moderada (50 – 69%), vigorosa (70 a 84%) ou próxima à intensidade máxima ( $\geq 85\%$ ) (GARBER et al., 2011).

Os protocolos de exercício físico também podem ser categorizados em agudos consistindo em um único treino ou crônicos, os quais duram semanas (METCALFE et al., 2018). Também é possível analisar efeitos agudos de protocolos de treinamento físico crônico. Por exemplo, o estudo de DE MEIRELES et al., (2016) avaliou a memória aversiva de ratos 30 min após a última sessão de treino de um protocolo de duas semanas de corrida em esteira. Ademais, os efeitos de uma única sessão de exercício físico podem durar dias. A exemplo disso, JIMENEZ et al., (2011) observaram que uma sessão de natação teve efeitos protetores sobre a função cardíaca de ratos expostos a um modelo de lesão cardiovascular, os quais foram detectados 24 h, duas e quatro semanas após a sessão de treino.

Os efeitos de diferentes frequências, intensidades, durações e modalidades de exercício físico sobre processos biológicos de doenças podem ser investigados por meio de pesquisas pré-clínicas (MOGADDAMI et al., 2018; SILVEIRA et al., 2011a; STØLEN et al., 2020; TERASHI et al., 2019). De fato, estudos com animais permitem o entendimento desses efeitos a nível celular e molecular, cuja compreensão em humanos é limitada (VOSS et al., 2013). Para tais investigações, a pesquisa básica conta com modelos de exercício físico que simulam os diferentes tipos de treinamento físico praticados por humanos (CONFORTIM et al., 2019; GROUSSARD et al., 2019; KAN et al., 2018; NICASTRO et al., 2012a; THU; KIM; HAN, 2017).

Os principais modelos de exercício aeróbico em animais são a natação, a corrida em esteira e em roda de corrida (Figura 1). Os dois primeiros são considerados involuntários, podem gerar estresse ao animal, mas é possível controlar variáveis como frequência e duração (SVENSSON et al., 2016; WASINSKI et al., 2016). Já a intensidade só pode ser precisamente controlada no exercício em esteira (POOLE et al., 2020). É possível determinar o VO<sub>2</sub> máx

dos roedores exercitados em esteira com um analisador de gases. Porém, a intensidade do exercício aeróbico também pode ser aferida pela velocidade máxima (VM) alcançada pelo animal antes de fadigar (100% VM), utilizando um paradigma onde a velocidade aumenta 3-5 m/min a cada 3 min (DE MEIRELES et al., 2014; QIN et al., 2020; SPINDLER et al., 2019). Os 100% VM são a base para o cálculo da intensidade de corrida (MEGA et al., 2018; SEGABINAZI et al., 2019). Ao contrário da natação e exercício em esteira, a roda de corrida tem caráter voluntário, o que poderia ser menos estressante para o animal. Contudo, esse tipo de protocolo de exercício físico aeróbico não permite controlar a intensidade do esforço (MANZANARES; BRITO-DA-SILVA; GANDRA, 2018).

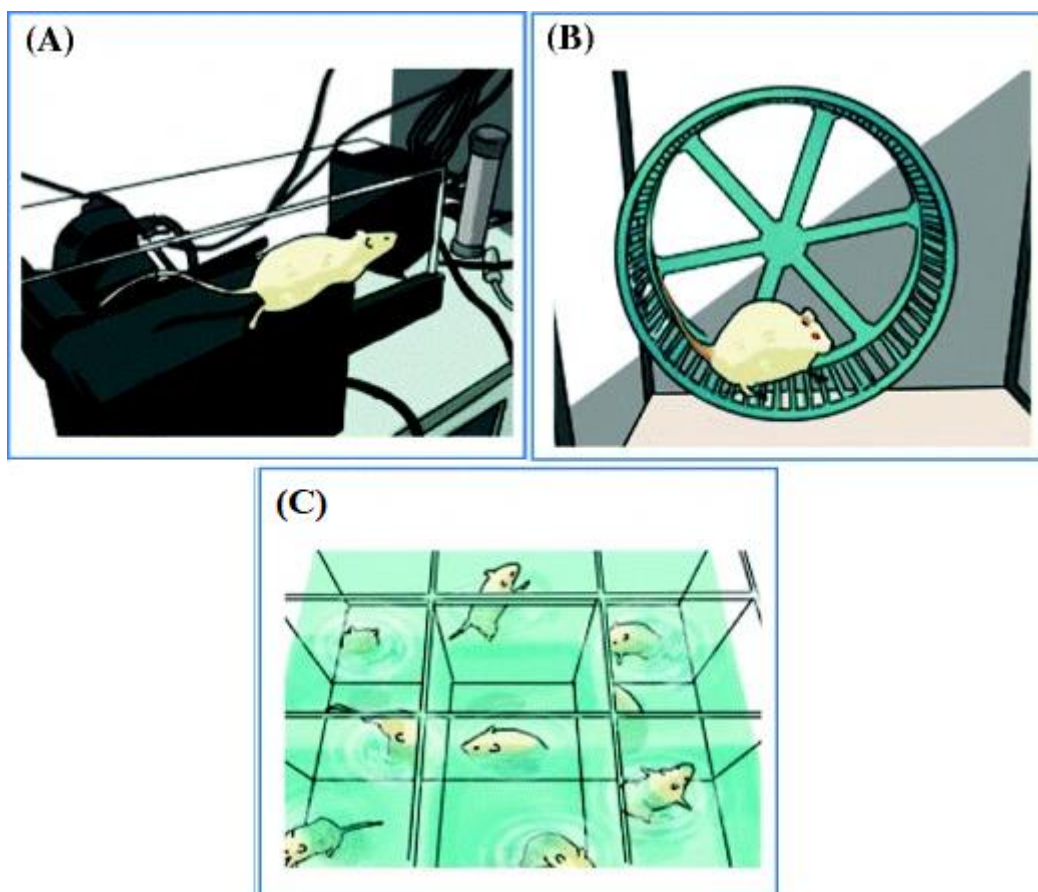


Figura 1. Modelos de exercício aeróbico para roedores. A) corrida em esteira. B) Roda de corrida. C) Treinamento de natação. Adaptado de SEO et al., (2014).

Quanto ao exercício resistido, há várias opções de modelos animais (Figura 2). Cada um desses modelos tem vantagens, desvantagens e aplicações (CHOLEWA et al., 2014). O treinamento de levantamento de peso pelo membro posterior é um modelo muito similar ao agachamento feito por humanos, mas a estimulação elétrica usada para motivar os animais a fazerem o movimento e a fixação do animal ao aparato de exercício pode ser estressante para

os mesmos (SEO et al., 2014) (Figura 2A). Já o treinamento do membro anterior com peso acoplado a alavanca (Figura 2B) utiliza recompensa alimentar para motivar o animal a realizar o exercício, esse modelo tem um bom valor translacional, mas envolve privação alimentar, que pode levar ao estresse dos animais (LOWE; ALWAY, 2002; NICASTRO et al., 2012b). O modelo de estimulação elétrica (Figura 2C) possibilita o estudo de grupos musculares específicos e a utilização do membro contralateral como controle e não depende da motivação do animal para executá-lo, no entanto utiliza anestesia repetidamente, o que pode alterar a fisiologia do animal (Seo et al., 2014). No modelo de oclusão vascular (Figura 2E), veias musculares dos membros posteriores são ocluídas cirurgicamente o que leva a hipertrofia muscular sem exercício, é ideal para conservação da massa muscular esquelética perante desuso (KAWADA; ISHII, 2005, 2008). A corrida em esteira com carga (Figura 2F) possui características similares ao modelo de exercício aeróbico de corrida em esteira, exceto pela carga acoplada na cauda dos animais, mas também permite o controle da duração e intensidade de treino e é potencialmente estressora devido sua natureza forçada (SEO et al., 2014).

Um modelo de exercício resistido bastante utilizado na ciência básica é o da escada vertical (Figura 2D), o qual é considerado voluntário (DROR et al., 2018; KOO; KANG; CHO, 2019; LIM et al., 2018; PADILHA et al., 2019; PARK et al., 2019; PHILIPPE et al., 2015; RASHIDLAMIR et al., 2016; SMITH et al., 2018). Nesse modelo, o animal escala uma escada vertical com um peso acoplado em sua cauda (NETO et al., 2016). A motivação para subir a escada consiste em uma caixa, geralmente escura, que se encontra no topo do aparato, pois roedores têm preferência inata a lugares escuros e fechados (STRICKLAND et al., 2016) (Figura 2D). A frequência, duração e intensidade desse protocolo podem ser definidos pelo experimentador (ANTONIO-SANTOS et al., 2016). Mais especificamente, a intensidade do treino pode ser estabelecida utilizando uma porcentagem do peso corporal do animal como carga ou pela avaliação da Capacidade de Carga Máxima (CCM) (JUNG et al., 2015; LEE; HONG; KIM, 2016; MACEDO et al., 2014a; NEVES et al., 2019a). Para a verificação da CCM, o animal sobe a escada pela primeira vez com uma carga equivalente a 50 % de seu peso corporal e, a cada escalada realizada com sucesso, uma nova carga é adicionada à anterior (30 g/escalada) até que o animal entre em exaustão, não conseguindo subir até o topo do aparato (PEIXINHO-PENA et al., 2012). A maior carga que o roedor sustentar por toda a extensão da escada é considerada como 100% da sua CCM, a qual é tomada como base para o cálculo da intensidade do exercício (SOUZA et al., 2019).

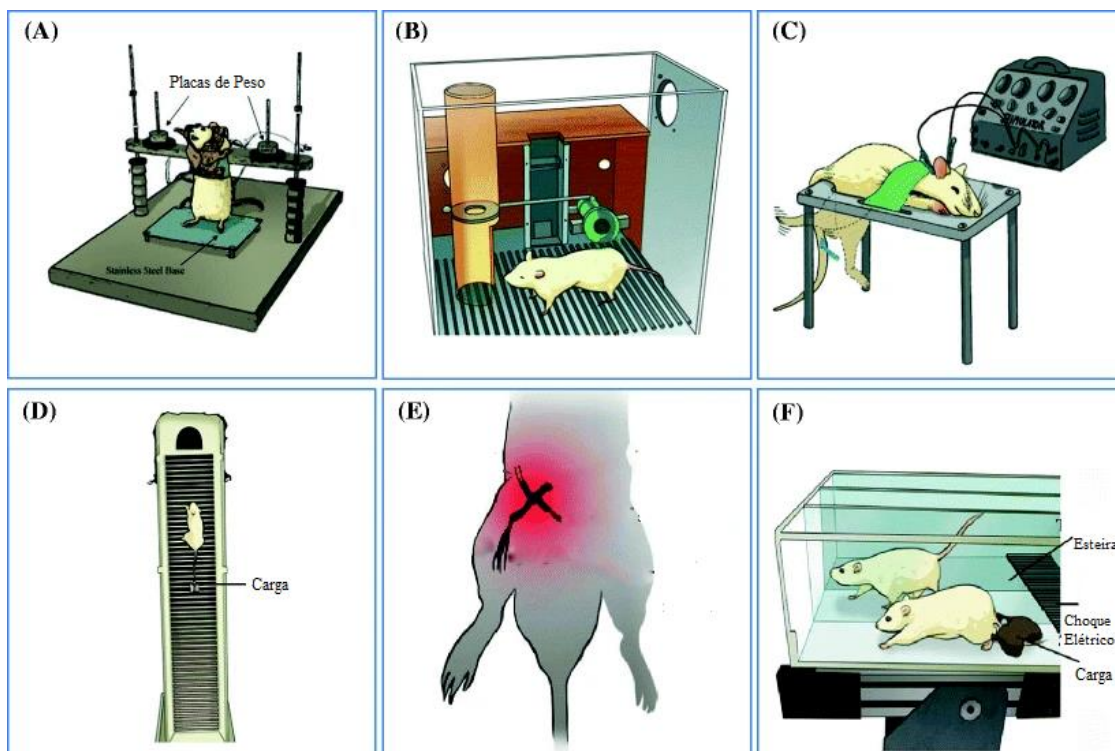


Figura 2: Modelos de exercício de resistência para roedores. A) Treinamento de levantamento de peso pelo membro posterior; B) treinamento do membro anterior com peso acoplado a alavanca; C) estimulação elétrica; D) escalada em escada vertical; E) oclusão vascular; F) corrida em esteira com carga. Adaptado de SEO et al., (2014).

## 1.2. Eixo HHA, Estresse e Ansiedade

A exposição prolongada ao estresse impacta a qualidade de vida do indivíduo, predispondo-o a obesidade, doenças cardiovasculares e alterações no funcionamento gastrointestinal (CARUSO et al., 2018; CHANG; EL-ZAATARI; KAO, 2014; ESLER, 2017; SINHA; JASTREBOFF, 2013). Além da saúde física, o estresse também afeta a saúde mental, podendo desencadear transtornos de ansiedade que, juntamente a depressão, são os transtornos mais comuns da atualidade (WHO, 2017, NIH, 2018).

A ansiedade consiste em uma postura de inquietação e apreensão que tem o papel adaptativo de identificar situações perigosas futuras, antecipando eventos incertos e assegurando a sobrevivência do indivíduo (CROCQ, 2015; GRUPE; NITSCHKE, 2013; R et al., 2014). A ansiedade é considerada patológica quando gera hipervigilância, preocupação excessiva e comportamentos de esquiva, que se manifestam de forma intensa e em contextos não estressantes (KALIN, 2020). Considera-se como transtornos de ansiedade o transtorno do pânico (TP), transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), agorafobia, fobias específicas, transtorno de ansiedade de separação, além de distúrbios relacionados como o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (APA, 2017). Transtornos de ansiedade podem ser gerados a partir de

experiências estressantes (NUSS; FERRERI; BOURIN, 2019). O estresse é entendido como um estado no qual a homeostase é realmente ou percebidamente ameaçada por fatores adversos intrínsecos ou extrínsecos, reais ou não, chamados de estressores (STAVROU et al., 2017). Tal estado é combatido pelo organismo por meio de um intrincado repertório de respostas fisiológicas e comportamentais, que visam à manutenção ou reestabelecimento da homeostase configurando uma resposta adaptativa (TSIGOS et al., 2016).

A presença do estressor leva a ativação do sistema nervoso simpático que aumenta a produção de adrenalina e noradrenalina, além do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) (HEFFNER, 2011). A resposta ao estresse pelo eixo HHA é proeminente, consistindo na liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH, do inglês *Corticotropin-releasing hormone*) pelos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo no sistema porta hipofisário (RANABIR; REETU, 2011; STEPHENS; WAND, 2012). Chegando à adenohipófise, CRH estimula a síntese e a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*) na circulação sistêmica (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017). Por sua vez, o ACTH causa a secreção de glicocorticoides pelo córtex da glândula adrenal, o chamado cortisol em humanos e a corticosterona em roedores (ALLEN; SHARMA, 2020; GALLO-PAYET; MARTINEZ; LACROIX, 2017; NISHI; HORII-HAYASHI; SASAGAWA, 2014; RAMAMOORTHY; CIDLOWSKI, 2016). Ao atingirem a corrente sanguínea, os glicocorticoides terão ação sistêmica mediante interação com seus receptores (HERMAN et al., 2016a) (Figura 3). Esses mecanismos resultam na mobilização sistêmica de energia, alterações metabólicas, inibição do sistema imunológico, indução de inflamação e inibição dos sistemas digestório e reprodutivo para reestruturar a homeostase (GODOY et al., 2018). Estruturas do SNC também são alvo dos glicocorticoides. O hipocampo, por exemplo, possui alta densidade de receptores para glico e mineralocorticoides, sendo altamente suscetível ao estresse (HENCKENS et al., 2011, 2012; KIM; PELLMAN; KIM, 2015; MEDINA et al., 2013).

O estresse agudo costuma ser adaptativo, pois prepara o organismo para situações de “luta e fuga”. No entanto, o estresse crônico implicado em transtornos psiquiátricos é mal adaptativo (ELSENBRUCH; ENCK, 2017). Por exemplo, a hipoatividade do eixo HPA está relacionada ao TEPT, enquanto que sua hiperatividade está associada com o TOC e o TP (JAKUSZKOWIAK-WOJTEN et al., 2015; PHASSOULIOTIS et al., 2013; ŞİMŞEK et al., 2016).

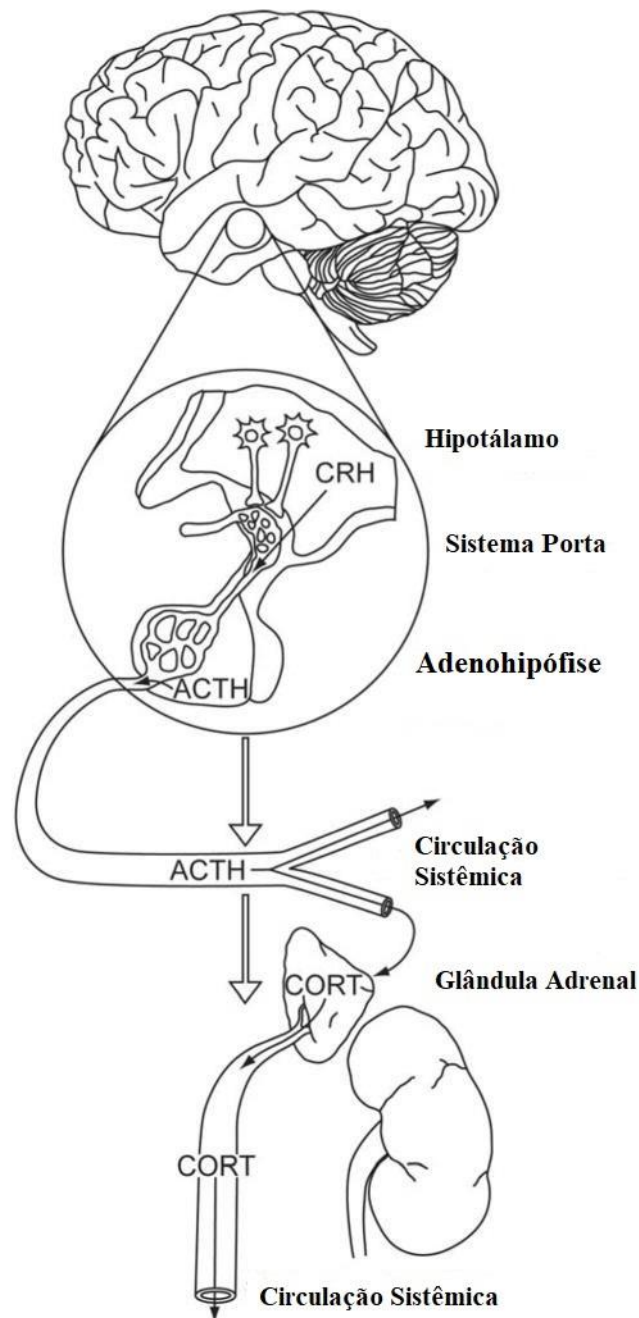


Figura 3: Representação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). Um estímulo estressor provoca ativação do eixo ao induzir a produção de CRH pelo hipotálamo, o qual estimula a glândula adenohipófise a secretar ACTH. A seguir, o ACTH age sobre o córtex da glândula adrenal, que libera glicocorticoides na corrente sanguínea para que o organismo responda ao estressor. CRH: hormônio liberador de corticotropina (CRH, do inglês *Corticotropin-releasing hormone*). ACTH: hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*). CORT: Cortisol (humanos) e Corticosterona (roedores). Adaptado de HERMAN et al., (2016).

O efeito ansiogênico do estresse é mimetizado pelo modelo de ECI desenvolvido para roedores (CHABY et al., 2015; KASIAN et al., 2017; SPASOJEVIC et al., 2016; VENTURA-SILVA et al., 2020; XIAO et al., 2018). Esse modelo utiliza diferentes tipos de estressores como contenção física, exposição a ruídos, frio, calor, nado forçado, isolamento social, inclinação da caixa moradia a 45°, agitação mecânica da caixa moradia, maravalha



molhada, privação de comida e água em torno de 24 h, dentre outros (Figura 4) (CREMA et al., 2013; DE VASCONCELLOS-BITTENCOURT et al., 2011; MONTEIRO et al., 2015; PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, 2019). Os protocolos de ECI costumam utilizar vários tipos de estressores, um a dois/dia e tem duração total bem variada: 10 dias, três semanas, 40 dias, oito semanas, por exemplo (Figura 5) (COX et al., 2011; FRISBEE et al., 2015; GAO et al., 2017; JAGGAR et al., 2017; SILVEIRA et al., 2011b; TUNC-OZCAN et al., 2019). Ao longo das semanas evita-se a repetição da sequência de estressores e a cada dia a exposição ao estresse inicia em horários diferentes para conferir imprevisibilidade ao protocolo (CREMA et al., 2010). Existem outros modelos animais de estresse utilizados na literatura como desamparo aprendido: corresponde a estresses incontroláveis ao usar um aparato onde o animal não consegue escapar de um choque elétrico, modelo de estresse por derrota social: adequado para mimetizar situações de *bullying*, privação de sono: pode induzir comportamento do tipo depressivo, agressivo e hiperatividade, inversão de ciclo claro-escuro: relaciona a luminosidade e ritmo circadiano à depressão, separação materna: simula negligência ou perda dos pais início da vida, entre outros (ABELAIRA; RÉUS; QUEVEDO, 2013; IÑIGUEZ et al., 2016; MURTHY; GOULD, 2018). Ao contrário dos protocolos que utilizam apenas um tipo de estressor, o ECI é composto por diferentes estímulos, evitando uma possível adaptação ao estresse pelos animais (CAMPOS et al., 2013). Ademais, uma grande vantagem do ECI é sua semelhança com a realidade enfrentada pelos humanos, o que lhe confere um bom valor translacional (MAGGIO; SEGAL, 2019). A realidade também é repleta de vários estressores como perda de emprego, casamento, separação, nascimento de um filho, perda de um ente querido, episódios de violência urbana que podem ocorrer de maneira inesperada (BOURASSA; HASSELMO; SBARRA, 2016; BRAND, 2015; DA SILVA-MANNEL; ANDREOLI; MARTIN, 2013; KEYES et al., 2014; LAPATE et al., 2014; VYTHILINGUM, 2010).

Outro aspecto importante para a extrapolação dos achados em roedores para seres humanos é a alta conservação dos mecanismos de resposta ao estresse pela ativação do sistema nervoso simpático e do eixo HPA entre mamíferos e ao longo da evolução (JOËLS; KARST; SARABDJITSINGH, 2018; ROMERO; GORMALLY, 2019). Uma das poucas diferenças entre a resposta ao estresse de roedores e humanos é o tipo de hormônio glicocorticoide secretado pelas glândulas adrenais, corticosterona e cortisol, respectivamente (RAFF, 2016). Além disso, os roedores são animais noturnos, o que faz com que seu pico de corticosterona ocorra no início da noite, enquanto que nos humanos, o pico de cortisol se dá no início da manhã (KALSBECK et al., 2012; OSTER et al., 2016). O núcleo

supraquiasmático do hipotálamo é o responsável pelo ritmo circadiano da secreção de glicocorticoides, ele recebe aferência da retina e perante a luz do dia secreta vasopressina, a qual tem ação estimulatória sobre o eixo HPA de animais diurnos enquanto que nos noturnos, sua ação é inibitória (DEN BOON; SARABDJITSINGH, 2017). Apesar dessas particularidades, é possível afirmar com segurança que a maior parte dos mecanismos fundamentais do eixo HPA é conservada ao longo da filogenia de roedores até humanos (HERMAN et al., 2016b), salientando o importante papel dos roedores no estudo da neurobiologia do estresse.

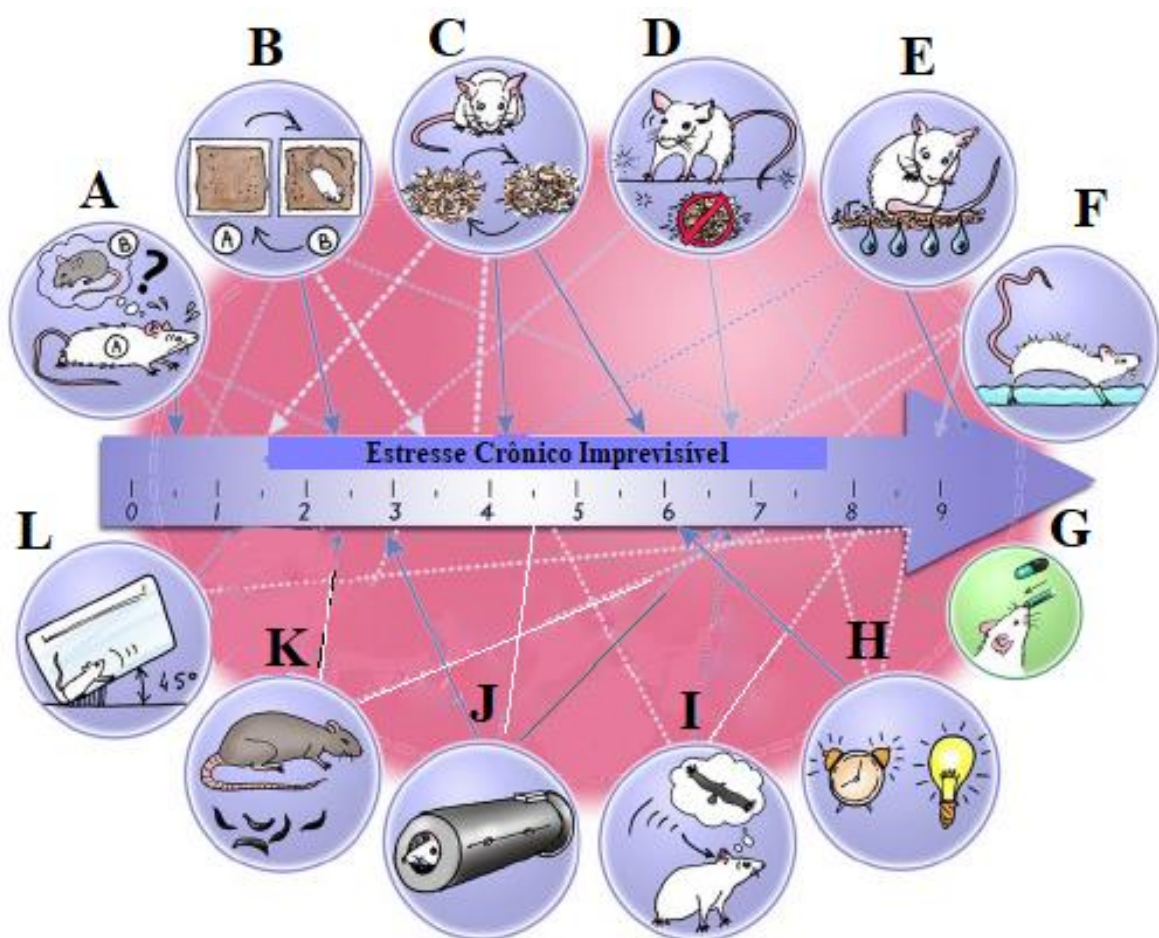


Figura 4: Procedimentos comumente utilizados em protocolos de ECI: A) Estresse social, B) Mudança de caixa moradia, C) Mudança de maravalha, D) Ausência de maravalha na caixa moradia, E) Maravalha úmida, F) Água na caixa moradia, G) Consumo de fármacos ansiogênico, H) Alteração no ciclo claro-escuro, I) Exposição a predador, J) Contenção física, K) Exposição a fezes de outros roedores e L) Inclinação da caixa moradia a um ângulo de 45°. Adaptado de PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, (2019).

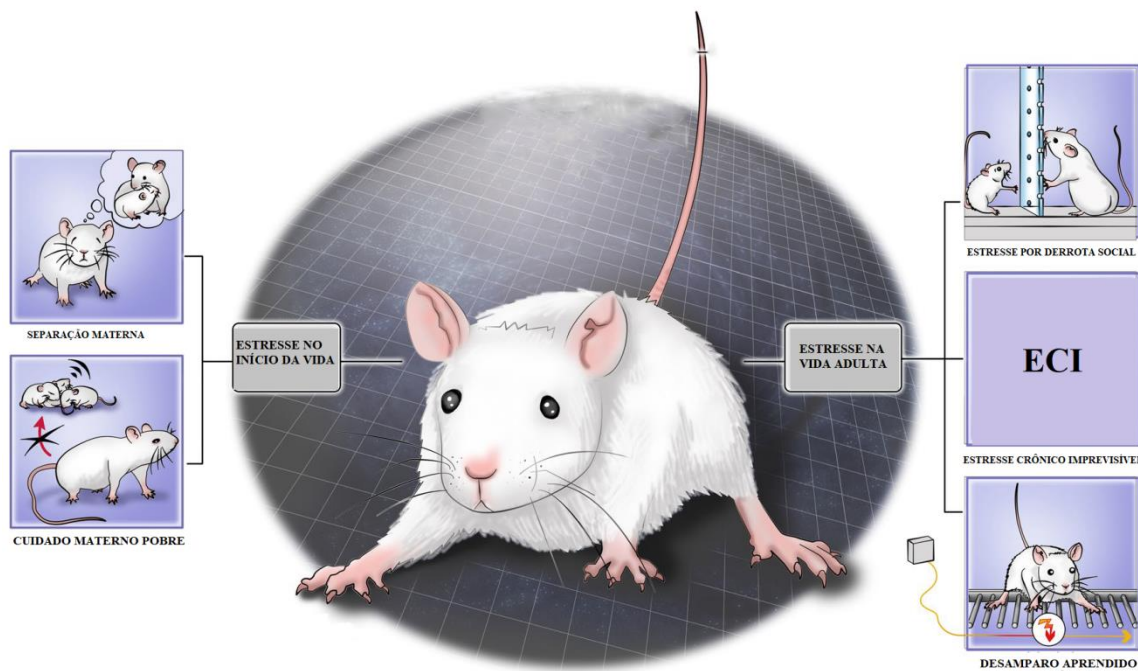


Figura 5: Exemplos de modelos animais de estresse no início da vida: separação materna, cuidado materno pobre e na fase adulta: estresse por derrota social, ECI e desamparo aprendido. Adaptado de PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, (2019).

### 1.3 Efeitos do Exercício Físico e do Estresse sobre a Ansiedade

O exercício aeróbico tem efeito ansiolítico em humanos e roedores (SCIOLINO; HOLMES, 2012; STUBBS et al., 2017). Os efeitos ansiolíticos do treino aeróbico podem ser observados mesmo após uma sessão. Por exemplo, a sensibilidade à ansiedade, ou seja, o medo de sensações relacionadas à ansiedade, de indivíduos saudáveis foi reduzida após um treino vigoroso de 30 min em cicloergômetro (LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2015). Efeitos positivos também foram observados em mulheres e homens com quadro de ansiedade similar ao TAG, onde uma sessão de 30 min de corrida moderada em esteira melhorou o estado de ansiedade e sentimento de falta de energia desses indivíduos (HERRING et al., 2019). Protocolos crônicos também tem mostrado efeito ansiolítico em estudos clínicos. A exemplo disso, doze sessões de corrida de intensidade moderada em esteira diminuíram a ansiedade de indivíduos com TP nas avaliações *Beck Anxiety Inventory (BAI)* e *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)* (LATTARI et al., 2018). Em pacientes com TOC refratário, doze semanas de exercício moderado em esteira ou elíptico, com duração diária e frequência progressiva, melhoraram o humor e reduziram a ansiedade e os episódios compulsivos (ABRANTES et al., 2019). O efeito ansiolítico do exercício aeróbico moderado crônico, que

foi realizado em um cicloergômetro durante seis meses, também foi observado em pacientes submetidos à hemodiálise. Esses pacientes os também apresentaram melhora do humor e redução de depressão através das avaliações BDI e *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* (DZIUBEK et al., 2016). Além disso, os resultados de um ensaio piloto mostraram que o treinamento aeróbico crônico pode potencializar os efeitos da terapia cognitivo-comportamental em pacientes com TOC (RECTOR et al., 2015). Revisões sistemáticas e meta-análises tem endossado o efeito ansiolítico do exercício aeróbico em populações com distúrbios de ansiedade (ASMUNDSON et al., 2013; AYLETT; SMALL; BOWER, 2018; JAYAKODY; GUNADASA; HOSKER, 2014; LATTARI et al., 2015). Alguns possíveis mecanismos sugeridos para os efeitos ansiolíticos do exercício aeróbico em humanos são aumento da produção de peptídeo natriurético atrial, alterações nos padrões de ativação e conectividade da amígdala, redução de marcadores inflamatórios, neuroplasticidade e normalização da atividade do eixo HHA (CHEN et al., 2019; HEGBERG; HAYES; HAYES, 2019; STRÖHLE et al., 2006).

Na pesquisa básica, protocolos crônicos moderados de exercício em esteira mostraram efeito ansiolítico *per se* (FULK et al., 2004; PIETRELLI et al., 2018; SEO, 2018a; TREJO; LLORENS-MARTÍN; TORRES-ALEMÁN, 2008), em ratos senis (PIETRELLI et al., 2012a, 2018), perante o estresse induzido por choque elétrico (SEO, 2018a) e em modelos de TEPT (SUN et al., 2020; ZHANG et al., 2020) utilizando avaliações como o campo aberto (CA), o labirinto em cruz elevado (LCE) e o teste claro-escuro (CE). O exercício em esteira também foi capaz de prevenir a exacerbação do comportamento do tipo-ansioso de ratos submetidos à privação de sono e a pró-oxidantes (SALIM et al., 2010; VOLLERT et al., 2011). Quanto à natação, foi observado efeito ansiolítico desse exercício em ratas submetidas a um modelo de Doença de Alzheimer (DA), as quais apresentaram menor tempo de *freezing* no teste Hole Board (ÖZBEYLI et al., 2017). A natação também mostrou efeito ansiolítico similar a velanfaxina em ratos submetidos ao estresse de contenção física nos testes do LCE e labirinto em T elevado (LAPMANEE et al., 2012). De forma similar, o comportamento do tipo-ansioso de ratos estressados por aplicação de choque elétrico foi reduzido por um protocolo prévio de natação realizado durante oito semanas (CAKIR et al., 2010). Além de atuar em contextos patológicos, a natação é capaz de reduzir o comportamento do tipo-ansioso de animais saudáveis no teste do LCE (CRUZ et al., 2012). Treinamentos crônicos em roda de corrida também mostraram efeito ansiolítico *per se* (UYVAL et al., 2018; YÜKSEL et al., 2019a) e em roedores em processo de envelhecimento (MORGAN et al., 2018). Esse modelo de exercício também preveniu o efeito ansiogênico do

estresse crônico por isolamento (LYNCH; PORTER; BUTLER, 2019) e do estresse por restrição, perante o qual teve efeitos semelhantes à venlafaxina e agomelantina (HARE et al., 2014; LAPMANEE et al., 2017). Alguns dos mecanismos apontados por esses estudos para explicar os efeitos ansiolíticos produzidos pelo exercício aeróbico envolvem a modulação da expressão do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, do inglês *Brain derived neurotrophic factor*), redução de estresse oxidativo em regiões como o hipocampo (UYSAL et al., 2018; VOLLERT et al., 2011; ZHANG et al., 2013), a neurogênese hipocampal (SUN et al., 2020) e a modulação do eixo HHA (HARE et al., 2014; PIETRELLI et al., 2018). Sendo assim, os modelos animais de exercício aeróbico reproduzem o efeito ansiolítico observado na clínica e apontam para prováveis processos neurobiológicos que podem explicá-lo.

Embora seja menos estudado em relação ao exercício aeróbico, o exercício resistido crônico foi capaz de reduzir a ansiedade de indivíduos saudáveis, senis, com distúrbios de ansiedade e ansiedade secundária a acidente vascular encefálico isquêmico, doença de Parkinson e período pós-menopausa (AĞIL et al., 2010; AIDAR et al., 2012; CASSILHAS et al., 2010; FERREIRA et al., 2018; GAMBASSI et al., 2017; GORDON et al., 2017; LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2017). Esses estudos utilizam ferramentas como o questionário STAI para avaliar, dentre outros parâmetros, tanto o traço quanto estado de ansiedade dos indivíduos. Quando protocolos crônicos de exercício físico aeróbico e de resistência foram comparados em pacientes com distúrbios de ansiedade, o exercício aeróbico provocou uma melhora do sofrimento geral psicológico enquanto o exercício de resistência melhorou a sensibilidade à ansiedade, a tolerância ao sofrimento e a intolerância à incerteza (LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2017). Além dos protocolos crônicos, um único treino resistido foi igualmente efetivo em comparação ao exercício aeróbico na redução da sensibilidade à ansiedade de adultos (BROMAN-FULKS; KELSO; ZAWILINSKI, 2015). Vale ressaltar que, em geral, os protocolos leves a moderados costumam apresentar efeito ansiolítico mais robusto do que os vigorosos (STRICKLAND; SMITH, 2014). Além de ser utilizado como estratégia de tratamento, é possível que o exercício resistido seja profilático, uma vez que estudos relacionaram maior força muscular com redução da chance de desenvolvimento de TAG em idosos e de transtornos psiquiátricos/risco de suicídio em adolescentes (GORDON et al., 2019; ORTEGA et al., 2012). Os mecanismos pelos quais o exercício resistido atua para exercer seus efeitos ansiolíticos são pouco conhecidos, mas acredita-se que pode ser pela modulação do eixo HHA e do fator de crescimento semelhante a insulina-1 (IGF-1, do inglês *Insulin-like growth factor-1*), cuja concentração sérica está

aumentada em praticantes dessa modalidade de exercício (CASSILHAS et al., 2010; STRICKLAND; SMITH, 2014).

A investigação desses mecanismos poderia ser feita utilizando modelos animais de exercício resistido. Até o momento, não foi investigado se o exercício resistido tem efeito ansiolítico em testes amplamente utilizados para avaliação do comportamento do tipo-ansioso como LCE e CE (ARRANT; SCHRAMM-SAPYTA; KUHN, 2013; TUCKER; MCCABE, 2017). Apesar disso, postula-se que essa modalidade propicia um nível de estresse controlável e previsível, o que poderia tornar o animal mais resiliente a contextos ansiogênicos como os próprios LCE e CE (IÑIGUEZ et al., 2014; LOCKIE et al., 2017; STRICKLAND; SMITH, 2016). O estudo com modelos animais também torna possível a investigação de outros mecanismos e regiões encefálicas, as quais poderiam estar envolvidas no efeito ansiolítico do exercício resistido visto no âmbito clínico.

### **1.3. Repercussões do Exercício Físico e do Estresse sobre a Cognição**

A atuação do exercício físico sobre diversos aspectos da cognição tem sido amplamente mostrada em populações saudáveis e com distúrbios neurológicos. A modalidade aeróbica melhora a memória de trabalho de jovens adultos saudáveis, a memória espacial e a atenção de idosos, os déficits de memória de pacientes com esclerose múltipla, a memória de trabalho de pacientes que sofreram acidente vascular encefálico, além de favorecer o controle inibitório em adolescentes/crianças saudáveis e em crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (BROWNE et al., 2016; CHANG et al., 2014; GUINEY; MACHADO, 2013; LEAVITT et al., 2014; MORIYA; AOKI; SAKATANI, 2016; NOGUERA et al., 2019). Embora seja menos estudado, o exercício resistido também é capaz de aprimorar a função cognitiva (MARSTON et al., 2019). A melhora da memória de trabalho, do controle inibitório e do planejamento de adultos saudáveis, da função executiva de idosos saudáveis, do desempenho cognitivo de idosos com déficit cognitivo leve, da memória de trabalho e da atenção de pacientes com Parkinson são alguns exemplos de seus efeitos sobre a cognição (CHANG et al., 2012; DAVID et al., 2015; LI et al., 2018; TSAI et al., 2019; TSUKAMOTO et al., 2017).

A relação do estresse com a cognição parece ocorrer na forma de uma curva em “U invertido”, onde a exposição aguda e leve a estressores pode melhorar o desempenho cognitivo, enquanto o estresse crônico intenso pode levar ao desenvolvimento de déficits

(SAPOLSKY, 2015; SCHILLING et al., 2013). Não raro, muitos dos transtornos psiquiátricos cujo estresse é fator de risco (depressão, transtornos de ansiedade, esquizofrenia e transtorno bipolar) são acompanhados por prejuízos cognitivos (FERRERI; LAPP; PERETTI, 2011; GREEN et al., 2014; LAM et al., 2014; LIMA; PECKHAM; JOHNSON, 2018; PÊGO et al., 2010; TRIPATHI; KAR; SHUKLA, 2018). Um dos aspectos da cognição negativamente afetados pelo estresse é a flexibilidade cognitiva (MARKO; RIEČANSKÝ, 2018; SEEHAGEN et al., 2015). A flexibilidade cognitiva pode ser definida como a habilidade de adaptar o comportamento, mudando estratégias e elaborando alternativas perante mudanças de demandas situacionais ou problemas (DEÁK; WISEHEART, 2015; JOHNCO; WUTHRICH; RAPEE, 2013; KLANKER; FEENSTRA; DENYS, 2013; RAM et al., 2019). Por exemplo, um aluno não entendeu um conteúdo explicado por seu professor, então, o professor buscará uma nova forma de explicação que o aluno consiga entender utilizando sua criatividade e suprimindo a primeira forma de explicação (DIAMOND, 2013). O oposto da flexibilidade cognitiva é um estado de inflexibilidade ou rigidez cognitiva caracterizado pela falta de capacidade para mudar padrões de pensamento e a dificuldade de adaptação a novos contextos, mudanças e eventos inesperados (THOMPSON; COOLS; ROBBINS, 2004; ZICKGRAF et al., 2020). A ansiedade e a flexibilidade cognitiva parecem estar intrinsecamente relacionadas (WILSON et al., 2018). Pacientes com transtornos de ansiedade relacionados ao estresse, como TOC, TAG e TP podem apresentar prejuízos na flexibilidade cognitiva (GRUNER; PITTEGER, 2017; LIEBERMAN et al., 2016; NAGATA et al., 2018; ROSA-ALCÁZAR et al., 2020; TOMIYAMA et al., 2019). Um estudo sugere que o déficit de flexibilidade cognitiva apresentado por ratos expostos a um protocolo de ECI leve, pode ter relação com o aumento do comportamento do tipo-ansioso desses animais (MARAMIS; MAHAJUDIN; KHOTIB, 2020).

Além do efeito ansiogênico, o modelo de ECI mimetiza a inflexibilidade cognitiva provocada pelo estresse em humanos (BONDI; JETT; MORILAK, 2010; JETT et al., 2015; QUAN et al., 2011). Esses déficits foram observados em testes como *Attentional set shifting test (ASST)* e com um protocolo específico de Labirinto Aquático de Morris. Esses paradigmas são baseados na capacidade do animal suprimir uma regra, aprendida previamente e substituí-la por uma nova regra anteriormente irrelevante, mas que passará a ser importante para o acesso a uma recompensa ou para evitar um estímulo estressor, configurando o aprendizado reverso (HURTUBISE; HOWLAND, 2017). Respostas perseverativas denotam manutenção de um padrão de resposta perante uma inversão de regra (rigidez cognitiva) (NILSSON et al., 2015). Nesse sentido, o teste *Modified hole board* se assemelha ao ASST,

avaliando a habilidade de aprendizado reverso e com a vantagem de não necessitar de restrição alimentar, nem da utilização de um estímulo aversivo como ocorre com a água no labirinto aquático de Morris (LABOTS et al., 2015; ZHANG et al., 2013).

Em roedores e humanos, o exercício físico apresenta efeito positivo sobre a flexibilidade cognitiva (BROCKETT; LAMARCA; GOULD, 2015; DE GREEFF et al., 2018; PESCE; AUDIFFREN, 2011). Crianças com e sem TDAH, adultos jovens e de meia-idade apresentaram melhor desempenho em avaliações de flexibilidade cognitiva após a realização de protocolos agudos de exercício aeróbico (BAE; MASAKI, 2019; LUDYGA et al., 2020; NETZ et al., 2007; STROTH et al., 2010). Com relação a protocolos crônicos dessa modalidade, efeitos positivos foram observados sobre a flexibilidade cognitiva de adultos saudáveis, pacientes com esclerose múltipla e mulheres com déficit cognitivo leve (BAKER et al., 2010; BARRY et al., 2018; MASLEY; ROETZHEIM; GUALTIERI, 2009). Na pesquisa básica, há poucos estudos que investigaram os efeitos do exercício aeróbico sobre essa função em comparação com a literatura que aborda seus efeitos sobre a memória espacial, aversiva e de reconhecimento (CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2016; DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; FARIA et al., 2016, 2018; HOPKINS; NITECKI; BUCCI, 2011; JACOTTE-SIMANCAS et al., 2014; LOVATEL et al., 2013; NEVES et al., 2015; ROSSI DARE et al., 2019; SHAHROODI et al., 2020). Um desses estudos mostrou que o exercício em roda de corrida aumenta a flexibilidade cognitiva de camundongos jovens e senis (MORGAN et al., 2018). Também foi verificado que animais cuja genética favorece a performance física na corrida em esteira tem desempenho superior à linhagem comum na avaliação de flexibilidade cognitiva (WIKGREN et al., 2012).

Os efeitos do exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva em humanos, assim como da modalidade aeróbica, são muito pouco investigados. O exercício resistido aprimorou a flexibilidade cognitiva de adultos saudáveis, de maneira similar ao aeróbico, após uma única sessão de treinamento (WILKE et al., 2019). Não se tem conhecimento de estudos que tenham analisado efeitos de protocolos crônicos de exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva. Também não foram encontrados dados pré-clínicos a respeito dos efeitos do exercício resistido sobre essa função. Apesar disso, é provável que essa modalidade tenha efeito positivo sobre a flexibilidade cognitiva de roedores, tendo em vista a influência positiva do exercício em escada vertical sobre a memória espacial/aversiva de animais saudáveis/senis, a memória de reconhecimento em modelo animal de DA e a memória aversiva perante um modelo de epilepsia (CASSILHAS et al., 2012a, 2012c; DE ALMEIDA et al., 2017; DE MEIRELES et al., 2019; ÖZBEYLI et al., 2017; VILELA et al., 2017a).



#### **1.4. Efeitos do Exercício Físico e Estresse sobre a Neuroplasticidade Hipocampal**

Os efeitos do exercício físico e do estresse sobre a ansiedade e cognição podem estar relacionados às alterações morfológicas e bioquímicas que provocam no hipocampo, pois essa área está relacionada ao aprendizado, a memória de longo prazo e às emoções (BHAKTA et al., 2017; CASTILLA-ORTEGA et al., 2011; CRUPI et al., 2011; FUSS et al., 2010; KUTLU; GOULD, 2016; WANG; KIM; BAEK, 2019; YOOK et al., 2019; ZHU et al., 2019). O hipocampo é uma estrutura pertencente ao sistema límbico, situada na região medial do lobo temporal e tem formato de arco em corte sagital (BIR et al., 2015; PANG et al., 2019; TATU; VUILLIER, 2014).

Quanto à anatomia, o hipocampo é formado por duas regiões de alocórtex: o giro denteado (GD) e o corno de Amom (ANAND; DHIKAV, 2012). O GD tem formato semelhante à letra C, contorno denteado conforme sua denominação e é constituído pela camada molecular, camada granular, zona subgranular e hilo (HAŁADAJ, 2020; HEVNER, 2016). A camada molecular é a mais externa e se constitui pelos dendritos das células granulares e axônios da via perforante (GAO et al., 2015; VAN GROEN; MIETTINEN; KADISH, 2014). A camada granular é formada pelos corpos celulares dos neurônios glutamatérgicos granulares agrupados de forma densa (GOODSMITH et al., 2017; SCHARFMAN, 2016). O hilo do GD é constituído pelas fibras musgosas das células granulares e neurônios glutamatérgicos e gabaérgicos caracterizados por grandes somas (SCHARFMAN; MYERS, 2013). Entre a camada granular e o hilo, encontra-se a zona subgranular, nicho da neurogênese hipocampal, possuindo células progenitoras e tronco neurais (TONI; SCHINDER, 2015).

O corno de Amom é subdividido em quatro regiões corticais conforme suas características morfológicas: CA1, CA2, CA3 e CA4 (ANAND; DHIKAV, 2012), as quais são formadas por distintas camadas celulares (Figura 6) (VAGO; WALLENSTEIN; MORRIS, 2014). A camada mais externa (*stratum oriens*) é composta pelos dendritos basais das células piramidais, cujos corpos celulares formam o *stratum pyramidale* (PEREZ-CRUZ et al., 2011). Já o *stratum lucidum* é uma camada estreita, acelular e exclusiva de CA3, onde se encontram as fibras musgosas (The Mouse Nervous System, 2012). No *stratum radiatum* encontram-se os dendritos apicais das células piramidais e as fibras colaterais de Schaffer que

conectam CA3 e CA1 (INSAUSTI; AMARAL, 2012; The Synapse, 2014). Abaixo do *stratum radiatum* está o *stratum lacunosum-moleculare*, o qual recebe informações do córtex entorrinal e também possui interneurônios (CAPOGNA, 2011; HILTON et al., 2013).

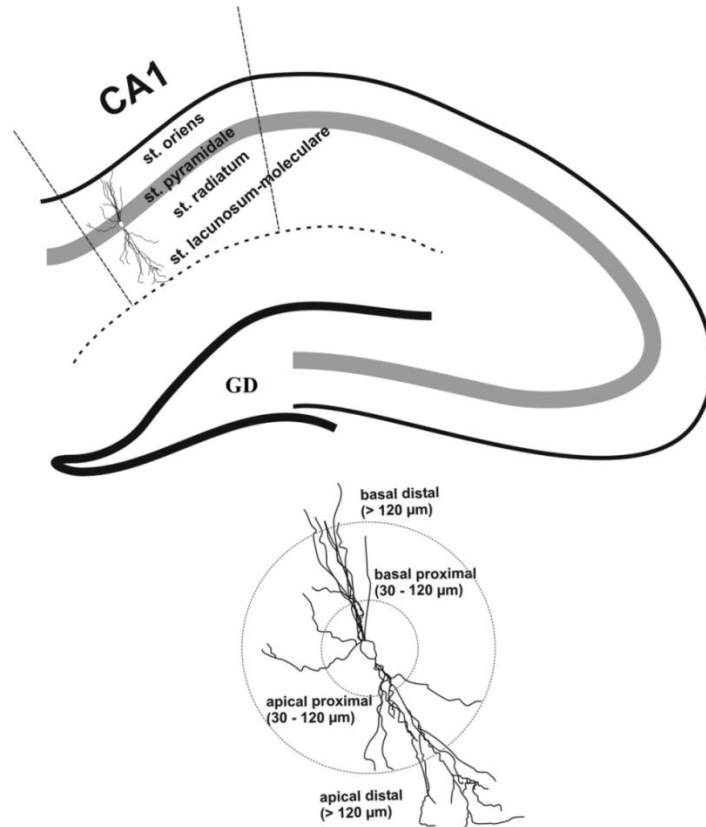


Figura 6: Esquema representando as camadas celulares Região 1 do Corno de Ammon (superior). O *stratum oriens* é formado pelos dendritos basais das células piramidais, o *stratum pyramidale* pelos corpos celulares dos neurônios piramidais, o *stratum radiatum* por dendritos apicais dos neurônios piramidais e o *stratum lacunosum-moleculare* é a camada de conexão com o córtex entorrinal. Representação de um neurônio piramidal, onde é possível observar os compartimentos celulares que compõe as camadas de CA1 (inferior). Adaptado de (PEREZ-CRUZ et al., 2011).

O corno de Ammon, o GD e córtex entorrinal estão conectados por um circuito trissináptico excitatório (LLORENS-MARTÍN et al., 2014) (Figura 7). As células granulares do GD recebem informações provenientes do córtex entorrinal através da via perforante, as quais são transmitidas para as células piramidais de CA3 pelas fibras musgosas. Por fim, as informações chegam até as células piramidais de CA1, consideradas a “porta de saída” do circuito para o subículo, pelas fibras colaterais de Schaffer (PANG et al., 2019). O contato entre o terminal sináptico das fibras colaterais de Schaffer e os dendritos das células piramidais de CA1 é um dos locais onde pode ocorrer a potenciação de longa duração, um mecanismo celular dependente de atividade que modifica a eficiência de uma sinapse por longos períodos. Tal mecanismo é importante para o aprendizado e a memória, sendo uma

forma de plasticidade sináptica muito estudada (ABRAHAM; JONES; GLANZMAN, 2019; VASUTA et al., 2015).

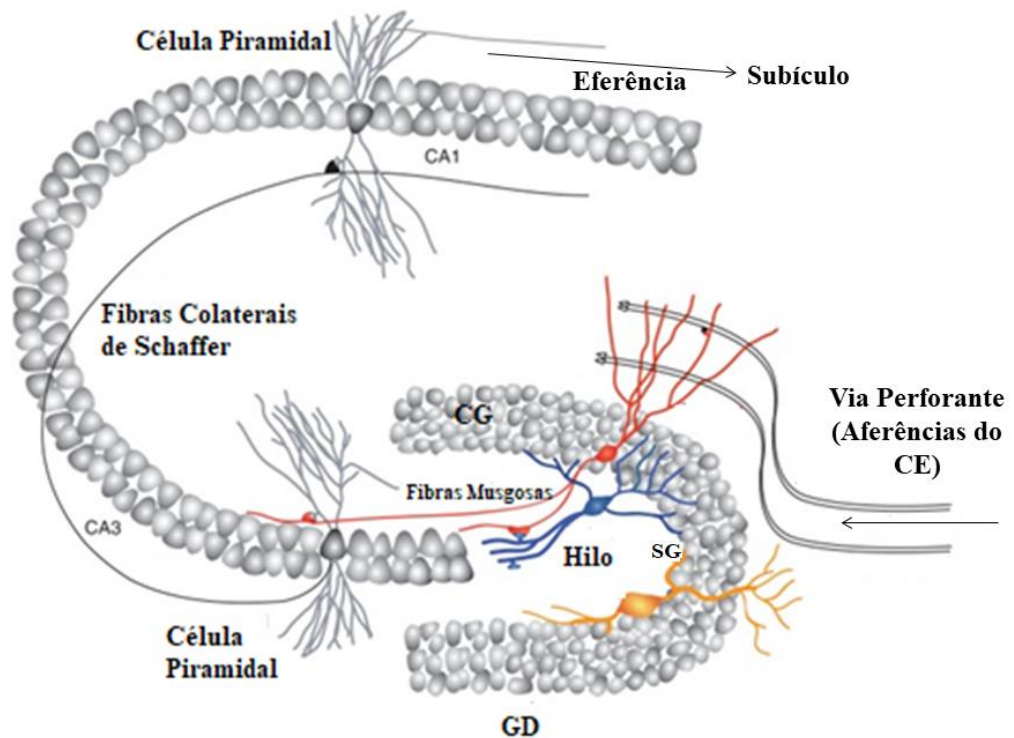


Figura 7. Representação esquemática do circuito trissináptico presente no hipocampo envolvido no aprendizado e memória. O córtex entorrinal (CE) envia informações às células granulares do GD pela via perforante. Na sequência, a informação é repassada para as células piramidais de CA3 pelas fibras musgosas e, então, enviadas à camada piramidal de CA1 por meio das fibras colaterais de Schaffer. Por fim, a região de CA1 envia as informações ao subículo. CA1: Região 1 do Corno de Ammon. CA3: Região 3 do Corno de Ammon. GD: Giro Denteado. CG: Camada de Células Granulares. SG: Camada subgranular. Adaptado de TONI; SCHINDER, (2015).

O termo plasticidade sináptica refere-se às alterações entre as conexões neurais que ocorrem em uma microescala (RAMIREZ; ARBUCKLE, 2016). Tais alterações referem-se a mudanças na eficiência sináptica e a formação ou perda de conexões. A plasticidade sináptica pode ser avaliada pela expressão de proteínas da maquinaria pré-sináptica, que incluem a sinapsina-1, sinaptotagmina, sinaptofisina, como também pela expressão de proteínas da maquinaria pós-sináptica, incluindo a proteína de densidade pós-sináptica – 95 (PSD-95) e a neuroligina (BALAN et al., 2013; FIORAVANTE et al., 2007; GREIF et al., 2013; KNIGHT; XIE; BOULIANNE, 2011; LLEÓ et al., 2019; ÖHRFELT et al., 2016; OSIMO et al., 2019; RAJA et al., [s.d.]; RUHL et al., 2019; WANG et al., 2019). A PSD-95 é uma guanilato cinase associada à membrana celular, que é considerada a principal proteína estrutural da densidade pós-sináptica em sinapses excitatórias (YOO et al., 2019). Além disso, a PSD-95 pode auxiliar na formação de novos contatos neuronais e é uma potente reguladora da

eficiência sináptica, pois modula a quantidade de receptores AMPA no terminal pós-sináptico (CHEN et al., 2011; NIKONENKO et al., 2008). Um aumento da expressão de sinaptofisina, uma glicoproteína presente na membrana de vesículas pré-sinápticas, também pode indicar sinaptogênese (GUDASHEVA et al., 2018; GUDI et al., 2017; KOLOS; GRIGORIYEV; KORZHEVSKYI, 2015). A sinaptofisina é uma das proteínas mais abundantes nas vesículas sinápticas e acredita-se que controla o tráfego de synaptobrevina e sua reciclagem durante a endocitose, assim, a sinaptofisina tem um papel importante para a manutenção de liberação de neurotransmissores (KOKOTOS et al., 2019). O aumento da expressão de sinaptofisina e PSD-95 no hipocampo é apontado como um dos mecanismos envolvidos na melhora da cognição induzida por exercício físico (SHIH; YANG; WANG, 2013; XU et al., 2019).

De fato, a plasticidade sináptica hipocampal é alvo de muitos estudos envolvendo protocolos de exercício físico, mas grande parte dessa literatura analisa o hipocampo inteiro como estrutura unitária e homogênea, negligenciando sua divisão anatômica e funcional (Figura 8A e B) (CHO et al., 2015; HONG; LEE; KIM, 2015; JUNG; KIM, 2017; REN et al., 2017; SOLVSTEN et al., 2017; YAU et al., 2014). Estudos prévios em roedores investigaram a função das regiões dorsal (ou posterior em humanos) e ventral (ou anterior em humanos) do hipocampo através de lesões limitadas a uma dessas duas regiões (BANNERMAN et al., 2014; CHAWLA et al., 2018). Quando o hipocampo dorsal era lesionado os animais apresentavam déficit de memória espacial, o que não ocorria quando a lesão era restrita a região ventral (MOSER; MOSER; ANDERSEN, 1993; MOSER et al., 1995). A região ventral foi relacionada a processos emocionais e resposta ao estresse (BANNERMAN et al., 1999; HUNSAKER et al., 2008). Atualmente, se considera que a região dorsal está predominantemente envolvida com processos cognitivos, enquanto a ventral majoritariamente com processos emocionais, inclusive a ansiedade (Figura 8A) (FLORIOU-SERVOU et al., 2018; LEE et al., 2019; PINTO et al., 2015). O hipocampo ventral realiza inibição sobre o eixo HHA (Figura 8C) (JANKORD; HERMAN, 2008). Fibras glutamatérgicas partem do hipocampo ventral para ativar neurônios gabaérgicos no núcleo da estria terminal, os quais inibem neurônios produtores de CRH no núcleo paraventricular do hipotálamo (HERMAN et al., 2016a).

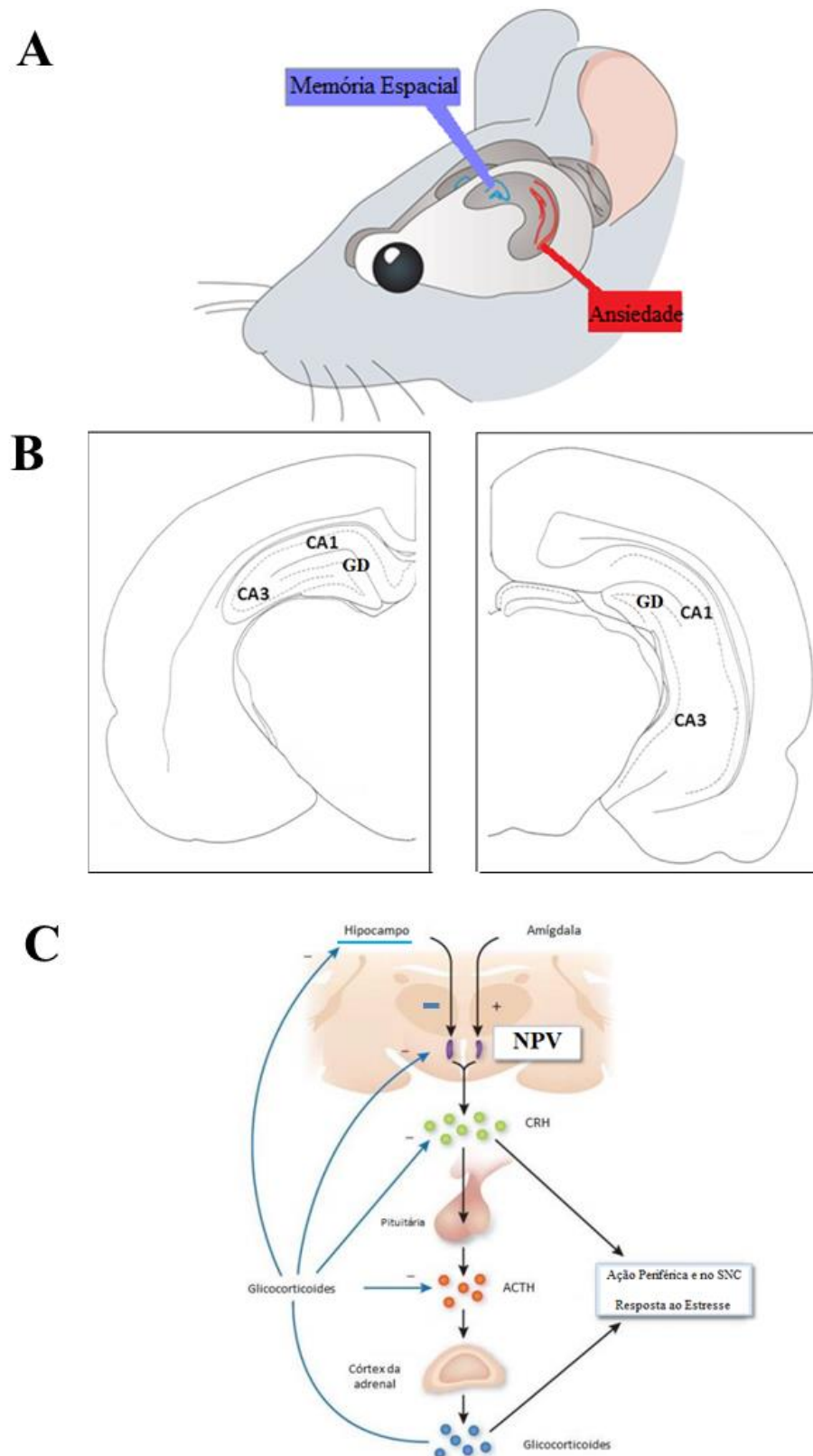


Figura 8. A) Ilustração evidenciando as distintas funções da região dorsal (azul) e ventral (vermelho) do hipocampo de um roedor em vista lateral. B) Representação esquemática de cortes coronais do hipocampo dorsal (esquerda) e ventral (direita) de roedores. C) Regulação do eixo HHA pela retroalimentação negativa realizada pelo hipocampo. NPV: núcleo paraventricular do hipotálamo. SNC: Sistema Nervoso Central. ACTH: do inglês, *adrenocorticotropic hormone*. CRH: do

*inglês, Corticotropin-releasing hormone*. GD: Giro Denteado. CA1: Região 1 do Corno de Ammon. CA3: Região 3 do corno de Ammon. Adaptado de BANNERMAN et al. (2014); SILVA-GÓMEZ et al. (2013) e Kandel (2014).

Tanto o HD quanto o HV são afetados pelo estresse, porém, raros são os estudos que investigam o HD e HV separadamente (CHAI et al., 2019; LI et al., 2012; LIU et al., 2017a, 2019a; WANG et al., 2018; YU et al., 2016). Um estudo que aplicou um protocolo de ECI em ratos observou que o estresse causava alterações de volume do hipocampo dorsal (HD) e ventral (HV) associadas a modificações do comprimento de dendritos vistos nessas regiões (PINTO et al., 2015). Além das alterações morfológicas, esse estudo também observou déficit de memória espacial, indução de comportamento do tipo-ansioso e redução da depressão de longa-duração no HV dos ratos estressados. Há vários relatos de efeitos deletérios do ECI sobre a expressão de marcadores de plasticidade sináptica, como SYP e PSD-95, no hipocampo como um todo ou apenas na parte dorsal.

Os déficits sobre a expressão hipocampal das proteínas SYP, PSD-95, neuroligina 1,  $\beta$ -neurexina e proteína associada ao crescimento-43 causados por protocolos crônicos de estresse por contenção física e ECI foram suprimidos em roedores pela corrida em esteira e natação (FANG et al., 2013; KIM; LEEM, 2016; LIU et al., 2018). Um estudo que comparou os efeitos do exercício aeróbico em esteira e com o de resistência, no qual o animal corria em esteira portando uma carga, observou que ambas as modalidades atenuaram o comportamento do tipo-depressivo e aumentaram a expressão hipocampal de SYP e sinapsina de animais submetidos a ECI leve (KANG; WANG; WANG, 2020a). Semelhante comparação também foi realizada entre protocolos de corrida em esteira e exercício em escada vertical em animais adultos saudáveis, com efeitos positivos sobre a expressão de marcadores de plasticidade sináptica em ambas as modalidades (CASSILHAS et al., 2012b). Esses efeitos sobre a plasticidade sináptica juntamente com outros mecanismos de plasticidade que são favorecidos por ambas as modalidades de exercício como neurogênese hipocampal, via de sinalização de BDNF e atividade antioxidante, podem estar associados à melhora no comportamento do tipo-depressivo e no desempenho em tarefas de memória (DIEDERICH et al., 2017; FETER et al., 2019; GOBINATH et al., 2018; LEE et al., 2012, 2013; ROSA et al., 2019; WU et al., 2019). No entanto, esses estudos analisaram tais mecanismos no hipocampo inteiro, havendo poucos trabalhos que analisaram a expressão de indicadores de plasticidade sináptica no HV após aplicação de protocolos de exercício aeróbico (DANIELS et al., 2012; HESCHAM et al., 2009; NISHIJIMA; KAWAKAMI; KITA, 2013). Quanto ao exercício resistido, seus efeitos sobre a plasticidade sináptica no HV ainda não foram elucidados. Essa abordagem de estudo

compartimentalizada seria interessante para correlacionar os efeitos do exercício aos comportamentos associados a cada área específica do hipocampo.

## **2. JUSTIFICATIVA**



A maior parte da literatura que relata efeitos positivos do exercício físico sobre cognição, emoção e neuroplasticidade se refere ao exercício aeróbico. Embora o exercício de resistência seja a terceira modalidade mais praticada no Brasil e sua prática também seja recomendada pela OMS (2010), seus efeitos sobre o SNC são bem menos investigados. Saber como cada tipo de exercício atua sobre o estado de ansiedade, a função cognitiva e substratos neurais em contextos fisiológicos e patológicos, como a exposição prolongada ao estresse, também auxiliam no entendimento mais profundo de sua aplicabilidade terapêutica para transtornos de ansiedade. O exercício físico é um foco de estudo muito interessante para o contexto da ansiedade uma vez que tem ação antagônica ao estresse.

O estresse psicológico é um importante fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios de ansiedade. Segundo a OMS (2017), 264 milhões de pessoas no mundo possuem algum transtorno de ansiedade. Um dado preocupante é o aumento de 14,9% na prevalência global desses distúrbios entre 2005 e 2015 (OMS, 2017). Tão ou mais alarmante quanto isso é a situação do Brasil nesse cenário: o país com a maior prevalência de mundial desses transtornos (18.657943 brasileiros) (OMS, 2017). Além da carga emocional, a ansiedade patológica também está relacionada a prejuízos de aspectos cognitivos como a memória de trabalho, a atenção e a flexibilidade cognitiva (BALDERSTON et al., 2017; ROBINSON et al., 2013; VAGHI et al., 2017). Os tratamentos psicoterápicos e farmacológicos ainda são as principais abordagens terapêuticas, mas costumam ter alto custo, resposta lenta, podem ter efeitos colaterais ou não ter eficácia em pacientes refratários no caso dos ansiolíticos, e ambas as abordagens envolvem estigma (ANDREWS; NEWBY; WILLIAMS, 2014; CONSTANTINO-CASAS et al., 2010; FARACH et al., 2012; HOFMANN; FANG; GUTNER, 2014; LANNIN et al., 2013).

Dado o impacto que os transtornos de ansiedade relacionados ao estresse repercutem na vida dos pacientes, seus familiares e comunidade em geral, a busca por estratégias de tratamento eficazes e acessíveis que auxiliem no seu manejo e previnam seu desenvolvimento é de extrema relevância e urgência. Considerando a popularidade do exercício de resistência entre os brasileiros, seu relativo baixo custo, suas propriedades ansiolíticas observadas até então e o fato de Brasil ser o país “mais ansioso” do mundo, estudos que investiguem a eficácia do exercício de resistência como estratégia terapêutica sobre distúrbios de ansiedade são fundamentais para melhor controle e profilaxia desses transtornos.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo Geral**

Analisar os efeitos do exercício físico aeróbico e de resistência sobre o comportamento do tipo-ansioso, a capacidade de aprendizado, a flexibilidade cognitiva e marcadores de neuroplasticidade em ratos Wistar nos contextos fisiológico e patológico.

### **3.2. Objetivos Específicos**

- Comparar o comportamento do tipo-ansioso, a capacidade de aprendizado, a flexibilidade cognitiva e a expressão de SYP e PSD- 95 na região do *stratum radiatum* de CA1 no HD e HV de animais submetidos a protocolos crônicos moderados de exercício aeróbico em esteira ou exercício de resistência em escada vertical;
- Avaliar o potencial neuroprotetor do exercício de resistência frente aos efeitos deletérios de um protocolo de ECI sobre o comportamento do tipo-ansioso, a capacidade de aprendizado, a flexibilidade comportamental, o ganho de peso corporal e o peso relativo das glândulas adrenais de ratos Wistar.

## **4. HIPÓTESE**

Quanto ao estudo de comparação entre as modalidades, esperava-se que o exercício de resistência apresentaria efeito positivo sobre o comportamento do tipo ansioso, a capacidade de aprendizado, a flexibilidade cognitiva e parâmetros de plasticidade sináptica hipocampal de maneira similar ao exercício aeróbico. Os principais estudos que sustentaram essa primeira hipótese compararam ambas as modalidades e observaram que tanto o exercício aeróbico quanto de resistência levaram a desfechos comportamentais e neurobiológicos positivos em ratos. Por exemplo, a memória espacial e a expressão de marcadores de plasticidade sináptica como SYP, sinapsina e PSD-95 hipocampais foram aprimorados tanto em ratos exercitados em esteira quanto os exercitados em escada vertical (CASSILHAS et al., 2012a). Em ratos senis, os exercícios crônicos em esteira e em escada vertical também melhoraram de maneira similar a memória espacial e aversiva bem como os níveis hipocampais de PSD-95, BDNF entre outros marcadores de neuroplasticidade (DE MEIRELES et al., 2019; VILELA et al., 2017a). A comparação entre o modelo de exercício resistido em esteira com exercício aeróbico em esteira evidenciou que as duas modalidades tiveram efeito anti-depressivo em ratos expostos a ECI e aumentaram a expressão de SYP, sinapsina e IGF-1 no hipocampo desses animais (KANG; WANG; WANG, 2020b). A literatura clínica também aponta a eficácia das duas modalidades de exercício na redução da ansiedade de indivíduos saudáveis e com transtornos de ansiedade (BROWNE et al., 2016; CHANG et al., 2014; GORDON et al., 2017b; GUINEY; MACHADO, 2013; LEAVITT et al., 2014; LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2017; MORIYA; AOKI; SAKATANI, 2016; NOGUERA et al., 2019). A descrição de efeitos pró-cognitivos do exercício aeróbico e resistido sobre a memória de curto prazo, controle inibitório e função executiva em estudos clínicos com diversas populações também contribuíram para a formulação dessa hipótese (CASSILHAS et al., 2007; CHANG et al., 2011; WILKE et al., 2019) .

No segundo experimento, esperava-se que o modelo de ECI provocasse inflexibilidade cognitiva e um aumento no comportamento do tipo ansioso nos animais, com tais efeitos inibidos ou amenizados pelo exercício de resistência em escada vertical. Essa hipótese foi embasada nos estudos pré-clínicos que observaram déficit na flexibilidade cognitiva e exacerbação do comportamento do tipo ansioso em animais expostos a protocolos de ECI (BONDI et al., 2008; FOYET et al., 2017; FUCICH; PAREDES; MORILAK, 2016; NAEGELI et al., 2013).

Dados clínicos mostrando rigidez cognitiva em pacientes com transtornos de ansiedade relacionados ao estresse também reforçaram a presente hipótese (GABRYS et al., 2018; LUKASIK et al., 2019). Por fim, os efeitos positivos do exercício resistido sobre a função executiva de indivíduos saudáveis e os resultados terapêuticos promissores frente a transtornos de ansiedade em estudos clínicos citados acima contribuíram muito para proposta de avaliar a possível atividade neuroprotetora do exercício resistido perante os efeitos do ECI.

## **5. MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS**

## 5.1. CAPÍTULO 1

### ARTIGO 1

Os dados obtidos a partir do primeiro experimento dessa tese foram publicados no periódico *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* em forma de artigo cujo título é: “*Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility and hippocampal synaptic plasticity parameters in healthy rats*”. Esse artigo encontra-se a seguir.





# Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility, and hippocampal synaptic plasticity parameters in healthy rats

E. Segabinazi<sup>1,2</sup>, N.F. Gasperini<sup>2</sup>, A.M. Faustino<sup>2</sup>, R. Centeno<sup>2</sup>, A.S. dos Santos<sup>1,2</sup>,  
W. de Almeida<sup>1,2</sup>, L.P. Bronauth<sup>2</sup>, S. Marcuzzo<sup>1,2</sup>, and L.O. Pereira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Laboratório de Histofisiologia Comparada, Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

## Abstract

Clinical studies show that physical exercise has anxiolytic and pro-cognitive properties for both healthy individuals and psychiatric patients. Most of these data refer to the effects of aerobic exercise. However, other modalities such as resistance exercise deserve more attention because they may also modulate brain function. This study aimed to compare the effects of an aerobic exercise protocol on a treadmill and a resistance exercise protocol on a ladder apparatus on anxiety-like behavior, cognitive flexibility, and neuroplasticity parameters in healthy animals. Adult male Wistar rats were divided into three groups: sedentary control, aerobic training, and resistance training. Subsequently, they were evaluated in the elevated plus-maze (EPM), light-dark box, and modified hole board (mHB) tests. The expressions of synaptophysin and postsynaptic plasticity protein 95 in the dorsal and ventral hippocampus were analyzed by immunofluorescence. The results demonstrated an anxiolytic effect promoted by exercise in the EPM, particularly in the animals submitted to aerobic training, and a mild pro-learning effect of both exercise modalities was observed in the mHB test. All groups showed similar outcomes in the other evaluations. Therefore, the exercise modalities investigated in the present study did not provide considerable modifications to such aspects of the emotional/cognitive functions and neuroplasticity under physiological contexts. Perhaps the two types of exercise acted in neurobiological pathways not analyzed in this study, or the effects may emerge under pathological contexts. These hypotheses should be tested in future studies.

Key words: Strength exercise; Endurance training; Physical activity; Executive function; Emotion; Memory

## Introduction

The effects of aerobic exercise on neuroplasticity have been extensively studied in humans, including improvement of cognition/mood and hippocampal volume increase in both physiological and pathological contexts (1–5). These positive effects were also observed in animal studies; anxiolytic effects of aerobic exercise have been widely demonstrated in standard tests to evaluate anxiety-like behavior in rodents, such as elevated plus-maze (EPM) and light-dark box (LDB) tests (6–8). Also, it has been reported that aerobic exercise facilitates cognitive flexibility as well as other executive functions, such as inhibitory control and working memory (9).

Some molecular and cellular mechanisms are suggested for these behavioral phenotypes induced by aerobic

exercise, such as an increase of growth factors and higher expression of synaptic plasticity markers, as synaptophysin (SYP) and postsynaptic density protein-95 (PSD-95) in the hippocampus (10,11). Treadmill running protocols have been extensively adopted in rodent studies of aerobic training effects because they allow precise evaluation of variables like frequency, intensity, and duration of a session, which is not possible in wheel running protocols. Also, the intensity of treadmill running is easier to measure compared to swimming, for which there is a lack of graded workload protocols, as reviewed by Seo et al. (12).

Resistance exercise has also been recommended by the World Health Organization for children and young people (13). In Brazil, resistance training is the third most

Correspondence: L.O. Pereira: <[lenir.orlandi@ufrgs.br](mailto:Lenir.orlandi@ufrgs.br)>

Received January 20, 2020 | Accepted July 17, 2020

prevalent exercise modality in young adult men (14). However, studies investigating its effects on neuroplasticity and behavior are recent and still scarce, principally if compared to aerobic exercise. The present literature demonstrates strong evidence that resistance exercise enhances cognitive functions and decreases anxiety in healthy individuals and in those with mental illness (15–17). In pre-clinical studies, resistance training improved the cognition of naive animals, and in Alzheimer's disease and chronic stress models (18–20). However, effects on anxiety-like behavior of rodents have not yet been investigated. Some of these data were obtained from ladder-climbing resistance exercise model, which allows the definition of some parameters also used in aerobic exercise on a treadmill, such as frequency and intensity, and the comparison between the modalities. In addition, the ladder-climbing model is considered voluntary and does not use aversive stimuli like other resistance exercise protocols, which could have an adverse effect, as reviewed by Seo et al. (12).

Most preclinical and clinical studies that investigate exercise effects on cognitive performance and emotion are devoted to the aerobic modality, with the effects of other protocols such as resistance exercise less explored. In addition, the adherence to resistance training is higher among the physically active population in Brazil and its practice is recommended worldwide, so it is imperative that more studies explore the neurobiology of resistance exercise.

This study proposed a comparative overview on the effects of these two types of exercise – aerobic and resistance – on the anxiety-like behaviors of healthy animals. The modified hole board (mHB) test was also adopted with the aim of expanding our observation on cognitive processes in rats; through this task it is possible to evaluate cognitive function, including learning ability and cognitive flexibility (21). Additionally, we analyzed the plasticity markers in the dorsal and ventral hippocampus separately, because the former is related to the cognitive performance and the latter region, with the anxiety-like behavior (22–24).

## Material and Methods

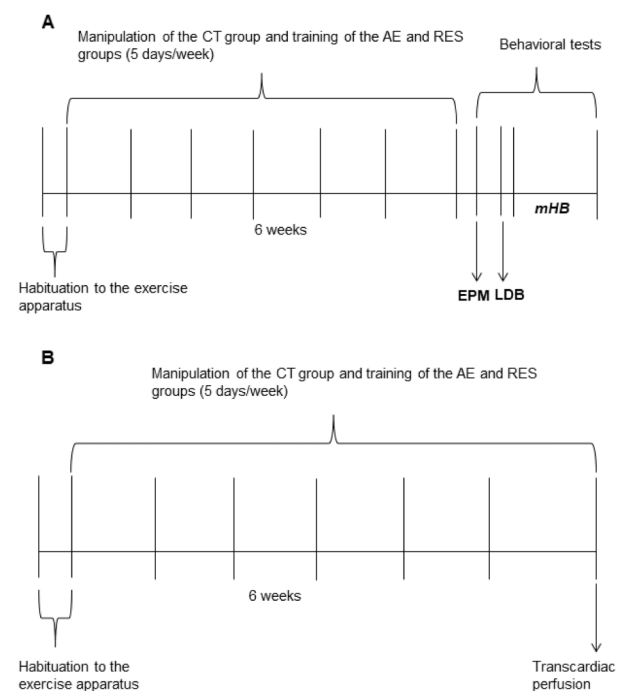
### Animals

Sixty-one male Wistar rats (90 days old) were obtained from the local breeding colony (CREAL/ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil). These animals were allocated in standard Plexiglas home cages (410 × 340 × 178 mm), 2 rats per cage, and kept in an environment with 20 ± 2°C, 12-h light/dark cycle with lights on at 7:00 am, and food and water available *ad libitum*. All procedures were previously approved by the Ethical Committee at the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (#32461) and were performed in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals adopted by the National Institutes of Health (USA) and the

Arouca Law (Law No. 11.794/2008). Animals were randomly distributed among three groups: sedentary control (CT), aerobic exercise protocol on the treadmill (AE), and resistance exercise protocol on the ladder apparatus (RES). The exercise protocols were performed between 13:00 and 17:00 and the behavioral tests took place between 9:00 and 18:00. The sedentary rats were handled during the exercise period.

### Exercise paradigms

**Aerobic protocol on a treadmill.** The animals were exercised on a horizontal motorized treadmill adapted to rodents, in separate Plexiglas lanes (INBRAMED TK 01, Brazil) during six weeks (Figure 1), five consecutive days in each week, 20 min/day at the intensity of 60% of maximal running speed (MRS) (adapted from Confortim et al. (25)). Habituation to the treadmill before the beginning of exercise and MRS assessment were performed as described by Confortim et al. (25). MRS was measured every four exercise sessions in order to update the training speed when the animals' physical capacity improved. No aversive stimulus was used. When an animal refused to run even though stimulated with gentle touches, it was discarded from the sample, as occurred with three animals.



**Figure 1.** Timeline of the experimental procedures. At the end of the last exercise session, one cohort of animals was used for the behavioral tests (A) and the other for the immunofluorescence technique (B). CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus; EPM: elevated-plus maze; LDB: light-dark box test; mHB: modified hole board test.

**Resistance protocol on a ladder apparatus.** Firstly, the rats of the RES group were habituated to the resistance training apparatus that consisted of an 80° inclined vertical ladder (110 cm high × 18 cm wide, with 2-cm grid steps). At the top of the ladder, there was a dark box (20 × 20 × 20 cm), which was a stimulus to the rat climbing the ladder, because rats are attracted by the safety that closed and dark places represent against a possible predator. This box also served as a resting place until the next climb (10,26). Resistance exercise was performed on five consecutive days/week for six weeks (Figure 1). Each daily session was composed by eight series (climbs) of 8–12 repetitions (climbing movements) always carrying a load equivalent to 60% of the rats' maximal carrying capacity (MCC). The animals could rest during 60 s between climbs. The MCC was reevaluated every four exercise sessions to update the training load. The habituation and MCC protocol was performed as described by Novaes Gomes et al. (26). Two animals were excluded from the study because they refused to climb the vertical ladder.

At the end of exercise protocols, 46 animals were used exclusively for behavioral tests (Figure 1A). Another 15 rats were used for the immunofluorescence assay without undergoing behavioral tasks (Figure 1B).

### **Anxiety-like behavior analysis**

**Elevated plus-maze.** At the end of the exercise protocols, the anxiety-like behavior of animals was analyzed in the EPM test (Figure 1A) as described by Pereira et al. (27). Briefly, every rat was positioned individually in the central zone facing a closed arm and it could explore the apparatus during 5 min. The anxiety-like behavior was verified by the measurement of spatial-temporal variables, such as time spent in the open arms (s), and number of open and closed arms entries. The parameters are reported as percent of time spent in the open arms and percent of open arm entries. Furthermore, the number of risk assessments was also counted as an ethological variable. Risk assessment behavior was determined in this study as the movement in which the animal explores with the forepaws and head the open arm with a stretched posture. Each group was formed by 11–13 rats. The apparatus was illuminated only with a 15-w fluorescent light that was suspended 100 cm above the maze's central square to avoid shadow formation.

**Light-dark box test.** In the following day to the EPM test, the animals were exposed to the LDB paradigm (Figure 1A) as described by Sasaki et al. (28). The box was placed in a dimly lit environment with a single fluorescent lamp (15 w) centered on the white part of the box. Each animal was placed individually in the white chamber with its back to the dark compartment and left to explore the apparatus for 5 min. The wall that separates the two compartments has a small opening (10 × 10 cm) to allow the animal to pass from the light to the dark chamber. The time

spent in the light compartment (s) was used to assess anxiety-like behavior. Each group was formed by 11–13 rats.

### **Cognitive function**

**Modified hole board.** The protocol of this study was adapted from Ohl et al. (21). This behavioral task started the following day the LDB paradigm (Figure 1A). This test runs in an open field apparatus (60 × 60 × 30 cm) in which are positioned nine bowls in the central area in such way that the animal can transit among the bowls and at the edges of the apparatus. Initially, three of these bowls were lined with cloth and filled with sawdust. Each covered bowl had a reward portion (1/4 of a Froot Loop ring) hidden under the sawdust (baited bowls). In the other uncovered bowls, there was only sawdust, without reward (non-baited bowls). This configuration was kept during the four days of the training phase (T1–T4, where T1 was the first training day and so on), and the animal had to learn that the cloth covering of the pots was the criteria for finding the reward. The rats underwent four trials daily. In each trial, they were placed individually in the arena and had a maximum time of 5 min to find the three food rewards. If the rat did not find the rewards in this time, it was gently guided to the baited bowls to eat the reward during the training phase. After each trial, the apparatus was cleaned with 20% ethanol used to remove odors.

In order to rule out the possibility of the animal finding the reward due to spatial memory, the position of the bowls was scrambled on the fifth day of test, setting a location shift phase. On the sixth day, a reversal phase was performed with the purpose of analyzing the cognitive flexibility of animals. For this, the reward was put in three uncovered bowls (baited but not cued) and the six covered bowls were cued but not baited. Moreover, the spatial distribution of the bowls was scrambled again. The following variables were analyzed in all phases of the test: 1) latency (s) to find the first and all three food rewards and 2) number of omission errors (baited bowls that were not visited).

A visit was considered when the animal smelled or dug into the pot with its paws or snout. All pots were impregnated with vanilla essence to stimulate rats to explore them. Froot Loops pieces were crushed and put in the bottom of the non-baited bowls every day before the beginning of the test. Two days before the training phase, the animals were familiarized with the Froot Loops and the bowls in their home cage. Both bowls contained clean sawdust and Froot Loops pieces from top to bottom for the animal to learn to dig. On the following day, each rat was habituated for 10 min in the mHB arena containing 5 bowls covered and 4 uncovered. On this day, there were rewards at the top and the bottom of all bowls. Each group was formed by 14–16 rats.

### **Euthanasia and sample collection**

One day after the last exercise session, 4–6 rats/group were anesthetized with an association of ketamine

(90 mg/kg, Syntec, Brazil) and xylazine (10 mg/kg, Syntec) via *ip*. Then, they underwent transcardiac perfusion with 0.9% saline solution, and, posteriorly, with 4% paraformaldehyde diluted in 0.1 M phosphate buffer (PB; pH 7.4, Synth). The brains were removed from the skull, post-fixed in the previous fixative solution, and cryoprotected in 15 and 30% sucrose (Dinâmica, Brazil) solutions diluted in phosphate buffer saline (PBS). The samples were frozen in isopentane, cooled in liquid nitrogen, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until to processing (adapted from Nicola et al. (29)). The dorsal ( $-2.56$  to  $-4.52$  mm from bregma) and ventral ( $-4.80$  to  $-6.0$  mm from bregma) hippocampus were sectioned in 30- $\mu\text{m}$  thick coronal slices 180  $\mu\text{m}$  apart at  $-20^{\circ}\text{C}$  in a cryostat (Thermo Scientific, Germany) (30).

### Immunofluorescence for SYP and PSD-95

Immunofluorescence for each plasticity marker and region was performed separately. Initially, the sections were washed with PBS (pH 7.4), permeabilized with PBS containing 0.4% Triton X-100 (PBS-Tx), and blocked with 3% bovine serum albumin (BSA; Sigma Aldrich, USA) in PBS-Tx for 30 min. Then, the slices were incubated for 48 h, at  $4^{\circ}\text{C}$ , with the primary monoclonal antibodies: mouse anti-SYP (1:250, Sigma Aldrich) or mouse anti-PSD-95 (1:500, Millipore, USA), both diluted in 3% BSA. The samples were then washed again in PBS-Tx and incubated for 2 h with the secondary antibody goat anti-mouse Alexa Fluor 555 (1:500, Molecular Probes, Invitrogen, USA) diluted in PBS-Tx at room temperature. Lastly, the sections were washed in PBS, covered with aqueous mounting medium (Fluoromount, Sigma Aldrich), and coverslipped (adapted from Nicola et al. (29)).

### Quantification of hippocampal SYP and PSD-95 expression

Photomicrographs of dorsal and ventral *cornu ammonis* 1 (CA1) region from both hemispheres with a magnification of  $400\times$  were obtained with a fluorescence microscope (Nikon Eclipse E-600, Japan) coupled to a digital camera. The fluorescent labeling to SYP and PSD-95 in each image was evaluated from the mean of the integrated density of three areas of interest (AOIs) distributed in the *stratum radiatum*, each AOI measured  $236,897,203 \mu\text{m}^2$ , using ImageJ v. 1.80\_112 software (IBM, USA) (adapted from Nicola et al. (29)). In each staining, 10–16 images from six slices per rat were analyzed. Data are reported as relative density (% of sedentary).

### Statistical analysis

The latency to find the first and all three food rewards and the number of omission errors during the training phase of mHB test were evaluated by one-way repeated measures ANOVA followed by the Tukey's *post-hoc* test. The other variables were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's *post-hoc* test, when necessary. The level of significance was set at  $\leq 0.05$ . Graphs were plotted

using Graph Pad Prism 5 (USA). Data are reported as means  $\pm$  SE.

## Results

### Behavioral evaluation

The animals that exercised on the treadmill presented a higher percentage of time spent in the open arms than the sedentary controls ( $F(2,33)=5.23$ ,  $P=0.01$ ; Figure 2A). A tendency for exercise impact on the percentage of open arms entries ( $F(2,33)=2.96$ ,  $P=0.06$ ; Figure 2B) was also found. These results indicated an anxiolytic effect of aerobic training.

Exercise also had a significant impact on the number of closed arms entries ( $F(2,33)=6.99$ ,  $P<0.01$ ) and the *post hoc* test indicated that the RES group increased closed arms entries compared to the AE group (Figure 2C). No difference was observed from the CT group. This suggests that the RES group had increased general exploration behavior of the EPM only compared to the AE group. Considering risk assessment behavior, no difference was detected (Figure 2D).

The time spent in the light compartment of the LDB arena is a variable considered inversely proportional to anxiety-like behaviors. In this study, no difference was observed among the three groups (Figure 2E); therefore, the exercise protocols used in this study were not able to exert an anxiolytic effect in the LDB test.

Regarding the latency to find the first and all three rewards throughout the training phase of the mHB test, one-way repeated-measures ANOVA demonstrated a significant effect of the Time factor ( $P<0.05$ ) without differences among groups. Shorter latencies were found on the second training day (T2) compared to the first training day (T1) in each group ( $P<0.01$ ; Figure 3A and B, respectively). Furthermore, on the third and fourth training days (T3 and T4), these latencies continued to be shorter compared to T1 in all groups ( $P<0.001$ ; Figure 3A and B). The data did not show differences among the groups considering the latency to find the first and the three food rewards, neither in the location shift phase (Figure 3C and D) nor in the reversal phase (Figure 3E and F) of the test. Considering these results, neither treadmill running nor resistance exercise exerted a robust influence on learning ability or cognitive flexibility of healthy animals.

Throughout the training period of the task, the number of baited bowls not visited (omission errors) was also considered as a parameter inversely associated with learning. Observing the learning curve of each group, the repeated-measures ANOVA demonstrated that all groups presented a reduction in the number of omission errors during training days (Figure 4A), evidenced by the significant effects of the Time factor ( $F(3,129)=25.28$ ) and the Time  $\times$  Exercise interaction ( $F(6,129)=2.33$ ). Moreover, Tukey's *post-hoc* test indicated that this reduction emerged early on the second day compared to the first

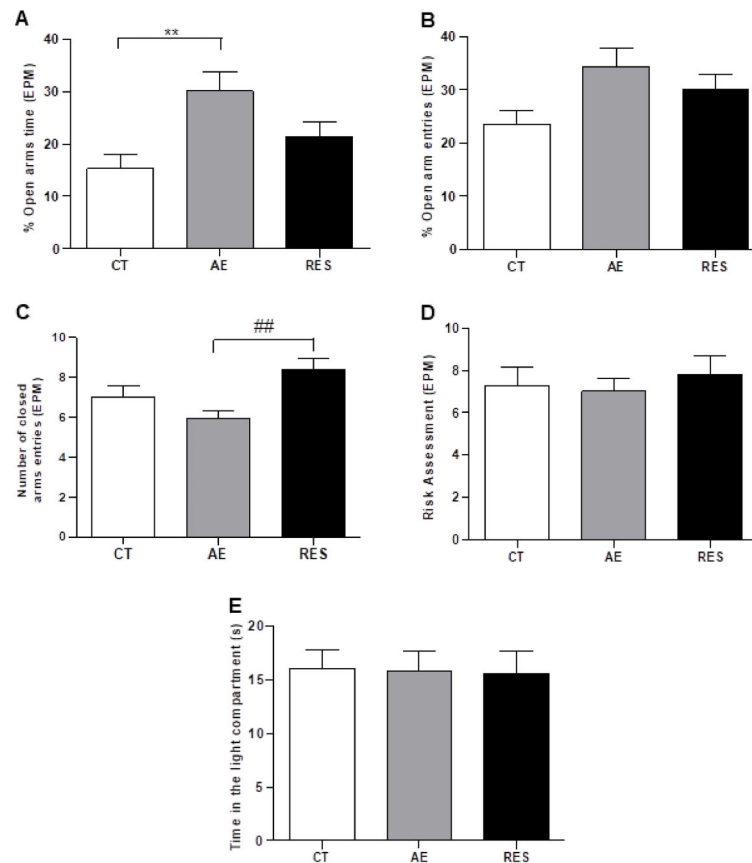


Figure 2. Anxiety-like behavior of rats in the elevated plus-maze (EPM) and light-dark box paradigms. **A**, Percentage of time spent in the open arms. **B**, Percentage of open arms entries. **C**, Number of closed arms entries. **D**, Number of risk assessments. **E**, Time spent in the light compartment. Data are reported as means  $\pm$  SE ( $n=11-13$  per group). \*\* $P < 0.01$ , ## $P < 0.01$ , one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc*. CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus.

in the RES group, on the third day compared to the first in the AE group, and less omission errors were observed only on the fourth training day compared to the first in the CT group (Figure 4A). This analysis indicated a mild pro-cognitive effect of both exercise modalities, in which the AE and RES groups showed a more rapid learning than the CT group, and RES presented earlier learning than AE.

Furthermore, no difference was found between the number of omissions in the location shift (Figure 4B) and reversal phases of the task (Figure 4C). Such data suggested that the exercise protocols used in this study did not have an effect on cognitive flexibility in healthy animals on the mHB task.

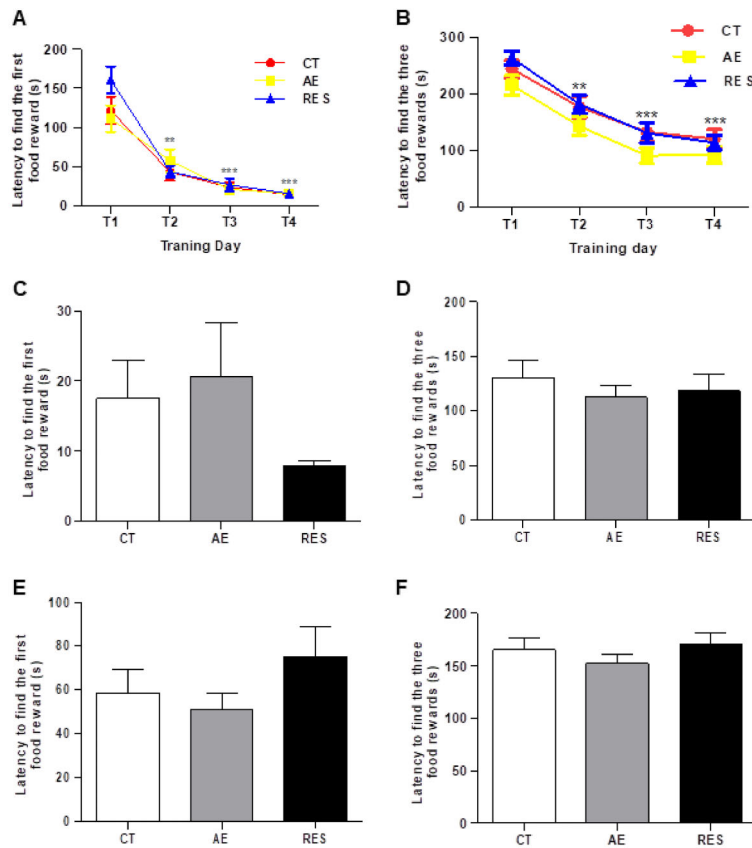
### Hippocampal plasticity assessment

One-way ANOVA indicated that neither the aerobic protocol on the treadmill nor the resistance protocol on the ladder apparatus altered the expression of SYP and PSD-95 in the *stratum radiatum* of the CA1 in the dorsal

(SYP:  $F(2,13)=0.69$ ,  $P=0.518$ ; PSD-95:  $F(2,11)=1.48$ ,  $P=0.27$ ) and in the ventral hippocampus of healthy rats (SYP:  $F(2,10)=0.90$ ,  $P=0.43$ ; PSD-95:  $F(2,13)=2.49$ ,  $P=0.12$ ) (Figures 5 and 6). The results suggested that both exercise modalities performed in this study were not able to modulate such pre- and post-synaptic plasticity markers in hippocampal regions related to anxiety-like behavior (ventral hippocampus) and learning/memory process (dorsal hippocampus).

### Discussion

This study aimed to compare two different exercise interventions – aerobic and resistance training – on emotional/cognitive behaviors and expression of synaptic plasticity markers in the hippocampus of healthy rats. As expected, an anxiolytic effect of the exercise was identified in the elevated plus-maze, particularly in the animals submitted to aerobic training. Contrary to our hypothesis, no significant effect was observed in the anxiety-like



**Figure 3.** Assessment of cognitive function in the modified hole board test. The learning capacity was measured by the latency to find the first (A) and all three (B) food rewards during the four training days (T1-T4). \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  compared to day 1 (repeated-measures one-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc*). Latencies were analyzed on the fifth day in the location shift phase (C and D) and in the reversal phase (E and F) (one-way ANOVA). Data are reported as means  $\pm$  SE ( $n = 14-16$  per group). CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus.

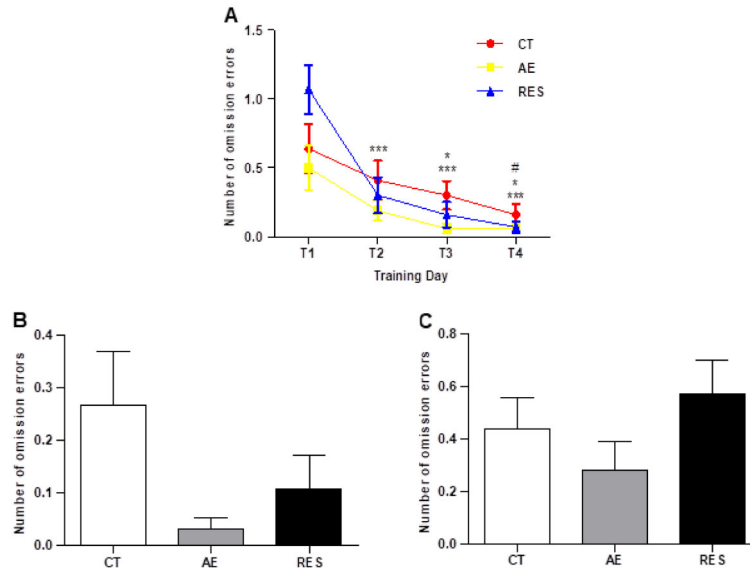
behavior of the resistance training group. Additionally, neither exercise protocol had an effect on the cognitive flexibility in the mHB test nor on SYP and PSD-95 expression in the hippocampus.

An anxiolytic effect was observed after aerobic training in the EPM but not in the LDB test. Possibly, the anxiolytic state generated by the aerobic protocol in the EPM was an acute effect of the last training performed on the day before this test. In a similar context, Ahmadalipour and Rashidy-Pour (7) showed that an aerobic protocol caused an increase in the time spent in the light chamber in the LDB on the next day after the last exercise session in healthy animals and animals exposed to morphine during the prenatal period. Nevertheless, when these animals were tested in the EPM, 48 h after the end of the treadmill protocol, only the exposed group had a benefit from exercise. Thus, we can infer that aerobic exercise is able to produce a temporary reduction in state anxiety of healthy animals; a prominent and longer-lasting reduction of

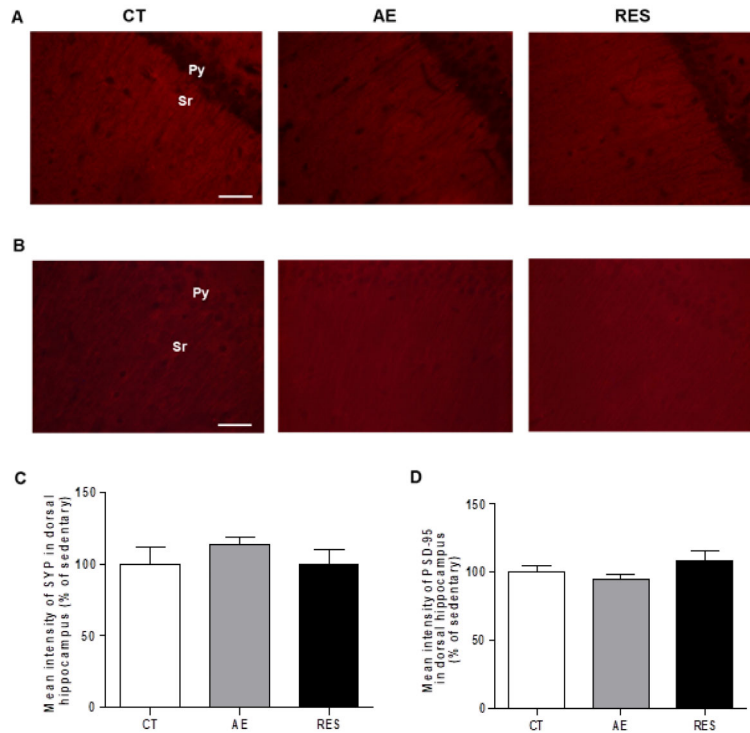
anxiety levels can be more apparent if a pathology model is combined with aerobic exercise.

Another point related to the divergence in the results between EPM and LDB analysis could be the performance of both tests in the same animals. As reviewed by Bourin (31), some previous manipulations can substantially alter the rodent's behavior in the LDB test. For example, it was observed that a previous exposition to EPM abolished the anxiolytic effect of diazepam in the LDB (32). Repeated experiences in the LDB also mitigate benzodiazepine effects (33). In this sense, it is possible that the prior exposition to EPM blocked the observation of the anxiolytic effect from aerobic exercise in the LDB test. Both tests are based on ethological features and are widely used in investigations about anxiety-related disorders. Nevertheless, when applied to the same animal, it may affect the results as a bias.

Only the aerobic protocol exhibited an anxiolytic effect, which was an interesting finding. Treadmill running is a

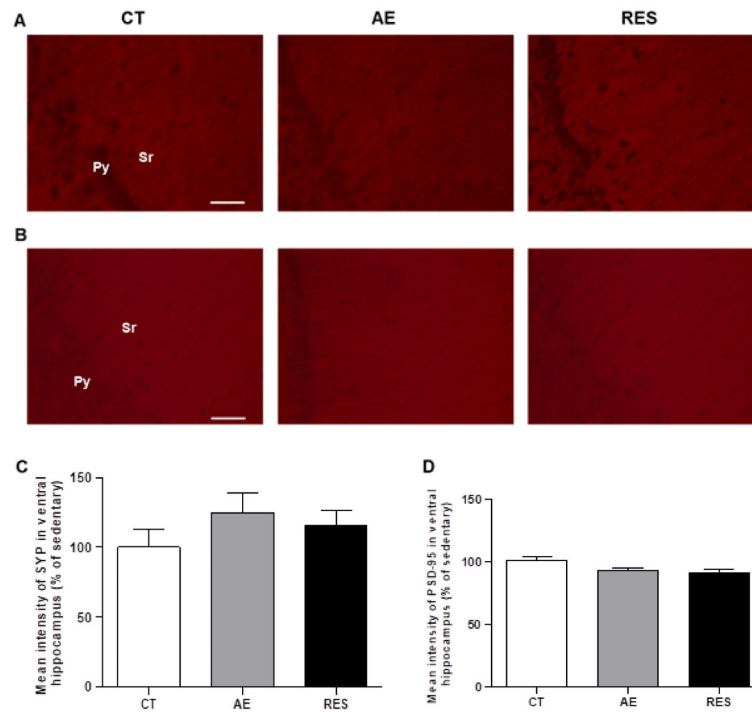


**Figure 4.** Number of omission errors during the training days (T1-T4) of the modified hole board test (A). \*P < 0.05 compared to the first training day of the AE group; \*\*\*P < 0.001 compared to the first training day of the RES group; #P ≤ 0.05 compared to the first training day of the CT group (repeated-measures one-way ANOVA followed by Tukey’s *post hoc*). The number of omission errors was measured in the location shift phase (B) and the reversal phase (C) of the task (one-way ANOVA). Data are reported as means ± SE (n=14–16 per group). CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus.



**Figure 5.** Analysis of neuroplasticity markers in the dorsal hippocampus. Photomicrographs of *stratum radiatum* stained for SYP (A) and PSD-95 (B) in the dorsal *cornu ammonis 1* region (400 × magnification, scale bar=50 μm). Quantification of the immunofluorescence relative intensity (% of sedentary control) for SYP (C) and PSD-95 (D). One-way ANOVA followed by Tukey’s *post hoc*. Data are reported as means ± SE (n=4–6 per group). SYP: synaptophysin; PSD-95: postsynaptic density protein 95; Sr: *stratum radiatum*; Py: pyramidal cells layer; CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus.





**Figure 6.** Analysis of neuroplasticity markers in the ventral hippocampus. Photomicrographs of *stratum radiatum* stained for SYP (A) and PSD-95 (B) in the ventral *comus ammonis* 1 region (400 $\times$  magnification, scale bar=50  $\mu$ m). Quantification of the immunofluorescence relative intensity (% of sedentary control) for SYP (C) and PSD-95 (D). One-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc*. Data are reported as means  $\pm$  SE (n=4–6 per group). SYP: synaptophysin; PSD-95: postsynaptic density protein 95; Sr: *stratum radiatum*; Py: pyramidal cells layer; CT: sedentary control; AE: aerobic exercise on the treadmill; RES: resistance exercise on the ladder apparatus.

forced exercise modality and it elevates the corticosterone levels of animals. However, in a moderate intensity and in chronic protocol, this modality can downregulate the hypothalamic, pituitary, adrenal axis, reducing stress responses and making the rat more resilient to other stressors, such as the EPM apparatus (34,35). By producing a controllable and predictable stress event, resistance exercise was expected to also generate adaptive stress responses, but no emotional effect was observed. Considering recent evidence in humans indicating a positive effect of resistance training on emotional parameters (17), animal studies should be further encouraged in this area. Further studies including models of anxiety-like behavior will help clarify the role of resistance exercise on anxiety state.

Concerning the cognitive evaluation in the mHB test, the decreased latencies to find the rewards and fewer omission errors in the training phase indicated a learning ability. All rats showed reduced latencies to find the first and the three rewards from the second day of the acquisition phase (Figure 3A and B). Moreover, the exercised groups showed faster learning demonstrated by early reduction in the omission errors compared to the control group (Figure 4A). As a pro-cognitive effect of both exercises was observed only on the omission errors, it can be

considered a mild effect. Overall, it can be inferred that the treadmill and ladder training done in this study did not substantially modulate animals' performance in the mHB test. Some studies have successfully found cognitive effects of resistance training but frequently adopt an animal model of brain diseases and sometimes use different exercise protocols. For example, in the study of Farzi et al. (36), the authors found improved recognition memory in a rat model of Alzheimer's disease after 8 weeks of resistance training, in which the weight attached to the tail was increased progressively until 100% of the rat weight. In the present study, animals always trained at an intensity of 60% of their maximal physical capacities. Other findings could be identified with different protocols of aerobic and resistance training. A limitation of this study is that the animals were not exercised during the behavioral analysis. Future studies should take into account the maintenance of exercise protocols throughout the functional tests to avoid a possible loss of exercise effects.

Supporting the behavioral results, the physical exercise protocols used in this study did not cause an impact on the pre- and post-synaptic plasticity markers expression (SYP and PSD-95) in the *stratum radiatum* of dorsal or ventral CA1. The total duration and intensity of the



exercise protocols can explain this lack of positive effects on cognitive processes and synaptic plasticity. Although the physical capacity of rats was reevaluated weekly and the speed/load was updated, the intensity was maintained at 60%. Aerobic/resistance protocols with progressive intensity, longer daily sessions (30–60 min), and longer total duration (8 weeks) can provide more challenging stimulus to the rodent brain. Such protocols presented positive effects on the spatial and aversive learning and memory tests, and on the hippocampal plasticity markers ki-67 (indicative of cellular proliferation), synaptophysin, synapsin-1, IGF-1, pIGF1-R, BDNF, and Trk $\beta$  (10,26,37,38). Furthermore, previous data showed that exercise effects on epigenetic (reduced DNMTs levels) and, probably, on genic transcription can be detected until 1 h after a single exercise session (39). The time-point of sample collection is another aspect that future investigations should pay attention to.

We believe that this is the first study to present a comparative overview of the impact of aerobic and resistance exercise – both at moderate intensity – on anxiety-like behavior and cognitive flexibility in rodents. Although no robust impact of the exercise trainings was identified,

the present findings revealed a slight anxiolytic effect after six weeks of aerobic exercise and a mild improvement in learning ability associated with both exercise modalities. No difference was identified for the hippocampal synaptic plasticity indicators evaluated. Future research should consider the potential effects of different protocols of resistance exercise (intensity and duration) more carefully and in diverse conditions. For example, in animals in a pathological situation, as psychological stress, the effect on emotional changes would help clarify the possible impact of resistance exercise.

## Acknowledgments

The authors are very grateful to Dr. Matilde Achaval, PhD, founder of the Laboratório de Histofisiologia Comparada at UFRGS, for the laboratory's structure. This study was supported by the Brazilian funding agencies: CNPq, CAPES, and FAPERGS (002097-2552/13-6-1). E. Segabinazi and A.S. dos Santos were supported by a scholarship from CNPq, W. de Almeida was supported by a scholarship from CAPES, and L.O. Pereira is a CNPq investigator.

## References

- Amjad I, Toor H, Niazi IK, Afzal H, Jochumsen M, Shafique M, et al. Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients. *Int J Neurosci* 2019; 129: 551–562, doi: 10.1080/00207454.2018.1551894.
- Stern Y, MacKay-Brandt A, Lee S, McKinley P, McIntyre K, Razlighi Q, et al. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults: A randomized clinical trial. *Neurology* 2019; 92: 905–916, doi: 10.1212/WNL.0000000000007003.
- LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2017; 52: 43–52, doi: 10.1016/j.janxdis.2017.09.005.
- Frodl T, Strehl K, Carballedo A, Tozzi L, Doyle M, Amico F, et al. Aerobic exercise increases hippocampal subfield volumes in younger adults and prevents volume decline in the elderly. *Brain Imaging Behav* 2019; online ahead of print.
- ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Br J Sports Med* 2015; 49: 248–254, doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
- Seo JH. Treadmill exercise alleviates stress-induced anxiety-like behaviors in rats. *J Exerc Rehabil* 2018; 14: 724–730, doi: 10.12965/jer.1836442.221.
- Ahmadalipour A, Rashidy-Pour A. Effects of treadmill running exercise during the adolescent period of life on behavioral deficits in juvenile rats induced by prenatal morphine exposure. *Physiol Behav* 2015; 139: 26–33, doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.038.
- Patki G, Li L, Allam F, Solanki N, Dao AT, Alkadhi K, et al. Moderate treadmill exercise rescues anxiety and depression-like behavior as well as memory impairment in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Physiol Behav* 2014; 130: 47–53, doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.016.
- Bae S, Masaki H. Effects of acute aerobic exercise on cognitive flexibility required during task-switching paradigm. *Front Hum Neurosci* 2019; 13: 1–9, doi: 10.3389/fnhum.2019.00260.
- Cassilhas RC, Lee KS, Fernandes J, Oliveira MGM, Tufik S, R. Meeusen R, et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 2012; 202: 309–317, doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.029.
- Serra FT, Carvalho AD, Araujo BHS, Torres LB, Cardoso FDS, Henrique JS, et al. Early exercise induces long-lasting morphological changes in cortical and hippocampal neurons throughout of a sedentary period of rats. *Sci Rep* 2019; 9: 13684, doi: 10.1038/s41598-019-50218-9.
- Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch* 2014; 466: 1673–1687, doi: 10.1007/s00424-014-1496-0.
- WHO. Global recommendations on physical activity for health. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/443-99/9789241599979\\_eng.pdf?;s](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/443-99/9789241599979_eng.pdf?;s). Accessed January 7, 2020.
- Guimarães Lima M, Malta DC, Monteiro CN, da Silva Sousa NF, Stopa SR, Medina LPB, et al. Leisure-time physical activity and sports in the Brazilian population: A social disparity analysis. *PLoS One* 2019; 14: 1–11, doi: 10.1371/journal.pone.0225940.

15. Weinberg L, Hasni A, Shinohara M, Duarte A. A single bout of resistance exercise can enhance episodic memory performance. *Acta Psychol (Amst)* 2014; 153: 13–19, doi: 10.1016/j.actpsy.2014.06.011.
16. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of resistance exercise training on cognitive function and physical performance in cognitive frailty: a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2018; 22: 944–951, doi: 10.1007/s12603-018-1090-9.
17. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Sports Med* 2017; 47: 2521–2532, doi: 10.1007/s40279-017-0769-0.
18. Krüger K, Bredehöft J, Mooren FC, Rummel C. Different effects of strength and endurance exercise training on COX-2 and mPGES expression in mouse brain are independent of peripheral inflammation. *J Appl Physiol* 2016; 121: 248–254, doi: 10.1152/jappphysiol.00284.2016.
19. Liu Y, Chu JMT, Yan T, Zhang Y, Chen Y, Chang RCC, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 1–16, doi: 10.1186/s12974-019-1655-5.
20. Kang J, Wang Y, Wang D. Endurance and resistance training mitigate the negative consequences of depression on synaptic plasticity through different molecular mechanisms. *Int J Neurosci* 2020; 130: 541–550, doi: 10.1080/00207454.2019.1679809.
21. Ohl F, Roedel A, Binder E, Holsboer F. Impact of high and low anxiety on cognitive performance in a modified hole board test in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 128–136, doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02436.x.
22. Laukova M, Alaluf LG, Serova LI, Arango V, Sabban EL. Early intervention with intranasal NPY prevents single prolonged stress-triggered impairments in hypothalamus and ventral hippocampus in male rats. *Endocrinology* 2014; 155: 3920–3933, doi: 10.1210/en.2014-1192.
23. Bannerman DM, Grubb M, Deacon RM, Yee BK, Feldon J, Rawlins JN. Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behav Brain Res* 2003; 139: 197–213, doi: 10.1016/S0166-4328(02)00268-1.
24. Hargreaves EL, Rao G, Lee I, Knierim JJ. Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science* 2005; 308: 1792–1794, doi: 10.1126/science.1110449.
25. Confortim HD, Deniz BF, de Almeida W, Miguel PM, Bronauth L, Vieira MC, et al. Neonatal hypoxia-ischemia caused mild motor dysfunction, recovered by acrobatic training, without affecting morphological structures involved in motor control in rats. *Brain Res* 2019; 1707: 27–44, doi: 10.1016/j.brainres.2018.11.021.
26. Novaes Gomes FG, Fernandes J, Vannucci Campos D, Cassilhas RC, Viana GM, D'Almeida V, et al. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 50: 106–117, doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.08.009.
27. Pereira LO, da Cunha IC, Neto JM, Paschoalini MA, Faria MS. The gradient of luminosity between open/enclosed arms, and not the absolute level of Lux, predicts the behaviour of rats in the plus maze. *Behav Brain Res* 2005; 159: 55–61, doi: 10.1016/j.bbr.2004.10.002.
28. Sasaki A, de Vega WC, St-Cyr S, Pan P, McGowan PO. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience* 2013; 240: 1–12, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.044.
29. Nicola F, Marques MR, Odorcyk F, Petenuzzo L, Aristimunha D, Vizuete A, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth modulate early astrocyte response after spinal cord contusion. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 748–760, doi: 10.1007/s12035-018-1127-4.
30. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press; 1998.
31. Bourin M. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: a perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 295–303.
32. Rodgers RJ, Shepherd JK. Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 113: 237–242.
33. Holmes A, Iles JP, Mayell SJ, Rodgers RJ. Prior test experience compromises the anxiolytic efficacy of chlordiazepoxide in the mouse light/dark exploration test. *Behav Brain Res* 2001; 122: 159–167, doi: 10.1016/S0166-4328(01)00184-X.
34. Pietrelli A, Di Nardo M, Masucci A, Brusco A, Basso N, Matkovic L. Lifelong aerobic exercise reduces the stress response in rats. *Neuroscience* 2018; 376: 94–10, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.019.
35. Fulk LJ, Stock HS, Lynn A, Marshall J, Wilson MA, Hand GA. Chronic physical exercise reduces anxiety-like behavior in rats. *Int J Sports Med* 2004; 25: 78–82, doi: 10.1055/s-2003-45235.
36. Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, Talebi M. Exercise improves recognition memory and acetylcholinesterase activity in the beta amyloid-induced rat model of Alzheimer's disease. *Ann Neurosci* 2019; 25: 121–125, doi: 10.1159/000488580.
37. Cassilhas RC, Lee KS, Venâncio DP, Oliveira MG, Tufik S, de Mello MT. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1215–1220, doi: 10.1590/S0100-879X2012007500138.
38. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. *J Bodyw Mov Ther* 2008; 12: 72–75, doi: 10.1016/j.jbmt.2007.05.004.
39. Elsner VR, Lovatel GA, Moysés F, Bertoldi K, Spindler C, Cechinel LR, et al. Exercise induces age-dependent changes on epigenetic parameters in rat hippocampus: a preliminary study. *Exp Gerontol* 2013; 48: 136–139, doi: 10.1016/j.exger.2012.11.011.

## 5.2. CAPÍTULO 2

### ARTIGO 2

Os resultados provenientes do segundo experimento dessa tese apresentam-se na forma do artigo: “*Analysis of anxiety-like behavior and cognitive flexibility of rats underwent to resistance exercise and chronic unpredictable stress*”, o qual será submetido ao periódico *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. O artigo encontra-se a seguir.

1  
2 **Analysis of anxiety-like behavior and cognitive flexibility of rats underwent to resistance**  
3 **exercise and chronic unpredictable stress**

4  
5 Ethiane Segabinazi<sup>1,2</sup>, Aline Faustino<sup>2</sup>, Maikel da Rosa<sup>2</sup>, Adriana Souza dos Santos<sup>1,2</sup>,  
6 Wellington de Almeida<sup>1,2</sup>, Simone Marcuzzo<sup>1,2</sup> and Lenir Orlandi Pereira<sup>1,2</sup>

7  
8 <sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,  
9 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

10 <sup>2</sup>Departamento de Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,  
11 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46 Correspondence:  
47 Lenir Orlandi Pereira  
48 lenir.orlandi@ufrgs.br  
49  
50

**Abstract**

The modern stressful lifestyle has raised considerably the prevalence of anxiety disorders that frequently are associated with cognitive deficits, with results since the loss of personal quality-life until a considerable economic cost to governments. In contrast, clinical data revealed anxiolytic and pro-cognitive proprieties of resistance exercise, featuring it as an effective adjuvant therapy. However, preventive strategies remain scarce. Considering such issues, this study investigated if the resistance exercise could prevent or mitigate the harmful effects of a chronic unpredictable variable stress (CUS) protocol on anxiety-like behavior, learning ability and cognitive flexibility of male Wistar rats. The body weight gain and the relative adrenals glands weight were also assessed. The animals were randomly distributed in the following groups: daily handling (control, CT), ladder climbing resistance exercise (RES), unpredictable variable chronic stress (STR) or both protocols at the same time (RES-STR). Surprisingly, the present CUS model was unable to induce behavioral deficits and showed only slight alterations on the body weight gain and the relative adrenals glands. Thus, the neuroprotective potential of resistance exercise against psychological stress effects should be tested in other experimental stressful conditions. On the other hand, it was observed a positive effect on the learning ability and a time-dependent improvement of cognitive flexibility by the resistance exercise. This finding highlights the importance of exercise regularity. The ladder climbing resistance model can act positively on executive function, reproducing the clinical outcomes and being a potential tool to study the mechanisms underlying such effects.

**Key-words:** Strength exercise; Anaerobic exercise; modified Hole Board test; Memory; Physical activity;

51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

## 1. Introduction

Stress exposure is a well-established risk factor for the onset of anxiety disorders, a group of psychiatric illnesses with high prevalence, that affects 264 million individuals around the globe (NIMH, 2018; WHO, 2017). Stressful factors as poverty, unemployment and the turbulent lifestyle experienced in the urban centers are examples of triggers for mental disturbs (Lund et al., 2010; Lepiéce et al., 2015; Vancea and Utzet, 2017; Hoare et al., 2019; Ventimiglia and Seedat, 2019). The traditional treatments involve pharmacological and psychotherapy which can have side effects, slow response, treatment resistance, stigma and high costs (Constantino-Casas et al., 2010; Farach et al., 2012; Lannin et al., 2013; Andrews et al., 2014; Hofmann et al., 2014). The patients with anxiety disorders present compromised quality life, deficits in daily functioning and high risk for cardiovascular disease development and for premature mortality (Buist-Bouwman et al., 2006; Olatunji et al., 2007; Batelaan et al., 2016; Meier et al., 2016; Nyberg et al., 2019). In addition to the emotional burden, stress-related anxiety disorders can be accompanied by poor planning ability, working memory impairment and cognitive inflexibility, as observed in obsessive-compulsive and generalized anxiety disorder (Muller et al., 2015; Snyder et al., 2015; Moon and Jeong, 2017; Kim et al., 2019a; Rosa-Alcázar et al., 2020). It is defined by cognitive flexibility the capacity of change strategies to adapt to a novel context or challenge, being pivotal to coping with stressful situations or problems (Gabrys et al., 2018). The cognitive flexibility is very affected in anxiety disorders and this cognitive impairment can, in turn, increase anxiety (Gabrys et al., 2018; Lukasik et al., 2019).

In rodents, the model of chronic unpredictable stress reproduces the anxiety-like state in Elevated plus-maze test (Bondi et al., 2008; Foyet et al., 2017; Gawali et al., 2017; Huang et al., 2017; Hao et al., 2019). Dysfunctions in the cognitive flexibility were also reported in this stress model (Naegeli et al., 2013; Fucich et al., 2016; Jett et al., 2017; Morais et al., 2017). During the chronic unpredictable stress (CUS) paradigm, the rodents are exposed to a set of different stressors at distinct moments to prevent stress adaptation, getting this model closer to real situation faced by humans (Campos et al., 2013; Dos Santos et al., 2017).

The National Institute of Mental Health (2018) considers the aerobic exercise as a useful stress management technique to the anxiety disorders patients. Nevertheless, the resistance exercise is also able to increase the emotional resilience in that population (Herring et al., 2012, 2015; Gordon et al., 2017; LeBouthillier and Asmundson, 2017). Some observations of such studies were reduction of state anxiety, feelings of energy, anxiety sensitivity, distress tolerance, and intolerance of uncertainty. Although the resistance exercise effects on the cognitive deficits implicated in anxiety disorders have not been investigated, its outcomes in other contexts point to a pro-cognitive potential. For example, healthy older adults that practiced chronic resistance exercise presented better short-term auditory and visuospatial memory, attention and processing speed than control individuals (Cassilhas et al., 2007). Even one resistance exercise bout is enough to improve the planning, working memory and inhibitory aspects of executive function in late-middle age adults (Chang et al., 2011). A meta-analysis shows that resistance exercise is effective to improve inhibitory control and cognitive flexibility of healthy individuals (Wilke et al., 2019). Moreover, this training modality has enhanced attention, executive function, working memory and speed of information processing in patients with cerebrovascular disease (Fernandez-Gonzalo et al., 2016). In preclinical studies, the ladder climbing resistance exercise model improved the spatial and aversive learning/memory in healthy adult/older rats (Cassilhas et al., 2012a, 2012b; Vilela et al., 2017; de Meireles et al., 2019) and the recognition memory of animals exposed to Alzheimer-disease like model (Özbeyli et al., 2017).

150 Considering the damage that the stress causes on mental health and cognition, studies  
151 looking for ways to increase emotional resilience and protect such functions are needed. The  
152 positive outcomes of resistance exercise on the patients with anxiety disorders as a treatment  
153 lead us to hypothesize that it would be also a good prophylactic instrument. Thus, the current  
154 study was designed to test if a ladder climbing resistance exercise would be able to inhibit or  
155 minimize the impairments on the anxiety-state and cognitive flexibility caused by the CUS in  
156 rats.

## 157 **2. Material and Methods**

### 158 **2.1. Animals and ethical considerations**

159  
160  
161  
162 Seventy-five male Wistar rats, with approximately 90 days old, were acquired from  
163 the local breeding colony (CREAL/ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
164 Brazil). They were maintained in standard Plexiglas home cages (410 x 340 x 178 mm), 2 rats  
165 per cage, with room temperature of  $20 \pm 2$  °C, 12 h light/dark cycle with lights on at 7:00  
166 a.m., food and water available ad libitum (except by the restriction periods of stress protocol).  
167 All procedures of this study were approved by the Ethical Committee at the Universidade  
168 Federal do Rio Grande do Sul (37439) and were performed in compliance with the  
169 recommendations of Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA)  
170 and the Brazilian law establishing procedures for the scientific use of animals (Law n°  
171 11.794/2008). The rats were randomly divided in four groups: submitted only to handling  
172 during approximately 5 min/day (CT), submitted to resistance exercise protocol in ladder  
173 apparatus (RES), submitted to unpredictable variable chronic stress protocol (STR), and  
174 submitted to both resistance exercise protocol in ladder apparatus and to unpredictable  
175 variable chronic stress protocol (RES-STR). The exercise protocols were performed between  
176 10 a.m. and 1 p.m. and the behavioral tests took place between 09 a.m. and 06 p.m. The  
177 procedures performed at each period of the day included animals from the four groups. Thus,  
178 it was avoided that the entire groups were manipulated at very different times.

### 179 **2.2. Exercise protocol**

180  
181  
182 Initially, the RES and RES-STR groups were familiarized to the resistance exercise  
183 apparatus as performed by Novaes Gomes et al. (2014). Such apparatus consisted in a vertical  
184 ladder, 80° inclined, 110 cm high x 18 cm wide, 2 cm grid steps, with a black box (20 x 20 x  
185 20 cm) placed on its highest extremity. The training schedule consisted in five consecutive  
186 days/week, for six weeks (Fig.1). In every daily session, the rats climb the ladder eight times,  
187 carrying a load corresponding to 60% of rats' maximal carrying capacity (MCC). In each  
188 climb (series), 8 - 12 repetitions (climbing movements) were performed. It was allowed a rest  
189 of 60 s among the climbs. In accordance with the protocol used by Novaes Gomes et al.  
190 (2014), the MMC was assessed every four training sessions to update the load. Only one  
191 animal of RES-STR group was excluded from the study once they refused to climb the  
192 vertical ladder.

### 193 **2.3. Chronic unpredictable stress protocol**

194  
195  
196 The stress protocol started one week after the resistance training beginning and last  
197 until euthanasia, been kept for the behavioral evaluation (Fig. 1). The stress protocol used in  
198 this study was slightly adapted from Santos et al., 2017. Briefly, the stressors used in this  
199 model were: overnight water deprivation, 1–3 h restraint at room temperature, overnight

200 food deprivation, 10–15 min of forced swimming at room temperature, isolation (2–3 days),  
201 cage tilt at a 45° angle during 4–6 h, damp bedding for 24 h (300 mL water dumped into the  
202 sawdust). Restraint was executed by placing the rat into a plastic tube (25 × 7 cm), which was  
203 adjusted with a tape in a way that the rat cannot move. A 1 cm hole was done in one extremity  
204 of the tube to allow breathing. Forced swimming was performed into a plastic tank (50 × 47 ×  
205 40 cm) with 33 cm of water. In order to preserve the unpredictable nature of this model, the  
206 stressors have been introduced at different horary thorough the days and none stressor  
207 sequence was repeate among the weeks (Table 1). Care was taken that EXE-STR group never  
208 was exercised under food or water deprivation.

209 Two cohorts of animals were used for different aims. Cohort 1 was euthanized 24 h  
210 after the last exercise session to measure the adrenal glands' relative weight and did not  
211 perform the behavioral tests (Fig.1). Cohort 2 was destined only to the behavioral tasks,  
212 during which the exercise and stress regimens were maintained (Fig.1).

213

## 214 **2.4. Behavioral Analysis**

215

### 216 **2.4.1. Elevated plus-maze (EPM)**

217

218 The anxiety-like behavior of 10-11 animals per group was analyzed in the EPM test  
219 (Fig.1A), according to Pereira et al. (2005) description. Concisely, each rat was placed in the  
220 central zone of the apparatus facing a closed arm and could explore it during 5 min. The time  
221 spent in the open arms (s) and the number of open and closed arms entries, head dipping and  
222 risk assessments was verified (Sidor et al., 2010; De Jesús-Burgos et al., 2012). The open  
223 arms data were expressed as percentage: % time spent and % open arm entries. The  
224 percentage of time spent in the open arms was calculated as : time spent in the open arms (s) x  
225 100/300 (total time of test in seconds). The percentage of open arm entries was calculated as:  
226 number of open arm entries x 100/number of closed and open arm entries (total entreis). Head  
227 dipping behavior consists in the head flexion under the edge of the open arm towards the  
228 ground. Risk assessment behavior was featured as a movement which the rat directing this  
229 forepaws and head to one open arm, examining it with a stretched posture, while its back  
230 remains in the closed arms. The unique illumination on the apparatus was 15 w fluorescent  
231 light suspended 100 cm on the maze's center.

232

233

### 234 **2.4.2. Modified hole board test (mHB)**

235

236 The mHB test was performed according to the protocol of Segabinazi et al. (2020).  
237 Briefly, the test has three phases: training, location shift and reversal phase. In the training  
238 phase, the animal should to learn the criteria to find the food rewards (the cloth coating on  
239 three bowls - baited bowls). In the other pots that were not lined with cloth, there was just  
240 sawdust with no reward (non-baited bowls). Such pattern was maintained over the four days  
241 of training phase (T1-T4, where T1 is the first training day and so on). At each training day,  
242 the rats performed four trials, which had a maximum time of 5 minutes duration. If the rat did  
243 not find the rewards in such time, it was carefully directed to them only in this phase.

244

245 The cognitive flexibility was analyzed in the location shift and reversal phases. At the  
246 fifth day of test, the distribution of the baited bowls in the apparatus was reorganized, setting  
247 the location shift phase. Sequentially, the reversal phase was implemented at the sixth day of  
248 task by the inversion of criteria, were the reward became in the three unlined pots (baited but  
249 not cued) and the six cloth-lined pots were cued but not baited. Furthermore, the spatial  
arrangement of baited bowls in the arena was changed again. The latencies to find the first



250 and all the three foods rewards were examined in every day of test. The groups were  
251 composed by 6– 9 rats.

252

### 253 **2.5. HHA axis analysis**

254

255 The HHA axis activity was estimated by the body weight gain and by the relative  
256 weight of adrenal glands. The body weight was measured in the first, third and sixth week of  
257 experiment. One day after the last exercise session, 6 - 8 rats/group were weighted and, in the  
258 sequence, anesthetized with a ketamine (90 mg/kg, Syntec, Brazil) and xylazine (10 mg/kg,  
259 Syntec, Brazil) combination, i.p. Both adrenal glands were removed from each animal and  
260 weighed to calculate its relative weight through the ratio weight of both adrenals/body weight  
261 (Segabinazi et al., 2019).

262

### 263 **2.6. Statistical Analysis**

264

265 The latencies to find the rewards through the training phase of mHB test and the body  
266 weight were assessed by two-way repeated measures ANOVA (exercise, stress and time  
267 factors) following the Tukey's post hoc test. Other parameters were evaluated by two-way  
268 ANOVA (exercise and stress factors) and Tukey's post hoc test when appropriate. Data are  
269 expressed as Mean  $\pm$  standard error (SE). The level of significance was  $\leq 0.05$ . Graphs were  
270 plotted using Graph Pad Prism 5.

271

## 272 **3. RESULTS**

273

### 274 **3.1. EPM**

275

276 No significant differences were observed among the groups in the percentage of time  
277 spent in open arms and open arms entries, number of head dipping, risk assessments and  
278 closed arms entries (Table 2). According to this data, both resistance exercise and chronic  
279 unpredictable variable stress protocols used in this study did not present effect on the anxiety-  
280 like behavior of animals.

281

### 282 **3.2. Modified hole board test**

283

284 The RES group learned the criteria to find the first food reward earlier than the CT and  
285 STR groups. The RES group displayed a reduction in its latency to find the first reward from  
286 the third training day in comparison with its first, while this reduction appears only at the  
287 fourth training day for the CT and STR groups (Exercise:  $F(3, 78) = 8.61, p < 0.01$ ; Time:  $F(3, 78) = 25.04, p < 0.001$ ; Fig. 2A). Although all groups exhibited a decrease in their  
289 latencies to find the three rewards from the third training day when compared with their  
290 respective first training day (Fig 2B), it were also observed significant effects of Exercise ( $F(3, 78) = 17.50, p < 0.001$ ) and Time factors ( $F(3, 78) = 47.58, p < 0.001$ ). Such outcomes  
292 suggest that the resistance exercise can increase the learning speed.

293

294 When the position of baited bowls was changed in the arena at fifth day of task, the  
295 exercised groups (RES and RES-STR) presented a reduction in the latency to find the first ( $F(1, 26) = 6.88, p < 0.05$ ; Fig. 2C) and the three food rewards (Fig. 2D;  $F(1, 26) = 7.04, p < 0.05$ ). This data represent an improvement in the cognitive flexibility of the exercised  
297 animals. On the subsequent day, the reversal phase was performed, which both the position  
298 and the criteria to find the rewards were altered. On this day, no difference was detected  
299 between the groups regarding their latencies to find the first and the three rewards (Fig 2E and

2F, respectively). The positive effect of resistance exercise on cognitive flexibility observed in the location shift did not persist until the reversal phase, pointing the ephemeral nature of such effect. Similar to the occurred in the emotional evaluation (Table 2), no effect of the stress protocol performed in this study was identified on the cognitive function (Fig. 2).

### 3.3. HHA axis activity analysis

The relative weight of the adrenal glands was higher in the STR and RES-STR groups compared to the CT (n= 8) and RES ones (Table 3;  $F(1, 22) = 5.59, p < 0.05$ ). It can be an indicative of adrenal glands hypertrophy, a common outcome of the unpredictable variable chronic stress protocols.

Concerning the body weight of rats, all groups had a significant body weight gain from the first to the sixth week of experiment (Time:  $F(2, 58) = 147.12, p < 0.001$ ), Time x exercise interaction:  $F(2, 58) = 7.61, p < 0.001$ ) and Time x stress interaction ( $F(2, 58) = 27.92, p < 0.001$ ). The weight gain between the third and sixth weeks continued to be significant to the groups CT and RES, but not to the STR (Table 3). In addition, the RES-STR group gained weight only in the sixth week of experiment that represents a delay of weight gain (Table3). Although the chronic stress protocol used in this study did not cause weight loss in animals, the groups exposed to it had a more slow weight gain than the others.

## 4. Discussion

In the present study, it was hypothesized that the CUS would be detrimental to the animals' anxiety state and cognition, which could be prevented or mitigated by a protocol of resistance exercise performed concomitantly to stress. However, no expressive behavioral changes were detected in the animals subjected to the CUS. On the other hand, the resistance exercise had a pro-cognitive effect on the learning ability and cognitive flexibility of the animals.

In humans, prolonged exposure to stressor events is an important risk factor to anxiety disorders (NIMH, 2018). Previous studies also showed that the CUS model increases the anxiety-like behavior of rodents in the EPM test (Foyet et al., 2017; Gawali et al., 2017; Huang et al., 2017; Hao et al., 2019), but such effect was not identified in the present study. The CT group showed a percentage of open arms entries of  $17.1 \pm 4.57$  and of time spent in such arms of  $9.4 \pm 3.62$  (Table 2). For an anxiogenic effect of CUS could appear, the percentage of entries and time spent in the open arms by the stressed groups would have to be approximately zero. There is an inconsistency about CUS effects on the EPM in Wistar rats. Some studies show anxiogenic effects (Pechlivanova et al., 2012; Foyet et al., 2017; Normandeau et al., 2018) while others described the opposite effect (Kompagne et al., 2008; Koprdoва et al., 2016). As with anxiety-like behavior, it was not detected deficits in the learning and cognitive flexibility in STR and RES-STR groups (Fig. 2). A lack of effects of CUS on Wistar rats cognition had already been reported (Koprdoва et al., 2016). Conversely, poor cognitive flexibility is observed in patients with anxiety-disorders related to stress (Snyder et al., 2015; Kim et al., 2019b; Rosa-Alcázar et al., 2020) as well as in rats exposed to the CUS protocol (reviewed in Hurtubise and Howland, 2017). The behavioral peculiarities among the substocks of Wistar rats can be a possible explanation to such data discrepancies. Concerning the anxiety-like behavior, it was showed that some substocks of naïve Wistar rats spent less time in the open arms than others (Goepfrich et al., 2013). Then, it is possible that the low exploration of open arms by the current CT group, although physiologic, can be the fruit of this genetic background. As this characteristic can make difficult the perception of CUS effects, it would be interesting to investigate this stress protocol in stocks that explore

350 more open arms. The cognitive performance of naïve Wistar rats can be also substock-  
351 dependent (Goepfrich et al., 2013). Even though the CUS has augmented the relative adrenal  
352 glands weight and induced a slower body weight gain, a corticosterone measurement could  
353 clarify the profile of response to the stress of the present rat stock. This issue could be  
354 addressed in the next studies.

355 The ladder climbing resistance exercise per se did not alter the behavior on the EPM.  
356 Furthermore, this exercise did not affect the HHA axis activity indicators (relative adrenal  
357 glands weight and body weight gain), supporting the behavioral outcome. In a previous study,  
358 healthy male adult rats subjected to a chronic moderate ladder-climbing exercise, did not  
359 showed anxiolytic-like behavior in the EPM and in the Light-dark box test (Segabinazi et al.,  
360 2020). This lack of anxiolytic effects of ladder-climbing resistance exercise in healthy animals  
361 was also identified in females in the hole board test (Özbeyli et al., 2017). Altogether, these  
362 data suggest that the ladder climbing exercise is not able to replicate in rats, the anxiolytic  
363 effects of resistance exercise observed in healthy humans (Cassilhas et al., 2007, 2010;  
364 Strickland and Smith, 2014; Gordon et al., 2017). Ladder-climbing lasting 5-6 weeks  
365 increased glucocorticoid production in naïve rats while a protocol of 8 weeks did not alter the  
366 corticosterone levels of healthy rats (Ebal et al., 2007; Cassilhas et al., 2012a; Özbeyli et al.,  
367 2017). It is possible that the rats need a longer period to adapt to this exercise and that, at the  
368 moment of the EPM, they could have higher levels of corticosterone, even if physiological.  
369 This could make it difficult to observe the expected anxiolytic effect. However, it is important  
370 to highlight that no behavioral deficit was identified.

371 In contrast with anxiety-like behavior, there are reports of positive effects of resistance  
372 exercise on learning and memory of healthy animals (Cassilhas et al., 2012a, 2012b). In  
373 accordance with them, the present ladder-climbing resistance exercise produced faster  
374 learning and, for the first time, an improvement of cognitive flexibility of rats in the location  
375 shift phase of mHB test. Using the same ladder-climbing protocol, a previous study of our  
376 group also observed this acceleration of the learning process, but no effects on cognitive  
377 flexibility (Segabinazi et al., 2020). In this first study, the exercise program ended before the  
378 behavioral analysis, while here the animals were exercised until the fifth day of the mHB test  
379 (Table 1), which can explain its better performance. In this study, the locomotor activity and  
380 food intake of the animals were not analyzed, which could interfere with the mHB test.  
381 However, the ladder climbing exercise have no change the food intake in physiological  
382 situations (KIM; AHN; JUNG, 2018; MACEDO et al., 2014a; NEVES et al., 2019a). Studies  
383 also showed the motor behavior of healthy animals chronically exercised on the vertical  
384 ladder did not differ from sedentary ones in the studies of (ARAUJO et al., 2017b) and  
385 (TUON et al., 2014a). In addition, it has been observed that resistance exercise has an effect  
386 specifically on the memory deficit of diabetic rats without altering their motor function (DE  
387 SOUSA et al., 2020a). Then, the current effect of resistance exercise on cognition probably  
388 not due to a locomotor activity or food intake bias. This increment in learning process can be  
389 related to neuroplastic events as upregulation of NMDAR, IGF-1 and cellular proliferation in  
390 hippocampus observed in rodents that performed ladder climbing resistance exercise  
391 (CASSILHAS et al., 2012a; NOVAES GOMES et al., 2014; VILELA et al., 2017a). The  
392 investigation of the effects of resistance exercise on angiogenesis, dendritic branching and  
393 length, astrocyte density and spiny dendritic morphology and density in the hippocampus, can  
394 also provide additional information about mechanisms to the behavioral outcome.

395 Nevertheless, this pro-cognitive effect of resistance exercise did not last until the  
396 reversal phase of mHB test, pointing to a transient effect. Similarly to the current exercise  
397 protocol, aerobic exercise performed at constant moderate-intensity during two weeks caused  
398 only short-term effects on aversive memory and hippocampal levels of E-prostanoid receptor  
399 4/ cyclooxygenase-2 of rats (Lovatel et al., 2012). Such effects lasting until 1h after the last

400 exercise bout, not been more detected at 18 h after the end of exercise program. On the other  
 401 hand, ladder-climbing protocols with progressive intensities and longer protocols (8 weeks)  
 402 have observed improvements in the cognition of healthy adult/older rats 24 or until 96 h after  
 403 the last training session (Cassilhas et al., 2012a; Vilela et al., 2017b). Perhaps, the fact of the  
 404 reversal phase has been performed 24 h later the last exercise bout can explicate the lack of  
 405 effect at this time point. The present behavioral effect seems to be time-dependent and it is  
 406 possible that molecular mechanisms behind it are also. Moreover, a longer exercise regimen  
 407 with increasing intensity could turn the positive effects of resistance exercise on cognition  
 408 more lasting. Such data indicates the importance of frequency and constancy in the practice of  
 409 moderate exercise in the lifespan to continue benefit of it. Another point that deserves  
 410 attention is the upgrade in the latency to find all three food rewards that the CT group  
 411 presented between the location shift ( $208.29 \pm 46.85$  s) and reversal phases ( $125.38 \pm 18.74$  s;  
 412 Fig 2B, C, D, and E), which could hinder the detection of a positive effect of resistance  
 413 exercise in the last phase of mHB.

414 Once we did not observe the harmful effects of CUS, the potential neuroprotection of  
 415 the resistance exercise on the emotional and cognitive functions in a stressful condition is still  
 416 a question to be answered. In spite of it, this study had a relevant finding that is the positive  
 417 effect of resistance exercise on rodent's cognitive flexibility. Here, it would be inferred that  
 418 the ladder-climbing exercise can reproduce the improvement on the executive function of  
 419 healthy humans caused by the resistance exercise (Cassilhas et al., 2007; Chang and Etnier,  
 420 2009; Chang et al., 2011; Wilke et al., 2019). Moreover, the fact that the beneficial effects  
 421 resulting from the resistance exercise were transient highlights the importance of regularity  
 422 and of the adequate intensity in physical exercise practice. Lastly, studies showing that  
 423 physical exercise can also benefit healthy individuals can stimulate the population's adherence  
 424 to a more active and healthier lifestyle.

425

426

### Acknowledgments

427

428

429

430

431

432

433

434

435

### References

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

Andrews, G., Newby, J. M., and Williams, A. D. (2014). Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for Anxiety Disorders Is Here to Stay. *Curr Psychiatry Rep* 17, 533. doi:10.1007/s11920-014-0533-1.

Araujo, P. C. O., Quines, C. B., Jardim, N. S., Leite, M. R., and Nogueira, C. W. (2017). Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. *Exp Physiol* 102, 845–853. doi:10.1113/EP086198.

Batelaan, N. M., Seldenrijk, A., Bot, M., van Balkom, A. J. L. M., and Penninx, B. W. J. H. (2016). Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 208, 223–231. doi:10.1192/bjp.bp.114.156554.

- 448 Bondi, C. O., Rodriguez, G., Gould, G. G., Frazer, A., and Morilak, D. A. (2008). Chronic  
449 unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is  
450 prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 33, 320–331.  
451 doi:10.1038/sj.npp.1301410.
- 452 Buist-Bouwman, M. A., De Graaf, R., Vollebergh, W. a. M., Alonso, J., Bruffaerts, R.,  
453 Ormel, J., et al. (2006). Functional disability of mental disorders and comparison with  
454 physical disorders: a study among the general population of six European countries. *Acta*  
455 *Psychiatr Scand* 113, 492–500. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00684.x.
- 456 Campos, A. C., Fogaça, M. V., Aguiar, D. C., and Guimarães, F. S. (2013). Animal models of  
457 anxiety disorders and stress. *Braz J Psychiatry* 35 Suppl 2, S101-111. doi:10.1590/1516-  
458 4446-2013-1139.
- 459 Cassilhas, R. C., Antunes, H. K. M., Tufik, S., and de Mello, M. T. (2010). Mood, anxiety,  
460 and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Mot*  
461 *Skills* 110, 265–276. doi:10.2466/PMS.110.1.265-276.
- 462 Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G. M., Tufik, S., Meeusen, R., et al.  
463 (2012a). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent  
464 molecular mechanisms. *Neuroscience* 202, 309–317. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.11.029.
- 465 Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Venâncio, D. P., Oliveira, M. G. M., Tufik, S., and de Mello, M.  
466 T. (2012b). Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. *Braz. J. Med.*  
467 *Biol. Res.* 45, 1215–1220. doi:10.1590/s0100-879x2012007500138.
- 468 Cassilhas, R. C., Viana, V. A. R., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S., et al.  
469 (2007). The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci*  
470 *Sports Exerc* 39, 1401–1407. doi:10.1249/mss.0b013e318060111f.
- 471 Chang, Y.-K., Chu, I.-H., Chen, F.-T., and Wang, C.-C. (2011). Dose-response effect of acute  
472 resistance exercise on Tower of London in middle-aged adults. *J Sport Exerc Psychol* 33,  
473 866–883. doi:10.1123/jsep.33.6.866.
- 474 Chang, Y.-K., and Etnier, J. L. (2009). Exploring the dose-response relationship between  
475 resistance exercise intensity and cognitive function. *J Sport Exerc Psychol* 31, 640–656.  
476 doi:10.1123/jsep.31.5.640.
- 477 Constantino-Casas, P., León-González, G., Nevárez-Sida, A., Valencia-Huarte, E., and  
478 García-Contreras, F. (2010). [Cost-effectiveness of anxiolytics in anxiety disorders]. *Rev Med*  
479 *Inst Mex Seguro Soc* 48, 303–308.
- 480 De Jesús-Burgos, M., Torres-Llenza, V., and Pérez-Acevedo, N. L. (2012). Activation of  
481 amygdalar metabotropic glutamate receptors modulates anxiety, and risk assessment  
482 behaviors in ovariectomized estradiol-treated female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 101,  
483 369–378. doi:10.1016/j.pbb.2012.01.016.
- 484 de Meireles, L. C. F., Galvão, F., Walker, D. M., Cechinel, L. R., de Souza Grefenhagen, Á.  
485 I., Andrade, G., et al. (2019). Exercise Modalities Improve Aversive Memory and Survival  
486 Rate in Aged Rats: Role of Hippocampal Epigenetic Modifications. *Mol. Neurobiol.* 56,  
487 8408–8419. doi:10.1007/s12035-019-01675-w.

- 488 Dos Santos, T. M., Kolling, J., Siebert, C., Biasibetti, H., Bertó, C. G., Grun, L. K., et al.  
489 (2017). Effects of previous physical exercise to chronic stress on long-term aversive memory  
490 and oxidative stress in amygdala and hippocampus of rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 56, 58–67.  
491 doi:10.1016/j.ijdevneu.2016.12.003.
- 492 De Sousa, R. A. L., Improta-Caria, A. C., Jesus-Silva, F. M. de, Magalhães, C. O. D. E.,  
493 Freitas, D. A., Lacerda, A. C. R., et al. (2020). High-intensity resistance training induces  
494 changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats  
495 induced to type 2 diabetes. *Physiol Behav* 223, 112998. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112998.
- 496 Ebal, E., Cavalie, H., Michaux, O., and Lac, G. (2007). Effect of a moderate exercise on the  
497 regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite* 49, 521–524.  
498 doi:10.1016/j.appet.2007.03.007.
- 499 Farach, F. J., Pruitt, L. D., Jun, J. J., Jerud, A. B., Zoellner, L. A., and Roy-Byrne, P. P.  
500 (2012). Pharmacological treatment of anxiety disorders: Current treatments and future  
501 directions. *J Anxiety Disord* 26, 833–843. doi:10.1016/j.janxdis.2012.07.009.
- 502 Fernandez-Gonzalo, R., Fernandez-Gonzalo, S., Turon, M., Prieto, C., Tesch, P. A., and  
503 García-Carreira, M. del C. (2016). Muscle, functional and cognitive adaptations after flywheel  
504 resistance training in stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*  
505 13, 37. doi:10.1186/s12984-016-0144-7.
- 506 Foyet, H. S., Tchinda Deffo, S., Koagne Yewo, P., Antioch, I., Zingue, S., Asongalem, E. A.,  
507 et al. (2017). Ficus sycomorus extract reversed behavioral impairment and brain oxidative  
508 stress induced by unpredictable chronic mild stress in rats. *BMC Complement Altern Med* 17,  
509 502. doi:10.1186/s12906-017-2012-9.
- 510 Fucich, E. A., Paredes, D., and Morilak, D. A. (2016). Therapeutic Effects of Extinction  
511 Learning as a Model of Exposure Therapy in Rats. *Neuropsychopharmacology* 41, 3092–  
512 3102. doi:10.1038/npp.2016.127.
- 513 Gabrys, R. L., Tabri, N., Anisman, H., and Matheson, K. (2018). Cognitive Control and  
514 Flexibility in the Context of Stress and Depressive Symptoms: The Cognitive Control and  
515 Flexibility Questionnaire. *Front Psychol* 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.02219.
- 516 Gawali, N. B., Bulani, V. D., Gursahani, M. S., Deshpande, P. S., Kothavade, P. S., and  
517 Juvekar, A. R. (2017). Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety,  
518 depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling  
519 pathway. *Brain Res.* 1663, 66–77. doi:10.1016/j.brainres.2017.03.004.
- 520 Goepfrich, A. A., Gluch, C., Friemel, C. M., and Schneider, M. (2013). Behavioral  
521 differences in three Wistar Han rat lines for emotional reactivity, cognitive processing and  
522 ethanol intake. *Physiol. Behav.* 110–111, 102–108. doi:10.1016/j.physbeh.2012.12.019.
- 523 Gordon, B. R., McDowell, C. P., Lyons, M., and Herring, M. P. (2017). The Effects of  
524 Resistance Exercise Training on Anxiety: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of  
525 Randomized Controlled Trials. *Sports Med* 47, 2521–2532. doi:10.1007/s40279-017-0769-0.
- 526 Hao, Z., Wang, W., Guo, R., and Liu, H. (2019). Faecalibacterium prausnitzii (ATCC 27766)  
527 has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced

- 528 depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology* 104, 132–142.  
529 doi:10.1016/j.psyneuen.2019.02.025.
- 530 Herring, M. P., Jacob, M. L., Suveg, C., Dishman, R. K., and O'Connor, P. J. (2012).  
531 Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a  
532 randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 81, 21–28. doi:10.1159/000327898.
- 533 Herring, M. P., Kline, C. E., and O'Connor, P. J. (2015). Effects of Exercise on Sleep Among  
534 Young Women With Generalized Anxiety Disorder. *Ment Health Phys Act* 9, 59–66.  
535 doi:10.1016/j.mhpa.2015.09.002.
- 536 Hoare, E., Jacka, F., and Berk, M. (2019). The impact of urbanization on mood disorders: an  
537 update of recent evidence. *Curr Opin Psychiatry* 32, 198–203.  
538 doi:10.1097/YCO.0000000000000487.
- 539 Hofmann, S. G., Fang, A., and Gutner, C. A. (2014). Cognitive enhancers for the treatment of  
540 anxiety disorders. *Restor. Neurol. Neurosci.* 32, 183–195. doi:10.3233/RNN-139002.
- 541 Huang, H.-J., Zhu, X.-C., Han, Q.-Q., Wang, Y.-L., Yue, N., Wang, J., et al. (2017). Ghrelin  
542 alleviates anxiety- and depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress  
543 in rodents. *Behav. Brain Res.* 326, 33–43. doi:10.1016/j.bbr.2017.02.040.
- 544 Hurtubise, J. L., and Howland, J. G. (2017). Effects of stress on behavioral flexibility in  
545 rodents. *Neuroscience* 345, 176–192. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.04.007.
- 546 Jett, J. D., Bulin, S. E., Hatherall, L. C., McCartney, C. M., and Morilak, D. A. (2017).  
547 Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with  
548 impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 346,  
549 284–297. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.01.017.
- 550 Kim, K., Ahn, N., and Jung, S. (2018). Comparison of endoplasmic reticulum stress and  
551 mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing  
552 exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. *Brazilian Journal of Medical and*  
553 *Biological Research* 51. doi:10.1590/1414-431x20187508.
- 554 Kim, K. L., Christensen, R. E., Ruggieri, A., Schettini, E., Freeman, J. B., Garcia, A. M., et al.  
555 (2019). Cognitive performance of youth with primary generalized anxiety disorder versus  
556 primary obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 36, 130–140. doi:10.1002/da.22848.
- 557 Kompagne, H., Bárdos, G., Szénási, G., Gacsályi, I., Hársing, L. G., and Lévy, G. (2008).  
558 Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats.  
559 *Behav. Brain Res.* 193, 311–314. doi:10.1016/j.bbr.2008.06.008.
- 560 Koprdoва, R., Bögi, E., Belovičová, K., Sedláčková, N., Okuliarová, M., Ujházy, E., et al.  
561 (2016). Chronic unpredictable mild stress paradigm in male Wistar rats: effect on anxiety- and  
562 depressive-like behavior. *Neuro Endocrinol. Lett.* 37, 103–110.
- 563 Lannin, D. G., Gyll, M., Vogel, D. L., and Madon, S. (2013). Reducing the stigma  
564 associated with seeking psychotherapy through self-affirmation. *J Couns Psychol* 60, 508–  
565 519. doi:10.1037/a0033789.  
566

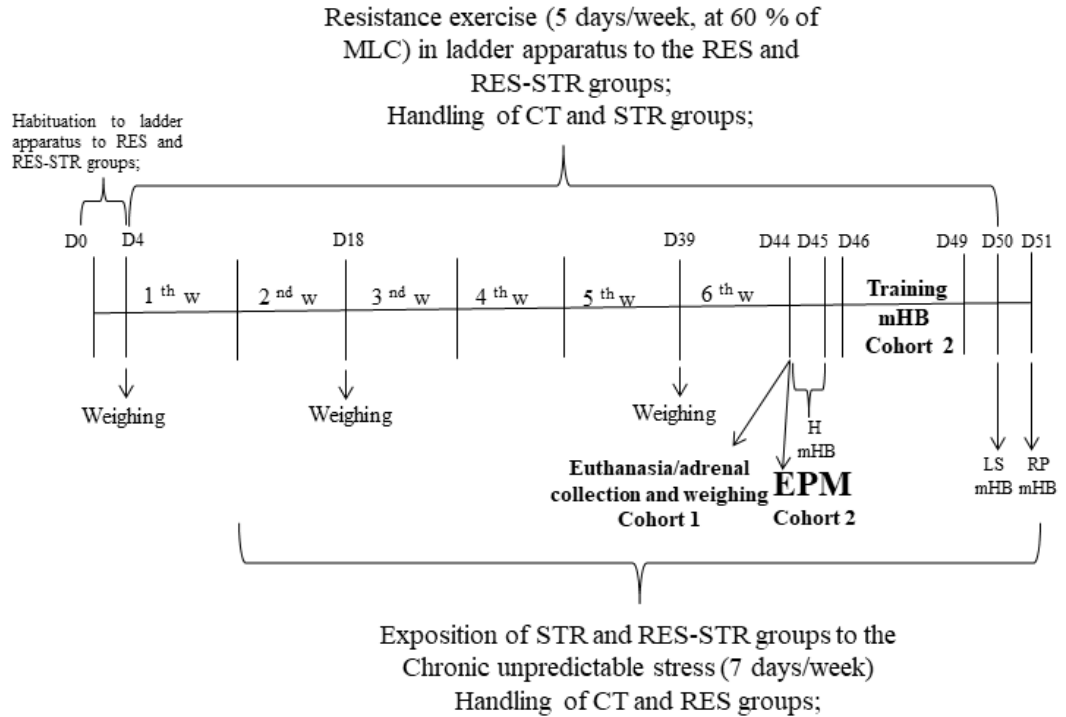
- 567 LeBouthillier, D. M., and Asmundson, G. J. G. (2017). The efficacy of aerobic exercise and  
568 resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and  
569 constructs: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 52, 43–52.  
570 doi:10.1016/j.janxdis.2017.09.005.
- 571 Lepiéce, B., Reynaert, C., Jacques, D., and Zdanowicz, N. (2015). Poverty and mental health:  
572 What should we know as mental health professionals? *Psychiatr Danub* 27 Suppl 1, S92-96.
- 573 Lovatel, G. A., Bertoldi, K., Elsner, V. R., Vanzella, C., Moysés, F. D. S., Spindler, C., et al.  
574 (2012). Time-dependent effects of treadmill exercise on aversive memory and  
575 cyclooxygenase pathway function. *Neurobiol Learn Mem* 98, 182–187.  
576 doi:10.1016/j.nlm.2012.06.002.
- 577 Lukasik, K. M., Waris, O., Soveri, A., Lehtonen, M., and Laine, M. (2019). The Relationship  
578 of Anxiety and Stress With Working Memory Performance in a Large Non-depressed Sample.  
579 *Front Psychol* 10, 4. doi:10.3389/fpsyg.2019.00004.
- 580 Lund, C., Breen, A., Flisher, A. J., Kakuma, R., Corrigall, J., Joska, J. A., et al. (2010).  
581 Poverty and common mental disorders in low and middle income countries: A systematic  
582 review. *Soc Sci Med* 71, 517–528. doi:10.1016/j.socscimed.2010.04.027.
- 583 Macedo, A. G., Krug, A. L. O., Herrera, N. A., Zago, A. S., Rush, J. W. E., and Amaral, S. L.  
584 (2014). Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the  
585 flexor hallucis longus muscle. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 143, 357–364.  
586 doi:10.1016/j.jsbmb.2014.05.010.
- 587 Meier, S. M., Mattheisen, M., Mors, O., Mortensen, P. B., Laursen, T. M., and Penninx, B.  
588 W. (2016). Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study.  
589 *Br J Psychiatry* 209, 216–221. doi:10.1192/bjp.bp.115.171975.
- 590 Moon, C.-M., and Jeong, G.-W. (2017). Functional and morphological alterations associated  
591 with working memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *Acta Radiol*  
592 58, 344–352. doi:10.1177/0284185116649794.
- 593 Morais, M., Patrício, P., Mateus-Pinheiro, A., Alves, N. D., Machado-Santos, A. R., Correia,  
594 J. S., et al. (2017). The modulation of adult neuroplasticity is involved in the mood-improving  
595 actions of atypical antipsychotics in an animal model of depression. *Transl Psychiatry* 7,  
596 e1146. doi:10.1038/tp.2017.120.
- 597 Muller, J. de L., Torquato, K. I., Manfro, G. G., and Trentini, C. M. (2015). Executive  
598 functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders: A systematic  
599 review considering DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria classification. *Dement*  
600 *Neuropsychol* 9, 285–294. doi:10.1590/1980-57642015DN93000012.
- 601 Naegeli, K. J., O'Connor, J. A., Banerjee, P., and Morilak, D. A. (2013). Effects of  
602 milnacipran on cognitive flexibility following chronic stress in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 703,  
603 62–66. doi:10.1016/j.ejphar.2013.02.006.
- 604 National Institute of Mental Health. Anxiety Disorders. (2018).  
605 [https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxietydisorders/index.shtml#part\\_145335](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxietydisorders/index.shtml#part_145335).  
606 [Assessed July 30, 2020].



- 607 Neves, R. V. P., Rosa, T. S., Souza, M. K., Oliveira, A. J. C., Gomes, G. N. S., Brixli, B., et al.  
608 (2019). Dynamic, Not Isometric Resistance Training Improves Muscle Inflammation,  
609 Oxidative Stress and Hypertrophy in Rats. *Front Physiol* 10, 4.  
610 doi:10.3389/fphys.2019.00004.
- 611 Normandeau, C. P., Ventura-Silva, A. P., Hawken, E. R., Angelis, S., Sjaarda, C., Liu, X., et  
612 al. (2018). A Key Role for Neurotensin in Chronic-Stress-Induced Anxiety-Like Behavior in  
613 Rats. *Neuropsychopharmacology* 43, 285–293. doi:10.1038/npp.2017.134.
- 614 Novaes Gomes, F. G., Fernandes, J., Vannucci Campos, D., Cassilhas, R. C., Viana, G. M.,  
615 D’Almeida, V., et al. (2014). The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell  
616 proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids.  
617 *Psychoneuroendocrinology* 50, 106–117. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.08.009.
- 618 Nyberg, J., Henriksson, M., Åberg, N. D., Wall, A., Eggertsen, R., Westerlund, M., et al.  
619 (2019). Effects of exercise on symptoms of anxiety, cognitive ability and sick leave in  
620 patients with anxiety disorders in primary care: study protocol for PHYSBI, a randomized  
621 controlled trial. *BMC Psychiatry* 19, 172. doi:10.1186/s12888-019-2169-5.
- 622 Olatunji, B. O., Cisler, J. M., and Tolin, D. F. (2007). Quality of life in the anxiety disorders:  
623 a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 27, 572–581. doi:10.1016/j.cpr.2007.01.015.
- 624 Özbeyli, D., Sarı, G., Özkan, N., Karademir, B., Yüksel, M., Çilingir Kaya, Ö. T., et al.  
625 (2017). Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer’s disease-like  
626 model. *Behav. Brain Res.* 328, 159–177. doi:10.1016/j.bbr.2017.03.044.
- 627 Pechlivanova, D. M., Tchekalarova, J. D., Alova, L. H., Petkov, V. V., Nikolov, R. P., and  
628 Yakimova, K. S. (2012). Effect of long-term caffeine administration on depressive-like  
629 behavior in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behav Pharmacol* 23, 339–347.  
630 doi:10.1097/FBP.0b013e3283564dd9.
- 631 Rosa-Alcázar, Á., Olivares-Olivares, P. J., Martínez-Esparza, I. C., Parada-Navas, J. L., Rosa-  
632 Alcázar, A. I., and Olivares-Rodríguez, J. (2020). Cognitive flexibility and response inhibition  
633 in patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Generalized Anxiety Disorder. *Int J Clin*  
634 *Health Psychol* 20, 20–28. doi:10.1016/j.ijchp.2019.07.006.
- 635 Segabinazi, E., Spindler, C., Meireles, A. L. F. de, Piazza, F. V., Mega, F., Salvalaggio, G. D.  
636 S., et al. (2019). Effects of Maternal Physical Exercise on Global DNA Methylation and  
637 Hippocampal Plasticity of Rat Male Offspring. *Neuroscience* 418, 218–230.  
638 doi:10.1016/j.neuroscience.2019.08.036.
- 639 Sidor, M. M., Rilett, K., and Foster, J. A. (2010). Validation of an automated system for  
640 measuring anxiety-related behaviours in the elevated plus maze. *J. Neurosci. Methods* 188, 7–  
641 13. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.01.021.
- 642 Snyder, H. R., Kaiser, R. H., Warren, S. L., and Heller, W. (2015). Obsessive-compulsive  
643 disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clin*  
644 *Psychol Sci* 3, 301–330. doi:10.1177/2167702614534210.
- 645 Strickland, J. C., and Smith, M. A. (2014). The anxiolytic effects of resistance exercise. *Front*  
646 *Psychol* 5, 753. doi:10.3389/fpsyg.2014.00753.

- 647 Theilmann, W., Kleimann, A., Rhein, M., Bleich, S., Frieling, H., Löscher, W., et al. (2016).  
648 Behavioral differences of male Wistar rats from different vendors in vulnerability and  
649 resilience to chronic mild stress are reflected in epigenetic regulation and expression of p11.  
650 *Brain Res.* 1642, 505–515. doi:10.1016/j.brainres.2016.04.041.
- 651 Tuon, T., Valvassori, S. S., Dal Pont, G. C., Paganini, C. S., Pozzi, B. G., Luciano, T. F., et al.  
652 (2014). Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived  
653 neurotrophic factor in Parkinson’s disease. *Brain Res Bull* 108, 106–112.  
654 doi:10.1016/j.brainresbull.2014.09.006.
- 655 Vancea, M., and Utzet, M. (2017). How unemployment and precarious employment affect the  
656 health of young people: A scoping study on social determinants. *Scand J Public Health* 45,  
657 73–84. doi:10.1177/1403494816679555.
- 658 Ventimiglia, I., and Seedat, S. (2019). Current evidence on urbanicity and the impact of  
659 neighbourhoods on anxiety and stress-related disorders. *Curr Opin Psychiatry* 32, 248–253.  
660 doi:10.1097/YCO.0000000000000496.
- 661 Vilela, T. C., Muller, A. P., Damiani, A. P., Macan, T. P., da Silva, S., Canteiro, P. B., et al.  
662 (2017a). Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through  
663 Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. *Mol. Neurobiol.* 54, 7928–7937.  
664 doi:10.1007/s12035-016-0272-x.
- 665 Wilke, J., Giesche, F., Klier, K., Vogt, L., Herrmann, E., and Banzer, W. (2019). Acute  
666 Effects of Resistance Exercise on Cognitive Function in Healthy Adults: A Systematic  
667 Review with Multilevel Meta-Analysis. *Sports Med* 49, 905–916. doi:10.1007/s40279-019-  
668 01085-x.
- 669 World Health Organization. (2017). [Assessed September 12,2020].
- 670
- 671
- 672
- 673
- 674
- 675
- 676
- 677
- 678
- 679
- 680
- 681
- 682
- 683
- 684
- 685
- 686
- 687
- 688
- 689

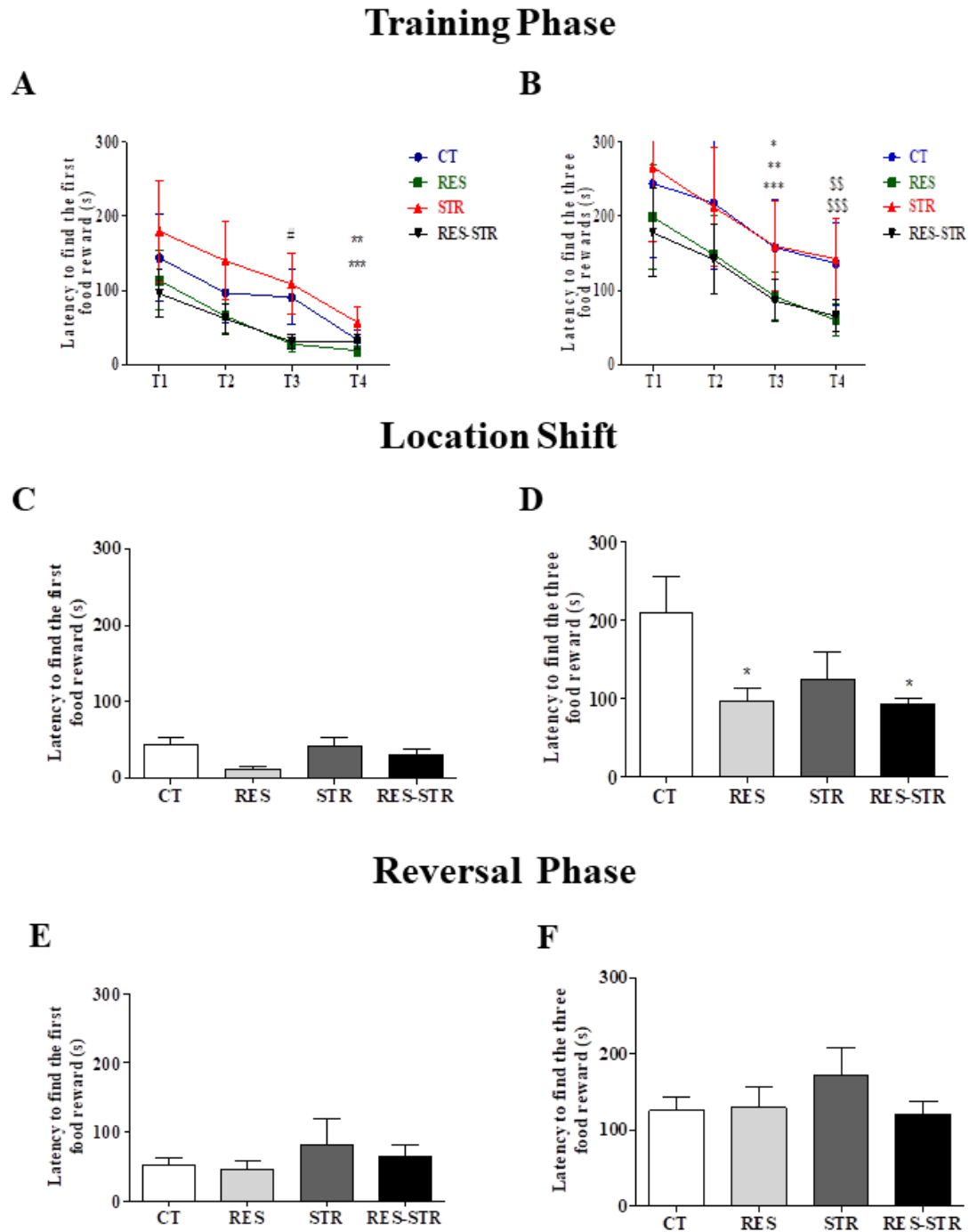
690 Figures  
691  
692 Figure 1  
693



694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719

720  
721  
722  
723

Figure 2



724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731

## 732 Captions

733

734 Figure 1. Schedule of the experimental procedures. D: day of experiment. w: week. EPM:  
735 Elevated plus-maze test. mHB: modified Hole Board test. H: habituation. LS: Location  
736 Shifting. RP: Reversal Phase. CT: group submitted to handling during approximately 5  
737 min/day, RES: group submitted to resistance exercise protocol in ladder apparatus, STR:  
738 group submitted to unpredictable variable chronic stress protocol, RES-STR: group submitted  
739 to resistance exercise protocol in ladder apparatus and to unpredictable variable chronic stress  
740 protocol.

741

742 Figure 2. Cognitive function analysis in the modified Hole Board test. Decrease of the latency  
743 to find the first food reward during the training phase (T1-T4) (A). \*\*  $p < 0.01$  T1 vs T4 to the  
744 CT and RES groups; \*\*\*  $p < 0.001$  T1 vs T4 to the STR group; #  $p < 0.05$  T1 vs T3 to the  
745 RES group; Latency to find the three food rewards during the training phase (T1-T4) of task  
746 (B). \*  $p \leq 0.05$  T1 vs T3 to the CT group; \*\*  $p < 0.01$  T1 vs T3 to the STR and STR-RES  
747 groups; \*\*\*  $p < 0.001$  T1 vs T3 to the RES group; \$\$  $p < 0.001$  T1 vs T4 to the CT group; \$\$\$  
748  $p < 0.001$  T1 vs T4 to the RES, STR and RES-EXE groups; Repeated measures ANOVA  
749 followed by Tukey's post hoc. Latency to find the first (C) and the three food rewards (D) in  
750 the location shift phase. \* $p < 0.05$  RES and RES-STR vs CT group. Latency to find the first  
751 (E) and the three food rewards (F) in the reversal phase. Two-way ANOVA followed by  
752 Tukey's post hoc test.  $n = 6 - 9$ . Data were expressed as Mean  $\pm$  S.E. CT: group submitted to  
753 handling during approximately 5 min/day; RES: group submitted to resistance exercise  
754 protocol in ladder apparatus; STR: group submitted to unpredictable variable chronic stress  
755 protocol; RES-STR: group submitted to resistance exercise protocol in ladder apparatus and  
756 to unpredictable variable chronic stress protocol; T: Training day;

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777

778

779

780

781

782 Tables

783

784 Table 1. Stressors used over the chronic unpredictable stress protocol.

785

| Experimental schedule moment | Day | Stressor introduced | Time      |
|------------------------------|-----|---------------------|-----------|
|                              | 1   | Food deprivation    | Overnight |
|                              | 2   | Cage tilt           | 4 h       |
|                              | 3   | Water deprivation   | Overnight |
|                              | 4   | Restraint           | 1 h       |
|                              | 5   | Damp bedding        | 24 h      |
|                              | 6   | Isolation           | 24 h      |
|                              | 7   | Isolation           | 24 h      |
|                              | 8   | Isolation           | 24 h      |
|                              | 9   | Isolation           | 24 h      |
|                              | 10  | Forced swimming     | 10 min    |
|                              | 11  | Damp bedding        | 24 h      |
|                              | 12  | Water deprivation   | Overnight |
|                              | 13  | Cage tilt           | 5 h       |
|                              | 14  | Restraint           | 2 h       |
|                              | 15  | Food deprivation    | Overnight |
|                              | 16  | Cage tilt           | 6 h       |
|                              | 17  | Damp bedding        | 24 h      |
| Exercise/Stress Protocols    | 18  | Water deprivation   | Overnight |
|                              | 19  | Restraint           | 3 h       |
|                              | 20  | Forced swimming     | 10 min    |
|                              | 21  | Damp bedding        | 24 h      |
|                              | 22  | Food deprivation    | Overnight |
|                              | 23  | Water deprivation   | Overnight |
|                              | 24  | Cage tilt           | 6 h       |
|                              | 25  | Isolation           | 24 h      |
|                              | 26  | Isolation           | 24 h      |
|                              | 27  | Damp bedding        | 24 h      |
|                              | 28  | Forced swimming     | 15 min    |
|                              | 29  | Restraint           | 2 h       |
|                              | 30  | Forced swimming     | 15 min    |
|                              | 31  | Food deprivation    | Overnight |
|                              | 32  | Damp bedding        | 24 h      |
|                              | 33  | Restraint           | 1 h       |
|                              | 34  | Isolation           | 24 h      |
|                              | 35  | Isolation           | 24 h      |
|                              | 36  | Isolation           | 24 h      |
| EPM/mHB habituation/Stress   | 37  | Damp bedding        | 24 h      |
| mHB habituation/Stress       | 38  | Water deprivation   | Overnight |
| mHB Training/Exercise/Stress | 39  | Cage tilt           | 1 h       |

|                              |    |                   |           |
|------------------------------|----|-------------------|-----------|
| mHB Training/Exercise/Stress | 40 | Food deprivation  | Overnight |
| mHB Training/Exercise/Stress | 41 | Restraint         | 3 h       |
| mHB Training/Exercise/Stress | 42 | Water deprivation | overnight |
| mHB Location                 |    |                   |           |
| Shift/Exercise/Stress        | 43 | Damp bedding      | 24 h      |
| mHB Reversal Phase/Stress    | 44 | Food deprivation  | overnight |

786

787

788 Table 2. Evaluation of anxiety-like behavior in the Elevated plus-maze test. Two-way  
 789 ANOVA. n= 10-11. CT: group submitted to handling during approximately 5 min/day; RES:  
 790 group submitted to resistance exercise protocol in ladder apparatus; STR: group submitted to  
 791 unpredictable variable chronic stress protocol; RES-STR: group submitted to resistance  
 792 exercise protocol in ladder apparatus and to unpredictable variable chronic stress protocol.  
 793

| Variable                                      | Group   | Mean $\pm$ S.E. | Two-way ANOVA               |
|---|---------|-----------------|-----------------------------|
| Percentage of open arms entries               | CT      | 17.1 $\pm$ 4.57 |                             |
|   | RES     | 25.7 $\pm$ 4.40 | F (1,38) = 0.03, $p > 0.05$ |
|   | STR     | 26.2 $\pm$ 4.29 | F (1,38) = 0.08, $p > 0.05$ |
|   | RES-STR | 19.1 $\pm$ 4.17 | F (1,38) = 3.23, $p > 0.05$ |
| Percentage of time spent in the open arms (s) | CT      | 9.4 $\pm$ 3.62  |                             |
|   | RES     | 14.7 $\pm$ 2.34 | F (1,38) = 0, $p > 0.05$    |
|   | STR     | 14.1 $\pm$ 2.91 | F (1,38) = 0.05, $p > 0.05$ |
|   | RES-STR | 8.6 $\pm$ 2.32  | F (1,38) = 3.68, $p > 0.05$ |
| Number of head deepings                       | CT      | 4.7 $\pm$ 0.58  |                             |
|   | RES     | 5.6 $\pm$ 1.19  | F (1,38) = 0.68, $p > 0.05$ |
|   | STR     | 3.6 $\pm$ 1.05  | F (1,38) = 1.60, $p > 0.05$ |
|   | RES-STR | 4.3 $\pm$ 0.92  | F (1,38) = 0.02, $p > 0.05$ |
| Number of risk assessments                    | CT      | 6.1 $\pm$ 0.84  |                             |
|   | RES     | 5.27 $\pm$ 0.83 | F(1,38) = 0.66, $p > 0.05$  |
|   | STR     | 7 $\pm$ 1.10    | F(1,38) = 1.22, $p > 0.05$  |
|   | RES-STR | 6.36 $\pm$ 0.83 | F(1,38) = 0.01, $p > 0.05$  |
| Number of closed arms entries                 | CT      | 6 $\pm$ 0.71    |                             |
|   | RES     | 8.8 $\pm$ 1.49  | F (1,38) = 0.94, $p > 0.05$ |
|   | STR     | 6.8 $\pm$ 0.59  | F (1,38) = 0.94, $p > 0.05$ |
|   | RES-STR | 6 $\pm$ 1       | F (1,38) = 3.02, $p > 0.05$ |
| Total number of entries                       | CT      | 7.5 $\pm$ 1     |                             |
|   | RES     | 11.5 $\pm$ 1.56 | F (1,38) = 0.96, $p > 0.05$ |
|   | STR     | 9.3 $\pm$ 0.73  | F (1,38) = 0.64, $p > 0.05$ |
|   | RES-STR | 7.7 $\pm$ 1.43  | F (1,38) = 4.97, $p > 0.05$ |

794

795

796

797

798

799

800

801

802 Table 3. Animal's body weight (g) throughout the experiment. \*  $p \leq 0.05$  vs the first week of  
 803 the respective group; \*\*  $p < 0.01$  third week vs the first to the STR group; \*\*\*  $p < 0.001$  vs the  
 804 first week of the respective groups; ###  $p < 0.001$  sixth week vs third week to the CT and  
 805 RES groups. Repeated-measures ANOVA followed by Tukey's *post hoc*.  $n = 7 - 10$ . Relative  
 806 weight of adrenal glands (mg). Two-way ANOVA.  $n = 6 - 8$ . Data expressed as Mean  $\pm$  SE.  
 807 CT: group sedentary and not stressed; RES: group submitted to resistance exercise protocol in  
 808 ladder apparatus; STR: group submitted to unpredictable variable chronic stress protocol;  
 809 RES-STR: group submitted to resistance exercise protocol in ladder apparatus and to  
 810 unpredictable variable chronic stress protocol.

811

| GROUP   | FIRST WEEK        | THIRD WEEK           | SIXTH WEEK           | ADRENAL GLANDS    |
|---------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| CT      | 402.3 $\pm$ 16.64 | 431.4 $\pm$ 19.37*** | 474.6 $\pm$ 23.39*** | 0.126 $\pm$ 0.008 |
| RES     | 399.4 $\pm$ 10.31 | 416.7 $\pm$ 12.96*   | 452.6 $\pm$ 12.29*** | 0.142 $\pm$ 0.009 |
| STR     | 408.9 $\pm$ 14.35 | 434.6 $\pm$ 17.64**  | 445.1 $\pm$ 20.06*** | 0.161 $\pm$ 0.008 |
| RES-STR | 409.8 $\pm$ 6.03  | 417.9 $\pm$ 7.98     | 426.2 $\pm$ 8.26*    | 0.153 $\pm$ 0.013 |

812

813

814

815

816

817

818

819

820

821

822

823

824

825

826



## **6. DISCUSSÃO**

O primeiro capítulo desta tese comparou os efeitos do exercício aeróbico e de resistência sobre o comportamento do tipo ansioso, o aprendizado e a flexibilidade cognitiva bem como a expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal e ventral de ratos Wistar adultos saudáveis. Nesse estudo, contrariamente à hipótese inicial, foi observado que somente o exercício aeróbico apresentou efeito ansiolítico. Além disso, ambas as modalidades aumentaram a velocidade de aprendizado dos animais, mas os animais submetidos ao exercício de resistência tiveram um desempenho ligeiramente superior ao dos animais exercitados na esteira. Surpreendentemente, ambas as modalidades não alteraram a expressão de SYP e PSD-95 nas regiões estudadas.

Considerando que o exercício de resistência produziu apenas efeitos sutis sobre o aprendizado de animais saudáveis, esperava-se que os efeitos dessa modalidade sobre a função cognitiva poderiam ser mais robustos perante uma condição patológica como o estresse. Assim, o intuito do capítulo 2 foi testar essa hipótese. Entretanto, o modelo de ECI utilizado não produziu déficits comportamentais nos animais estudados. Apesar disso, nesta segunda parte do estudo os achados do capítulo 1 foram confirmados, haja vista que o exercício de resistência novamente não teve efeito ansiolítico em ratos saudáveis, mas aprimorou o aprendizado desses animais. O achado mais relevante do capítulo 2 refere-se à flexibilidade cognitiva, onde foi verificado que o exercício resistido em escada vertical melhorou transitoriamente esse parâmetro em condições fisiológicas.

O cerne desta tese consistiu em estudar o exercício físico como um modulador da ansiedade e da flexibilidade cognitiva em condições fisiológicas ou patológicas, como o estresse. Em um primeiro momento, essa questão foi verificada em animais saudáveis, pois seria de grande valia verificar se o exercício auxilia indivíduos saudáveis a enfrentar situações estressantes e ansiogênicas do cotidiano. Em roedores, tais situações podem ser mimetizadas em testes que avaliam o comportamento do tipo ansioso, como o LCE (STAPLES; CORNISH, 2014). O outro enfoque comportamental foi voltado para a flexibilidade cognitiva. Sabe-se que a ansiedade e flexibilidade cognitiva estão interligadas: estresse e a ansiedade exacerbada podem prejudicar a flexibilidade cognitiva, enquanto distúrbios primariamente cognitivos também podem levar a quadros de ansiedade (ANACKER; HEN, 2017; CHEN et al., 2018; HARMS et al., 2018; KWAK; YANG; KOO, 2017; LI; LI, 2018; MIRZA et al., 2017; WILSON et al., 2018). Além disso, a ansiedade é uma função adaptativa, mas pode tornar-se disfuncional, enquanto a flexibilidade cognitiva é essencial

para a resolução de problemas, adaptação a novos contextos, auxiliando no manejo da primeira (HAN et al., 2011; LOURENCO; CASEY, 2013; ROBINSON et al., 2016; WU; KOUTSTAAL, 2020). No capítulo dois, o estudo do exercício resistido em escada vertical como estratégia protetora frente aos efeitos do estresse foi motivada pelos dados clínicos recentes que mostraram efetividade do exercício de resistência como tratamento ansiolítico em pacientes com diagnóstico prévio de transtorno de ansiedade e por suas propriedades pró-cognitivas observadas em adultos saudáveis, idosos e pacientes com doença cerebrovascular (CASSILHAS et al., 2007; CHANG et al., 2011; FERNANDEZ-GONZALO et al., 2016; WILKE et al., 2019).

No âmbito morfológico, o papel dual do hipocampo foi investigado uma vez que a região dorsal está relacionada a processos cognitivos, enquanto a ventral modula o eixo HHA e a ansiedade (FANSELOW; DONG, 2010). Assim, as áreas hipocampais analisadas teriam relação com os respectivos comportamentos estudados no capítulo um. A expressão de SYP e PSD-95 foi analisada por serem proteínas marcadoras de plasticidade sináptica, que são frequentemente modulados de maneira positiva pelo exercício físico (CHENG et al., 2016; HONG et al., 2020; LIU et al., 2019b; SHIN et al., 2016). A região do *stratum radiatum* de CA1 foi alvo do estudo por ser uma área altamente plástica do hipocampo (KERCHNER et al., 2012; KERCHNER; NICOLL, 2008).

### **6.1. O exercício aeróbico moderado em esteira tem efeito ansiolítico transiente**

Na literatura clínica, as propriedades ansiolíticas do exercício físico são descritas em estudos com populações saudáveis e com transtornos psiquiátricos (ABRANTES et al., 2019; LATTARI et al., 2018; LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2015). Estudos com roedores também relatam efeitos ansiolíticos do exercício físico em animais saudáveis, idosos e em modelos de estresse e de DA (OTSUKA et al., 2016; ÖZBEYLI et al., 2017; PIETRELLI et al., 2018; SEO, 2018; SUN et al., 2020; UYSAL et al., 2018; YÜKSEL et al., 2019b; ZHANG et al., 2013). A maior parte desses estudos utiliza o exercício aeróbico como intervenção. Como os efeitos do exercício físico podem variar conforme a modalidade (SBARDELOTTO et al., 2017), o exercício aeróbico foi estudado no capítulo um a título de comparação com o exercício de resistência, que tem sido mais estudado recentemente.

O efeito ansiolítico que foi detectado nos animais exercitados em esteira pelo teste do LCE já foi relatado anteriormente (FULK et al., 2004; OTSUKA et al., 2016; PIETRELLI et al., 2018). No entanto, acreditava-se que tal efeito também seria identificado no teste CE, o

que não ocorreu. Tais dados sugerem que o efeito ansiolítico do protocolo de exercício aeróbico adotado neste estudo pode ser tempo-dependente. É provável que a última sessão de exercício, que foi realizada 24 h antes do teste do LCE, tenha sido responsável pela repercussão sobre o comportamento do tipo ansioso. Tal efeito não persistiu até 48 h após o último treino, quando o teste CE foi realizado. De acordo com essa hipótese, no estudo desenvolvido por AHMADALIPOUR; RASHIDY-POUR, (2015) o exercício em esteira reduziu o comportamento do tipo-ansioso em animais saudáveis e expostos a morfina intraútero no teste de Claro-escuro que foi realizado 24 h após último treino. No entanto, quando os animais foram avaliados no LCE no segundo dia após o fim do protocolo de exercício, tal efeito ansiolítico continuou sendo visto apenas no grupo exposto a morfina. HUANG; LIN, (2010) também observaram que o treinamento em esteira reduziu o comportamento tipo-ansioso no teste CE somente em animais estressados. A partir desses dados é possível inferir que protocolos crônicos moderados de exercício em esteira podem diminuir o estado de ansiedade de ratos saudáveis apenas transientemente. A literatura ainda aponta que esse efeito pode ser mais duradouro e robusto em condições patológicas.

Os resultados controversos entre os paradigmas do LCE e CE vistos no mesmo estudo também poderiam estar relacionados ao fato desses dois testes terem sido aplicados aos mesmos animais. Embora haja dados mostrando efeito ansiolítico do exercício aeróbico em ambas as tarefas executadas pelos mesmos animais (PIETRELLI et al., 2018), a exposição prévia ao LCE pode ter influenciado o desempenho no CE (BOURIN, 2015). Já foi relatado que o efeito do diazepam, um fármaco ansiolítico, deixava de ser observado se o animal tivesse passado pelo teste LCE antes do CE (RODGERS; SHEPHERD, 1993). Sucessivas exposições ao aparato do CE também minimizam os efeitos de benzodiazepínicos (HOLMES et al., 2001). Essa interferência entre os testes pode estar relacionada à memória de medo. É comum que roedores desenvolvam um comportamento de esquiva quando expostos pela segunda vez ao aparato do LCE, explorando menos os braços abertos do que na primeira exposição. Esse fenômeno é chamado de Tolerância a um Trial (GALVIS-ALONSO et al., 2010; GOMES; NUNES-DE-SOUZA, 2009; GRAHN et al., 2019; SCHNEIDER et al., 2011; STERN; CAROBREZ; BERTOGLIO, 2008; ZHOU et al., 2015). Assim, a primeira exposição ao LCE avalia comportamento do tipo-ansioso enquanto que a segunda exposição analisa memória de medo ou fobia. (KOLOS; GRIGORIYEV; KORZHEVSKYI, 2015) Esse fenômeno de troca do estado emocional tipo-ansioso para memória de medo foi corroborado pela administração prévia do antagonista do receptor NMDA MK-801 1,5 h antes da segunda exposição de ratos ao LCE, a qual preveniu o efeito de tolerância a um trial, mostrando que

esse processo é dependente de memória (ZHOU et al., 2015). Esse estudo também administrou o agonista do receptor D1 SKF38393 no hipocampo dorsal dos animais, o que também preveniu o efeito de tolerância a um *trial*. Sendo assim, é possível que exposição prévia dos ratos ao LCE no capítulo um tenha dificultado a observação do efeito ansiolítico do exercício em esteira no teste de CE.

Como um efeito ansiolítico do exercício aeróbico foi observado, esperava-se encontrar alterações na expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo ventral. Oito semanas de exercício em esteira, com intensidade progressiva, elevaram a expressão hipocampal de SYP e PSD-95 24 h após o término do regime de exercício (CASSILHAS et al., 2012a). Porém, o efeito supressor de uma sessão de corrida em esteira sobre os níveis hipocampais de DNA-metiltransferases foram vistos apenas uma hora após o treino, não sendo mais detectado na avaliação posterior que ocorreu dezoito horas após a sessão de treino (ELSNER et al., 2013). O mesmo foi observado quanto à expressão hipocampal de Cicloxigenase-2 e do Receptor-E Prostanóide-4 após a última sessão de treino de um protocolo crônico moderado de corrida em esteira (LOVATEL et al., 2012). É possível que alterações na expressão desses marcadores sejam tempo-dependente em resposta a protocolos de exercício aeróbico com intensidade constante. Efeitos mais duradouros sobre esses marcadores podem exigir protocolos de exercício mais longos e intensos. O efeito ansiolítico do exercício em esteira visto no primeiro capítulo pode ser explicado por mecanismos alternativos. O exercício aeróbico em esteira é capaz de aumentar a produção de serotonina no hipocampo ventral de roedores saudáveis (GOMEZ-MERINO et al., 2001a, 2001b; WILSON; MARSDEN, 1996). A concentração sérica de serotonina em pessoas adultas jovens também aumentou após uma sessão de exercício aeróbico (ZIMMER et al., 2016). Além de alterações no sistema serotoninérgico, camundongas saudáveis exercitadas em esteira tiveram um aumento da neurogênese e de células positivas para *Fibronectin Type III Domain Containing 5* (FNDC5, precursor de irisina) no GD ventral, além de apresentarem uma redução no comportamento do tipo-depressivo (SITENESKI et al., 2020). É possível que o treinamento em esteira utilizado neste estudo possa ter agido sobre a expressão de serotonina e sobre a neurogênese no hipocampo ventral, culminando na atenuação do comportamento do tipo-ansioso no LCE.

Por fim, outras estruturas podem estar envolvidas no efeito ansiolítico do exercício aeróbico observado no capítulo um. Um estudo de neuroimagem sugere que o efeito ansiolítico da prática regular de exercício aeróbico em adultos jovens saudáveis pode estar relacionado à menor conectividade da amígdala com as regiões parahipocampal e cíngulo subgenual (CHEN et al., 2019). Assim, é possível que o protocolo de exercício aeróbico

utilizado nesse estudo esteja modulando conexões neurais envolvendo a amígdala ou mesmo processos neuroquímicos dessa região.

## **6.2. O exercício de resistência em escada vertical não altera o estado de ansiedade de nem a expressão de SYP e PSD-95 no stratum radiatum de CA1 no hipocampo ventral de ratos saudáveis**

A modalidade de resistência tem se mostrado eficaz na redução da ansiedade em indivíduos saudáveis e também em pacientes com ansiedade secundária a outra patologia (revisado por STRICKLAND; SMITH, 2014) ou com transtornos de ansiedade (GORDON et al., 2017; LEBOUTHILLIER; ASMUNDSON, 2017). Em sua meta-análise, LEBOUTHILLIER E ASMUNDSON (2017) relatam que a redução da ansiedade em indivíduos saudáveis foi, inclusive, maior do que nos portadores de doenças físicas ou mentais.

A investigação dos mecanismos envolvidos em tais desfechos clínicos pode ser realizada através de estudos com modelos animais. No capítulo um, foi observado que seis semanas de exercício de resistência em escada vertical, com intensidade fixa de 60% do CCM, não modificou o comportamento dos animais nos testes de LCE e CE. O mesmo protocolo de exercício foi utilizado no capítulo 2 e, novamente, nenhuma alteração do comportamento do tipo-ansioso foi identificada no LCE. Um protocolo de exercício resistido em escada vertical semelhante, mas com intensidades progressivas (50%, 75% e 100% do peso corporal), também não promoveu efeito ansiolítico em ratas saudáveis e submetidas a um modelo de DA (ÖZBEYLI et al., 2017). Nesse último estudo, o comportamento do tipo-ansioso foi analisado pelo tempo de *freezing* no teste *Hole Board*. No modelo de exercício resistido de Tamaki (*squat* a 80% do RM), também não foram observadas alterações no comportamento do tipo-ansioso no campo aberto em ratos diabéticos (DE SOUSA et al., 2020). Os dados da presente tese em conjunto com os da literatura sugerem que independente da intensidade, modelo de treinamento ou condição de estudo (fisiológica ou patológica), o exercício de resistência parece não influenciar o estado de ansiedade dos roedores. Sendo assim, os protocolos de exercício resistido usados na pesquisa básica até então, não tem reproduzido os efeitos ansiolíticos observados em humanos.

Tais desfechos comportamentais podem estar relacionados ao funcionamento do eixo HHA. O hipocampo ventral inibe a atividade do eixo HHA (MYERS; MCKLVEEN;

HERMAN, 2014) e um menor ganho de peso corporal e maior peso relativo das glândulas adrenais são indicativos de tal atividade (PIAZZA et al., 2011; SHAHANOOR et al., 2017). A falta de efeito do exercício resistido sobre a plasticidade sináptica na região ventral do hipocampo dos animais, vista no capítulo um, vai ao encontro da ausência de alterações no peso relativo das glândulas adrenais e ganho de peso corporal observada no capítulo dois. Em conjunto, esses achados corroboram a estabilidade do comportamento do tipo-ansioso exibida pelos animais exercitados na escada vertical em ambos os capítulos. Semelhantemente, ÖZBEYLI et al. (2017) não observou alteração no ganho de peso corporal e no estado de ansiedade de ratas saudáveis, que foram exercitadas por seis semanas no modelo da escada vertical. Porém, tais ratas apresentaram concentrações séricas elevadas de cortisol. Em ratos machos saudáveis, cinco semanas de exercício resistido em escada vertical, com intensidade progressiva, reduziram o ganho de peso corporal, aumentaram o peso das glândulas adrenais e também a corticosterona plasmática (EBAL et al., 2007). No entanto, o estudo de CASSILHAS et al. (2012a) mostrou que os níveis de corticosterona de ratos machos saudáveis, exercitados em escada vertical por oito semanas, se mantêm próximo aos dos animais controle. Esses dados indicam que os animais podem necessitar de um período maior para se adaptar a esse protocolo de exercício.

Em ambos os capítulos desta tese, os animais foram exercitados durante seis semanas e é possível que estivessem com uma maior concentração de corticosterona no momento da avaliação do comportamento do tipo-ansioso, o que poderia ter dificultado a observação de um efeito ansiolítico. Contudo, é importante salientar que nenhum déficit comportamental foi causado, pelo contrário, efeitos positivos foram observados sobre a cognição desses animais. Nesse sentido, a falta de efeito ansiolítico do protocolo de exercício resistido utilizado nos dois capítulos pode ser consequência de níveis basais de corticosterona mais elevados, ainda que fisiológicos. A dosagem periférica de corticosterona poderia auxiliar no esclarecimento dessa questão. Essa aparente demora na adaptação ao exercício resistido pelos animais também poderia explicar a divergência com os dados clínicos. É provável que protocolos de exercício resistido mais longos permitam a adaptação dos animais e, com isso, o surgimento de um efeito ansiolítico.

Ao contrário do exercício resistido, a modalidade aeróbica já minimizou o comportamento do tipo-ansioso de roedores saudáveis, simulando a situação clínica (FULK et al., 2004; OTSUKA et al., 2016), embora também hajam relatos controversos (BARBOSA et al., 2018; COSTA et al., 2012; NGUYEN; KILLCROSS; JENKINS, 2013; PIETRELLI et al., 2012a). Além disso, ratos exercitados em esteira ou por natação podem equiparar seus níveis

de glicocorticoides periféricos aos dos animais sedentários a partir da quinta semana de exercício (CHANG et al., 2008; ÖZBEYLI et al., 2017; PARK et al., 2005). Visto isso, os ratos parecem se adaptar mais rapidamente aos protocolos de exercício aeróbico em relação ao resistido, o que facilitaria a detecção de um efeito ansiolítico, como observado no primeiro capítulo. Analisando os dados de ambos os capítulos e da literatura básica disponível, é possível supor que a propriedade ansiolítica do exercício físico pode ser modalidade e intensidade-dependente para roedores.

Considerando que no âmbito clínico, ambas as modalidades podem contribuir para uma melhor resiliência emocional (BERNSTEIN; MCNALLY, 2017; BIBEAU et al., 2010; GORDON et al., 2018; HEISSEL et al., 2019), se esperava que os dois protocolos de exercício apresentassem efeito ansiolítico no capítulo um. Por outro lado, a função cognitiva foi positivamente impactada por ambos os tipos de exercício no capítulo um, assim como em outros estudos clínicos e pré-clínicos (LANDRIGAN et al., 2020; PTOMEY et al., 2018; SCHIMIDT et al., 2019; TIMMONS et al., 2018; ZARRINKALAM et al., 2016). No capítulo dois, se observou aprimoramento cognitivo sem modificação dos parâmetros emocionais, de forma muito semelhante ao relatado no primeiro capítulo. Corroborando com os dados obtidos, protocolos de exercício resistido em escada vertical e de natação foram igualmente capazes de melhorar a memória de reconhecimento de objetos de ratas submetidas a um modelo de DA. Entretanto, apenas a natação conseguiu atenuar o comportamento do tipo-ansioso alterado dessas ratas, reduzindo o seu tempo de *freezing* durante o teste *Hole Board* (ÖZBEYLI et al., 2017). Níveis sustentados de glicocorticóides durante as seis semanas de exercício resistido em escada vertical, que possivelmente suprimem um efeito ansiolítico, também poderiam explicar tais ganhos de função cognitiva. É sabido que concentrações adequadas de glicocorticoides são importantes para o aprendizado e memória, pois promovem a proliferação celular no hipocampo, um processo que é positivamente modulado pelo exercício em escada vertical (KELTY et al., 2019; SAALTINK; VREUGDENHIL, 2014; WIRTH, 2015). Visto isso, é possível sugerir que os efeitos do exercício resistido, ao menos durante seis semanas, podem ser função-específicos, em roedores.

### **6.3. Exercício aeróbico e resistido acelera o processo de aprendizado em animais saudáveis independentemente da expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal**



No capítulo um, foi observada uma redução do número de omissões no teste mHB a partir do segundo dia de treino para o grupo RES, do terceiro para o grupo AER e do quarto para o grupo CT. Esses dados evidenciam que os animais exercitados em ambas as modalidades apresentavam um aprendizado ligeiramente mais rápido do que os sedentários. O efeito *per se* do exercício resistido sobre a capacidade de aprendizado dos animais foi confirmado no capítulo dois, onde a latência para a realização da tarefa foi reduzida a partir do terceiro dia de treino na tarefa de mHB, enquanto o grupo CT apresentou uma redução nesse parâmetro apenas no quarto dia. Entretanto, no capítulo um, nenhuma das modalidades foi capaz de modular a flexibilidade cognitiva dos animais. Também é importante salientar que o desfecho sobre o aprendizado dos animais no primeiro capítulo não foi acompanhado por modificações da expressão de SYP e PSD-95 no *stratum radiatum* de CA1 do hipocampo dorsal, contrariamente à hipótese deste estudo.

CASSILHAS et al. (2012) e LIU et al. (2009) observaram efeitos similares do treinamento em esteira e do exercício em escada vertical sobre o aprendizado de animais adultos saudáveis durante a fase de treinamento no labirinto aquático de Morris. No estudo de CASSILHAS et al. (2012), o exercício foi realizado durante oito semanas e com intensidade crescente. O efeito cognitivo do exercício em esteira e resistido em tal estudo foi associado ao aumento da expressão hipocampal de SYP, PSD-95, sinapsina-1 e de fatores de crescimento, parâmetros que foram avaliados, quatro dias após o fim dos treinamentos. O aprimoramento do aprendizado e da memória espacial visto por LIU et al. (2009) foi acompanhado por uma maior expressão de sinaptotagmina 1 no hipocampo de camundongos, que foram exercitados em uma esteira diariamente, durante 60 minutos. Vale salientar que esse efeito cognitivo positivo foi observado imediatamente e 24 h após o término do programa de exercício. Um protocolo agudo de exercício resistido em escada vertical, com intensidade progressiva (até 100% do CCM), manteve os níveis hipocampais de sinapsina, SYP e PSD-95 elevados 24 h após o treino (FERNANDES et al., 2016). Protocolos crônicos de exercício em esteira, com intensidades moderadas e/ou fixas, aumentaram a expressão de Cicloxigenase-2, Receptor-E Prostanóide-4 e BDNF hipocampais por períodos menores que 24 h, mostrando um efeito tempo-dependente para expressão gênica (LIU et al., 2009; LOVATEL et al., 2012). Nesta tese, os protocolos de exercício utilizados foram executados durante seis semanas, com uma intensidade moderada, constante e duração de 20 minutos. Embora sutis, os efeitos provocados pelos protocolos de exercício descritos no capítulo um já constituem benefício. No entanto, se tais protocolos tivessem maior duração total/diária e intensidade, é possível

que o benefício cognitivo fosse mais duradouro, alterando também a flexibilidade cognitiva e a expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal.

Como a maior velocidade de aprendizado causada por ambas as modalidades de exercício no capítulo um parece ser independente da expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal, outros processos e/ou marcadores podem estar relacionados a esse efeito comportamental. Um aumento da neurogênese e da densidade de células positivas para FNDC-5 foi verificado no GD dorsal e hipocampo ventral de camundongas exercitadas em esteira (SITENESKI et al., 2020). O exercício resistido em escada vertical também foi capaz de aumentar a proliferação celular e a expressão de IGF-1 e sua via de sinalização no hipocampo, de *B-cell lymphoma protein 2* (Bcl-2) no GD e CA3 de ratos saudáveis (CASSILHAS et al., 2012a, 2012b; NOVAES GOMES et al., 2014). Além da neurogênese hipocampal e da produção de fatores tróficos, o exercício físico pode promover a neuritogênese, aumentando a ramificação e comprimento de dendritos bem como a densidade de espinhos dendríticos como revisado por VIVAR; VAN PRAAG, (2017) e LOPRINZI; MOORE; LOENNEKE, (2020). Além disso, o exercício físico pode aumentar a angiogênese e a densidade de astrócitos no hipocampo para dar suporte às novas conexões (CLARK et al., 2009; MORLAND et al., 2017; SAUR et al., 2014). A análise desses parâmetros morfológicos e bioquímicos, sobretudo da neurogênese por contagem celular, ainda que simples, devem ser considerados em estudos futuros. Modificações no sistema glutamatérgico hipocampal também tem sido relacionadas ao melhor desempenho cognitivo apresentado por animais exercitados (LI et al., 2020; LOPRINZI; MOORE; LOENNEKE, 2020). Por exemplo, um protocolo de oito semanas de exercício leve de alta frequência em esteira levou ao aumento da expressão hipocampal de receptores NMDAR de ratos cujo aprendizado e memória espacial era superior aos de ratos sedentários (WU et al., 2020). Além de protocolos crônicos, a plasticidade sobre o sistema glutamatérgico também foi descrita em ratos saudáveis após uma única sessão de exercício leve em esteira, nos quais a fosforilação dos receptores NMDA e AMPA encontrava-se aumentada (THACKER et al., 2019). Com relação ao exercício de resistência, a modulação positiva sobre a expressão hipocampal de NMDA observada em ratos senis foi apontada como um dos mecanismos para a melhora do déficit de memória espacial causada pelo envelhecimento (VILELA et al., 2017b). Curiosamente, nesse estudo, o aumento da expressão de pNMDA foi acompanhada pelo aumento da expressão de PSD-95, contudo, a expressão de sinaptofisina não foi modificada. Visto isso, é possível que inferir que o aprendizado dos animais exercitados em esteira e escada vertical no capítulo um pode estar relacionado a outros marcadores de plasticidade sináptica como os receptores

glutamatérgicos NMDA e AMPA. Boa parte dos estudos citados anteriormente observaram aumento da expressão de SYP e PSD-95 hipocampal pelo exercício físico utilizaram a técnica de western blot, o que poderia sugerir que a divergência dos dados do presente estudo com os da literatura se deve ao método utilizado para avaliação da plasticidade sináptica. No entanto, métodos imunistoquímicos também são utilizados nos estudos com exercício. Além disso, a análise da expressão dessas proteínas especificamente no *stratum radiatum* de CA1 faz parte dos objetivos do estudo e não seria possível pela técnica de western blotting, sendo a imunofluorescência mais adequada para tal finalidade.

A observação do efeito pró-cognitivo dos protocolos de exercício aeróbico e resistido dissociada de alterações nos parâmetros de plasticidade sináptica possibilita a consideração de vieses de atividade motora e consumo alimentar sobre o dado. Nessa interpretação, os animais exercitados poderiam encontrar as recompensas mais rapidamente por um possível aumento da sua atividade locomotora e da ingesta alimentar causado pelo exercício. A atividade locomotora e o consumo alimentar dos animais não foram analisados em ambos os experimentos. No entanto, nem o exercício aeróbico em esteira nem o exercício de resistência em escada vertical tem alterado o consumo alimentar de roedores saudáveis (CABRERA-AGUILERA et al., 2018; KAZEMI; ZAHEDIASL, 2018; KHAJEHNASIRI et al., 2019; KIM et al., 2018; MACEDO et al., 2014; NEVES et al., 2019). Quanto ao exercício crônico em esteira, não está claro se essa modalidade aumenta a atividade locomotora de roedores saudáveis, uma vez que há estudos que mostram esse efeito enquanto outros não observam alterações (JI et al., 2017; PIETRELLI et al., 2012b; SEO, 2018b; TUON et al., 2014). Acerca do exercício resistido, um estudo que exercitou ratos saudáveis em escada vertical durante sete semanas, cinco vezes por semana com intensidade progressiva, não observou alterações do número de cruzamentos e de exploração vertical desses animais no teste de CA (ARAÚJO et al., 2017a). Utilizando o mesmo teste comportamental, TUON et al. (2014) também não observaram atividade motora alterada em camundongos que foram exercitados cronicamente na escada vertical. Além disso, já foi observado positivo do exercício resistido sobre o déficit de memória espacial em ratos diabéticos na ausência de efeitos sobre o comportamento motor desses animais (DE SOUSA et al., 2020b). A partir disso, é possível inferir que o efeito do exercício em escada vertical nos dois experimentos sobre a cognição dos animais não se deve a viés de atividade locomotora ou consumo alimentar.

#### **6.4. A regularidade do exercício resistido é importante para obtenção de efeitos sobre a flexibilidade cognitiva**

No capítulo dois, um efeito positivo do exercício resistido foi observado sobre a flexibilidade cognitiva, o qual foi evidenciado por latências menores para encontrar a primeira e todas as recompensas na fase de mudança de local do teste mHB. Esse efeito não foi identificado no primeiro capítulo, apesar do mesmo protocolo de treinamento ter sido usado em ambos os estudos. Essa divergência de dados pode ser explicada pela manutenção do exercício resistido durante a tarefa comportamental no segundo capítulo, o que não ocorreu no primeiro. Embora os protocolos de exercício tenham aprimorado a capacidade de aprendizado, a sua falta de influência sobre a flexibilidade cognitiva poderia ser ocasionada pelo “destreino”, já que os animais estavam há uma semana sem se exercitar quando sua flexibilidade cognitiva foi avaliada. Visto isso, no capítulo dois optou-se por continuar com o programa de treinamento resistido durante as tarefas comportamentais, o que parece ter contribuído para modulação da flexibilidade cognitiva.

Surpreendentemente, essa melhora da flexibilidade cognitiva pelo exercício resistido não persistiu até a fase de reversão do teste mHB, confirmando o efeito transitório do regime de exercício utilizado no capítulo 2. No quinto dia de teste, os animais ainda eram submetidos ao treinamento físico, portanto, é possível que o desfecho comportamental positivo observado nessa fase do teste seja um efeito agudo da sessão de treino realizada nessa fase. Entretanto, os animais não foram exercitados no sexto dia de teste, o que poderia explicar a falta de efeito do exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva na fase de reversão do teste. LOVATEL et al. (2013) observou que animais submetidos a um protocolo crônico de intensidade fixa e moderada de corrida em esteira apresentavam melhor desempenho durante a tarefa de esquiva inibitória somente quando testados uma hora após a última sessão de exercício físico. Tal efeito não era mais detectado em avaliações realizadas dezoito horas após o fim do programa de treinamento físico. É possível que a falta de efeitos do exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva durante a fase de reversão do teste mHB no capítulo dois possa ser explicada pelo fato da tarefa ter sido realizada 24 horas após o último treino físico dos animais. Em contrapartida, já foi descrito benefício à melhora aversiva de ratos quando a avaliação comportamental foi realizada 24 h após a última sessão de treino de um protocolo de exercício escada vertical realizado durante oito semanas com intensidade progressiva (CASSILHAS et al., 2012c). Em ratos senis, esse mesmo protocolo de exercício resistido sustentou seu benefício sobre a memória espacial até 96 h após a conclusão do período de

treinamento físico (VILELA et al., 2017). Talvez, além da continuidade da prática de atividade física, protocolos mais intensos e duradouros possam contribuir para que os efeitos do exercício persistam por prazos maiores.

Além das nuances do protocolo utilizado, o comportamento do grupo CT no sexto dia do teste mHB (fase de reversão) também pode ter colaborado para a não observação de efeitos do exercício resistido. Entre a fase de mudança de local e reversão, o grupo CT apresentou menores latências para encontrar as três recompensas. Esse melhor desempenho dos sedentários durante a fase de reversão pode ter dificultado a detecção de um efeito positivo do exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva dos animais nessa fase do teste. Ainda que aparentemente transitório, o aprimoramento da flexibilidade cognitiva pelo exercício resistido é um dado relevante, considerando que este é o primeiro relato na literatura pré-clínica de um efeito positivo desse tipo de exercício sobre essa função executiva. Há relatos de melhora sobre a memória espacial e aversiva de ratos adultos/senis saudáveis, a memória de reconhecimento de objetos em modelo de DA e de diabetes tipo dois após diferentes modelos de exercício resistido (DE MEIRELES et al., 2019; DE SOUSA et al., 2020; ÖZBEYLI et al., 2017; VILELA et al., 2017). Ao contrário do que ocorreu com a ansiedade, o exercício resistido em escada vertical replicou com sucesso em ratos os achados clínicos sobre essa modalidade e a cognição (NORTHEY et al., 2018; VONK et al., 2019).

### **6.5. Protocolo de estresse crônico imprevisível não alterou o comportamento dos animais**

Além de ser um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos como depressão e transtornos de ansiedade, exposições prolongadas ao estresse psicológico podem comprometer significativamente a função cognitiva e, inclusive, aumentar a chance de desenvolvimento da DA (ESKILDSEN et al., 2017; GODDARD, 2017; MORENO-PERAL et al., 2014; ROSS; GLIEBUS; VAN BOCKSTAELE, 2018). Modelos animais de ECI costumam induzir comportamento do tipo depressivo e ansioso além de causar déficits de memória e de flexibilidade cognitiva, mimetizado as observações clínicas (ANTONIUK et al., 2019; BONDI et al., 2008; HURTUBISE; HOWLAND, 2017; YAZIR et al., 2015; YUE et al., 2018; ZHAO et al., 2019). No capítulo dois, o protocolo de ECI foi utilizado para testar se o exercício resistido em escada vertical seria ansiolítico e teria um efeito pró-cognitivo em animais estressados. No entanto, não foram detectados efeitos

prejudiciais do ECI sobre o comportamento do tipo-ansioso e flexibilidade cognitiva dos animais, contrariamente a hipótese do capítulo dois.

No que tange ao comportamento do tipo-ansioso, o paradigma do LCE baseia-se no conflito entre os comportamentos inatos de evitar espaços abertos e explorar ambientes novos (BOURIN, 2015; WALF; FRYE, 2007). Nesse teste, espera-se que um animal controle exiba algum interesse pelos braços abertos, explorando-os, mas que prefira os braços fechados. Os animais controles do capítulo dois apresentaram baixas porcentagens de entradas e de tempo despendido nos braços abertos ( $17.1 \pm 4.57$  e  $9.4 \pm 3.62$ , respectivamente). Sendo assim, para que uma redução significativa desses parâmetros (efeito ansiogênico) fosse apresentada pelos animais estressados em comparação aos controles, os valores desses parâmetros nos animais submetidos ao ECI deveriam ser próximos de zero. Há uma divergência de dados na literatura a respeito dos efeitos do ECI sobre o comportamento de ratos Wistar no LCE. Parte dos estudos descrevem efeitos ansiogênicos nesse teste após ECI (FOYET et al., 2017; NORMANDEAU et al., 2018; PECHLIVANOVA et al., 2012), enquanto outros mostram efeitos ansiolíticos (KOMPAGNE et al., 2008; KOPRDOVA et al., 2016).

Com relação à função cognitiva, embora grande parte dos estudos relatem déficits na flexibilidade e em outros aspectos da cognição de ratos Wistar expostos ao ECI (HURTUBISE; HOWLAND, 2017b; YAZIR et al., 2015), também já foi observado que esse protocolo de estresse não prejudica a memória espacial desses animais (KOPRDOVA et al., 2016). Essas discrepâncias de dados podem ser explicadas pelas diferenças entre a carga genética de distintas colônias de ratos Wistar. No estudo de GOEPFRICH et al. (2013) foi constatado que há diferença entre a exploração dos braços abertos no LCE conforme a colônia de ratos Wistar, o que pode explicar a baixa exploração dos braços abertos pelos animais controles do capítulo dois. Talvez um efeito ansiogênico do ECI no LCE seja mais facilmente detectado se os controles forem de uma colônia que explora mais os braços abertos. Além disso, GOEPFRICH et al. (2013) também mostraram que algumas colônias de ratos exibem melhor desempenho na tarefa de reconhecimento de objetos. Nesse mesmo sentido, THEILMANN et al. (2016) verificaram que há colônias de ratos Wistar mais resistentes ao ECI, o que poderia explicar a falta de déficits cognitivos nos animais estressados. Embora o presente protocolo de ECI tenha elevado o peso relativo das glândulas adrenais e retardado o ganho de peso corporal dos animais, a dosagem de corticosterona seria útil no entendimento da susceptibilidade ao estresse dos ratos Wistar utilizados no capítulo dois.

## **6.6. Contribuição dos principais achados dessa tese para a literatura**

O principal achado dessa tese foi o impacto positivo do exercício resistido sobre a flexibilidade cognitiva, um dado até então não explorado na literatura pré-clínica. A flexibilidade cognitiva é essencial para a resolução de problemas, desafios e, portanto, para lidar com situações estressantes da vida cotidiana. A melhora no aprendizado produzida por ambas as modalidades de exercício e o efeito ansiolítico do exercício em esteira estão de acordo com a literatura vigente. Porém, os resultados obtidos parecem ter caráter transitório, o que ressalta a importância da regularidade do exercício físico para a manutenção de seus benefícios. No capítulo dois, não foi possível responder se o exercício resistido protege a cognição, melhora a ansiedade e se tem repercussões mais evidentes em animais estressados. No entanto, os dados desta tese confirmam que o exercício físico é benéfico mesmo em condições fisiológicas. Considerando a parcela da população mundial que é sedentária e os problemas de saúde relacionados ao sedentarismo, os resultados deste estudo e de estudos prévios são úteis para estimular a aderência e a manutenção de um estilo de vida ativo e saudável pelos indivíduos.

## **7. CONCLUSÕES**



A partir dos dados apresentados nesta tese, pode-se concluir que os protocolos crônicos de exercício, com intensidade moderada, são capazes de aprimorar aspectos emocionais e/ou cognitivos em condições fisiológicas, ainda que transitoriamente. O efeito ansiolítico do exercício foi modalidade-dependente, uma vez que apenas treinamento em esteira mimetizou o cenário clínico. O treinamento resistido em escada vertical utilizado não parece ser válido para se estudar os efeitos ansiolíticos observados em humanos que praticam essa modalidade. Quanto a cognição, ambos os protocolos de exercício tornam o aprendizado dos animais mais rápido. Porém, a manutenção do programa de exercício resistido durante as tarefas comportamentais favoreceu a flexibilidade cognitiva dos animais. Parte desses achados comportamentais não estão relacionados a expressão de SYP e PSD-95 no hipocampo dorsal e ventral dos animais. Apesar de apresentarem efeitos semelhantes para diversos parâmetros, as modalidades de exercício aeróbico e de resistência podem produzir diferentes resultados sobre funções específicas como a ansiedade. Os dados também reforçam os efeitos benéficos exercício físico *per se*, não necessitando de uma condição patológica para se fazerem presentes.

## **8. PERSPECTIVAS**

Com o intuito de tornar o estudo do exercício de resistência e ECI mais completo, ainda se pretende:

- Aumentar o n amostral do teste *Modified Hole Board*;
- Avaliar a concentração plasmática de corticosterona;
- Analisar a expressão de SYP, PSD-95, VEGF, IGF-1, AMPA e NMDAR, a neurogênese, a angiogênese, a densidade e morfologia de espinhos dendríticos bem como as ramificações e comprimento dos dendritos e densidade de astrócitos na região do *stratum radiatum* de CA1 no hipocampo dorsal e no córtex pré-frontal;

Baseado nos resultados obtidos até o momento, nos próximos estudos pretende-se avaliar o comportamento do tipo-ansioso, o aprendizado, a flexibilidade cognitiva, a expressão hipocampal de SYP, PSD-95, NMDA e AMPA, a neurogênese, a angiogênese, a densidade e morfologia de espinhos dendríticos bem como as ramificações e comprimento dos dendritos e densidade de astrócitos hipocampais nos seguintes delineamentos:

- Protocolos de exercício de resistência em escada vertical e aeróbico em esteira, com intensidades progressivas e maior duração realizados por ratos saudáveis;
- Análise do potencial neuroprotetor de diferentes protocolos de exercício de resistência perante outros modelos de estresse;
- Estudo da combinação do exercício aeróbico e de resistência em animais saudáveis e expostos a modelos de estresse;
- Análises em diferentes intervalos de tempo após as últimas sessões de exercício/estresse para verificar a natureza tempo-dependente de seus efeitos;
- Avaliar os efeitos de diferentes protocolos de exercício físico em fêmeas saudáveis, bem como o possível efeito protetor do exercício de resistência frente às alterações induzidas por modelos de estresse.

## 9. REFERÊNCIAS

ABELAIRA, H. M.; RÉUS, G. Z.; QUEVEDO, J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 35 Suppl 2, p. S112-120, 2013.

ABRAHAM, W. C.; JONES, O. D.; GLANZMAN, D. L. Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage? **NPJ science of learning**, v. 4, p. 9, 2019.

ABRANTES, A. M. et al. Acute effects of aerobic exercise on negative affect and obsessions and compulsions in individuals with obsessive-compulsive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 991–997, 15 fev. 2019.

AĞIL, A. et al. Short-term exercise approaches on menopausal symptoms, psychological health, and quality of life in postmenopausal women. **Obstetrics and Gynecology International**, v. 2010, 2010.

AIDAR, F. J. et al. The influence of resistance exercise training on the levels of anxiety in ischemic stroke. **Stroke Research and Treatment**, v. 2012, p. 298375, 2012.

ALLEN, M. J.; SHARMA, S. Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.

ANAND, K. S.; DHIKAV, V. Hippocampus in health and disease: An overview. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 15, n. 4, p. 239–246, 2012.

ANDREWS, G.; NEWBY, J. M.; WILLIAMS, A. D. Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for Anxiety Disorders Is Here to Stay. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 1, p. 533, 21 nov. 2014.

ANTONIO-SANTOS, J. et al. Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain Neurotrophic Factors in Young Adult Rats. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 12, p. 3531–3538, dez. 2016.

ARAUJO, P. C. O. et al. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 7, p. 845–853, 2017a.

ARAUJO, P. C. O. et al. Resistance exercise reduces memory impairment induced by monosodium glutamate in male and female rats. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 7, p. 845–853, 1 jul. 2017b.

AROCHA RODULFO, J. I. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. **Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Arteriosclerosis**, v. 31, n. 5, p. 233–240, out. 2019.

ARRANT, A. E.; SCHRAMM-SAPYTA, N. L.; KUHN, C. M. Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. **Behavioural brain research**, v. 256, p. 119–127, 1 nov. 2013.

ASMUNDSON, G. J. G. et al. Let's get physical: a contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. **Depression and Anxiety**, v. 30, n. 4, p. 362–373, abr. 2013.

AUNE, D. et al. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 7, p. 529–542, jul. 2015.

AYLETT, E.; SMALL, N.; BOWER, P. Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice – a systematic review and meta-analysis. **BMC Health Services Research**, v. 18, 2018.

BAE, S.; MASAKI, H. Effects of Acute Aerobic Exercise on Cognitive Flexibility Required During Task-Switching Paradigm. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, p. 260, 2019.

BAKER, B. S. et al. Does Blood Flow Restriction Therapy in Patients Older Than Age 50 Result in Muscle Hypertrophy, Increased Strength, or Greater Physical Function? A Systematic Review. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 478, n. 3, p. 593–606, 2020.

BAKER, L. D. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. **Archives of Neurology**, v. 67, n. 1, p. 71–79, jan. 2010.

BALAN, S. et al. Population-Specific Haplotype Association of the Postsynaptic Density Gene *DLG4* with Schizophrenia, in Family-Based Association Studies. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 25 jul. 2013.

BALDERSTON, N. L. et al. Anxiety patients show reduced working memory related dlPFC activation during safety and threat. **Depression and anxiety**, v. 34, n. 1, p. 25–36, jan. 2017.

BANNERMAN, D. M. et al. Double dissociation of function within the hippocampus: a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. **Behavioral Neuroscience**, v. 113, n. 6, p. 1170–1188, dez. 1999.

BANNERMAN, D. M. et al. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 181–192, 2014.

BARBOSA, M. Q. et al. Effect of diets with goat milk fat supplemented with exercise on anxiety and oxidative stress in the brains of adult rats. **Food & Function**, v. 9, n. 5, p. 2891–2901, 23 maio 2018.

BARRY, A. et al. Impact of short-term cycle ergometer training on quality of life, cognition and depressive symptomatology in multiple sclerosis patients: a pilot study. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 39, n. 3, p. 461–469, mar. 2018.

BERNSTEIN, E. E.; MCNALLY, R. J. Acute aerobic exercise helps overcome emotion regulation deficits. **Cognition & Emotion**, v. 31, n. 4, p. 834–843, 2017.

BHAKTA, A. et al. Chronic traumatic stress impairs memory in mice: Potential roles of acetylcholine, neuroinflammation and corticotropin releasing factor expression in the hippocampus. **Behavioural Brain Research**, v. 335, p. 32–40, 29 2017.

BIBEAU, W. S. et al. Effects of acute resistance training of different intensities and rest periods on anxiety and affect. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 24, n. 8, p. 2184–2191, ago. 2010.

BIR, S. C. et al. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530-1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. **Journal of Neurosurgery**, v. 122, n. 4, p. 971–975, abr. 2015.

BIRCAN, C. et al. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. **Rheumatology International**, v. 28, n. 6, p. 527–532, abr. 2008.

BONDI, C. O. et al. Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 2, p. 320–331, jan. 2008.

BONDI, C. O.; JETT, J. D.; MORILAK, D. A. Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by  $\alpha 1$ -adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 913–923, 16 ago. 2010.

BOURASSA, K. J.; HASSELMO, K.; SBARRA, D. A. Heart Rate Variability Moderates the Association Between Separation-Related Psychological Distress and Blood Pressure Reactivity Over Time. **Psychological Science**, v. 27, n. 8, p. 1123–1135, 2016.

BRAND, J. E. The Far-Reaching Impact of Job Loss and Unemployment. **Annual review of sociology**, v. 41, p. 359–375, ago. 2015.

BROCKETT, A. T.; LAMARCA, E. A.; GOULD, E. Physical exercise enhances cognitive flexibility as well as astrocytic and synaptic markers in the medial prefrontal cortex. **PloS One**, v. 10, n. 5, p. e0124859, 2015.

BROMAN-FULKS, J. J.; KELSO, K.; ZAWILINSKI, L. Effects of a Single Bout of Aerobic Exercise Versus Resistance Training on Cognitive Vulnerabilities for Anxiety Disorders. **Cognitive Behaviour Therapy**, v. 44, n. 4, p. 240–251, 2015.

BROWNE, R. A. V. et al. [Acute effect of vigorous aerobic exercise on the inhibitory control in adolescents]. **Revista Paulista De Pediatria: Orgao Oficial Da Sociedade De Pediatria De Sao Paulo**, v. 34, n. 2, p. 154–161, jun. 2016.

BURFORD, N. G.; WEBSTER, N. A.; CRUZ-TOPETE, D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, 16 out. 2017.

CABRERA-AGUILERA, I. et al. Additive Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia and Endurance Training on Bodyweight, Food Intake, and Oxygen Consumption in Rats. **High Altitude Medicine & Biology**, v. 19, n. 3, p. 278–285, 29 jun. 2018.

CAMPOS, A. C. et al. Animal models of anxiety disorders and stress. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 35, p. S101–S111, 2013.

CAPOGNA, M. Neurogliaform cells and other interneurons of stratum lacunosum-moleculare gate entorhinal–hippocampal dialogue. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. Pt 8, p. 1875–1883, 15 abr. 2011.

CASSILHAS, R. C. et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1401–1407, ago. 2007.

CASSILHAS, R. C. et al. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. **Perceptual and Motor Skills**, v. 110, n. 1, p. 265–276, fev. 2010.

CASSILHAS, R. C. et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, p. 309–317, 27 jan. 2012a.

CASSILHAS, R. C. et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, p. 309–317, 27 jan. 2012b.

CASSILHAS, R. C. et al. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas**, v. 45, n. 12, p. 1215–1220, dez. 2012c.

CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 5, p. 975–983, 1 mar. 2016.

CASTILLA-ORTEGA, E. et al. Aggravation of chronic stress effects on hippocampal neurogenesis and spatial memory in LPA<sub>1</sub> receptor knockout mice. **PloS One**, v. 6, n. 9, p. e25522, 2011.

CHABY, L. E. et al. Chronic unpredictable stress during adolescence causes long-term anxiety. **Behavioural Brain Research**, v. 278, p. 492–495, 1 fev. 2015.

CHAI, H. et al. Antidepressant Effects of Rhodomyrtone in Mice with Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 2, p. 157–164, 01 2019.

CHAMARI, K.; PADULO, J. “Aerobic” and “Anaerobic” terms used in exercise physiology: a critical terminology reflection. **Sports Medicine - Open**, v. 1, n. 1, p. 9, dez. 2015.

CHANG, Y.-K. et al. Dose-response effect of acute resistance exercise on Tower of London in middle-aged adults. **Journal of Sport & Exercise Psychology**, v. 33, n. 6, p. 866–883, dez. 2011.

CHANG, Y.-K. et al. Effects of acute resistance exercise on late-middle-age adults' goal planning. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 9, p. 1773–1779, set. 2012.

CHANG, Y.-K. et al. Effects of an aquatic exercise program on inhibitory control in children with ADHD: a preliminary study. **Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 29, n. 3, p. 217–223, maio 2014.

CHAWLA, M. K. et al. Behavior-driven arc expression is reduced in all ventral hippocampal subfields compared to CA1, CA3, and dentate gyrus in rat dorsal hippocampus. **Hippocampus**, v. 28, n. 2, p. 178–185, 2018.

CHEN, X. et al. PSD-95 is required to sustain the molecular organization of the postsynaptic density. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 17, p. 6329–6338, 27 abr. 2011.

CHEN, Y.-C. et al. Habitual physical activity mediates the acute exercise-induced modulation of anxiety-related amygdala functional connectivity. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 19787, 24 2019.

CHENG, J. et al. Treadmill Running and Rutin Reverse High Fat Diet Induced Cognitive Impairment in Diet Induced Obese Mice. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 20, n. 5, p. 503–508, 2016.

CHO, J. et al. Treadmill Running Reverses Cognitive Declines due to Alzheimer Disease. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 47, n. 9, p. 1814–1824, set. 2015.

CHOLEWA, J. et al. Basic Models Modeling Resistance Training: An Update for Basic Scientists Interested in Study Skeletal Muscle Hypertrophy. **Journal of Cellular Physiology**, v. 229, n. 9, p. 1148–1156, 2014.

CLARK, P. J. et al. Functional Analysis of Neurovascular Adaptations to Exercise in the Dentate Gyrus of Young Adult Mice Associated With Cognitive Gain. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 937–950, out. 2009.

CONFORTIM, H. D. et al. Neonatal hypoxia-ischemia caused mild motor dysfunction, recovered by acrobatic training, without affecting morphological structures involved in motor control in rats. **Brain Research**, v. 1707, p. 27–44, 15 2019.

CONSTANTINO-CASAS, P. et al. [Cost-effectiveness of anxiolytics in anxiety disorders]. **Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social**, v. 48, n. 3, p. 303–308, jun. 2010.

COSTA, M. S. et al. Treadmill running frequency on anxiety and hippocampal adenosine receptors density in adult and middle-aged rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 198–204, 10 jan. 2012.

COX, B. M. et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. **Behavioural brain research**, v. 220, n. 1, p. 106–111, 20 jun. 2011.



CREMA, L. et al. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase activity is reduced in amygdala of rats with chronic stress-induced anxiety-like behavior. **Neurochemical Research**, v. 35, n. 11, p. 1787–1795, nov. 2010.

CREMA, L. M. et al. The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A1 and striatal A2A adenosine receptors. **Physiology & Behavior**, v. 109, p. 1–7, 17 jan. 2013.

CROCQ, M.-A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 319–325, set. 2015.

CRUPI, R. et al. Hypericum perforatum treatment: effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 11, p. 7, 27 jan. 2011.

DA SILVA DE VARGAS, L. et al. One-single physical exercise session after object recognition learning promotes memory persistence through hippocampal noradrenergic mechanisms. **Behavioural Brain Research**, v. 329, p. 120–126, 30 jun. 2017.

DA SILVA-MANNEL, J.; ANDREOLI, S. B.; MARTIN, D. Post-Traumatic Stress Disorder and Urban Violence: An Anthropological Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 11, p. 5333–5348, nov. 2013.

DANIELS, W. M. U. et al. Exercise normalizes altered expression of proteins in the ventral hippocampus of rats subjected to maternal separation. **Experimental Physiology**, v. 97, n. 2, p. 239–247, fev. 2012.

DASSO, N. A. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. **Nursing Forum**, v. 54, n. 1, p. 45–52, jan. 2019.

DAVID, F. J. et al. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 12, p. 1657–1663, out. 2015.

DE ALMEIDA, A. A. et al. Resistance Exercise Reduces Seizure Occurrence, Attenuates Memory Deficits and Restores BDNF Signaling in Rats with Chronic Epilepsy. **Neurochemical Research**, v. 42, n. 4, p. 1230–1239, abr. 2017.

DE GREEFF, J. W. et al. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 21, n. 5, p. 501–507, maio 2018.

DE MEIRELES, L. C. F. et al. Treadmill exercise alters histone acetylation differently in rats exposed or not exposed to aversive learning context. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 116, p. 193–196, dez. 2014.

DE MEIRELES, L. C. F. 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, dez. 2019.

DE SOUSA, R. A. L. et al. High-intensity resistance training induces changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats induced to type 2 diabetes. **Physiology & Behavior**, v. 223, p. 112998, 1 set. 2020a.

DE SOUSA, R. A. L. et al. High-intensity resistance training induces changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats induced to type 2 diabetes. **Physiology & Behavior**, v. 223, p. 112998, 1 set. 2020b.

DE VASCONCELLOS-BITTENCOURT, A. P. S. et al. Chronic stress and lithium treatments alter hippocampal glutamate uptake and release in the rat and potentiate necrotic cellular death after oxygen and glucose deprivation. **Neurochemical Research**, v. 36, n. 5, p. 793–800, maio 2011.

DEÁK, G. O.; WISEHEART, M. Cognitive flexibility in young children: General or task-specific capacity? **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 138, p. 31–53, out. 2015.

DEN BOON, F. S.; SARABDJITSINGH, R. A. Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: Significance for brain functionality. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, Circadian and endocrine rhythms. v. 31, n. 5, p. 445–457, 1 out. 2017.

DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual review of psychology**, v. 64, p. 135–168, 2013.

DIEDERICH, K. et al. Effects of Different Exercise Strategies and Intensities on Memory Performance and Neurogenesis. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, 2017.

DOMÍNGUEZ, R. et al. Effects of beetroot juice supplementation on intermittent high-intensity exercise efforts. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, 5 jan. 2018.

DROR, A. D. et al. Resistance Training Threshold for Elevating Bone Mineral Density in Growing Female Rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 5, p. 382–389, maio 2018.

DZIUBEK, W. et al. The Level of Anxiety and Depression in Dialysis Patients Undertaking Regular Physical Exercise Training--a Preliminary Study. **Kidney & Blood Pressure Research**, v. 41, n. 1, p. 86–98, 2016.

ELSENBRUCH, S.; ENCK, P. The stress concept in gastroenterology: from Selye to today. **F1000Research**, v. 6, p. 2149, 2017.

ESKILDSEN, A. et al. Perceived stress, disturbed sleep, and cognitive impairments in patients with work-related stress complaints: a longitudinal study. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 20, n. 4, p. 371–378, 2017.

**Exercise-induced morphological and biochemical changes in skeletal muscles of the rat - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7174408/>>. Acesso em: 7 mar. 2021.

FANG, Z. H. et al. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. **Neuroscience Research**, v. 76, n. 4, p. 187–194, ago. 2013.

FANSELOW, M. S.; DONG, H.-W. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 7, 14 jan. 2010.

FARACH, F. J. et al. Pharmacological treatment of anxiety disorders: Current treatments and future directions. **Journal of anxiety disorders**, v. 26, n. 8, p. 833–843, dez. 2012.

FARIA, R. S. et al. Effects of the swimming exercise on the consolidation and persistence of auditory and contextual fear memory. **Neuroscience Letters**, v. 628, p. 147–152, 15 ago. 2016.

FARIA, R. S. et al. Effects of swimming exercise on the extinction of fear memory in rats. **Journal of Neurophysiology**, v. 120, n. 5, p. 2649–2653, 19 set. 2018.

FERREIRA, R. M. et al. The effect of resistance training on the anxiety symptoms and quality of life in elderly people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 76, n. 8, p. 499–506, 2018.

FERRERI, F.; LAPP, L. K.; PERETTI, C.-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 49–54, jan. 2011.

FETER, N. et al. How does physical activity and different models of exercise training affect oxidative parameters and memory? **Physiology & Behavior**, v. 201, p. 42–52, 15 mar. 2019.

FIORAVANTE, D. et al. Synapsin Regulates Basal Synaptic Strength, Synaptic Depression, and Serotonin-Induced Facilitation of Sensorimotor Synapses in Aplysia. **Journal of Neurophysiology**, v. 98, n. 6, p. 3568–3580, 1 dez. 2007.

FLORIOU-SERVOU, A. et al. Distinct Proteomic, Transcriptomic, and Epigenetic Stress Responses in Dorsal and Ventral Hippocampus. **Biological Psychiatry**, v. 84, n. 7, p. 531–541, 01 2018.

FOYET, H. S. et al. Ficus sycomorus extract reversed behavioral impairment and brain oxidative stress induced by unpredictable chronic mild stress in rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 502, 28 nov. 2017.

FRISBEE, J. C. et al. An Unpredictable Chronic Mild Stress Protocol for Instigating Depressive Symptoms, Behavioral Changes and Negative Health Outcomes in Rodents. **Journal of Visualized Experiments : JoVE**, n. 106, 2 dez. 2015.

FUCICH, E. A.; PAREDES, D.; MORILAK, D. A. Therapeutic Effects of Extinction Learning as a Model of Exposure Therapy in Rats. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 13, p. 3092–3102, 2016.

FULK, L. J. et al. Chronic physical exercise reduces anxiety-like behavior in rats. **International Journal of Sports Medicine**, v. 25, n. 1, p. 78–82, jan. 2004.

FUSS, J. et al. Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. **Hippocampus**, v. 20, n. 3, p. 364–376, mar. 2010.

GABRYS, R. L. et al. Cognitive Control and Flexibility in the Context of Stress and Depressive Symptoms: The Cognitive Control and Flexibility Questionnaire. **Frontiers in Psychology**, v. 9, 19 nov. 2018.

GALLO-PAYET, N.; MARTINEZ, A.; LACROIX, A. Editorial: ACTH Action in the Adrenal Cortex: From Molecular Biology to Pathophysiology. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, 12 jun. 2017.

GALVIS-ALONSO, O. Y. et al. A combined study of behavior and Fos expression in limbic structures after re-testing Wistar rats in the elevated plus-maze. **Brain Research Bulletin**, v. 81, n. 6, p. 595–599, 5 abr. 2010.

GAMBASSI, B. B. et al. Resistance Training and Stroke: A Critical Analysis of Different Training Programs. **Stroke Research and Treatment**, v. 2017, p. 4830265, 2017.

GAO, F. et al. Dendritic morphology, synaptic transmission, and activity of mature granule cells born following pilocarpine-induced status epilepticus in the rat. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, 7 out. 2015.

GAO, Y. et al. Chronic unpredictable mild stress induces loss of GABA inhibition in corticotrophin-releasing hormone-expressing neurons through NKCC1 upregulation. **Neuroendocrinology**, v. 104, n. 2, p. 194–208, 2017.

GARBER, C. E. et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, jul. 2011.

GOBINATH, A. R. et al. Voluntary running influences the efficacy of fluoxetine in a model of postpartum depression. **Neuropharmacology**, v. 128, p. 106–118, 1 jan. 2018.

GODDARD, A. W. The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder. **Chronic Stress**, v. 1, p. 2470547017736038, 1 fev. 2017.

GODOY, L. D. et al. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, 3 jul. 2018.

GOMES, K. S.; NUNES-DE-SOUZA, R. L. Implication of the 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> (but not 5HT<sub>1A</sub>) receptors located within the periaqueductal gray in the elevated plus-maze test-retest paradigm in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, n. 7, p. 1261–1269, 1 out. 2009.

GOODSMITH, D. et al. Spatial representations of granule cells and mossy cells of the dentate gyrus. **Neuron**, v. 93, n. 3, p. 677–690.e5, 8 fev. 2017.

GORDON, B. R. et al. The Effects of Resistance Exercise Training on Anxiety: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 47, n. 12, p. 2521–2532, dez. 2017a.

GORDON, B. R. et al. The Effects of Resistance Exercise Training on Anxiety: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 47, n. 12, p. 2521–2532, dez. 2017b.

GORDON, B. R. et al. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 566–576, 01 2018.

GORDON, B. R. et al. Associations between grip strength and generalized anxiety disorder in older adults: Results from the Irish longitudinal study on ageing. **Journal of Affective Disorders**, v. 255, p. 136–141, 01 2019.

GRAHN, R. E. et al. Effects of plus-maze experience and chlordiazepoxide on anxiety-like behavior and serotonin neural activity in the dorsal raphe nucleus in rats. **Behavioural Pharmacology**, v. 30, n. 2 and 3- Spec Issue, p. 208–219, 2019.

GREEN, M. J. et al. Stress, schizophrenia and bipolar disorder. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 18, p. 217–235, 2014.

GREIF, K. F. et al. Synaptotagmin-1 promotes the formation of axonal filopodia and branches along the developing axons of forebrain neurons. **Developmental Neurobiology**, v. 73, n. 1, p. 27–44, jan. 2013.

GROUSSARD, C. et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 14 jul. 2019.

GRUNER, P.; PITTENGER, C. Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. **Neuroscience**, v. 345, p. 243–255, 14 2017.

GRUPE, D. W.; NITSCHKE, J. B. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 14, n. 7, p. 488–501, jul. 2013.

GUDASHEVA, T. A. et al. Dipeptide Mimetic of the BDNF GSB-106 with Antidepressant-Like Activity Stimulates Synaptogenesis. **Doklady. Biochemistry and Biophysics**, v. 481, n. 1, p. 225–227, jul. 2018.

GUDI, V. et al. Synaptophysin Is a Reliable Marker for Axonal Damage. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 76, n. 2, p. 109–125, 2017.

GUIMARÃES LIMA, M. et al. Leisure-time physical activity and sports in the Brazilian population: A social disparity analysis. **PloS One**, v. 14, n. 12, p. e0225940, 2019.

GUINEY, H.; MACHADO, L. Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 20, n. 1, p. 73–86, fev. 2013.

HAŁADAJ, R. Anatomical variations of the dentate gyrus in normal adult brain. **Surgical and Radiologic Anatomy**, v. 42, n. 2, p. 193–199, 2020.

HAN, D. H. et al. Performance enhancement with low stress and anxiety modulated by cognitive flexibility. **Psychiatry Investigation**, v. 8, n. 3, p. 221–226, set. 2011.

HARE, B. D. et al. Exercise-associated changes in the corticosterone response to acute restraint stress: evidence for increased adrenal sensitivity and reduced corticosterone response duration. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 5, p. 1262–1269, abr. 2014.

HEFFNER, K. L. Neuroendocrine Effects of Stress on Immunity in the Elderly: Implications for Inflammatory Disease. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 95–108, 1 fev. 2011.

HEGBERG, N. J.; HAYES, J. P.; HAYES, S. M. Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, 2019.

HEISSEL, A. et al. Effects of exercise on depression and anxiety in persons living with HIV: A meta-analysis. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 126, p. 109823, 2019.

HENCKENS, M. J. A. G. et al. Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 14, p. 5801–5806, 5 abr. 2011.

HENCKENS, M. J. A. G. et al. Corticosteroid induced decoupling of the amygdala in men. **Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)**, v. 22, n. 10, p. 2336–2345, out. 2012.

HERMAN, J. P. et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603–621, 15 mar. 2016a.

HERMAN, J. P. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603–621, 15 mar. 2016b.

HERRING, M. P. et al. Acute Exercise Effects among Young Adults with Analogue Generalized Anxiety Disorder. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 5, p. 962–969, 2019.

HESCHAM, S. et al. Effect of exercise on synaptophysin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase levels in prefrontal cortex and hippocampus of a rat model of developmental stress. **Metabolic Brain Disease**, v. 24, n. 4, p. 701–709, dez. 2009.

HEVNER, R. F. Evolution of the Mammalian Dentate Gyrus. **The Journal of comparative neurology**, v. 524, n. 3, p. 578–594, 15 fev. 2016.

HILTON, K. J. et al. Early Hippocampal Synaptic Loss Precedes Neuronal Loss and Associates with Early Behavioural Deficits in Three Distinct Strains of Prion Disease. **PLOS ONE**, v. 8, n. 6, p. e68062, 26 jun. 2013.

HOFMANN, S. G.; FANG, A.; GUTNER, C. A. Cognitive enhancers for the treatment of anxiety disorders. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 32, n. 1, p. 183–195, 2014.

HONG, M. et al. Treadmill Exercise Improves Motor Function and Short-term Memory by Enhancing Synaptic Plasticity and Neurogenesis in Photothrombotic Stroke Mice. **International Neurology Journal**, v. 24, n. Suppl 1, p. S28-38, maio 2020.

HONG, Y.-P.; LEE, H.-C.; KIM, H.-T. Treadmill exercise after social isolation increases the levels of NGF, BDNF, and synapsin I to induce survival of neurons in the hippocampus, and improves depression-like behavior. **Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry**, v. 19, n. 1, p. 11–18, mar. 2015.

HOPKINS, M. E.; NITECKI, R.; BUCCI, D. 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, 27 out. 2011.

HUNSAKER, M. R. et al. Dissociating the roles of dorsal and ventral CA1 for the temporal processing of spatial locations, visual objects, and odors. **Behavioral Neuroscience**, v. 122, n. 3, p. 643–650, jun. 2008.

HURTUBISE, J. L.; HOWLAND, J. G. Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. **Neuroscience**, v. 345, p. 176–192, 14 2017.

IÑIGUEZ, S. D. et al. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 17, n. 3, p. 247–255, maio 2014.

IÑIGUEZ, S. D. et al. Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hippocampus of adolescent male C57BL/6 mice. **Neurobiology of Stress**, v. 5, p. 54–64, 21 ago. 2016.

INSAUSTI, R.; AMARAL, D. G. Chapter 24 - Hippocampal Formation. In: MAI, J. K.; PAXINOS, G. (Eds.). . **The Human Nervous System (Third Edition)**. San Diego: Academic Press, 2012. p. 896–942.

JACOTTE-SIMANCAS, A. et al. Effects of Voluntary Physical Exercise, Citicoline, and Combined Treatment on Object Recognition Memory, Neurogenesis, and Neuroprotection after Traumatic Brain Injury in Rats. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 10, p. 739–751, 21 ago. 2014.

JAGGAR, M. et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor deficiency alters the metabolic and transcriptional, but not the behavioral, consequences of chronic unpredictable stress. **Neurobiology of Stress**, v. 7, p. 89–102, 5 jun. 2017.

JAKUSZKOWIAK-WOJTEN, K. et al. Cortisol as an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with panic disorder: a literature review. **Psychiatria Danubina**, v. 27 Suppl 1, p. S445-451, set. 2015.

JANKORD, R.; HERMAN, J. P. LIMBIC REGULATION OF HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENOCORTICAL FUNCTION DURING ACUTE AND CHRONIC STRESS. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1148, p. 64–73, dez. 2008.

JAYAKODY, K.; GUNADASA, S.; HOSKER, C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. **British Journal of Sports Medicine**, v. 48, n. 3, p. 187–196, fev. 2014.

JETT, J. D. et al. Antidepressant-like cognitive and behavioral effects of acute ketamine administration associated with plasticity in the ventral hippocampus to medial prefrontal cortex pathway. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 17, p. 3123–3133, 1 set. 2015.

Jl, E.-S. et al. Treadmill exercise ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 13, n. 2, p. 130–135, 30 abr. 2017.

JOËLS, M.; KARST, H.; SARABDJITSINGH, R. A. The stressed brain of humans and rodents. **Acta Physiologica**, v. 223, n. 2, p. e13066, 2018.

JOHNCO, C.; WUTHRICH, V. M.; RAPEE, R. M. The role of cognitive flexibility in cognitive restructuring skill acquisition among older adults. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 27, n. 6, p. 576–584, ago. 2013.

JUNG, S. et al. The effect of ladder-climbing exercise on atrophy/hypertrophy-related myokine expression in middle-aged male Wistar rats. **The journal of physiological sciences: JPS**, v. 65, n. 6, p. 515–521, nov. 2015.

JUNG, S.-Y.; KIM, D.-Y. Treadmill exercise improves motor and memory functions in cerebral palsy rats through activation of PI3K-Akt pathway. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 13, n. 2, p. 136–142, 30 abr. 2017.

KALIN, N. H. Novel Insights Into Pathological Anxiety and Anxiety-Related Disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 3, p. 187–189, 1 mar. 2020.

KALSBECK, A. et al. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 349, n. 1, p. 20–29, 5 fev. 2012.

KAN, N.-W. et al. The Synergistic Effects of Resveratrol combined with Resistant Training on Exercise Performance and Physiological Adaption. **Nutrients**, v. 10, n. 10, 22 set. 2018.

KANG, J.; WANG, Y.; WANG, D. Endurance and resistance training mitigate the negative consequences of depression on synaptic plasticity through different molecular mechanisms. **The International Journal of Neuroscience**, v. 130, n. 6, p. 541–550, jun. 2020a.

KANG, J.; WANG, Y.; WANG, D. Endurance and resistance training mitigate the negative consequences of depression on synaptic plasticity through different molecular mechanisms. **The International Journal of Neuroscience**, v. 130, n. 6, p. 541–550, jun. 2020b.

KASIAN, A. et al. Peptide Selank Enhances the Effect of Diazepam in Reducing Anxiety in Unpredictable Chronic Mild Stress Conditions in Rats. **Behavioural Neurology**, v. 2017, p. 5091027, 2017.

KAWADA, S.; ISHII, N. Skeletal muscle hypertrophy after chronic restriction of venous blood flow in rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 7, p. 1144–1150, jul. 2005.



KAWADA, S.; ISHII, N. Changes in skeletal muscle size, fibre-type composition and capillary supply after chronic venous occlusion in rats. **Acta Physiologica (Oxford, England)**, v. 192, n. 4, p. 541–549, abr. 2008.

KAZEMI, F.; ZAHEDIASL, S. Effects of exercise training on adipose tissue apelin expression in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. **Gene**, v. 662, p. 97–102, 1 jul. 2018.

KELTY, T. J. et al. Resistance-exercise training ameliorates LPS-induced cognitive impairment concurrent with molecular signaling changes in the rat dentate gyrus. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 127, n. 1, p. 254–263, 01 2019.

KERCHNER, G. A. et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease. **NeuroImage**, v. 63, n. 1, p. 194–202, 15 out. 2012.

KERCHNER, G. A.; NICOLL, R. A. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 813–825, nov. 2008.

KEYES, K. M. et al. The Burden of Loss: Unexpected death of a loved one and psychiatric disorders across the life course in a national study. **The American journal of psychiatry**, v. 171, n. 8, p. 864–871, 1 ago. 2014.

KHAJEHNASIRI, N. et al. One-month of high-intensity exercise did not change the food intake and the hypothalamic arcuate nucleus proopiomelanocortin and neuropeptide Y expression levels in male Wistar rats. **Endocrine Regulations**, v. 53, n. 1, p. 8–13, 1 jan. 2019.

KIM, D.-M.; LEEM, Y.-H. Chronic stress-induced memory deficits are reversed by regular exercise via AMPK-mediated BDNF induction. **Neuroscience**, v. 324, p. 271–285, 2 jun. 2016.

KIM, E. J.; PELLMAN, B.; KIM, J. J. Stress effects on the hippocampus: a critical review. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 22, n. 9, p. 411–416, set. 2015.

KIM, K. et al. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 10, 2018.

KIM, K.; AHN, N.; JUNG, S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 10, 2018.

KLANKER, M.; FEENSTRA, M.; DENYS, D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. **Frontiers in Neuroscience**, v. 7, p. 201, 5 nov. 2013.

KNIGHT, D.; XIE, W.; BOULIANNE, G. L. Neurexins and Neuroligins: Recent Insights from Invertebrates. **Molecular Neurobiology**, v. 44, n. 3, p. 426–440, dez. 2011.

KNUTTGEN, H. G. Strength training and aerobic exercise: comparison and contrast. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 21, n. 3, p. 973–978, ago. 2007.

KOKOTOS, A. C. et al. Synaptophysin sustains presynaptic performance by preserving vesicular synaptobrevin-II levels. **Journal of Neurochemistry**, v. 151, n. 1, p. 28–37, out. 2019.

KOLOS, Y. A.; GRIGORIYEV, I. P.; KORZHEVSKYI, D. E. [A synaptic marker synaptophysin]. **Morfologiya (Saint Petersburg, Russia)**, v. 147, n. 1, p. 78–82, 2015.

KOO, J.-H.; KANG, E.-B.; CHO, J.-Y. Resistance Exercise Improves Mitochondrial Quality Control in a Rat Model of Sporadic Inclusion Body Myositis. **Gerontology**, v. 65, n. 3, p. 240–252, 2019.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 4, p. 674–688, abr. 2004.

KRAUSE, M. et al. The effects of a combined bodyweight-based and elastic bands resistance training, with or without protein supplementation, on muscle mass, signaling and heat shock response in healthy older people. **Experimental Gerontology**, v. 115, p. 104–113, 2019.

KRÜGER, K. et al. Functional and Muscular Adaptations in an Experimental Model for Isometric Strength Training in Mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, 13 nov. 2013.

KUTLU, M. G.; GOULD, T. J. Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 23, n. 10, p. 515–533, 2016.

KYU, H. H. et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 354, p. i3857, 9 ago. 2016.

LABOTS, M. et al. The modified hole board--measuring behavior, cognition and social interaction in mice and rats. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n. 98, 8 abr. 2015.

LAM, R. W. et al. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Effects on Psychosocial Functioning and Implications for Treatment. **Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie**, v. 59, n. 12, p. 649–654, dez. 2014.

LANDRIGAN, J.-F. et al. Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. **Psychological Research**, v. 84, n. 5, p. 1167–1183, jul. 2020.

LANNIN, D. G. et al. Reducing the stigma associated with seeking psychotherapy through self-affirmation. **Journal of Counseling Psychology**, v. 60, n. 4, p. 508–519, out. 2013.

LAPATE, R. C. et al. Prolonged Marital Stress is Associated with Short-Lived Responses to Positive Stimuli. **Psychophysiology**, v. 51, n. 6, p. 499–509, jun. 2014.

LAPMANEE, S. et al. Agomelatine, venlafaxine, and running exercise effectively prevent anxiety- and depression-like behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. **PLoS One**, v. 12, n. 11, p. e0187671, 2017.

LATTARI, E. et al. Chronic effects of aerobic exercise on panic disorder: a systematic review of randomized and non-randomized trials. **MedicalExpress**, v. 2, n. 6, dez. 2015.

LATTARI, E. et al. Effects of Aerobic Exercise on Anxiety Symptoms and Cortical Activity in Patients with Panic Disorder: A Pilot Study. **Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH**, v. 14, p. 11–25, 2018.

LEAVITT, V. M. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. **Neurocase**, v. 20, n. 6, p. 695–697, 2014.

LEBOUTHILLIER, D. M.; ASMUNDSON, G. J. G. A Single Bout of Aerobic Exercise Reduces Anxiety Sensitivity But Not Intolerance of Uncertainty or Distress Tolerance: A Randomized Controlled Trial. **Cognitive Behaviour Therapy**, v. 44, n. 4, p. 252–263, 2015.

LEBOUTHILLIER, D. M.; ASMUNDSON, G. J. G. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: A randomized controlled trial. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 52, p. 43–52, dez. 2017.

LEE, M. C. et al. Voluntary resistance running with short distance enhances spatial memory related to hippocampal BDNF signaling. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 8, p. 1260–1266, 30 ago. 2012.

LEE, M. C. et al. Voluntary resistance running induces increased hippocampal neurogenesis in rats comparable to load-free running. **Neuroscience Letters**, v. 537, p. 6–10, 14 mar. 2013.

LEE, S.; HONG, K.-S.; KIM, K. Effect of previous strength training episode and retraining on facilitation of skeletal muscle hypertrophy and contractile properties after long-term detraining in rats. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 12, n. 2, p. 79–82, abr. 2016.

LEE, S. L. T. et al. Interdependence between dorsal and ventral hippocampus during spatial navigation. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 10, p. e01410, 2019.

LI, C. et al. Effects of exercise on proactive interference in memory: potential neuroplasticity and neurochemical mechanisms. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 7, p. 1917–1929, jul. 2020.

LI, W. et al. Effects of electroconvulsive stimulation on long-term potentiation and synaptophysin in the hippocampus of rats with depressive behavior. **The journal of ECT**, v. 28, n. 2, p. 111–117, jun. 2012.

LI, Z. et al. The effect of resistance training on cognitive function in the older adults: a systematic review of randomized clinical trials. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 30, n. 11, p. 1259–1273, nov. 2018.

LIEBERMAN, L. et al. Cognitive flexibility mediates the relation between intolerance of uncertainty and safety signal responding in those with panic disorder. **Cognition & Emotion**, v. 30, n. 8, p. 1495–1503, dez. 2016.

LIM, C. H. et al. Effect of 8-week leucine supplementation and resistance exercise training on muscle hypertrophy and satellite cell activation in rats. **Physiological Reports**, v. 6, n. 12, p. e13725, 2018.

LIMA, I. M. M.; PECKHAM, A. D.; JOHNSON, S. L. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. **Clinical Psychology Review**, v. 59, p. 126–136, 2018.

LIU, C. et al. Enriched environment combined with fluoxetine ameliorates depression-like behaviors and hippocampal SYP expression in a rat CUS model. **Brain Research Bulletin**, v. 135, p. 33–39, out. 2017a.

LIU, S.-C. et al. Paeoniflorin attenuates impairment of spatial learning and hippocampal long-term potentiation in mice subjected to chronic unpredictable mild stress. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 9, p. 2823–2834, set. 2019a.

LIU, W. et al. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and hippocampal plasticity-related proteins. **Journal of Affective Disorders**, v. 227, p. 126–135, 2018.

LIU, W.-F. et al. [Effects of endurance exercise on synaptic plasticity in cerebral cortex of aged rats and related regulatory mechanism]. **Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi = Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi = Chinese Journal of Applied Physiology**, v. 35, n. 4, p. 339–345, 28 jul. 2019b.

LIU, X. et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 69, n. 5, p. 813–820, maio 2017b.

LLEÓ, A. et al. Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 18, n. 3, p. 546–560, 1 mar. 2019.

LLORENS-MARTÍN, M. et al. Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 8, 27 maio 2014.

LOCKIE, S. H. et al. Food Seeking in a Risky Environment: A Method for Evaluating Risk and Reward Value in Food Seeking and Consumption in Mice. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, 30 jan. 2017.

LOPRINZI, P. D.; MOORE, D.; LOENNEKE, J. P. Does Aerobic and Resistance Exercise Influence Episodic Memory through Unique Mechanisms? **Brain Sciences**, v. 10, n. 12, 27 nov. 2020.

LOURENCO, F.; CASEY, B. Adjusting Behavior to Changing Environmental Demands with Development. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 9 0 0, nov. 2013.

LOVATEL, G. A. 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, 1 mar. 2013.

LOWE, D. A.; ALWAY, S. E. Animal models for inducing muscle hypertrophy: are they relevant for clinical applications in humans? **The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, v. 32, n. 2, p. 36–43, fev. 2002.

LUDYGA, S. et al. The Acute Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Flexibility and Task-Related Heart Rate Variability in Children With ADHD and Healthy Controls. **Journal of Attention Disorders**, v. 24, n. 5, p. 693–703, mar. 2020.

LUKASIK, K. M. et al. The Relationship of Anxiety and Stress With Working Memory Performance in a Large Non-depressed Sample. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 4, 2019.

LYNCH, C. A.; PORTER, B.; BUTLER, T. R. Access to voluntary running wheel exercise: Prevention of anxiety-like behavior in chronically stressed rats, but potentiation of ethanol intake/preference. **Physiology & Behavior**, v. 206, p. 118–124, 01 2019.

MACEDO, A. G. et al. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 143, p. 357–364, set. 2014a.

MACEDO, A. G. et al. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 143, p. 357–364, 1 set. 2014b.

MAGGIO, N.; SEGAL, M. Chapter 8 - Stress, Corticosterone, and Hippocampal Plasticity. In: FINK, G. (Ed.). . **Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology**. [s.l.] Academic Press, 2019. p. 93–104.

MANDOLESI, L. et al. Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. **Frontiers in Psychology**, v. 9, 27 abr. 2018.

MANN, S.; BEEDIE, C.; JIMENEZ, A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 44, n. 2, p. 211–221, fev. 2014.

MANN, T.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I. Methods of prescribing relative exercise intensity: physiological and practical considerations. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 43, n. 7, p. 613–625, jul. 2013.

MANZANARES, G.; BRITO-DA-SILVA, G.; GANDRA, P. G. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 1, 10 dez. 2018.

MARAMIS, M. M.; MAHAJUDIN, M. S.; KHOTIB, J. Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. **Neuropsychobiology**, p. 1–9, 24 jul. 2020.

MARKO, M.; RIEČANSKÝ, I. Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress. **Cognition**, v. 174, p. 94–102, 2018.

MARSTON, K. J. et al. Resistance Exercise-Induced Responses in Physiological Factors Linked with Cognitive Health. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 68, n. 1, p. 39–64, 2019.

MASLEY, S.; ROETZHEIM, R.; GUALTIERI, T. Aerobic exercise enhances cognitive flexibility. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings**, v. 16, n. 2, p. 186–193, jun. 2009.

MAYER, F. et al. The intensity and effects of strength training in the elderly. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 108, n. 21, p. 359–364, maio 2011.

MCMILLAN, L. B. et al. Prescribing Physical Activity for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 4, 6 nov. 2017.

MEDINA, A. et al. Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Expression in the Human Hippocampus in Major Depressive Disorder. **Journal of psychiatric research**, v. 47, n. 3, p. 307–314, mar. 2013.

MEGA, F. et al. Paternal physical exercise demethylates the hippocampal DNA of male pups without modifying the cognitive and physical development. **Behavioural Brain Research**, v. 348, p. 1–8, 1 ago. 2018.

METCALFE, A. J. et al. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans - A brief review and future perspectives. **Physiology & Behavior**, v. 194, p. 583–587, 01 2018.

MOGADDAMI, Z. et al. Effects of short- and long-term regular exercise on reproductive tissue in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats. **Endocrine Regulations**, v. 52, n. 4, p. 167–175, 1 out. 2018.

MONTEIRO, S. et al. An Efficient Chronic Unpredictable Stress Protocol to Induce Stress-Related Responses in C57BL/6 Mice. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, 2 fev. 2015.

MORENO-PERAL, P. et al. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 168, p. 337–348, out. 2014.

MORGAN, J. A. et al. The effects of aerobic exercise on depression-like, anxiety-like, and cognition-like behaviours over the healthy adult lifespan of C57BL/6 mice. **Behavioural Brain Research**, v. 337, p. 193–203, 30 jan. 2018.

MORIYA, M.; AOKI, C.; SAKATANI, K. Effects of Physical Exercise on Working Memory and Prefrontal Cortex Function in Post-Stroke Patients. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 923, p. 203–208, 2016.

MORLAND, C. et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. **Nature Communications**, v. 8, 23 maio 2017.

MOSER, E.; MOSER, M. B.; ANDERSEN, P. Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 13, n. 9, p. 3916–3925, set. 1993.

MOSER, M. B. et al. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 21, p. 9697–9701, 10 out. 1995.

MUL, J. D. et al. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 135, p. 17–37, 2015.

MURTHY, S.; GOULD, E. Early Life Stress in Rodents: Animal Models of Illness or Resilience? **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, 31 jul. 2018.

MYERS, B.; MCKLVEEN, J. M.; HERMAN, J. P. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 35, n. 2, p. 180–196, abr. 2014.

NAEGELI, K. J. et al. Effects of milnacipran on cognitive flexibility following chronic stress in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 703, n. 1–3, p. 62–66, 5 mar. 2013.

NAGATA, S. et al. Does cognitive behavioral therapy alter mental defeat and cognitive flexibility in patients with panic disorder? **BMC research notes**, v. 11, n. 1, p. 23, 12 jan. 2018.

NETO, W. K. et al. Vertical climbing for rodent resistance training: a discussion about training parameters. **Int J Sports Sci**, v. 6, p. 36–49, 2016.

NETZ, Y. et al. The effect of a single aerobic training session on cognitive flexibility in late middle-aged adults. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, n. 1, p. 82–87, jan. 2007.

NEVES, B.-H. et al. Physical exercise prevents short and long-term deficits on aversive and recognition memory and attenuates brain oxidative damage induced by maternal deprivation. **Physiology & Behavior**, v. 152, p. 99–105, 1 dez. 2015.

NEVES, R. V. P. et al. Dynamic, Not Isometric Resistance Training Improves Muscle Inflammation, Oxidative Stress and Hypertrophy in Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 4, 2019a.

NEVES, R. V. P. et al. Dynamic, Not Isometric Resistance Training Improves Muscle Inflammation, Oxidative Stress and Hypertrophy in Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 2019b.

NGUYEN, J. C. D.; KILLCROSS, A. S.; JENKINS, T. A. Effect of low-intensity treadmill exercise on behavioural measures and hippocampal parvalbumin immunoreactivity in the rat. **Behavioural Brain Research**, v. 256, p. 598–601, 1 nov. 2013.

NICASTRO, H. et al. An Experimental Model for Resistance Exercise in Rodents. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, 2012a.

NICASTRO, H. et al. An experimental model for resistance exercise in rodents. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, v. 2012, p. 457065, 2012b.

NIKONENKO, I. et al. PSD-95 promotes synaptogenesis and multi-innervated spine formation through nitric oxide signaling. **The Journal of Cell Biology**, v. 183, n. 6, p. 1115–1127, 15 dez. 2008.

NILSSON, S. R. O. et al. The rat's not for turning: Dissociating the psychological components of cognitive inflexibility. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 56, p. 1–14, 1 set. 2015.

NISHI, M.; HORII-HAYASHI, N.; SASAGAWA, T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, 17 jun. 2014.

NISHIJIMA, T.; KAWAKAMI, M.; KITA, I. Long-term exercise is a potent trigger for  $\Delta$ FosB induction in the hippocampus along the dorso-ventral axis. **PloS One**, v. 8, n. 11, p. e81245, 2013.

NOGUERA, C. et al. Ten years younger: Practice of chronic aerobic exercise improves attention and spatial memory functions in ageing. **Experimental Gerontology**, v. 117, p. 53–60, 2019.

NORTHEY, J. M. et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 3, p. 154–160, fev. 2018.

NOVAES GOMES, F. G. et al. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids. **Psychoneuroendocrinology**, v. 50, p. 106–117, dez. 2014.

NUSS, P.; FERRERI, F.; BOURIN, M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 1781–1795, 2019.

ÖHRFELT, A. et al. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 8, 3 out. 2016.

ORTEGA, F. B. et al. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 345, p. e7279, 20 nov. 2012.

OSIMO, E. F. et al. Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 549–561, abr. 2019.



OSTER, H. et al. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 1, p. 3–45, 17 out. 2016.

ÖZBEYLI, D. et al. Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. **Behavioural Brain Research**, v. 328, p. 159–177, 15 2017.

PADILHA, C. S. et al. Resistance Exercise Counteracts Tumor Growth in Two Carcinoma Rodent Models. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 10, p. 2003–2011, 2019.

PAILLARD, T. Relationship between Muscle Function, Muscle Typology and Postural Performance According to Different Postural Conditions in Young and Older Adults. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 15 ago. 2017.

PANG, C. C.-C. et al. Ammon's Horn 2 (CA2) of the Hippocampus: A Long-Known Region with a New Potential Role in Neurodegeneration. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 167–180, 2019.

PARK, S. H. et al. Resistance Exercise Training Attenuates the Loss of Endogenous GLP-1 Receptor in the Hypothalamus of Type 2 Diabetic Rats. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 5, 07 2019.

PATEL, H. et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. **World Journal of Cardiology**, v. 9, n. 2, p. 134–138, 26 fev. 2017.

PEÇANHA, T. et al. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 6, p. H1441–H1446, 01 2020.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25 Suppl 3, p. 1–72, dez. 2015.

PÊGO, J. M. et al. Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 2, p. 97–117, 2010.

PEITZ, M.; BEHRINGER, M.; GRANACHER, U. A systematic review on the effects of resistance and plyometric training on physical fitness in youth- What do comparative studies tell us? **PLoS ONE**, v. 13, n. 10, 10 out. 2018.

PEIXINHO-PENA, L. F. et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. **Epilepsy & Behavior**, v. 25, n. 3, p. 323–328, 1 nov. 2012.

PEREZ-CRUZ, C. et al. Reduced spine density in specific regions of CA1 pyramidal neurons in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 10, p. 3926–3934, 9 mar. 2011.

PESCE, C.; AUDIFFREN, M. Does Acute Exercise Switch Off Switch Costs? A Study With Younger and Older Athletes. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 33, n. 5, p. 609–626, 1 out. 2011.

PHASSOULIOTIS, C. et al. Enhanced cortisol suppression following administration of low-dose dexamethasone in first-episode psychosis patients. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 363–370, abr. 2013.

PHILIPPE, A. G. et al. Modeling the Responses to Resistance Training in an Animal Experiment Study. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

PIAZZA, F. V. et al. Enriched environment prevents memory deficits in type 1 diabetic rats. **Behavioural Brain Research**, v. 217, n. 1, p. 16–20, 2 fev. 2011.

PIETRELLI, A. 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, 27 jan. 2012a.

PIETRELLI, A. 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, 27 jan. 2012b.

PIETRELLI, A. et al. Lifelong Aerobic Exercise Reduces the Stress Response in Rats. **Neuroscience**, v. 376, p. 94–107, 15 2018.

PIETRUSZ, A.; SCALCO, R. S.; QUINLIVAN, R. Resistance Exercise Training in McArdle Disease: Myth or Reality? **Case Reports in Neurological Medicine**, v. 2018, 30 set. 2018.

PINTO, V. et al. Differential impact of chronic stress along the hippocampal dorsal-ventral axis. **Brain Structure & Function**, v. 220, n. 2, p. 1205–1212, mar. 2015.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 126, n. 11, p. 1383–1408, 2019.

POOLE, D. C. et al. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 5, p. H1100–H1138, 01 2020.

POOLE, D. C.; WILKERSON, D. P.; JONES, A. M. Validity of criteria for establishing maximal O<sub>2</sub> uptake during ramp exercise tests. **European Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 4, p. 403–410, mar. 2008.

PTOMEY, L. T. et al. Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down syndrome. **Disability and Health Journal**, v. 11, n. 3, p. 486–490, 2018.

QIN, F. et al. Maximum oxygen consumption and quantification of exercise intensity in untrained male Wistar rats. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 11520, 13 jul. 2020.

QUAN, M. et al. Impairments of behavior, information flow between thalamus and cortex, and prefrontal cortical synaptic plasticity in an animal model of depression. **Brain Research Bulletin**, v. 85, n. 3, p. 109–116, 30 maio 2011.

R, K. et al. Oxidative imbalance and anxiety disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 12, n. 2, p. 193–204, mar. 2014.

RAFF, H. CORT, Cort, B, Corticosterone, and now Cortistatin: Enough Already! **Endocrinology**, v. 157, n. 9, p. 3307–3308, 1 set. 2016.

RAJA, M. K. et al. Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts. **eLife**, v. 8, [s.d.].

RAM, D. et al. Correlation of Cognitive Resilience, Cognitive Flexibility and Impulsivity in Attempted Suicide. **Indian Journal of Psychological Medicine**, v. 41, n. 4, p. 362–367, 2019.

RAMAMOORTHY, S.; CIDLOWSKI, J. A. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 42, n. 1, p. 15–31, fev. 2016.

RAMIREZ, A.; ARBUCKLE, M. R. Synaptic Plasticity: The Role of Learning and Unlearning in Addiction and Beyond. **Biological Psychiatry**, v. 80, n. 9, p. e73–e75, 01 2016.

RANABIR, S.; REETU, K. Stress and hormones. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 18–22, jan. 2011.

RASHIDLAMIR, A. et al. The effect of eight weeks resistance and aerobic training on myostatin and follistatin expression in cardiac muscle of rats. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 8, n. 4, p. 164–169, 2016.

RECTOR, N. A. et al. A Pilot Test of the Additive Benefits of Physical Exercise to CBT for OCD. **Cognitive Behaviour Therapy**, v. 44, n. 4, p. 328–340, 2015.

REN, H. et al. Effects of Different Training Loads on Emotional State and mRNA and Protein Expressions of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits, Postsynaptic Density 95, and Kinesin Family Member 17 in Hippocampus of Rats. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 23, p. 4954–4960, 17 out. 2017.

ROBINSON, O. J. et al. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, 17 maio 2013.

ROBINSON, O. J. et al. Anxiety-potentiated amygdala–medial frontal coupling and attentional control. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 6, p. e833, jun. 2016.

ROMERO, L. M.; GORMALLY, B. M. G. How Truly Conserved Is the “Well-Conserved” Vertebrate Stress Response? **Integrative and Comparative Biology**, v. 59, n. 2, p. 273–281, 1 ago. 2019.

ROSA, J. M. et al. Prophylactic effect of physical exercise on A $\beta$ 1–40-induced depressive-like behavior: Role of BDNF, mTOR signaling, cell proliferation and survival in the hippocampus. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 94, p. 109646, 30 ago. 2019.

ROSA-ALCÁZAR, Á. et al. Cognitive flexibility and response inhibition in patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Generalized Anxiety Disorder. **International journal of clinical and health psychology: IJCHP**, v. 20, n. 1, p. 20–28, abr. 2020.

ROSS, J. A.; GLIEBUS, G.; VAN BOCKSTAELE, E. J. Stress induced neural reorganization: A conceptual framework linking depression and Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 85, p. 136–151, 13 2018.

ROSSI DARE, L. et al. Physical and cognitive training are able to prevent recognition memory deficits related to amyloid beta neurotoxicity. **Behavioural Brain Research**, v. 365, p. 190–197, 3 jun. 2019.

RUHL, D. A. et al. Synaptotagmin 17 controls neurite outgrowth and synaptic physiology via distinct cellular pathways. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 3532, 6 ago. 2019.

SAALTINK, D.-J.; VREUGDENHIL, E. Stress, glucocorticoid receptors, and adult neurogenesis: a balance between excitation and inhibition? **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, v. 71, n. 13, p. 2499–2515, jul. 2014.

SALIM, S. et al. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 208, n. 2, p. 545–552, 2 abr. 2010.

SAPOLSKY, R. M. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1344–1346, out. 2015.

SAUR, L. et al. Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. **Brain Structure & Function**, v. 219, n. 1, p. 293–302, jan. 2014.

SBARDELOTTO, M. L. et al. The Effects of Physical Training are Varied and Occur in an Exercise Type-Dependent Manner in Elderly Men. **Aging and Disease**, v. 8, n. 6, p. 887–898, dez. 2017.

SCHARFMAN, H. E. The enigmatic mossy cell of the dentate gyrus. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 17, n. 9, p. 562–575, set. 2016.

SCHARFMAN, H. E.; MYERS, C. E. Hilar mossy cells of the dentate gyrus: a historical perspective. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 6, 2013.

SCHILLING, T. M. et al. For whom the bell (curve) tolls: cortisol rapidly affects memory retrieval by an inverted U-shaped dose-response relationship. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1565–1572, set. 2013.

SCHIMIDT, H. L. et al. Strength training and running elicit different neuroprotective outcomes in a  $\beta$ -amyloid peptide-mediated Alzheimer's disease model. **Physiology & Behavior**, v. 206, p. 206–212, 01 2019.

SCHNEIDER, P. et al. A novel elevated plus-maze procedure to avoid the one-trial tolerance problem. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 5, p. 43, 2011.

SCHROEDER, E. C. et al. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0210292, 2019.

SCIOLINO, N. R.; HOLMES, P. V. Exercise offers anxiolytic potential: A role for stress and brain noradrenergic-galaninergic mechanisms. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 9, p. 1965–1984, 1 out. 2012.

SEEHAGEN, S. et al. Stress impairs cognitive flexibility in infants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 41, p. 12882–12886, 13 out. 2015.

SEGABINAZI, E. et al. Effects of Maternal Physical Exercise on Global DNA Methylation and Hippocampal Plasticity of Rat Male Offspring. **Neuroscience**, v. 418, p. 218–230, 15 out. 2019.

SEO, D. Y. et al. Humanized animal exercise model for clinical implication. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, v. 466, n. 9, p. 1673–1687, set. 2014.

SEO, J.-H. Treadmill exercise alleviates stress-induced anxiety-like behaviors in rats. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 14, n. 5, p. 724–730, out. 2018a.

SEO, J.-H. Treadmill exercise alleviates stress-induced anxiety-like behaviors in rats. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 14, n. 5, p. 724–730, out. 2018b.

SHAHANOOR, Z. et al. Neuroendocrine stress reactivity of male C57BL/6N mice following chronic oral corticosterone exposure during adulthood or adolescence. **Psychoneuroendocrinology**, v. 86, p. 218–224, 1 dez. 2017.

SHAHROODI, A. et al. Impact of different intensities of forced exercise on deficits of spatial and aversive memory, anxiety-like behavior, and hippocampal BDNF during morphine abstinence period in male rats. **Metabolic Brain Disease**, v. 35, n. 1, p. 135–147, 1 jan. 2020.

SHIH, P.-C.; YANG, Y.-R.; WANG, R.-Y. Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e78163, 2013.

SHIN, M.-S. et al. Treadmill exercise facilitates synaptic plasticity on dopaminergic neurons and fibers in the mouse model with Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 621, p. 28–33, 16 2016.

SILVA-GÓMEZ, A. B. et al. Dexamethasone induces different morphological changes in the dorsal and ventral hippocampus of rats. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 47, p. 71–78, jan. 2013.

SILVEIRA, L. C. R. et al. Comparison of the effects of aerobic and resistance training on cardiac autonomic adaptations in ovariectomized rats. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 162, n. 1–2, p. 35–41, 5 jul. 2011a.

SILVEIRA, P. P. et al. Association Between Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase Activity and the Vulnerability/Resilience to Mood Disorders induced by Early Life Experience. **Neurochemical Research**, v. 36, n. 11, p. 2075–2082, 1 nov. 2011b.

ŞİMŞEK, Ş. et al. Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Prior to Treatment in Children With Obsessive-Compulsive Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 77, n. 7, p. e855-859, 2016.

SMIRMAUL, B. P. C.; BERTUCCI, D. R.; TEIXEIRA, I. P. Is the VO<sub>2</sub>max that we measure really maximal? **Frontiers in Physiology**, v. 4, 5 ago. 2013.

SMITH, M. A. et al. Resistance exercise decreases heroin self-administration and alters gene expression in the nucleus accumbens of heroin-exposed rats. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 4, p. 1245–1255, 2018.

SOLVSTEN, C. A. E. et al. The Effects of Voluntary Physical Exercise-Activated Neurotrophic Signaling in Rat Hippocampus on mRNA Levels of Downstream Signaling Molecules. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 62, n. 2, p. 142–153, 1 jun. 2017.

SOUZA, M. K. et al. l-Arginine supplementation blunts resistance exercise improvement in rats with chronic kidney disease. **Life Sciences**, v. 232, p. 116604, 1 set. 2019.

SPASOJEVIC, N. et al. Anxiety and Hyperlocomotion Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress Can Be Moderated with Melatonin Treatment. **Folia Biologica**, v. 62, n. 6, p. 250–257, 2016.

SPINDLER, C. 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. 491–500, mar. 2019.

STAPLES, L. G.; CORNISH, J. L. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates anxiety in rats exposed to cat odor but not the elevated plus maze: An investigation of Trial 1 and Trial 2 effects. **Hormones and Behavior**, v. 65, n. 3, p. 294–300, 1 mar. 2014.

STAVROU, S. et al. Paediatric stress: from neuroendocrinology to contemporary disorders. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 47, n. 3, p. 262–269, mar. 2017.

STEPHENS, M. A. C.; WAND, G. Stress and the HPA Axis. **Alcohol Research : Current Reviews**, v. 34, n. 4, p. 468–483, 2012.

STERN, C. A. J.; CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Aversive learning as a mechanism for lack of repeated anxiolytic-like effect in the elevated plus-maze. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 90, n. 4, p. 545–550, out. 2008.

STØLEN, T. et al. Effect of exercise training on cardiac metabolism in rats with heart failure. **Scandinavian cardiovascular journal: SCJ**, v. 54, n. 2, p. 84–91, abr. 2020.

STRICKLAND, J. C. et al. The effects of resistance exercise on cocaine self-administration, muscle hypertrophy, and BDNF expression in the nucleus accumbens. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 163, p. 186–194, 1 jun. 2016.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. The anxiolytic effects of resistance exercise. **Frontiers in Psychology**, v. 5, p. 753, 2014.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. Animal models of resistance exercise and their application to neuroscience research. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 273, p. 191–200, 1 nov. 2016.

STRÖHLE, A. et al. Anxiety modulation by the heart? Aerobic exercise and atrial natriuretic peptide. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 9, p. 1127–1130, out. 2006.

STROTH, S. et al. Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 94, n. 3, p. 364–372, out. 2010.

STUBBS, B. et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 249, p. 102–108, mar. 2017.

SUN, L. et al. Akt dependent adult hippocampal neurogenesis regulates the behavioral improvement of treadmill running to mice model of post-traumatic stress disorder. **Behavioural Brain Research**, v. 379, p. 112375, 3 fev. 2020.

SVENSSON, M. et al. Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia. **Neurobiology of Stress**, v. 5, p. 8–18, 9 set. 2016.

TATU, L.; VUILLIER, F. Structure and vascularization of the human hippocampus. **Frontiers of Neurology and Neuroscience**, v. 34, p. 18–25, 2014.

TERASHI, T. et al. Neuroprotective effects of different frequency preconditioning exercise on neuronal apoptosis after focal brain ischemia in rats. **Neurological Research**, v. 41, n. 6, p. 510–518, jun. 2019.

THACKER, J. S. et al. A Single Session of Aerobic Exercise Mediates Plasticity-Related Phosphorylation in both the Rat Motor Cortex and Hippocampus. **Neuroscience**, v. 412, p. 160–174, 1 ago. 2019.

**The Mouse Nervous System.** [s.l.] Elsevier, 2012.

**The Synapse.** [s.l.] Elsevier, 2014.

THOMPSON, J. M. T.; COOLS, R.; ROBBINS, T. W. Chemistry of the adaptive mind. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 362, n. 1825, p. 2871–2888, 15 dez. 2004.

THU, V. T.; KIM, H. K.; HAN, J. Acute and Chronic Exercise in Animal Models. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 999, p. 55–71, 2017.

TIMMONS, J. F. et al. Comparison of time-matched aerobic, resistance, or concurrent exercise training in older adults. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 28, n. 11, p. 2272–2283, nov. 2018.

TOMIYAMA, H. et al. Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. **NeuroImage. Clinical**, v. 24, p. 102004, 2019.

TONI, N.; SCHINDER, A. F. Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 8, n. 1, p. a018903, 4 dez. 2015.

TREJO, J. L.; LLORENS-MARTÍN, M. V.; TORRES-ALEMÁN, I. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. **Molecular and Cellular Neurosciences**, v. 37, n. 2, p. 402–411, fev. 2008.

TRIPATHI, A.; KAR, S. K.; SHUKLA, R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 7–17, fev. 2018.

TSAI, C.-L. et al. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. **Current Alzheimer Research**, v. 16, n. 4, p. 316–332, 2019.

TSUKAMOTO, H. et al. An acute bout of localized resistance exercise can rapidly improve inhibitory control. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184075, 2017.

TUCKER, L. B.; MCCABE, J. T. Behavior of Male and Female C57BL/6J Mice Is More Consistent with Repeated Trials in the Elevated Zero Maze than in the Elevated Plus Maze. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, 2017.

TUNC-OZCAN, E. et al. Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors. **Nature Communications**, v. 10, 21 ago. 2019.

TUON, T. et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 108, p. 106–112, set. 2014a.

TUON, T. et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 108, p. 106–112, 1 set. 2014b.

UYVAL, N. et al. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue. **Neuroscience Letters**, v. 676, p. 92–97, 29 2018.

VAGHI, M. M. et al. Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. **Biological Psychiatry**, v. 81, n. 8, p. 708–717, 15 2017.

VAGO, D. R.; WALLENSTEIN, G. V.; MORRIS, L. S. Hippocampus. In: AMINOFF, M. J.; DAROFF, R. B. (Eds.). **Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)**. Oxford: Academic Press, 2014. p. 566–570.



VAN GROEN, T.; MIETTINEN, P.; KADISH, I. Axonal tract tracing for delineating interacting brain regions: implications for Alzheimer's disease-associated memory. **Future neurology**, v. 9, n. 1, p. 89–98, 1 jan. 2014.

VASUTA, C. et al. Metaplastic Regulation of CA1 Schaffer Collateral Pathway Plasticity by Hebbian mGluR1a-Mediated Plasticity at Excitatory Synapses onto Somatostatin-Expressing Interneurons. **eNeuro**, v. 2, n. 4, ago. 2015.

VENTURA-SILVA, A. P. et al. Amygdalar corticotropin-releasing factor mediates stress-induced anxiety. **Brain Research**, v. 1729, p. 146622, 15 2020.

VILELA, T. C. et al. Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 10, p. 7928–7937, 2017a.

VILELA, T. C. et al. Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 10, p. 7928–7937, 2017b.

VIVAR, C.; VAN PRAAG, H. Running Changes the Brain: the Long and the Short of It. **Physiology**, v. 32, n. 6, p. 410–424, nov. 2017.

VOLLERT, C. et al. Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: potential role of oxidative stress mechanisms. **Behavioural Brain Research**, v. 224, n. 2, p. 233–240, 31 out. 2011.

VONK, M. et al. Similar changes in executive function after moderate resistance training and loadless movement. **PloS One**, v. 14, n. 2, p. e0212122, 2019.

VOSS, M. W. et al. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends in cognitive sciences**, v. 17, n. 10, p. 525–544, out. 2013.

VYTHILINGUM, B. Should childbirth be considered a stressor sufficient to meet the criteria for PTSD? **Archives of Women's Mental Health**, v. 13, n. 1, p. 49–50, 1 fev. 2010.

WANG, C.-J. et al. An enriched environment promotes synaptic plasticity and cognitive recovery after permanent middle cerebral artery occlusion in mice. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 3, p. 462–469, mar. 2019.

WANG, L. R.; KIM, S.-H.; BAEK, S.-S. Effects of treadmill exercise on the anxiety-like behavior through modulation of GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling in the maternal separation rat pup. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 15, n. 2, p. 206–212, abr. 2019.

WANG, Z. et al. Bafilomycin A1 alleviates depression-like symptoms in chronic unpredictable mild stress rats. **Molecular Medicine Reports**, v. 18, n. 5, p. 4587–4594, nov. 2018.

WASINSKI, F. et al. Maternal Forced Swimming Reduces Cell Proliferation in the Postnatal Dentate Gyrus of Mouse Offspring. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, 29 ago. 2016.

WIKGREN, J. et al. Selective breeding for endurance running capacity affects cognitive but not motor learning in rats. **Physiology & Behavior**, v. 106, n. 2, p. 95–100, 15 maio 2012.

WILKE, J. et al. Acute Effects of Resistance Exercise on Cognitive Function in Healthy Adults: A Systematic Review with Multilevel Meta-Analysis. **Sports Medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 49, n. 6, p. 905–916, jun. 2019.

WILSON, C. G. et al. Trait anxiety impairs cognitive flexibility when overcoming a task acquired response and a preexisting bias. **PLoS ONE**, v. 13, n. 9, 27 set. 2018.

WILSON, J. M. et al. The Effects of Endurance, Strength, and Power Training on Muscle Fiber Type Shifting. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 26, n. 6, p. 1724–1729, jun. 2012.

WIRTH, M. M. Hormones, Stress, and Cognition: The Effects of Glucocorticoids and Oxytocin on Memory. **Adaptive Human Behavior and Physiology**, v. 1, n. 2, p. 177–201, 1 jun. 2015.

WU, T. et al. Treadmill Exercise Ameliorates Depression-Like Behavior in the Rats With Prenatal Dexamethasone Exposure: The Role of Hippocampal Mitochondria. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 2019.

WU, Y. et al. Intensity-dependent effects of consecutive treadmill exercise on spatial learning and memory through the p-CREB/BDNF/NMDAR signaling in hippocampus. **Behavioural Brain Research**, v. 386, p. 112599, 27 maio 2020.

WU, Y.; KOUTSTAAL, W. Charting the contributions of cognitive flexibility to creativity: Self-guided transitions as a process-based index of creativity-related adaptivity. **PloS One**, v. 15, n. 6, p. e0234473, 2020.

XIAO, X. et al. Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology via regulating autophagy signaling. **Neurochemistry International**, v. 114, p. 58–70, 2018.

XU, L. et al. Restored presynaptic synaptophysin and cholinergic inputs contribute to the protective effects of physical running on spatial memory in aged mice. **Neurobiology of Disease**, v. 132, p. 104586, dez. 2019.

YAU, S.-Y. et al. Sustained Running in Rats Administered Corticosterone Prevents the Development of Depressive Behaviors and Enhances Hippocampal Neurogenesis and Synaptic Plasticity without Increasing Neurotrophic Factor Levels: **Cell Transplantation**, 1 maio 2014.

YOO, K.-S. et al. Postsynaptic density protein 95 (PSD-95) is transported by KIF5 to dendritic regions. **Molecular Brain**, v. 12, n. 1, p. 97, 21 nov. 2019.

YOOK, J. S. et al. Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 22, p. 10988–10993, 28 2019.

YU, M. et al. Antidepressant-like effects and possible mechanisms of amantadine on cognitive and synaptic deficits in a rat model of chronic stress. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 19, n. 1, p. 104–113, 2016.

YÜKSEL, O. et al. Regular Aerobic Voluntary Exercise Increased Oxytocin in Female Mice: The Cause of Decreased Anxiety and Increased Empathy-Like Behaviors. **Balkan Medical Journal**, v. 36, n. 5, p. 257–262, 22 2019a.

YÜKSEL, O. et al. Regular Aerobic Voluntary Exercise Increased Oxytocin in Female Mice: The Cause of Decreased Anxiety and Increased Empathy-Like Behaviors. **Balkan Medical Journal**, v. 36, n. 5, p. 257–262, 22 2019b.

ZARRINKALAM, E. et al. Effects of endurance, resistance, and concurrent exercise on learning and memory after morphine withdrawal in rats. **Life Sciences**, v. 157, p. 19–24, 15 jul. 2016.

ZHANG, J. et al. Glia Protein Aquaporin-4 Regulates Aversive Motivation of Spatial Memory in Morris Water Maze. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 19, n. 12, p. 937–944, 25 out. 2013.

ZHANG, J. et al. Anxiolytic-like effects of treadmill exercise on an animal model of post-traumatic stress disorder and its mechanism. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v. 60, n. 1, p. 172–179, jan. 2020.

ZHOU, H. et al. NMDA and D1 receptors are involved in one-trial tolerance to the anxiolytic-like effects of diazepam in the elevated plus maze test in rats. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 135, p. 40–45, ago. 2015.

ZHU, Y. et al. Emotion Regulation of Hippocampus Using Real-Time fMRI Neurofeedback in Healthy Human. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, p. 242, 2019.

ZICKGRAF, H. F. et al. Rigidity and Sensory Sensitivity: Independent Contributions to Selective Eating in Children, Adolescents, and Young Adults. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53**, p. 1–13, 19 mar. 2020.