

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS/UFRRJ

DISSERTAÇÃO

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE
RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO EXPERIMENTAL DE TDAH

Ana Késsia do Nascimento Gomes



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO INSTITUTO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS/ UFRRJ**

**EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE
RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO EXPERIMENTAL DE TDAH**

Ana Késsia do Nascimento Gomes

Sob a Orientação do *Professor*
Anderson Luiz Bezerra da Silveira

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de **Mestre em Ciências
Fisiológicas**, no Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Área de
Concentração em Fisiologia.

Seropédica, RJ

Julho de 2025

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G633e do Nascimento GOMES, ANA Késsia, 1998-
EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE SOBRE RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO
EXPERIMENTAL DE TDAH / ANA Késsia do Nascimento
GOMES. - Paulo Afonso, 2025.
84 f.: il.

Orientador: Anderson Luiz Bezerra da Silveira.
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro, Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas, 2025.

1. Transtorno do Déficit de Atenção e
Hiperatividade. 2. Treinamento Resistido. 3. Ratas
Espontaneamente Hipertensos . I. Bezerra da Silveira,
Anderson Luiz, 1979-, orient. II Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro. Programa Multicêntrico de Pós
Graduação em Ciências Fisiológicas III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS



TERMO N° 666/2025 - PPGMCF (12.28.01.00.00.41)

N° do Protocolo: 23083.043246/2025-65

Seropédica-RJ, 06 de agosto de 2025.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

Ana Késsia do Nascimento Gomes

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Fisiológicas**, no Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, área de Concentração em Fisiologia.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 31/07/2025

Prof Dr Anderson Luiz Bezerra da Silveira (Orientador – UFRRJ)
(Orientador)

Profª Drª Sabrina Graziani Veloso Dutra Malvar (Membro Externo – UFRJ)
Prof Dr Emerson Lopes Olivares (Membro Interno – UFRRJ)

Documento não acessível publicamente

(Assinado digitalmente em 06/08/2025 18:12)
ANDERSON LUIZ BEZERRA DA SILVEIRA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptEPD (11.39.53)
Matricula: 00025607

(Assinado digitalmente em 18/08/2025 19:58)
EMERSON LOPES OLIVARES
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptCP (12.28.01.00.00.48)
Matricula: 00025506

(Assinado digitalmente em 06/08/2025 13:55)
SABRINA GRAZIANI VELOSO DUTRA MALVAR
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 000.000.177-00

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: 666, ano: 2025, tipo: TERMO, data de emissão: 06/08/2025 e o código de verificação: ad31d12a94

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus avós: Maria de Fátima, Pedro Gomes, Nelson Félix, e em especial, à minha linda estrela, Eliete Maria do Nascimento.

AGRADECIMENTOS

“Portanto, quer comais quer bebais, ou façais qualquer outra coisa, fazei tudo para glória de Deus.”

Agradeço a Deus pelo sustento garantido durante todo o trajeto da minha vida acadêmica.

Ao meu orientador e amigo, Anderson Luiz Bezerra da Silveira, honro sua vida e o tenho como inspiração. Agradeço por toda confiança depositada em mim, pelo incentivo e pela história que temos construído ao longo dos nove anos.

Aos meus pais, Ana Maria do Nascimento e Clézio Gomes da Silva, gratidão! Qualquer conquista é fruto do esforço e dedicação de vocês ainda na infância. Hoje colho respostas das orações e noites mal dormidas para que tudo desse certo. Obrigada pela compreensão pelas minhas ausências, apoio e por acreditarem em mim. As lutas são nossas e as vitórias também.

Ao meu irmão, Pedro Felipe, obrigada pelo incentivo e pelos risos em momentos necessários, você é parte dessa conquista. Sabemos o quão duro foi para que chegássemos em lugares que estamos chegando, e sabemos sobretudo, que o combustível sempre foi a nossa união e torcida em conjunto.

Ao meu noivo, Felipe Andrade, agradeço pela paciência, pelo incentivo e por acreditar que daria certo nos momentos mais incertos. Obrigada pelo empenho e pelo auxílio em todas as fases experimentais. Obrigada por enxergar amor junto comigo em um percurso doloroso, porém necessário que foi o mestrado. Saiba que suas palavras e o orgulho que você demonstrava serviram como combustível nos dias mais exaustivos.

Aos meus amigos, Roberto Victor, Marilene da Mata, Luana Basilio, Antônia Frez, Raphael Lau, Liliani Aparecida e Breno Arigoni, devo total agradecimento a vocês. Vocês vivenciaram todos os dias alegres e todos os dias tristes, vocês são responsáveis por cada etapa desse trabalho. A presença de cada um tornou cada minuto mais leve. O café em grupo não era qualquer café, era o socorro presente nas horas angustiantes. Espero encontrá-los em lugares grandes, pois vocês são grandes.

Agradeço aos mestres Wellington Côrtes, Fábio Fagundes e Ronaldo Almeida, agradeço aos Técnicos Vicente e Oscar, e finalmente agradeço a todos que contribuíram para a elaboração e finalização desse trabalho. Todos foram imprescindíveis para que a conclusão acontecesse.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001.

Além disso, houve apoio da agência de fomento FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, processo SEI 260003/007843/2024.

RESUMO

GOMES, Ana Késsia do Nascimento. **EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA INTENSIDADE SOBRE RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO**

EXPERIMENTAL DE TDAH. 2025. 85p Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas), Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como uma disfunção do neurodesenvolvimento, onde suas características se dão por prejuízos cognitivos, além de comportamentos hiperativos e impulsivos podendo contribuir para interferências críticas na idade adulta. É comprovado que a terapia farmacológica reduz os sintomas do TDAH, no entanto, os colaterais são significativos. Baseado nisso, estudos recentes têm investigado os efeitos da terapia não farmacológica sobre o transtorno. Os benefícios à saúde oriundos da prática de exercícios físicos aeróbios já são conhecidos, entretanto, esse modelo demanda tempo, além de ser considerado por muitos como uma prática monótona, dificultando a adesão por neurodivergentes. Em contrapartida, estudos que abordam o efeito do treinamento resistido são escassos. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi verificar as possíveis influências induzidas pelo treinamento resistido (TR), cloridrato de metilfenidato (MPH) e a combinação de ambos, sobre os comportamentos análogos ao TDAH em modelo experimental fêmeas. Ratas espontaneamente hipertensas (SHR), consideradas pela literatura o modelo apropriado para investigar o transtorno, compuseram os seguintes grupos experimentais: Controle (TDAHSED_{CTRL}, n = 10), Treinamento Resistido (TDAH-TR_{CTRL}, n = 10), Fármaco (TDAHSED_{MPH}, n = 10) e Treinamento Resistido + Fármaco (TDAH-TR_{MPH}, n = 10). Todos os animais foram ovariectomizados após três meses de vida. O protocolo experimental consistiu em 8 semanas de treinamento resistido, além da administração via orogástrica do cloridrato de metilfenidato, na concentração de 0,2 mg/ml, apenas em animais pertencentes ao grupo tratado com fármaco, durante todo o período experimental. Após a conclusão do treinamento de força, os comportamentos dos animais foram avaliados através dos testes preferência por sacarose, labirinto em cruz elevado, campo aberto, labirinto de Barnes e esQUIVA passiva. Os dados estatísticos foram analisados através do *software Graphpad Prism*. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste Shapiro Wilk. Os testes ANOVA de duas ou três vias foram aplicados e o pós-teste de Tukey permitiu as múltiplas comparações. Os resultados evidenciaram que o treinamento resistido além da combinação entre as terapias foi capaz de reduzir a ansiedade e reduzir a impulsividade, entretanto apenas a terapia não-farmacológica foi eficiente em aumentar a atividade locomotora ($p < 0,05$), ambos comportamentos avaliados através do Labirinto em cruz elevado e do campo aberto. Outro efeito importante, advindo do treinamento resistido e da combinação entre as terapias, foi o aumento da memória espacial, avaliado através do labirinto de Barnes ($p < 0,05$). Não foi verificada diferença significativa no sinal análogo à depressão avaliado através do teste preferência pela sacarose, bem como não foi identificado diferenças significativas na memória aversiva avaliada através do teste esQUIVA passiva ($p > 0,05$). Os resultados encontrados sugerem possíveis benefícios do treinamento resistido e da combinação de ambas terapias sobre os sinais análogos ao TDAH. Espera-se que os efeitos encontrados, quando translacionados, possam gerar melhoras comportamentais em indivíduos acometidos pelo TDAH.

Palavras-chave: TDAH, Treinamento Resistido, Comportamento, Fármaco.

ABSTRACT

GOMES, Ana Késsia do Nascimento. **EFFECT OF HIGH-INTENSITY RESISTANCE TRAINING ON BEHAVIORAL RESPONSES IN THE ADHD EXPERIMENTAL**

MODEL. 2025. 85p Dissertation (Master's degree in Physiological Sciences), Institute of Biological and Health Sciences, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is defined as a neurodevelopmental disorder characterized by cognitive impairments, as well as hyperactive and impulsive behaviors, which can contribute to critical disruptions in adulthood. Pharmacological therapy has been shown to address the deleterious effects of ADHD; however, the side effects are significant. Based on this, recent studies have investigated the effects of non-pharmacological therapy on the disorder. The health benefits of aerobic exercise are well known; however, this model is timeconsuming and considered by many to be monotonous, making adherence difficult for neurodivergent individuals. On the other hand, studies addressing the effects of resistance training are scarce. Therefore, the objective of this study was to investigate the possible influences induced by resistance training (RT), methylphenidate hydrochloride (MPH) and the combination of both, on ADHD-like behaviors in a female experimental model. Spontaneously hypertensive rats (SHR), considered by the literature to be the appropriate model for investigating the disorder, were assigned to the following experimental groups: Control (ADHD-SED_{CTRL}, n = 10), Resistance Training (ADHD-TR_{CTRL}, n = 10), Drug (ADHDSED_{MPH}, n = 10), and Resistance Training + Drug (ADHD-TR_{MPH}, n = 10). All animals were ovariectomized after three months of life. The experimental protocol consisted of 8 weeks of resistance training, in addition to the orogastric administration of methylphenidate hydrochloride, at a concentration of 0.2 mg/ml, only in animals belonging to the group treated with the drug, during the entire experimental period. After completion of strength training, the animals' behaviors were assessed through the sucrose preference, elevated plus maze, open field, Barnes maze, and passive avoidance tests. Statistical data were analyzed using Graphpad Prism software. The normality of data distribution was verified by the Shapiro-Wilk test. One, two-, and three-way ANOVAs were applied, and Tukey's post-test allowed for numerous comparisons. The results showed that resistance training, in addition to the combination of therapies, was able to reduce anxiety and impulsivity. However, only non-pharmacological therapy was effective in increasing locomotor activity ($p < 0.05$), both behaviors assessed through the elevated plus maze and the open field. Another important effect resulting from resistance training and the combination of therapies was the increase in spatial memory, assessed through the Barnes maze ($p < 0.05$). No significant difference was observed in the depression-like sign assessed through the sucrose preference test, nor were any significant differences identified in aversive memory assessed through the passive avoidance test ($p > 0.05$). The results suggest possible benefits of resistance training and the combination of both therapies on ADHD-like signs. It is expected that the effects found, when translated, can generate behavioral improvements in individuals with ADHD.

Keywords: ADHD, Resistance Training, Behavior, Drug.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Biossíntese dos estrogênios.....	21
Figura 2. O músculo estriado esquelético como um órgão endócrino.....	25
Figura 3. Delineamento experimental.....	31
Figura 4. Equipamento utilizado para a realização do treinamento resistido.....	32
Figura 5. Ferramentas utilizadas para a realização dos testes comportamentais.....	37
Figura 6. Ciclo estral estabilizado em Diestro após ovariectomia bilateral.....	38
Figura 7. Avaliação e comparação da carga de treinamento antes, durante e após o protocolo de treinamento resistido (TR).....	40
Figura 8. Avaliação da preferência pela sacarose.....	41
Figura 9. Labirinto em Cruz Elevado após 8 semanas de protocolo experimental de exercício e terapia farmacológica	43
Figura 10. Campo Aberto após 8 semanas de protocolo experimental de exercício e terapia farmacológica.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Evolução da massa corporal nos momentos pré, intra e pós treinamento.....	33
Tabela 2: Comparação entre os grupos e os dias no teste de Labirinto de Barnes.....	46
Tabela 3: Comparação entre os grupos e os dias no teste Esquiva Passiva.....	47

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

BDNF- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CA- Campo Aberto

CTRL- Controle

DAT- Transportador de Dopamina

DSM- IV e V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais

EP- Esquiva Passiva

ER α - Receptor para Estrógeno Alfa

ER β - Receptor para Estrógeno beta

(η^2_p) - *Eta Squared Partial*

F- Razão entre Variâncias

IGF-1- Fator de crescimento do tipo insulínico

IL-6- Interleucina

LB- Labirinto de Barnes

LCE- Labirinto em Cruz Elevado

MPH- Cloridrato de Metilfenidato

mTOR- Alvo Mecanicista da Rapamicina

NET- Transportador de Norepinefrina

PS- Preferência pela Sacarose

SED- Sedentário

SHR- Ratos Espontaneamente Hipertensos

SRY- Região Determinante do Sexo Y

TDAH- Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TDAH-SED_{CTRL}- Grupo Controle

TDAH-TR_{CTRL}- Grupo Treinamento Resistido

TDAH-SED_{MPH}- Grupo Fármaco

TDAH-TR_{MPH}- Grupo Treinamento Resistido + Fármaco

TR- Treinamento Resistido

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	14
2.0 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	17
2.2 Dimorfismo Sexual e TDAH	18
2.3 A Terapia Farmacológica no TDAH	22
2.4 Exercício físico e TDAH	23
2.5 Modelo Experimental de TDAH.....	27
3.0 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos	28
4.0 METODOLOGIA	28
4.1 Ética na pesquisa e número amostral.....	28
4.2 Ovariectomia bilateral.....	29
4.3 Delineamento experimental	30
4.4 Preparo e administração do fármaco	31
4.5 Protocolo de treinamento resistido	32
4.6 Avaliação comportamental	33
4.6.1 Preferência pela Sacarose.....	33
4.6.2 Labirinto em Cruz Elevado.....	34
4.6.3 Teste de Campo Aberto.....	35
4.6.4 Teste de Memória (Barnes Maze Test)	35
4.6.5 Teste de Esquiva Passiva	36
4.6.6 Eutanásia e Dissecção	37
4.6.7 Análise estatística	37
5.0 RESULTADOS	38
5.1 Avaliação da Ovariectomia Bilateral	38
5.2 Avaliação e Comparação da Força Muscular.....	38
5.2.1 Avaliação da força antes do protocolo experimental (pré).....	39
5.2.2 Avaliação da força durante do protocolo experimental (intra).....	39
5.2.2.1 Avaliação da força intragrupos.....	39

5.2.3 Avaliação da força após o protocolo experimental (pós).....	40
5.3 Resultados comportamentais	40
5.3.1 Preferência pela sacarose.....	40
5.3.2 Labirinto em cruz elevado.....	40
5.3.3 Campo aberto	44
5.3.4 Teste de Memória (Barnes Maze Test)	46
5.3.5 Esquiva passiva	47
6.0 DISCUSSÃO.....	47
6.1 Treinamento resistido	47
6.1.2 Preferência pela Sacarose	50
6.1.3 Discussão labirinto em cruz elevado	51
6.1.4 Discussão campo aberto	56
6.1.5 Discussão labirinto de Barnes	59
6.1.6 Discussão esquiva passiva	62
7.0 CONCLUSÃO.....	62
8.0 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	63
9.0 PERSPECTIVAS FUTURAS	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
ANEXO.....	84

1.0 INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é definido como uma disfunção do neurodesenvolvimento evidenciado ainda na infância, onde os sintomas podem perdurar na idade adulta podendo ocasionar impactos através de decadências funcionais tais como: declínio no desempenho acadêmico, rejeição, comportamento perverso, inatividade ocupacional e, de modo agravante, suicídios (Waddell; McCarthy, 2012; Dupuy et al., 2013; Sibley; Mitchell; Becker, 2016; Faraone; Larsson, 2019; Posner; Polanczyk; Sonuga-Barke, 2020; Attoe; Climie, 2023).

De acordo com Santos et al. (2022) o TDAH possui alta prevalência em indivíduos do sexo masculino onde os comportamentos hiperativo-impulsivo são predominantes, no entanto, esses sinais podem se diferir no sexo feminino gerando uma maior probabilidade de deficiências do intelecto e suscetibilidades a desenvolver doenças psiquiátricas (American Psychiatric Association [APA], 2013; Posner; Polanczyk; Sonuga-Barke, 2020). Porém, ainda não há uma compreensão lúcida sobre os fatores que desencadeiam as diferenças de sintomas entre os sexos (Dupuy et al., 2013; Attoe; Climie, 2023). Salienta-se que há um número escasso de estudos que investigam o TDAH na população feminina em comparação com a população masculina, o que pode dificultar o entendimento do transtorno, bem como a sua profilaxia (Dupuy et al., 2013).

Existem três tipos de classificações de TDAH: desatento, hiperativo-impulsivo e o tipo combinado, isto é, quando esses sintomas se apresentam de modo concomitante (Dupuy et al., 2013). Já foi estabelecido que o desfecho do transtorno é dado quando os sintomas se apresentam antes dos 7 anos de idade e com uma duração mínima de 6 meses. Ressalta-se que 6 ou mais sintomas de desatenção, e/ou hiperatividade e impulsividade (ANEXO 1) encontrados no mínimo em dois contextos, por exemplo, escolar e familiar, são necessários para o diagnóstico. Para obtenção do laudo em indivíduos adultos, pelo menos 5 sintomas devem ser considerados, além disso, apenas profissionais da área da saúde especializados podem realizar o diagnóstico (American Psychiatric Association, 2013) (ANEXO 1).

Cabe reconhecer que determinados comportamentos, quando não apresentam cronicidade e não geram prejuízos, podem estar totalmente ligados ao cotidiano da vida humana, e esse reconhecimento é crucial para o distanciamento de laudos confusos (Argollo, 2003; Abdelnour; Jansen; Gold, 2022). Visto que os diagnósticos realizados de modo superficial podem culminar no uso abusivo de medicamentos, prejudicando diversas esferas da vida de

maneira precoce. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* IV e V (DSM) dispõe critérios que permitem o diagnóstico de transtornos, dentre eles o TDAH, entretanto, estudos indicam que há uma tendência em conclusões errôneas devido a subjetividade e abrangência apresentada pelo DSM IV (Leite; Tuleski, 2011; Kosheleff et al., 2023). Assim, o manual foi atualizado para a aplicação na idade adulta, além de ter um melhor planejamento e definição, contudo, ainda há uma carência para avaliar o impacto dos sintomas nas funções cotidianas (Kosheleff et al., 2023).

Atualmente a administração de fármacos psicoestimulantes é a conduta mais recomendada para o tratamento de TDAH, dentre as classes de medicamentos, o cloridrato de metilfenidato (MPH), é usualmente prescrito para atenuação dos sintomas do transtorno (Mechler et al., 2022). Já foi compreendido que o MPH age bloqueando o transportador de dopamina e noradrenalina o que reduz distúrbios relacionados ao humor e a atenção, e de modo secundário, sendo um agonista no receptor de serotonina tipo 1A (5HT-1A) (Mechler et al., 2022). O tempo de meia-vida do medicamento dura em torno de 4 a 6 horas após uma dose oral de MPH de liberação imediata, o que difere do medicamento liberação prolongada que possui o tempo de meia-vida entre 3 e 9 horas (Fox; Rieder, 1993; Elia; Ambrosini; Rapoport, 1999; Morton; Stockton, 2000). A literatura demonstra que o MPH de ação prolongada possui uma aderência maior e menor efeito rebote, enquanto que o de ação curta apresenta maior flexibilidade para a frequência de utilização e para a dose medicamentosa (Mechler et al., 2022).

Todavia, o uso crônico do medicamento, independente do tempo de ação, é capaz de gerar efeitos adversos, por exemplo, a diminuição do apetite; distúrbios do sono, gerando interferências hormonais que dependem do ritmo circadiano; aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, principalmente em indivíduos com doenças cardiovasculares preexistentes; dores na cabeça; irritabilidade; dor no estômago; dependência medicamentosa e velocidade do crescimento reduzida (Hansen; Hansen, 2006; Gudmundsdottir; Weyandt; Ernudottir, 2020). Em virtude dos efeitos supracitados, gerados através da terapia farmacológica em longo prazo, outras alternativas de tratamento têm sido postuladas por exemplo, oferta de micronutrientes, suplementação alimentar com ácidos graxos ômega-3, terapia digital baseada em jogos, natação adaptada (Bos et al., 2015; Hattabi et al., 2022; Johnstone et al., 2022; Oh et al., 2024).

Atualmente, o exercício físico tem sido classificado como uma ferramenta não farmacológica para o tratamento de diversas doenças crônicas (Sanders et al., 2020). A literatura demonstra que o exercício físico aeróbico é capaz de gerar reduções nos sintomas de ansiedade, depressão, controle do avanço de doenças neurodegenerativas, e reduções dos sintomas

presentes em indivíduos neurodivergentes (Fulk et al., 2004; Colcombe et al., 2006; Gapin; Labban; Etnier, 2011; Zang, 2019; Hattabi et al., 2022). Com isso, diversas doenças podem ser prevenidas e quando já instaladas, seus efeitos deletérios podem ser retardados e atenuados em função da prática de exercícios.

Para melhor compreensão, cabe destacar que os exercícios aeróbios são definidos como aqueles que a energia para sua realização é produzida através da quebra de carboidratos e gorduras com a presença de oxigênio (Hargreaves; Spriet, 2020). Tradicionalmente, os exercícios aeróbios são cíclicos, contínuos e possuem grande volume de duração, além de envolverem grandes grupos musculares (ex. caminhar, correr, nadar, andar de bicicleta) (Powers; Howley, 2000; Medicine, 2013). Adicionalmente, o exercício físico aeróbio parece ser uma terapia não-farmacológica eficiente em reduzir os sintomas em pessoas com TDAH (Ng et al., 2017). Os autores Hillman; Erickson; Kramer (2008) destacam que o treinamento aeróbio promove adaptações fisiológicas centrais e cardiovasculares que melhoram a função cognitiva, dessa forma indivíduos acometidos pelo transtorno parecem se beneficiar com esse padrão de exercício. Contudo, outras alternativas de exercícios têm se tornado alvos de buscas, uma vez que o exercício aeróbio demanda um tempo superior e possui em sua característica um padrão, considerado por alguns, monótono, o que dificulta a adesão desse modelo de prática para rotina de indivíduos acometidos pelos comportamentos evidenciados no TDAH. Neste sentido, o treinamento resistido tem sido alvo de investigação.

O treinamento resistido é popularmente conhecido como treinamento de força contra resistência, onde utiliza-se carga externa através de halteres, barras, etc., podendo ser realizado em diversos contextos para aumentar a força, potência, massa e resistência muscular (Fleck; Kraemer, 2017). Contudo, pouco se sabe sobre os potenciais efeitos dessa modalidade sobre os sintomas do TDAH em função da carência de estudos, experimentais ou aplicados. Com base nisso, novas buscas acerca do efeito do treinamento resistido (TR) sobre o transtorno são necessárias para que seja ampliado o acesso à terapia não-farmacológica, uma vez que a aderência a esse modelo de exercício tem crescido substancialmente.

2.0 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Contextualização Histórica do TDAH

Em 1775 o termo *attentio volubilis* foi descrito com referência ao TDAH, sigla conhecida em séculos posteriores e utilizada atualmente. O significado do termo era difundido de modo

despretensioso, uma vez que o comportamento era observado sem dimensão da repercussão e do impacto social que o mesmo poderia acarretar. Em 1902, George Frederic Still descreveu crianças sem controles de seus comportamentos como: hiperativas, agressivas, desafiadoras, resistentes à disciplina e excessivamente emocionais e apaixonada, perspectiva que permeou por anos. Em 1980 o TDAH ainda era pouco elucidado e apenas era considerado o transtorno do déficit de atenção, podendo o indivíduo ser acompanhado ou não pela hiperatividade (Petrovic, Larsson e Borg Skoglund, 2022).

Em decorrência da compreensão dos sintomas oriundos de um déficit do neurodesenvolvimento, o diagnóstico e a classificação do TDAH mudaram ao longo dos anos. Em 1994 houveram as divisões que foram estabelecidas até o presente momento, onde consideram-se a forma desatenta, hiperativa-impulsiva ou combinada. Em adição, em 2013 o DSM foi atualizado e adaptado para descrever os sintomas mesmo na idade adulta. Em suma, esses conceitos após a imersão no conhecimento dos transtornos neuropsiquiátricos, se tornaram mais bem propagados. Com o avanço da pesquisa, os comportamentos citados anteriormente foram compreendidos como sintomas do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, o qual é uma condição em que algumas funções cerebrais sofrem atraso na maturação e podem gerar interferências para a vida inteira (Petrovic, Larsson e Borg Skoglund, 2022). Atualmente o TDAH acomete um percentual significativo da população mundial e exige atenção em razão dos impactos (Attoe; Climie, 2023). Em comparação ao sexo feminino, o sexo masculino detém os maiores números de diagnóstico tornando-os alvos de pesquisas constantes. Em oposição, há um subdiagnóstico para a população do sexo feminino e por consequência os efeitos deletérios são mais acentuados. Em destaque, o desapontamento social causado por uma quebra de padrão do comportamento feminino em virtude do acometimento do transtorno, pode promover a não-aceitação pessoal e desencadear comorbidades psiquiátricas que levam com alta frequência o encaminhamento às intervenções farmacológicas e psicológicas não relacionadas ao transtorno promovendo um tratamento ineficaz (Attoe; Climie, 2023). Ademais, de acordo com a literatura, o TDAH pode coocorrer com outros transtornos, por exemplo, o da ansiedade (Katzman et al., 2017). O transtorno da ansiedade tem sido amplamente investigado em razão da sua manifestação acentuada nos dias atuais, que, em virtude das necessidades de obtenção dos padrões elevados, tem induzido alterações psicofisiológicas que, a longo prazo, pode tornar o indivíduo disfuncional.

Os impactos dos transtornos podem resultar em diversos declínios da vida humana. Indivíduos adultos com TDAH possuem maiores chances de interferências em relações

românticas e a literatura expõe o transtorno como a causa de términos precoces, insatisfação conjugal, maior dificuldade na coabitação ao contrário do que se espera de um padrão cultural do casamento (Minde et al., 2003; Kosheleff et al., 2023). Além desse relacionamento, a sociabilidade com colegas sem relação íntima de afeto também é prejudicada, fator demonstrado através dos autores Paulson; Buermeyer; Nelson-Gray (2005) os quais relataram maior sofrimento de rejeição, hostilidade e comportamentos semelhantes a depressão ao realizar um experimento social. Na mesma direção, estudos demonstram que a relação entre pais com TDAH e filhos são prejudicadas (Chronis-Tuscano et al., 2008; Kosheleff et al., 2023).

Além de relacionamentos, o TDAH pode interferir negativamente sobre o trabalho. A falta de cronicidade empregatícia torna esse fato evidente, e as causas para a instabilidade são os comportamentos pertencentes ao transtorno, como exemplo: impulsividade e o tédio (Murphy; Barkley, 1996). Diversos estudos associam a má qualidade do trabalho a maior incidência de ausência em decorrência de doenças e lesões por acidentes de trabalho ao TDAH (Harpin, 2005; Secnik; Swensen; Lage, 2005). São inúmeros os prejuízos causados pelo TDAH o que incita o estudo aprofundado para que os danos sejam atenuados.

2.2 Dimorfismo Sexual e TDAH

Devido a diferença dos sintomas do TDAH entre os sexos, estudos buscam compreender possíveis causas que levam o início do transtorno explorando os achados dimórficos que segundo a literatura são concentrados na genética e no sistema endócrino (Davies, 2014).

Geneticamente, um gene herda um alelo materno e outro paterno e sua variação é responsável por determinar as características distintas de um indivíduo. Os alelos são compostos por sequência de nucleotídeos que formam o DNA e geram cromatinas que irão formar cromossomos. Seres humanos tem o total de 46 cromossomos, onde 44 são autossômicos e os dois que restam são os cromossomos sexuais (X e Y), onde o sexo feminino dispõe cromossomos XX enquanto o masculino XY (Davies, 2014). Esses cromossomos são dotados de genes que irão configurar características específicas, como exemplo é a.

Adversamente, mutações no gene que codifica essa proteína é capaz de tornar homens mais suscetíveis ao início do transtorno quando comparado a mulheres, isso porque homens não apresentam cópias de alelos. Todavia, esse efeito se difere nas mulheres por terem cópias dos alelos herdados da mãe e do pai, além da função inativadora natural do cromossomo X dando a

chance de um gene saudável se sobrepor ao gene mutado (Lee; Harley, 2012; Yang et al., 2018). De maneira simplista, concluímos que a genética é um fator a ser considerado para que haja a compreensão do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e dos sintomas que são apresentados nos diferentes sexos.

Embora exista uma relação importante, há evidências de diferenças no desenvolvimento sexual cerebral e gonadal, ambos são desenvolvidos em período e modo distinto. Ainda no período embrionário os cérebros masculino e feminino exibem semelhanças, no entanto, quando os testículos do feto masculino começam a produzir testosterona a diferença se torna evidente, isso porque o metabólito di-hidrotestosterona é capaz de atuar sobre regiões cerebrais envolvidas diretamente na regulação de comportamentos padrões do sexo masculino. Em adição, outro fator chave para a diferenciação é a desfeminização, esse processo ocorre em razão da influência do estradiol sobre o desenvolvimento sexual cerebral.

O estradiol é um hormônio oriundo da ação da aromatase, enzima do citocromo P450 que estimula a conversão de andrógenos em estrogênios (**Figura 1**), os quais estão localizados em diversas regiões cerebrais e atuam nos seus respectivos receptores, sendo ER α o principal regulador da diferenciação sexual localizado no cérebro (Gruber et al., 2002; Denley et al., 2018). A descoberta do estrogênio a nível central permitiu a inferência de comportamentos como: memória e aprendizagem, humor e controle motor fino (McEwen; Milner, 2017). Sua produção predomina no sexo biológico feminino, o que não exclui achados em indivíduos do sexo oposto. A modulação neuronal decorrente da ação do estradiol já é difundida pela literatura, isto é, circuitos neuronais são ativados por hormônios sexuais na puberdade e promovem alguns comportamentos, por exemplo, a agressividade. Cabe ressaltar que a ausência precoce de testosterona em mulheres é de supra importância para o comportamento feminino e o pico ovulatório de gonadotrofinas (Booth, 1977; Bakker, 2022).

A literatura apresenta controvérsias ao apontar o principal responsável pela diferenciação sexual cerebral. Enquanto Dewing et al. (2003) e Bakker (2022) responsabilizam o gene SRY, outros autores acreditam que a diferenciação sexual cerebral ocorre exclusivamente através de hormônios gonadais como exemplo, o estudo de Phoenix et al. (1959) e Rosenfeld (2017) que por sua vez, observou que cobaias quando expostas ao propionato de testosterona demonstraram padrões comportamentais masculinizados. Os diversos achados na literatura nos permitem compreender que ambos os fatores, genéticos e hormonais, são essenciais para o desenvolvimento sexual cerebral.

que o número reduzido de indivíduos do sexo feminino em comparação ao sexo biológico oposto, acometidos pelo TDAH, se deva a ação desse neuro-hormônio e seus receptores a nível central (Almey; Milner; Brake, 2015; Frizell; Dumas, 2018; Hwang et al., 2020).

A ação estrogênica depende de seus receptores, sendo os mais discutidos o receptor de estrogênio alfa ($ER\alpha$) e o receptor de estrogênio beta ($ER\beta$). Os $ER\alpha$ e $ER\beta$ são fundamentais para defesa antioxidante e contribuem com a regulação do metabolismo energético e de proteínas que são contrárias a apoptose, fatores interferentes sobre os processos cognitivos (Zarate; Stevnsner; Gredilla, 2017; Yilmaz et al., 2019). Além disso, autores relatam diretamente a relação entre o $ER\beta$ e modulações na ansiedade, locomoção, memória e aprendizado (Sawada et al., 1998; Kruijver et al., 2003; Hwang et al., 2020).

Ao investigar o papel dos esteroides sexuais sobre o comportamento, a literatura relata diversos efeitos (Liu et al., 2022). Em destaque abordamos a ansiedade, a qual pode ser potencializada pela redução dos neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos, influenciada pela depleção do estrogênio, uma vez que a síntese dos neurotransmissores também é dependente do hormônio sexual (Liu et al., 2022). Relacionado a isso, o estrogênio é capaz de promover modulações sobre o receptor inibitório $GABA_A$, o que potencializa o efeito do íon cloreto levando ao estado de inibição ou relaxamento (McCarthy, 2008; Bear; Connors; Paradiso, 2008, p. 545).

A concentração a nível central dos neuro-hormônios e seus respectivos receptores em indivíduos do sexo masculino ou feminino pode provocar conflitos, o que induz necessariamente uma imersão sobre a presente temática para que se compreenda todo conjunto de respostas (Hwang et al., 2020).

2.3 A Terapia farmacológica no TDAH

A prescrição medicamentosa para redução dos sintomas proeminentes do TDAH é a terapia mais usual e que já possui comprovação no âmbito científico e clínico (Faraone et al., 2006; Shier et al., 2013; Cortese et al., 2018; Leffa et al., 2019; Say et al., 2023). O TDHA é tratado comumente com medicamentos que favorecem a elevação nos níveis de dopamina e norepinefrina em decorrência do bloqueio dos transportadores das monoaminas e consequentemente impacto na recaptação (Chiappini et al., 2024).

O cloridrato de metilfenidato é classificado como um medicamento psicoestimulante, sendo o principal fármaco prescrito (Chiappini et al., 2024). Sua ação mimetiza o efeito da

estimulação do sistema nervoso simpático (Carlier et al., 2019). Este, por sua vez, é capaz de afetar, principalmente, as vias mesolímbicas e mesocortical, as quais estão associadas à recompensa, motivação e função executiva (Volkow et al., 2002; Kolar et al., 2008; Gudmundsdottir; Weyandt; Ernudottir, 2020; Zetterström; Quansah; Grootveld, 2022). Contudo, os achados indicam riscos eminentes na farmacoterapia crônica, como exemplo: insônia, disfunções cardiovasculares, irritabilidade, dependência e até suicídio (Weyandt et al., 2014; Gudmundsdottir; Weyandt; Ernudottir, 2020).

A aquisição do cloridrato de metilfenidato se dá através da Notificação de Receita A, onde apenas médicos especializados podem prescrever medicamentos dependentes desse receituário, contudo, de modo clandestino o consumo do fármaco tem sido extrapolado, e o uso destoa das recomendações para o tratamento do TDAH. Segundo a literatura a população tem feito o uso do medicamento de modo irresponsável com o objetivo de elevar o desempenho cognitivo, uma vez que o metilfenidato tem sido atrelado a inúmeros eventos adversos psiquiátricos segundo o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (McCabe et al., 2005; Teter et al., 2005; Weyandt et al., 2014; Krinzinger et al., 2019; Gudmundsdottir; Weyandt; Ernudottir, 2020).

O uso indevido do fármaco é apontado como uma das causas de toxicidade. O efeito colateral psiquiátrico oriundo do medicamento tem sido assemelhado ao efeito da cocaína, além disso, há relatos de comportamento agressivo em decorrência de dose elevada e administração a longo prazo sem intervalo (Morton; Stockton, 2000). Os prejuízos motores e comportamentais causado por excesso podem incluir bruxismo, toques repetidos ou confusão estereotipada, comportamento desorientado, tendências obsessivo-compulsivas, agressividade e comportamentos repetitivos (Morton; Stockton, 2000). Devido os efeitos arbitrários, novas abordagens não-farmacológicas têm surgido com objetivo de atenuar os efeitos colaterais medicamentosos.

2.4 Exercício Físico e TDAH

Com o intuito de reduzir os sintomas predominantes no TDAH, terapias não-farmacológicas têm sido especuladas.

O exercício físico é um meio de tratamento não farmacológico disseminado no ambiente clínico, com objetivo de promover respostas benéficas contra inúmeras patologias (Kaidah; Soejono; Partadiredja, 2016; Ribarič, 2022). Seus efeitos são capazes de promover impactos

que ao serem comparados a medicamentos farmacológicos possuem baixos custos e alta eficiência. Embora não haja uma diretriz de prescrição de treinamento aeróbio ou de força, específico para indivíduos acometidos pelo transtorno, é necessário que a prática de exercício físico seja incentivada para que o sedentarismo seja um comportamento reduzido e a população se beneficie dos efeitos.

Já é bem estabelecido pela literatura os efeitos do treinamento aeróbio os quais estão atrelados a neurogênese, sinaptogênese, angiogênese e melhora da função cognitiva, além de induzir alterações metabólicas favoráveis ao organismo (Cotman; Berchtold, 2002; Fabel et al., 2003; Bentz; Schneider; Westerlind, 2005; De la Rosa et al., 2020). Contudo, estudos que investiguem o efeito do treinamento resistido sobre o TDAH são escassos. Alguns achados demonstram efeitos benéficos nas vias anti-inflamatórias, além de expressões importantes de fatores neurotróficos derivados do cérebro, resultantes das contrações musculares que induzem a liberação de miocinas, promovendo vantagens sobre a função cognitiva (Cotman; Berchtold; Christie, 2007; Fiatarone Singh et al., 2014; Yoon; Lee; Song, 2018).

A literatura aponta o efeito do treinamento resistido, o qual as contrações musculares implicam aumentando a síntese de miocinas ou reduzindo a ação, tais quais: interleucina-6 (IL6), miostatina, decorina e follistatina (antagonistas da miostatina), irisina e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Essas miocinas possuem diversas funções, e algumas, ainda podem interferir sobre o comportamento. Em destaque, o BDNF, o qual é sintetizado por tecidos como: músculo estriado esquelético e cérebro. No cérebro, essa neurotrofina apresenta um papel crucial no córtex pré-frontal e no hipocampo. Essas regiões estão atreladas ao controle da função executiva, além de possuir relações com o humor e a memória (Zunner et al., 2022). Indivíduos com TDAH possuem dificuldades em desempenhar as funções designadas pelo córtex pré-frontal. Somado a isso, variações genéticas sobre o BDNF culmina na redução dos níveis da proteína em regiões corticais, potencializando os sintomas do TDAH (Liu et al., 2015).

O treinamento resistido é uma forma eficaz de aumentar a força, o volume e a resistência muscular. Seus benefícios têm sido atrelados a redução de sintomas de doenças neuropsiquiátricas. Além disso, ele é capaz de retardar a degeneração muscular, promover o metabolismo e reduzir de modo eficaz as quedas e fraturas relacionadas a idade, bem como aliviar a ansiedade e outros estados de mau humor (Kryger; Andersen, 2007; Edgren et al., 2012; Zunner et al., 2022).

O treinamento resistido realizado a longo prazo é capaz de, inicialmente, promover adaptações neuronais levando ao incremento de força, e de modo secundário induzir adaptações

morfológica as quais resultam na hipertrofia muscular. Essas adaptações dependem de diversos mecanismos até chegar ao objetivo final, sendo os três principais: tensão mecânica, dano muscular e estresse metabólico, os quais são capazes de implicar sobre a atividade do sistema endócrino, aumento da síntese e ativação de células satélites (**Figura 2**) (Zunner et al., 2022).

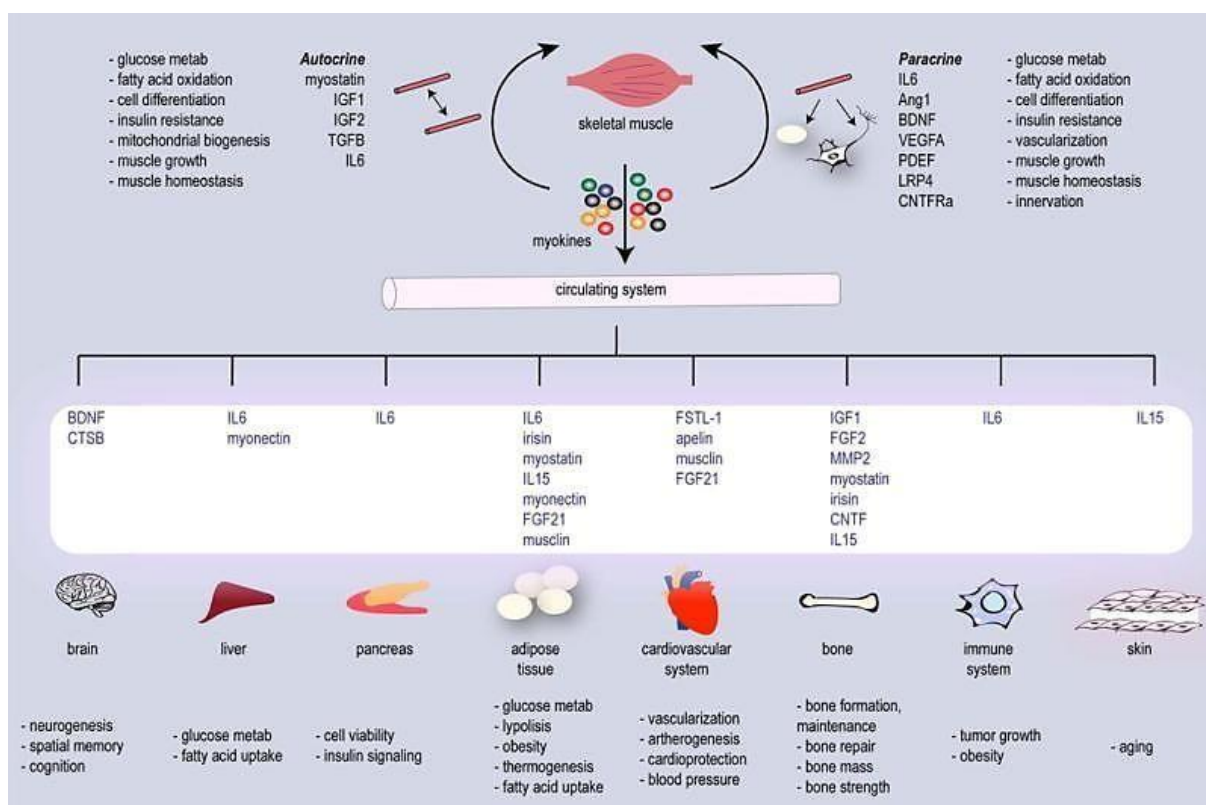


Figura 2. O músculo estriado esquelético como um órgão endócrino. A imagem ilustra o músculo estriado esquelético como um órgão capaz de sintetizar e secretar miocinas, as quais atuam sobre diversos tecidos promovendo efeitos benéficos. Adaptado de Giudice; Taylor (2017).

Existe uma relação entre o desempenho muscular e a função cognitiva, ambos seguem em direções semelhantes (Suijo et al., 2013; Liu et al., 2022). Esse desempenho pode ser aumentado através de exercícios físicos, dentre a diversidade destaca-se o treinamento resistido, também conhecido como o treinamento de força. Este pode influenciar na função cognitiva a nível celular, molecular, estrutural, funcional e comportamental. Em função da contração muscular, hormônios sinalizadores, como o IGF-1 são sintetizados através do músculo esquelético e secretados com intuito de promover ativação de diversas cascatas. A literatura chega ao consenso de que a liberação de IGF-1 em decorrência do treinamento de força é capaz de ativar diversos fatores benéficos sendo a proliferação, diferenciação, sobrevivência e

migração de células progenitoras neurais, além de sinaptogênese, angiogênese e maturação dendrítica (Aberg; Brywe; Isgaard, 2006; Bassil et al., 2014; Dyer et al., 2016; Torpel et al., 2018).

Outras evidências abordam o efeito do treinamento resistido agudo utilizando restrição do fluxo sanguíneo na área muscular em trabalho (Takarada et al., 2000; Takano et al., 2005; Gentil; Oliveira; Bottaro, 2006). O aumento da concentração de lactato no sangue, em função da hipóxia local, promovida pela restrição sanguínea permite o cruzamento da barreira hematoencefálica através de transportadores monocarboxilatos (MCTs), o metabólito resultante do metabolismo glicolítico anaeróbio, por sua vez, é utilizado como substrato energético melhorando a memória a curto prazo e a função executiva (Van Hall et al., 2009; Riske et al., 2017; Torpel et al., 2018).

Ao investigar o efeito do treinamento resistido em escada, sobre a memória de ratos wistar fêmeas, os autores demonstraram que apenas 3 semanas de exercício foram suficientes para reduzir a neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) e consequentemente aumentou a função cognitiva. Esse achado sugere que o treinamento resistido é uma ferramenta eficiente em reduzir a neuroinflamação e prevenir doenças neurodegenerativa (Kelty et al., 2022).

Em concordância, Bian et al. (2024) apontam em seu estudo, cujo objetivo foi investigar o efeito do treinamento resistido sobre expressões de proteínas associadas à neuroplasticidade no hipocampo de camundongo resistente à insulina e explorar os mecanismos moleculares implícitos, que o treinamento resistido implementado durante 12 semanas gerou efeitos significativos sobre a resistência à insulina e elevou a expressão de receptores N-MetilDAspartato (NMDA) e sinapses no hipocampo dos animais. Ressalta-se que a ativação desses receptores está atrelada a memória. Além disso, o treinamento resistido também foi capaz de aumentar a fosforilação da enzima AKT no hipocampo dos mesmos camundongos, por consequência, a atividade da via de insulina foi aumentada levando também ao aumento da atividade do mTORC1, este quando ativado favorece processos que promovem o crescimento de células e a sobrevivência das mesmas devido a sua relação com diversos processos metabólicos (Bian et al., 2024).

Outros autores, cujo estudo possuía o objetivo de evidenciar os efeitos do treinamento resistido na função cognitiva e o seu efeito sobre o desempenho acadêmico demonstrou pequenos efeitos benéficos na população de jovens em idade escolar. Todavia, os mesmos

autores relatam um número escasso de estudos que investiguem o treinamento resistido nessa população (Robinson et al., 2023).

2.5 Modelo Experimental de TDAH

Para estudar os meios existentes de reduzir os danos causados pelo TDAH, roedores são utilizados como modelos experimentais. A partir do consenso estabelecido de que ratos são modelos eficientes para que os transtornos mentais sejam investigados, novas pesquisas foram desenvolvidas (Sagvolden et al., 2009). Cabe ressaltar as exigências para que a utilização de animais aconteça e alcance uma validade, são esses os três critérios: validade de face, a qual corresponde a avaliação da semelhança entre os sintomas expressos pelo modelo animal e indivíduos com o transtorno; validade preditiva que está relacionada a resposta do animal ao tratamento comumente utilizado para a atenuação dos sintomas do transtorno; validade de construto, onde há uma semelhança entre a fisiopatologia do animal e ser humano (Van der Staay; Arndt; Nordquist, 2009; Leffa et al., 2019) .

A linhagem de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), é um modelo usualmente empregado para análises de comportamentos semelhantes aos característicos do TDAH, em decorrência de seus déficits na memória e aprendizado já expostos pela literatura (NakamuraPalacios et al., 1996; Russell et al., 2000; Sagvolden, 2000; Sagvolden et al., 2009; Meneses et al., 2011; Cheng et al., 2017; Leffa et al., 2019; Kim et al., 2024). No entanto, não há uma relação entre hipertensão e neurodivergência (Regan; Williams; Vorhees, 2022). Estudos demonstram que ratos SHR com comportamentos análogos ao TDAH apresentam deficiência no aprendizado ao ser comparado com o controle WKY (Mook; Neuringer, 1994; Barker et al., 2007; Yuen et al., 2012). De maneira consistente, foi observada deficiência na aprendizagem espacial e memória de trabalho em ratos SHR (Nakamura-Palacios et al., 1996). Outros autores abordam a sinalização glutamatérgica no córtex pré-frontal como alvo de pesquisa para compreender os fenótipos do TDAH (Cheng et al., 2017). A linhagem SHR são resultados de uma reprodução bem-sucedida de ratos Wistar-Kyoto (WKY) que apresentavam alta pressão arterial sistólica (Okamoto; Aoki, 1963; Sagvolden, 2005; Niigaki et al., 2019; Regan; Williams; Vorhees, 2022).

Estudos demonstram que os déficits característicos do transtorno se apresentam em ambos os sexos, e de modo semelhante ao ser humano, os sintomas análogos não são os mesmos nos diferentes sexos (Anderson et al., 2024; Bucci et al., 2008; Fasmer; Johansen, 2016). Bucci et al. (2008) investigavam e comparavam o comportamento de SHR macho e fêmea utilizando

o procedimento de inibição condicionada, isto é, os roedores submetidos à pesquisa começam a discriminar entre os dois testes após diversas sessões diárias e inibem a resposta durante os testes não reforçados. Eles demonstraram que SHR fêmeas em comparação ao SHR macho apresentaram dificuldade significativa em adquirir a discriminação condicional, o que foi justificado através de referenciais teóricos que apontavam o déficit cognitivo em fêmeas e com translação da condição experimental para o sexo feminino (Bucci et al., 2008).

Para além do dimorfismo sexual evidenciado no comportamento, o modelo experimental em destaque apresenta diferença relacionado ao volume cerebral, redução na expressão do gene DAT-1 o que implica no transportador de dopamina (Sagvolden, 2000, 2005; Pardey et al., 2009; Meneses et al., 2011).

Baseado nos expostos, os animais SHR são de grande utilidade para investigações do transtorno do neurodesenvolvimento, além disso, os sintomas característicos se apresentam em ambos os sexos o que nos permite ampliar as pesquisas restritas a machos. Em decorrência da escassez de estudos que investiguem o efeito de outros modelos de exercícios alternativos aos aeróbios, o presente estudo busca ofertar novas possibilidades.

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar os possíveis efeitos do treinamento resistido de alta intensidade, associado ou isolado da terapia farmacológica com cloridrato de metilfenidato, sobre as respostas comportamentais de ratas em modelo experimental análogo ao TDAH.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do treinamento resistido de alta intensidade, da terapia farmacológica com cloridrato de metilfenidato e da resposta combinada sobre o comportamento análogo à hiperatividade-impulsividade e ansiedade, sobre a memória e o aprendizado, e sobre a força muscular em ratas com sintomas análogos ao TDAH.

4.0 METODOLOGIA

4.1 Ética na pesquisa e número amostral

O protocolo experimental foi submetido à comissão de uso de animais do IB-UFRRJ e aprovado sob o número de protocolo 10/2023. Para cálculo amostral utilizamos o *G Power* 3.1.9.7, software que tem por objetivo fornecer o N ideal para o desenvolvimento do estudo baseando-se no tamanho do efeito e na quantidade de grupos estimados. Partindo de um tamanho de efeito grande (0.40), o N resultante do cálculo foi equivalente a 112 ratas as quais seriam distribuídas nos grupos apresentados no tópico seguinte. Todavia, também foram utilizados estudos que avaliaram o comportamento como parâmetro para verificar a real necessidade do número de animais, além do que foi indicado pelo *software*, e com base nisso foi identificado que a quantidade de roedores variava entre 8 a 20 por grupo (Sontag et al., 2013; Robinson; Bucci, 2014; Yuan et al., 2019). Essa estratégia permite a obtenção da variância da população sem que haja desperdício de animais. Dessa forma, foram recrutadas 40 ratas fêmeas para compor os grupos do presente estudo.

Foram selecionadas ratas adultas da linhagem SHR (*Spontaneously Hypertensive Rats*), com idade de 12 semanas, e previamente aos protocolos experimentais foi realizada a ovariectomia bilateral, a fim de evitar a atuação potente de estrógenos, hormônio considerado neuroprotetor, sobre os parâmetros avaliados. Com exceção do período de aplicação do protocolo experimental, os animais foram mantidos em ambiente controlado com temperatura ambiente de 24°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), em gaiolas individuais no momento pós-cirúrgico e coletivas, sendo 4 animais por caixa, após a cicatrização da incisura externa. O ciclo claro-escuro de 12h foi invertido (escuro de 06:00h – 18:00h, claro de 18:01h – 05:59h) para melhor conveniência experimental dos pesquisadores. Os animais tiveram acesso à ração e água *ad libitum*.

4.2 Ovariectomia bilateral

Os materiais utilizados foram esterilizados através da autoclave previamente a cirurgia, e a bancada cirúrgica foi isolada e limpa com álcool a 70%.

Baseado no protocolo de Claudio et al. (2017) a anestesia com cetamina (80mg/kg, intraperitoneal) e xilazina (10 mg/kg, intraperitoneal) precedeu a intervenção cirúrgica, e em seguida os pelos dos animais foram removidos por meio de um creme depilatório. Incisões foram realizadas nas regiões dorsolaterais bilaterais, perfundindo a pele e o músculo com objetivo de localizarmos os tecidos ovarianos. Após a identificação do ovário realizamos uma laqueadura no infundíbulo, com fio de sutura absorvível, e posteriormente removemos o tecido

ovariano. Utilizamos também um fio absorvível para realizarmos a sutura dos locais internos expostos durante a cirurgia e um fio não absorvível para realizarmos a sutura da pele, além disso, utilizamos iodopovidona pós-cirurgia com objetivo de realizarmos a assepsia da região.

A fim de reduzirmos riscos de infecções pós-cirúrgica e atenuarmos o processo inflamatório, administramos via intramuscular o fármaco Agrosil 5 mega + diluente, o qual garante ação antibiótica prolongada, tendo este os seguintes princípios ativos: benzilpenicilina g procaína, benzilpenicilina g potássica, estreptomicina e piroxicam, na dose de 0,15 ml/300 g. Além desse medicamento, um dia após o processo cirúrgico, os animais receberam por 3 dias o fármaco cloridrato de tramadol na dose de 2mg/100g por via orogástrica, visando o controle da dor (Marin et al., 2023).

4.3 Delineamento experimental

Os seguintes grupos de roedores compuseram o delineamento experimental: Grupo Controle (TDAH-SED_{CTRL}), Grupo Treinamento Resistido (TDAH-TR_{CTRL}), Grupo Fármaco (TDAH-SED_{MPH}) e Grupo Treinamento Resistido + Fármaco (TDAH-TR_{MPH}), onde 10 ratas foram alocadas em cada grupo.

De acordo com os protocolos do experimento, um grupo foi recrutado para a administração do fármaco por meio do procedimento de gavagem, enquanto o outro grupo sofreu intervenções do treinamento resistido apenas com a administração de salina a fim de provocar o mesmo evento estressante para todos os grupos. Para avaliar o efeito combinado de ambas as terapias, um terceiro grupo foi medicado e submetido ao treinamento resistido. O grupo controle não sofreu intervenção medicamentosa e não foi submetido ao treinamento resistido, contudo, ele sofreu administração de salina via orogástrica.

Os animais dos grupos que consistem o TR realizaram o protocolo de treinamento resistido durante 8 semanas conforme demonstrado na figura 3. Além disso, foi realizada a avaliação da progressão de carga na 1ª, 4ª e 8ª semana. Conforme descrito na figura 3, na 9ª semana foram realizados os protocolos de preferência pela sacarose (PS), labirinto em cruz elevado (LCE), campo aberto (CA), labirinto de Barnes (LB), esquiva passiva (EP), eutanásia e coleta de tecidos.

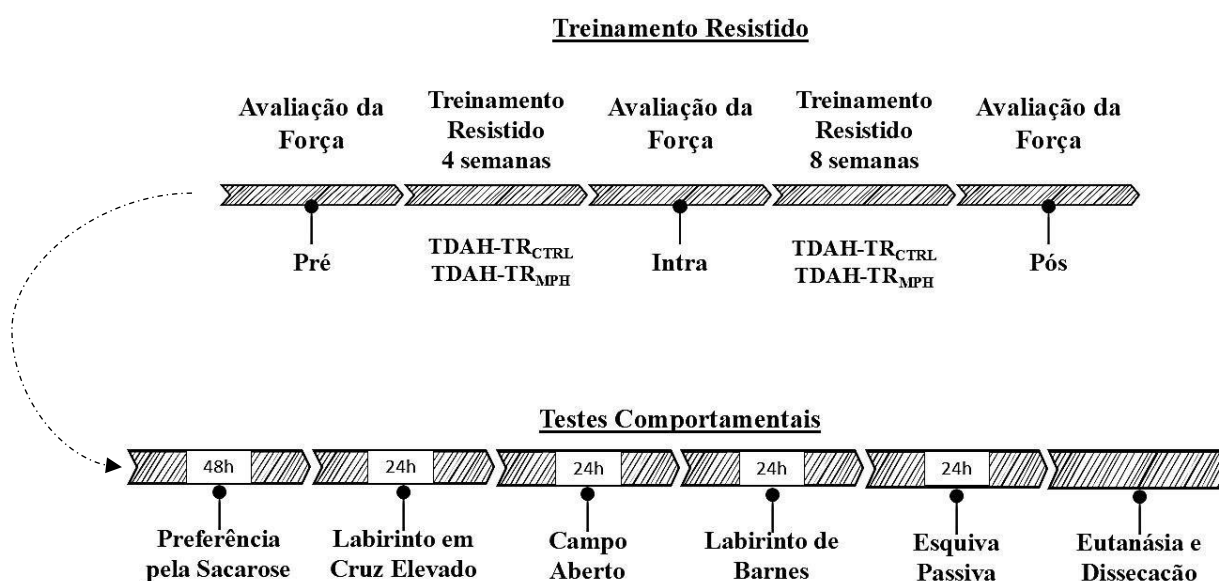


Figura 3. Delineamento experimental. 8 semanas de treinamento dos grupos treinado TDAH-TR_{CTRL} e combinado TDAH-TR_{MPH} e avaliação da progressão de carga para todos os grupos imediatamente antes da 1ª, após a 4ª e após a 8ª semana. A partir da 9ª semana foram realizados os testes de Preferência pela sacarose (PS), Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Campo Aberto (CA), Labirinto de Barnes (LB) e Esquiva Passiva (EP), com intervalo de 48 e 24 horas. Após a realização dos protocolos foi realizada a eutanásia e coleta de tecidos.

4.4 Preparo e administração do fármaco

Os fármacos utilizados no tratamento do TDAH são considerados psicoestimulantes, que servem para reduzir a hiperatividade, impulsividade e falta de atenção (Solanto, 1998). A escolha primária entre os estimulantes amplamente prescrito para o TDAH é o cloridrato de metilfenidato, o qual seu mecanismo resulta na inibição do transportador pré-sináptico de dopamina e norepinefrina (Faraone et al., 2006; Shier et al., 2013; Cortese et al., 2018).

Estudos demonstram que doses de 1 a 2mg/kg são suficientes para promover efeitos positivos sobre o TDAH, revertendo comportamentos análogos ao transtorno em ratos. Todavia, doses mais elevadas (10mg/kg) e a cronicidade do medicamento parecem potencializar tais comportamentos (Weyandt et al., 2014; Leffa, 2019; Gudmundsdottir; Weyandt; Ernudottir, 2020). Em virtude do tratamento necessário, o fármaco escolhido foi o cloridrato de metilfenidato (EMS) e a dose terapêutica adotada foi de 2mg/kg. Cada comprimido contendo 10 mg do princípio ativo do medicamento foi diluído em 10 ml de salina, equivalente a 1 mg/ml. Após a primeira diluição, o medicamento passou pelo sonicador por um tempo de 8 minutos para garantir a desintegração do comprimido. Cabe ressaltar que a solubilidade limite do cloridrato de metilfenidato é de 18,6 mg/ml. Em seguida, ocorreu o processo de filtração através

de um filtro de papel e sequentemente através de um filtro de seringa de fluoreto de polivinilideno. Uma vez que a solução de 1mg/ml passou pelo processo de filtração, novamente ela foi diluída em 5x, isto é, em 40 ml de salina. Com isso, a concentração de 1 mg/ml de metilfenidato passou a ser de 0,2 mg/ml. Então a solução foi administrada relativizando pelo peso corporal do animal, sendo assim, os animais foram pesados todos os dias para esse procedimento.

A administração do fármaco foi realizada todos os dias (7x por semana), durante toda a duração do estudo.

4.5 Protocolo de treinamento resistido

As ratas foram colocadas na base de uma escada de 1,1 m com inclinação de 80°, com pesos presos à cauda. Devido ao comprimento da escada os animais realizaram de 8 a 12 movimentos dinâmicos por subida para atingir o topo. Inicialmente, os animais foram familiarizados com o equipamento realizando as escaladas sem acréscimo de carga, após as subidas os animais descansavam por 120 segundos (**Figura 4**). Ao total foram 3 tentativas de familiarizações, durante 3 dias seguidos até que o animal aprendesse a subir de forma voluntária. Cabe ressaltar que esse protocolo de treinamento já foi validado pela literatura (Yarasheski; Lemon; Gilloteaux, 1990; Tamaki; Uchiyama; Nakano, 1992; Duncan; Williams; Lynch, 1998a; Hornberger; Farrar, 2004; Prestes et al., 2009).



Figura 4. Equipamento utilizado para a realização do treinamento resistido.

Após 3 dias da familiarização com a escalada em escada, as ratas iniciaram uma bateria de exercício resistido progressivo. A primeira sessão de treinamento, considerada a capacidade de carregamento máximo de carga, consistiu em 4 a 8 subidas na escada, com progressão de carga. A subida inicial consistiu em carregar uma carga com 75% do peso corporal do animal. Ao alcançar a câmara no topo da escada os animais descansaram por 120 segundos. Uma vez

que foi realizada uma subida total com uma determinada carga, um peso adicional de 30g foi adicionado. Tal procedimento se repetiu até que fosse atingido uma carga máxima, caracterizando o treinamento de alta intensidade. A inconclusão de 3 subidas com estímulos na cauda foi definida como a incapacidade de progredir no treinamento. A maior carga alcançada antes da incapacidade de progressão foi considerada como a carga máxima da rata para aquela sessão de treinamento.

As sessões subsequentes de treinamento consistiram em 9 subidas na escada. Durante as 4 primeiras subidas na escada, as ratas transportaram 50%, 75%, 90% e 100% da sua capacidade de carga máxima anterior, respectivamente. Após a 4ª subida, foi adicionado um peso de 30g até o máximo de 9 subidas ou até a incapacidade de progressão, então foi considerada a nova capacidade máxima de carga da rata. Este protocolo de treinamento foi realizado uma vez a cada 3 dias, durante 8 semanas, compondo o total de 20 sessões de treinamento (Hornberger; Farrar, 2004). A tabela 1 representa a evolução da massa corporal dos animais.

Tabela 1: Evolução da massa corporal nos momentos pré, intra e pós treinamento

Momentos	TDAH-SED_{CTRL}	TDAH-TR_{CTRL}	TDAH-TR_{MPH}	TDAH-SED_{MPH}
1 ^a	204,4	214,7	225,4	212,6
2 ^a	245,0	226,0	235,7	232,3
3 ^a	256,4	239,8	251,7	247,4

TDAH-SED_{CTRL}: Grupo Controle; TDAH-TR_{CTRL}: Grupo Treinamento Resistido, TDAH-SED_{MPH}: Grupo Fármaco; TDAH-TR_{MPH}: Grupo Treinamento Resistido + Fármaco.

4.6 Avaliação Comportamental

Durante todo o protocolo comportamental utilizamos uma câmera acoplada no teto da sala em que os testes ocorriam para analisarmos os resultados em diversos momentos com objetivo de garantir uma melhor precisão nos resultados.

4.6.1 Preferência pela Sacarose (PS)

O teste de preferência por doces é um método convencional para avaliar a incapacidade do animal sentir prazer em atividades que o mesmo sentiria em um estado saudável (Berrio; Kalliokoski, 2023). Roedores possuem a tendência de escolhas por doces. Ao ofertar uma garrafa preenchida por

líquido adocicado e uma garrafa preenchida por água, espera-se que o animal escolha a primeira opção.

O protocolo foi iniciado com os animais sendo alojados individualmente com duas garrafas idênticas de água pura, para a quantificação do consumo total. Vinte e quatro horas depois uma garrafa de água foi substituída por uma garrafa composta por sacarose a 2% previamente pesada. Após 24 horas, os lados das garrafas foram invertidos para evitar preferências pelo lado onde a garrafa estava posicionada. No último dia houve apenas a pesagem de ambos os líquidos restantes na garrafa (Duca; Swartz; Covasa, 2014; Pupikina; Sitnikova, 2023). O consumo inferior a 80% de sacarose demonstra comportamento análogos a depressão (Berrio; Kalliokoski, 2023).

4.6.2 Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O labirinto em cruz elevado é um modelo de teste usualmente empregado em estudos que avaliam a ansiedade, a hiperatividade, impulsividade e o medo, comumente evidenciado através do número de entradas nos braços abertos ou fechados, onde os braços abertos são associados a um comportamento ansiolítico e os braços fechados a um comportamento ansiogênico (Kishikawa et al., 2014; Ueno et al., 2002). Normalmente observa-se uma maior adesão ao espaço fechado do labirinto em comparação ao braço aberto, uma vez que os roedores demonstram um comportamento mais ansioso (Morato, 2006).

O equipamento é composto por dois braços abertos (50 x 10 cm) cruzados por dois braços fechados, com iguais dimensões, posicionado 40 cm acima do solo, em uma sala iluminada. Os braços são interligados por uma plataforma central (10 x 10 cm). De modo simples, uma por vez, as ratas foram colocadas na plataforma central do equipamento com sua cabeça voltada para um dos braços fechados e a duração do protocolo foi de 5 minutos.

Os parâmetros comportamentais avaliados no teste de labirinto em cruz elevado foram: número de entradas nos braços abertos e fechados, os quais os significados já foram devidamente explicados; o tempo de permanência em um dos braços, os quais fornecem informações acerca do estado hiperativo-impulsivo do animal; o tempo de permanência na área central do aparato, o qual também corrobora com as informações sobre os comportamentos análogos à ansiedade e hiperatividade-impulsividade; e o *stretched attend posture* (SAP) que é a distensão do corpo do animal do sentido posterior para o anterior sem que haja deslocamento de suas patas traseiras, com retorno a posição inicial, o qual corresponde a tomada de decisão atrelada à análise de risco (Pellow et al., 1985). Ressalta-se que a entrada ou saída do braço

aberto ou fechado só era constatada quando as 4 patas ultrapassavam a linha delimitadora do espaço.

4.6.3 Teste de Campo Aberto (CA)

O campo aberto é um teste amplamente empregado que possui a finalidade de avaliar a atividade locomotora e exploratória do animal, as quais podem promover compreensões sobre sinais análogos a ansiedade e hiperatividade.

O teste de campo é composto por uma arena de acrílico quadrada (80 cm x 80 cm x 30 cm) e com 25 quadrados demarcados com a mesma medida e dividido em três áreas: central, intermediária e periférica, permitindo a que a atividade locomotora do animal seja quantificada, nesse espaço o animal é colocado para mensurar as atividades. A locomoção do animal foi observada durante 5 minutos, nesse momento era quantificado a quantidade de vezes que o animal percorria nas áreas supracitadas, além do tempo que o mesmo permanecia nessas áreas. Outros comportamentos como *rearing*, parâmetro que prediz sobre a atividade exploratória vertical do animal, e a razão central, parâmetro de avaliação que considera o número de quadrantes central e total, onde o cálculo se dá através da divisão do tempo central/tempo total x 100, foram registrados. Tais comportamentos podem representar o estado emocional do animal perante o novo ambiente. Segundo alguns autores, o conflito entre a motivação para explorar e a aversão a lugares abertos, iluminados e desprotegidos no teste de campo aberto, determinam o comportamento do animal (Whimbey; Denenberg, 1967). Trata-se de um teste para analisar a atividade locomotora, a área preferencial e com base na mesma, a ansiedade em roedores.

4.6.4 Teste de memória de Barnes (Barnes Maze Test)

Outro teste realizado foi Barnes Maze cujo objetivo é avaliar a memória espacial. Neste sentido, a redução da latência do animal para encontrar o esconderijo está associado a melhora do aprendizado.

O aparelho utilizado foi adaptado de Mclay, Freeman e Zadina (1998). O teste é uma tarefa de memória espacial que requer que os animais aprendam a posição de um buraco que pode ser usado para escapar da superfície aberta e iluminada do labirinto. O labirinto consiste em um disco plano de polietileno circular preto (122 cm de diâmetro) com 16 orifícios circulares (4,45 cm de diâmetro) em torno de seu perímetro localizados a 1,3 cm da borda do labirinto que permite ao animal sair do labirinto em uma caixa de fuga. Trilhos semelhantes a gavetas de

metal foram colocados abaixo de quatro dos orifícios (4, 8, 12 e 16) de modo que uma caixa de plástico preta (13 cm × 29 cm × 14 cm) pudesse ser posicionada abaixo deles. Uma rampa feita de chapa de metal e coberta com tela de arame é colocada na caixa de escape para permitir que camundongos descessem da superfície do labirinto para dentro da caixa de escape. O labirinto foi elevado 1,4 m acima do solo para evitar saltos espontâneos para o chão (McLay; Feeman; Zadina, 1998; Pitts, 2018).

O labirinto Barnes foi centralizado em uma sala onde, dicas visuais extra labirinto como formas geométricas (triângulo, retângulo, círculo) feitas cartolinas, eram colocadas nas paredes da sala. Uma câmera (Sony SSC-M183) foi colocada 1,7 m acima do centro do labirinto para gravar as tentativas.

Os animais foram colocados no Labirinto de Barnes para que o teste comportamental ocorresse. O teste ocorreu no 4º dia após 3 dias seguidos de treinamento dos animais. Os animais permaneciam no aparato por 3 minutos ou até que a caixa de fuga fosse encontrada. O tempo de localização e entrada na caixa de escape foi denominado como latência de escape. Se durante os 3 minutos o animal não encontrasse a caixa, delicadamente, o avaliador conduzia esse animal até a mesma e lá ele permanecia por 30 segundos. Durante 3 dias esses animais foram submetidos ao teste de treinamento, no quarto dia de sonda a caixa de escape foi bloqueada (Wu et al., 2020).

4.6.5 Esquiva Passiva (EP)

O teste de esquiva passiva possui o objetivo de avaliar o aprendizado e a memória sob a condição de um estímulo aversivo. Dessa forma, o animal tende a evitar o ambiente estressor, mantendo-se no local seguro.

O instrumento específico para ratos, utilizado para a avaliação do aprendizado sob estresse, da marca Insight®, foi confeccionado em alumínio 2mm, com pintura epóxi, com a base em grades inoxidável com espaçamento de 7 mm, além de possuir o local seguro denominado como área de fuga, localizada internamente no equipamento. O equipamento possui uma alimentadora de 127/220V com faixas de correntes que variam entre 100uA e 2000uA, e a duração das correntes possuem o limite inferior de 100ms e o limite superior é equivalente a 3000ms.

O teste se deu inicialmente pela habituação do animal no equipamento durante 5 minutos. Nesse sentido, o animal era livre para explorar toda a plataforma. Após 24 horas o

animal era reinserido no aparato elevado, onde não havia possibilidade de choque elétrico. Quando o animal descia com as quatro patas, o choque era emitido e o animal era retirado do ambiente. Após 24 horas do teste, o animal novamente era colocado na plataforma elevada, e o tempo em que o animal levava para descer era contabilizado, o tempo máximo era de 3 minutos de teste. Essa etapa não foi caracterizada pelo estímulo aversivo (Kameyama; Nabeshima; Kozawa, 1986).

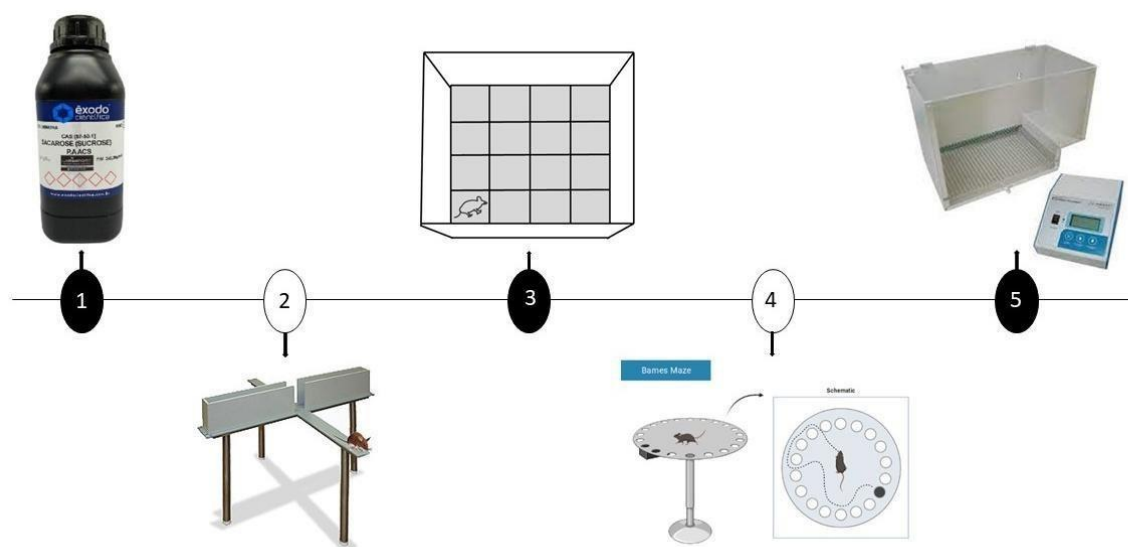


Figura 5. Ferramentas utilizadas para a realização dos testes comportamentais. 1: Preferência pela Sacarose; 2: Labirinto em Cruz Elevado; 3: Campo Aberto; 4: Labirinto de Barnes; 5: Esquiva Passiva

4.6.6 Eutanásia e Dissecação

Os animais foram submetidos a eutanásia por decapitação direta para a coleta de sangue e remoção dos seguintes tecidos: coração, hipocampo, rins, flexor longo do hálux (FHL) e tíbia. O coração foi removido para realização de isquemia e reperfusão, o hipocampo foi removido para análise de proteínas, o rim direito para realização de análise histológica, o FHL para análise de hipertrofia e a tíbia direita para normalização de dados. Não houve aplicação de anestesia previamente a decapitação em razão de interferências que comprometeriam as funções cardiovasculares analisadas após todos os testes comportamentais já encerrados.

4.6.7 Delineamento Estatístico

Para análise estatística foi utilizado o *software* GraphPad Prism (versão 8.0.2, California, USA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para identificar a normalidade dos dados. A presença de outliers foi identificada por meio do método ROUT com a sensibilidade ajustada para 10% (Q=10%). A análise de variância de duas e três vias foi adotada para comparar as variáveis dependentes e independentes do estudo entre os grupos. Já o pós-teste de Tukey aplicado para identificar onde ocorreu qualquer diferença estatística entre os grupos em múltiplas comparações. *Partial Eta Squared* (η^2_p) foi disponibilizado através de uma formulação matemática para que o tamanho do efeito nos testes ANOVA fosse verificado, com objetivo de corroborar com as diferenças estatísticas significativas. Dessa forma, de acordo com a literatura considera-se 0,1, 0,6, 14 como pequeno, médio e grande efeito (Morris; Fritz, 2013).

Os dados foram expressos em $\bar{x} \pm$ erro padrão da média.

5.0 RESULTADOS

5.1 Avaliação da Ovariectomia Bilateral

A ovariectomia bilateral realizada previamente ao protocolo experimental foi confirmada através de um procedimento comumente utilizado, lavado vaginal. Através da leitura dessa figura (**Figura 6**) o presente estudo comprova o êxito cirúrgico, tornando evidente que alterações comportamentais não foram vinculadas a predominâncias de hormônios gonadais.

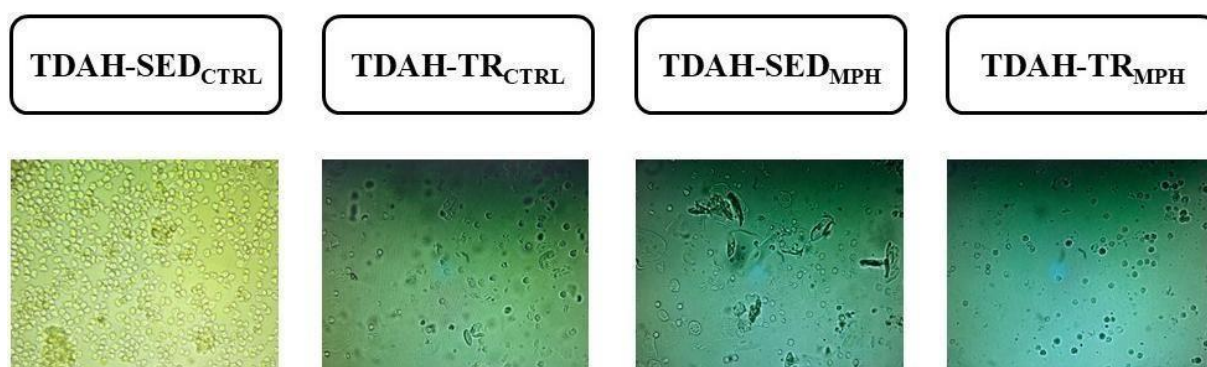


Figura 6. Ciclo estral estabilizado em Diestro após ovariectomia bilateral. Imagem demonstra a presença predominante de leucócitos, característico do diestro. Além disso, há uma redução expressiva de estrógenos. Análise realizada previamente aos protocolos experimentais. TDAH-SED_CTRL= grupo sem

treinamento e/ou terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{CTR}= grupo treinado submetido apenas ao treinamento resistido; TDAH-SED_{MPH}= grupo submetido apenas a terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{MPH}= grupo submetido ao treinamento e a terapia farmacológica com metilfenidato. O esfregaço vaginal foi realizado sob um microscópio de luz, com lente objetiva de 10x/0,40.

5.2 Avaliação e Comparação da Força Muscular

Essa etapa consistiu no treinamento de força, na terapia farmacológica e na combinação entre os tratamentos: exercício e administração do cloridrato de metilfenidato. Para melhor compreensão, resalta-se o significado das siglas apresentadas abaixo: grupo que não realizou treinamento ou recebeu terapia farmacológica (TDAH-SED_{CTRL}), grupo que apenas realizou o treinamento resistido (TDAH-TR_{CTRL}), grupo que apenas recebeu terapia farmacológica com metilfenidato (TDAH-SED_{MPH}) e o grupo que realizou a terapia combinada de exercício e farmacológica com metilfenidato (TDAH-TR_{MPH}).

5.2.1 Avaliação da força antes do protocolo experimental (*pré*)

Os resultados apresentados não demonstraram alteração da força significativa em momento prévio ao treinamento resistido avaliado intergrupos: (TDAH-SED_{CTRL}: 296,9±9,57g vs. TDAH-TR_{CTRL}: 320,1±16,3g; p= 0,67), (TDAH-SED_{CTRL}: 296,9±9,6g vs. TDAH-TR_{MPH}: 322,8±16,9g; p= 0,59); (TDAH-SED_{CTRL}: 296,9±9,6g vs. TDAH-SED_{MPH}: 313,8±15,0g; p= 0,85). Do mesmo modo, não houve diferença significativa quando o grupo TDAH-TR_{CTRL} foi comparado aos demais grupos: (TDAH-TR_{CTRL}: 320,1±16,3g vs. TDAH-TR_{MPH}: 322,8±16,9g; p= 0,99), (TDAH-TR_{CTRL}: 320,1±16,3g vs. TDAH-SED_{MPH}: 313,8±15,0g; p= 0,99). O que se repetiu quando o grupo TDAH-TR_{MPH} foi comparado ao grupo TDAH-SED_{MPH}: (TDAH-TR_{MPH}: 322,8±16,9g vs. TDAH-SED_{MPH}: 313,8±15,0g; p= 0,97).

5.2.2 Avaliação da força durante do protocolo experimental (*intra*)

Posteriormente a quarta semana de treinamento resistido, foi possível observar incremento sobre a força muscular dos grupos que realizaram o treinamento resistido associado ou não à terapia farmacológica: (TDAH-TR_{CTRL}: 553,2±29,7g vs. TDAH-SED_{CTRL}: 381,3±18,9g; p= <0,0001), (TDAH-TR_{MPH}: 467,3±21,9g vs. TDAH-SED_{CTRL}: 381,3±18,9g; p= 0,04), (TDAH-TR_{CTRL}: 553,2±29,7g vs. TDAH-TR_{MPH}: 467,3±21,9g; p= 0,04), (TDAH-TR_{CTRL}:

553,2±29,7g vs. TDAH-SED_{MPH}: 334,3±16,8g; p= <0,0001) e (TDAH-TR_{MPH}: 467,3±21,9g vs. TDAH-SED_{MPH}: 334,3±16,8g; p= 0,0009). Contudo, não houve diferença significativa entre os seguintes grupos: (TDAH-SED_{CTRL}: 381,3±18,9g vs. TDAH-SED_{MPH}: 334,3±16,8g; p= 0,4).

5.2.2.1 Avaliação da força intragrupos

Ganhos significativos da força foram demonstrados intragrupo relativos aos diferentes momentos do protocolo de treinamento para o grupo sedentário não tratado: (TDAH-SED_{CTRL}pré: 296,9±9,6g vs. TDAH-SED_{CTRL}-intra: 381,3±19,0g; p=0,003); (TDAH-SED_{CTRL}-pré: 296,9±9,6g vs. TDAH-SED_{CTRL}-pós: 417,1±18,7g; p<0,0001). Resultados na mesma direção foram encontrados no grupo treinado sem tratamento farmacológico: (TDAH-TR_{CTRL}-pré: 320,1±16,3g vs. TDAH-TR_{CTRL}-intra: 553,2± 29,7g; p= <0,0001), (TDAH-TR_{CTRL}-pré: 320,1±16,3g vs. TDAH-TR_{CTRL}-pós: 558,1±14,8g; p= <0,0001). O grupo treinado e tratado com o MPH demonstrou resultados semelhantes aos anteriores: (TDAH-TR_{MPH}-pré: 322,8±16,9g vs. TDAH-TR_{MPH}-intra: 467,3±21,9g; p= 0,0002), TDAH-TR_{MPH}-pré: 322,8±16,9g vs. TDAH-TR_{MPH}-pós: 520,9±26,5g; p= <0,0001). Do mesmo modo o grupo sedentário tratado demonstrou resultados parecido aos demais: (TDAH-SED_{MPH}-pré: 313,8±15,0g vs. TDAH-SED_{MPH}-pós: 390,9±10,4g; p= 0,002); (TDAH-SED_{MPH}-intra: 334,3±16,8g vs. TDAH-SED_{MPH}-pós: 390,9±10,4g; p= 0,02). No entanto, não houve diferença significativa entre os momentos pré e intra (TDAH-SED_{MPH}-pré: 313,8±15,0 vs. TDAH-SED_{MPH}-intra: 334,3±16,8).

5.2.3 Avaliação da força após o protocolo experimental (pós)

Foi observado que 8 semanas (pós) de treinamento resistido em escadaria foram capazes de aumentar significativamente a força muscular do grupo treinado comparado ao grupo sedentário: (TDAH-SED_{CTRL}: 365,1±35,62g vs. TDAH-TR_{CTRL}: 470,9±75,48g; p= 0,003), (TDAH-SED_{CTRL}: 365,1±35,62g vs. TDAH-TR_{MPH}: 437,0±59,16g; p= 0,02), (TDAH-SED_{MPH}: 346,3±23,06g vs. TDAH-TR_{CTRL}: 470,9±75,48g; p=0,00) e (TDAH-SED_{MPH}: 346,3±23,06g vs. TDAH-TR_{MPH}: 437,0±59,16g; p=0,00). Cabe ressaltar que a partir da quarta semana, o treinamento resistido já foi capaz de trazer diferença significativa entre os grupos treinados e sedentários (p<0,05).

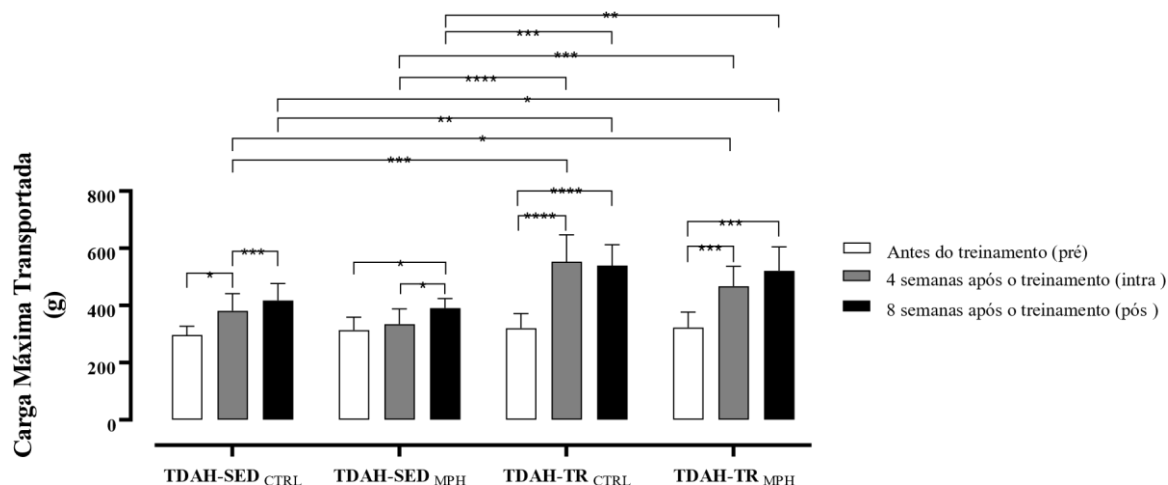


Figura 7. Avaliação e comparação da carga de treinamento antes, durante e após o protocolo de treinamento resistido (TR). Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Tempo (0,68 – Grande), $F(1.949, 69,19) = 78,15$; $P < 0,0001$; Tratamento (0,63 – Grande), $F(3, 36) = 21,25$; $P < 0,0001$; Tempo x Tratamento (0,36 – Grande), $F(6, 71) = 6,6$; $P < 0,0001$. TDAH-SED_CTRL = grupo sem treinamento e/ou terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_CTRL = grupo treinado submetido apenas ao treinamento resistido; TDAH-SED_MPH = grupo submetido apenas a terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_MPH = grupo submetido ao treinamento e a terapia farmacológica com metilfenidato. *Diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

5.3 Resultados Comportamentais

5.3.1 Preferência pela Sacarose

Os presentes resultados demonstram que os animais, embora ovariectomizadas, não apresentam sintomas semelhantes à depressão, uma vez que os valores percentuais de todos os grupos estiveram acima de 80% (TDAH-SED_CTRL: $93,75 \pm 3,0\%$, TDAH-TR_CTRL: $94,62 \pm 1,5\%$, TDAH-TR_MPH: $94,68 \pm 0,7\%$ e TDAH-SED_MPH: $93,65 \pm 1,2\%$) (**Figura 8**).

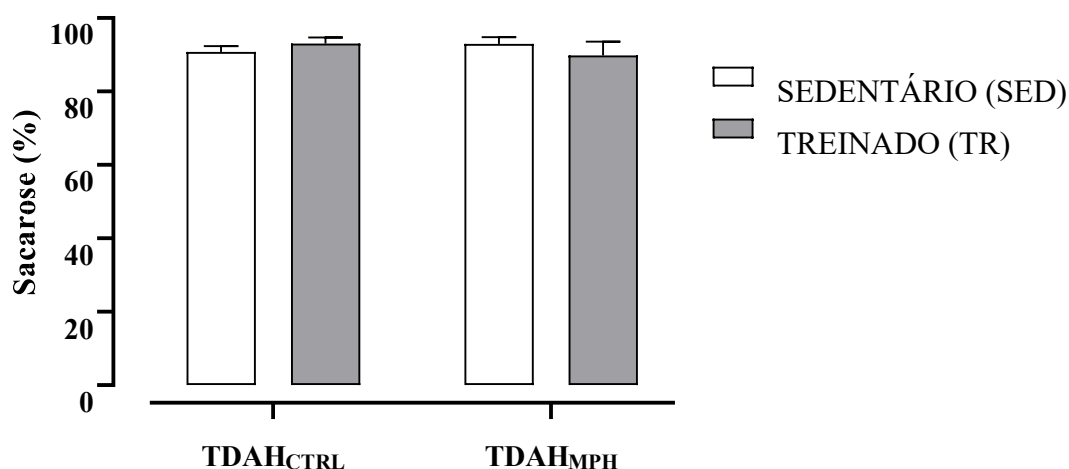


Figura 8. Avaliação da preferência pela sacarose. Razão entre variâncias (F): 7,00; Graus de liberdade entre os grupos (DFn) e graus de liberdade intra grupos (DFd)= 1, 31; P= 0,01. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Tempo (0,14 – Médio), F (1, 31) = 5,4; P= 0,02; Tratamento (0,00 – Desprezível), F (1, 35) = 0,01; P= 0,90; Treinamento (0,02 – Pequeno), F (1, 35) = 0,88; P= 0,35; Tempo x Tratamento (0,00 – Desprezível), F (1, 31) = 0,1; P= 0,67; Tempo x Treinamento (0,25 – Grande), F (1, 31) = 10,5; P= 0,002; Tratamento x Treinamento (0,00 – Desprezível), F (1, 35) = 7,0; P= 0,01; Interação (0,18 – Grande), F (1, 31) = 7,0; P= 0,01. TDAH-SED_{CTRL}= grupo sem treinamento e/ou terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{CTRL}= grupo treinado submetido apenas ao treinamento resistido; TDAHSED_{MPH}= grupo submetido apenas a terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{MPH}= grupo submetido ao treinamento e a terapia farmacológica com metilfenidato. Significância adotada $p > 0,05$.

5.3.2 Labirinto em Cruz Elevado

O teste de Labirinto em Cruz Elevado não demonstrou diferença significativa na avaliação de risco evidenciada pelo número de SAP: (TDAH-SED_{CTRL}: 11,7±1,8 vs. TDAHTR_{CTRL}: 7,1±0,9; $p = 0,2$), (TDAH-SED_{CTRL}: 11,7±1,8 vs. TDAH-SED_{MPH}: 10,6±0,9; $p = 0,9$), (TDAH-TR_{CTRL}: 7,1±0,9 vs. TDAH-TR_{MPH}: 9,8± 2,3; $p = 0,6$) e (TDAH-SED_{MPH}: 10,6±0,9 vs. TDAH-TR_{MPH}: 9,8±2,3; $p = 0,9$) (**Figura 9 A**).

De encontro com os achados no parâmetro acima, os números elevados de entradas nos braços abertos evidenciaram reduções no comportamento ansioso em decorrência da terapia não-farmacológica (TDAH-SED_{CTRL}: 1,8±0,3 vs. TDAH-TR_{CTRL}: 4,4±0,7; $p = 0,004$); (TDAHSED_{MPH}: 1,5±0,2 vs. TDAH-TR_{MPH}: 3,4±0,5; $p = 0,02$), contudo, não foi identificado alterações significativas ao avaliar o efeito do tratamento farmacológico sobre os sintomas ansiogênicos (**Figura 9 B**).

Ao analisar o tempo de permanência nos braços abertos, observou-se redução significativa nos sintomas semelhantes à hiperatividade-impulsividade, benefícios provenientes de ambas as terapias em comparação ao grupo controle (TDAH-SED_{CTRL}: 0,31±0,06 vs. TDAH-TR_{CTRL}: 0,13±0,04, $p = 0,02$), (TDAH-SED_{CTRL}: 0,31±0,06 vs. TDAH-SED_{MPH}: 0,04±0,00, $p = 0,001$) e (TDAH-SED_{CTRL}: 0,31±0,06 vs. TDAH-TR_{MPH}: 0,12±0,02, $p = 0,02$) (**Figura 9 C**).

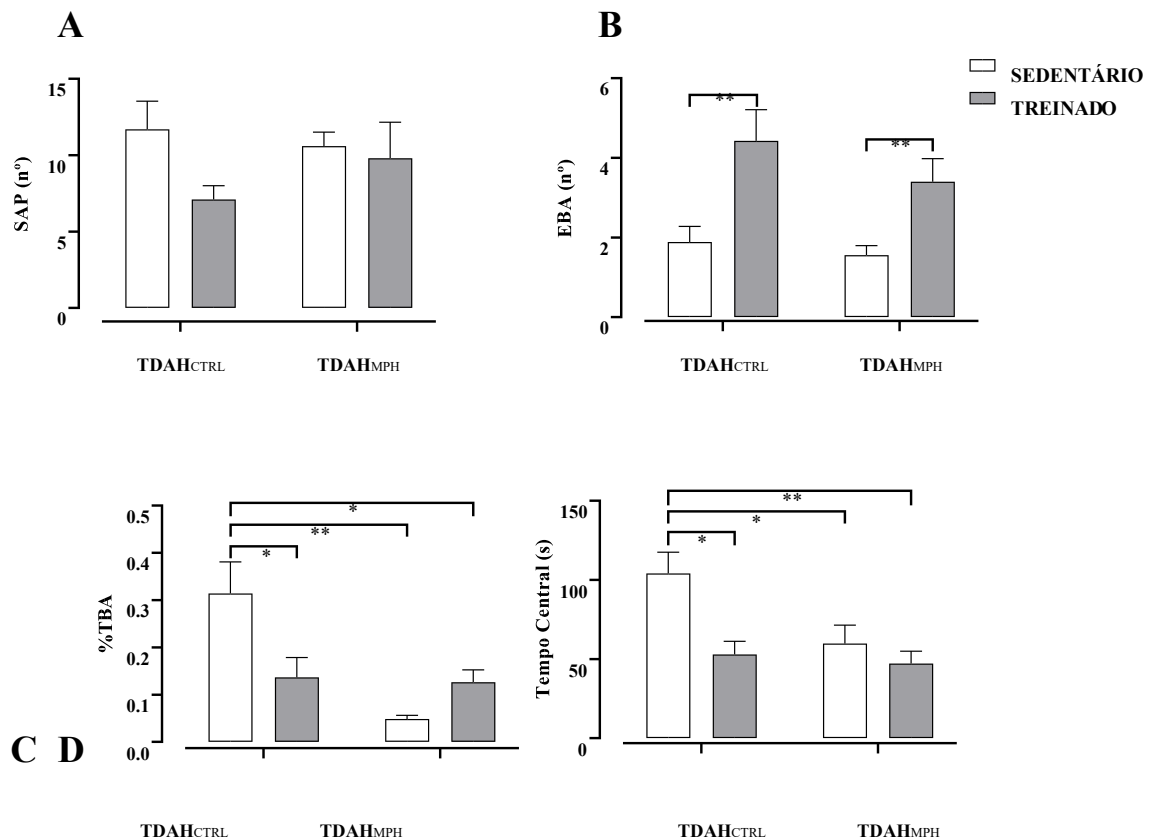
O presente estudo demonstrou reduções significativas sobre o tempo de permanência na área central, corroborando o parâmetro supracitado (TDAH-SED_{CTRL}: 104,1±13,3 vs. TDAHTR_{CTRL}: 52,8±8,3, $p = 0,01$), (TDAH-SED_{CTRL}: 104,1±13,3 vs. TDAH-SED_{MPH}:

59,8±11.5, $p=0,03$) e (TDAH-SED_{CTRL}: 104,1±13,3 vs. TDAH-TR_{MPH}: 47,1±7.8, $p=0,006$) (Figura 9 D).

De encontro aos resultados que evidenciaram diferenças estatísticas significativas, os números de entradas nos braços fechados não demonstraram alterações importantes entre os grupos treinados e sedentários (TDAH-SED_{CTRL}: 5,2±0,9 vs. TDAH-TR_{CTRL}: 6,7±1,1, $p=0,8$), (TDAH-SED_{CTRL}: 5,2±0,9 vs. TDAH-SED_{MPH}: 5,9±1,2, $p=0,9$), (TDAH-TR_{CTRL}: 6,7±1,1 vs. TDAH-TR_{MPH}: 5,7±0,4, $p=0,8$) e (TDAH-TR_{MPH}: 5,7±0,4 vs. TDAH-SED_{MPH}: 5,9±1,0, $p=0,9$) (Figura 9 E).

Ainda no LCE foi observado o tempo em que o animal permaneceu no local seguro. De modo semelhante ao número de entradas nos braços fechados, também não houve diferenças significativas entre os grupos (TDAH-SED_{CTRL}: 166,8±17,8 vs. TDAH-TR_{CTRL}: 211,6±19,7, $p=0,2$), (TDAH-SED_{CTRL}: 166,8±17,8 vs. TDAH-SED_{MPH}: 213,3±15,9, $p=0,2$), (TDAH-TR_{CTRL}: 211,6±19,7 vs. TDAH-TR_{MPH}: 206,5±17,2, $p=0,9$), (TDAH-TR_{MPH}: 206,5±17,2 vs.

TDAH-SED_{MPH}: 213,3±15,9, $p=0,9$) (Figura 9 F).



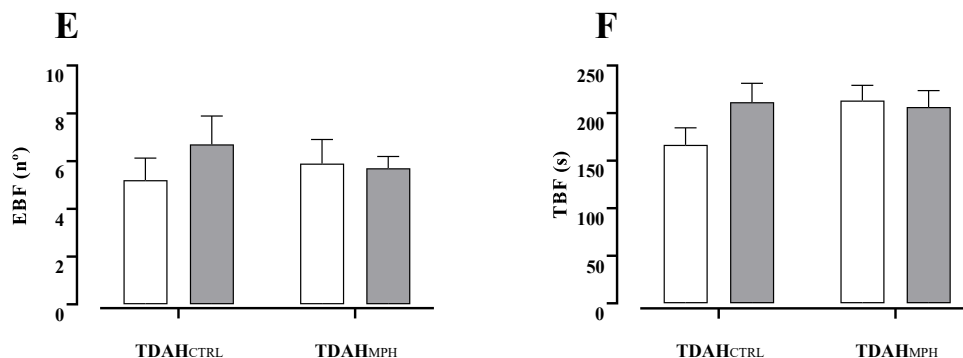


Figura 9. Labirinto em Cruz Elevado após 8 semanas de protocolo experimental de exercício e terapia farmacológica com metilfenidato. **A:** Avaliação do risco através da extensão das patas posteriores. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,03 – Pequeno), $F(1, 36) = 1,36$; $P = 0,25$; Tratamento (0,00 – desprezível), $F(1, 36) = 0,24$; $P = 0,62$; Treinamento (0,07 – Médio), $F(1, 36) = 2,75$; $P = 0,25$; **B:** Análise exploratória através do número de entrada nos braços abertos. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,01 – Pequeno), $F(1, 31) = 0,45$; $P = 0,5$; Tratamento (0,05 – Pequeno), $F(1, 31) = 1,73$; $P = 0,1$; Treinamento (0,36 – Grande), $F(1, 31) = 17,9$; $P = 0,000$; **C:** Tempo de permanência nos braços abertos. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,26 – Grande), $F(1, 27) = 9,5$; $P = 0,004$; Tratamento (0,29 – Grande), $F(1, 27) = 11,1$; $P = 0,002$; Treinamento (0,05 – Pequeno), $F(1, 27) = 1,4$; $P = 0,23$; **D:** Tempo de permanência na área central. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,12 – Médio), $F(1, 23) = 3,2$; $P = 0,08$; Tratamento (0,19 – Grande), $F(1, 23) = 5,3$; $P = 0,02$; Treinamento (0,27 – Grande), $F(1, 23) = 8,8$; $P = 0,006$; **E:** Análise exploratória nos braços fechados. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,02 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,8$; $P = 0,3$; Tratamento (0,00 – Desprezível), $F(1, 36) = 0,02$; $P = 0,8$; Treinamento (0,01 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,4$; $P = 0,4$; **F:** Tempo de permanência nos braços fechados. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,05 – Pequeno), $F(1, 36) = 2,1$; $P = 0,1$; Tratamento (0,03 – Pequeno), $F(1, 36) = 1,3$; $P = 0,2$; Treinamento (0,03 – Pequeno), $F(1, 36) = 1,1$; $P = 0,2$. TDAH-SED_{CTRL}= grupo sem treinamento e/ou terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{CTRL}= grupo treinado submetido apenas ao treinamento resistido; TDAHSED_{MPH}= grupo submetido apenas a terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_{MPH}= grupo submetido ao treinamento e a terapia farmacológica com metilfenidato; SAP= *Stretched-Attend Posture*; EBA= Entrada nos braços abertos; TBA= Tempo nos braços abertos; EBF= Entrada nos braços fechados; TBF= Tempo nos braços fechados. *Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

5.3.3 Teste de Campo Aberto

Os seguintes parâmetros foram analisados no campo aberto: número de quadrantes centrais percorridos, número total de quadrantes percorrido, tempo de permanência na área central e *rearing*.

Os resultados pertinentes ao quadrante central demonstraram maior atividade locomotora e um comportamento análogo à ansiedade reduzido através do grupo treinado em comparação ao grupo controle (TDAH-TR_{CTRL}: $39,50 \pm 2,3n^\circ$ vs. TDAH-SED_{CTRL}: $21,20 \pm 3,5$

nº; $p < 0,0001$) e do grupo que teve as terapias combinadas em comparação ao grupo apenas tratado com fármaco (TDAH-TR_{MPH}: $31,2 \pm 1,6$ nº vs. TDAH-SED_{MPH}: $19,4 \pm 1,2$ nº, $p = 0,006$). O que não se repetiu quando os grupos sedentários controle e fármaco foram comparados (TDAH-SED_{CTRL}: $21,20 \pm 3,5$ nº vs. TDAH-SED_{MPH}: $19,4 \pm 1,2$ nº, $p = 0,9$) (**Figura 10 A**).

O tempo central também foi avaliado, e os resultados demonstraram que o tempo do grupo controle nas áreas centrais foi menor em comparação ao grupo treinado (TDAH-SED_{CTRL}: $17,3 \pm 3,3$ s vs. TDAH-TR_{CTRL}: $43,2 \pm 2,2$ s, $p < 0,0001$), além disso, houve redução significativa do tempo no quadrante central do grupo fármaco em comparação ao grupo combinado (TDAH-SED_{MPH}: $25,1 \pm 3,1$ s vs. TDAH-TR_{MPH}: $45,6 \pm 5,2$ s, $p = 0,001$). Contudo, os demais grupos não demonstraram diferenças significativas (TDAH-SED_{CTRL}: $17,3 \pm 3,3$ vs. TDAH-SED_{MPH}: $25,1 \pm 3,1$ s, $p = 0,4$), (TDAH-TR_{CTRL}: $43,2 \pm 2,2$ s vs. TDAH-TR_{MPH}: $45,6 \pm 5,2$ s, $p = 0,9$) (**Figura 10 B**).

O número total de quadrantes percorridos evidenciou aumento da atividade locomotora horizontal do grupo treinado em comparação ao grupo controle (TDAH-TR_{CTRL}: $131,7 \pm 9,4$ nº vs. TDAH-SED_{CTRL}: $104,0 \pm 7,2$ nº; $p = 0,04$) e do grupo treinado em comparação ao grupo combinado (TDAH-TR_{CTRL}: $131,7 \pm 9,4$ nº vs. TDAH-TR_{MPH}: $100,3 \pm 4,5$ nº, $p = 0,01$) (**Figura 10 C**).

Em relação ao tempo total, os animais que realizaram o treinamento resistido permaneceram por mais tempo na área central (TDAH-SED_{CTRL}: $5,7 \pm 1,1\%$, vs. TDAH-TR_{CTRL}: $14,3 \pm 0,7\%$, $p < 0,0001$), (TDAH-TR_{MPH}: $15,2 \pm 1,7\%$, vs. TDAH-SED_{MPH}: $8,4 \pm 1,0\%$, $p = 0,002$), o que diferiu quando os seguintes grupos foram comparados: (TDAH-SED_{CTRL}: $5,7 \pm 1,1\%$, vs. TDAH-SED_{MPH}: $8,4 \pm 1,0\%$, $p = 0,4$), (TDAH-TR_{CTRL}: $14,3 \pm 0,7\%$, vs. TDAH-TR_{MPH}: $15,2 \pm 1,7\%$, $p = 0,9$) (**Figura 10 D**).

O grupo controle em comparação ao grupo treinado demonstrou um comportamento de *rearing* mais elevado (TDAH-SED_{CTRL}: $23,2 \pm 2,1$ nº vs. TDAH-TR_{CTRL}: $13,8 \pm 2,6$, $p = 0,03$). Porém, o mesmo achado não foi encontrado quando os seguintes grupos foram comparados: (TDAH-SED_{CTRL}: $23,2 \pm 2,1$ nº vs. TDAH-SED_{MPH}: $20,6 \pm 2,3$ nº, $p = 0,8$), (TDAH-TR_{CTRL}: $13,8 \pm 2,6$ nº vs. TDAH-TR_{MPH}: $19,4 \pm 2,0$ nº, $p = 0,3$) e (TDAH-TR_{MPH}: $19,4 \pm 2,0$ nº vs. TDAH-SED_{MPH}: $20,6 \pm 2,3$ nº, $p = 0,9$) (**Figura 10 E**).

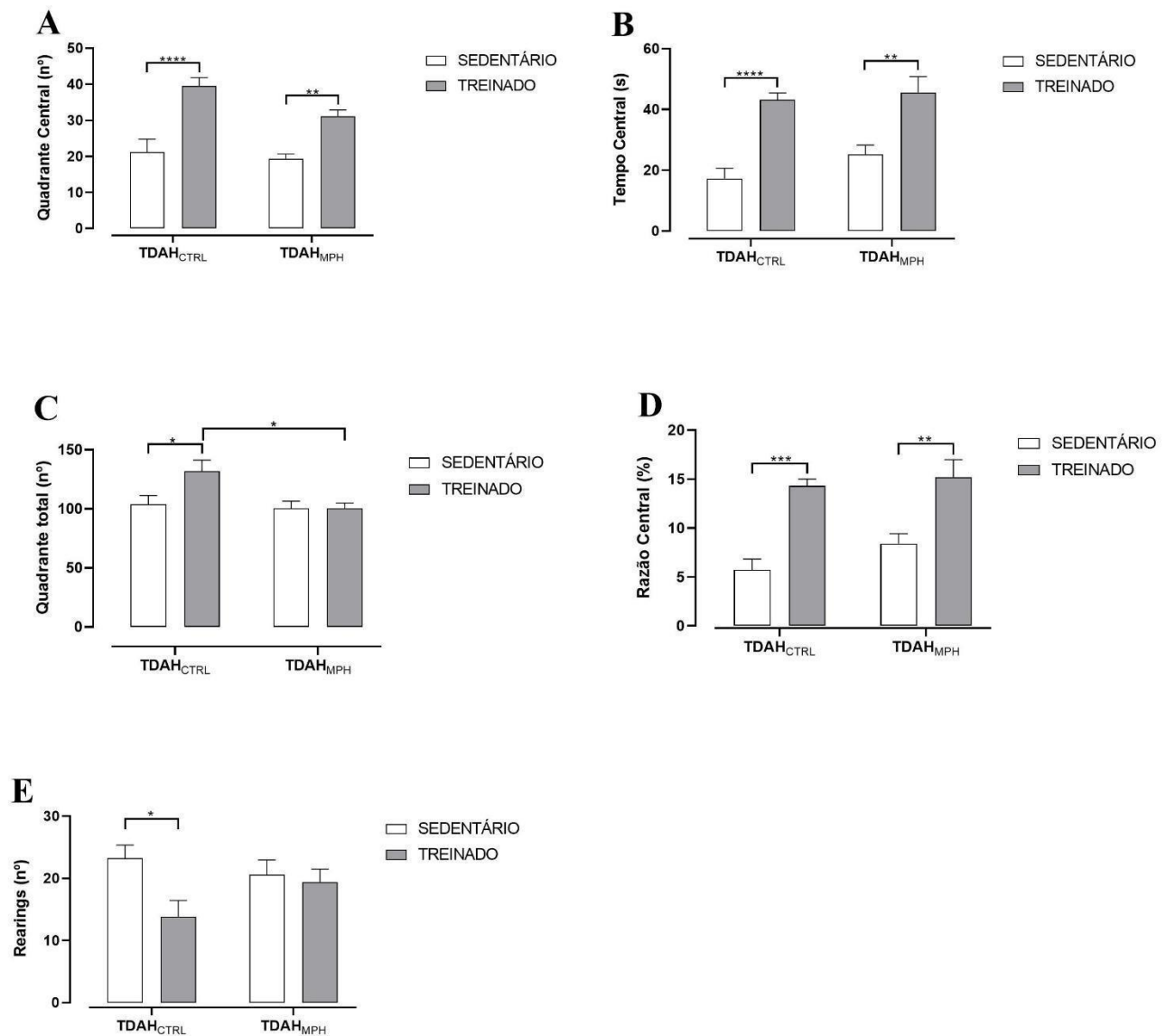


Figura 10. Campo Aberto após 8 semanas de protocolo experimental de exercício e terapia farmacológica. **A:** Números de quadrantes centrais percorridos. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,04 – Pequeno), $F(1, 36) = 1,8$; $P = 0,18$; Tratamento (0,11 – Médio), $F(1, 36) = 4,5$; $P = 0,04$; Treinamento (0,52 – Grande), $F(1, 36) = 40,0$; $P < 0,0001$; **B:** Tempo de permanência nos quadrantes centrais. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,01 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,54$; $P = 0,46$; Tratamento (0,05 – Pequeno), $F(1, 36) = 1,9$; $P = 0,17$; Treinamento (0,52 – Grande), $F(1, 36) = 39,9$; $P < 0,0001$; **C:** Número percorrido nos quadrantes totais. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,09 – Médio), $F(1, 36) = 3,8$; $P = 0,05$; Tratamento (0,14 – Grande), $F(1, 36) = 6,1$; $P = 0,01$; Treinamento (0,09 – Médio) $F(1, 36) = 3,8$; $P = 0,05$; **D:** Razão central. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,01 – Pequeno), $F(1, 36) = 3,8$; $P = 0,05$; Tratamento (0,05 – Pequeno), $F(1, 36) = 6,1$; $P = 0,01$; Treinamento (0,52 – Grande), $F(1, 36) = 3,8$; $P = 0,05$; **E:** Exploração vertical. Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Interação (0,07 – Médio), $F(1, 36) = 3,1$; $P = 0,08$; Tratamento (0,01 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,4$; $P = 0,52$; Treinamento (0,12 – Médio), $F(1, 36) = 5,2$; $P = 0,02$. TDAH-SED_CTRL= grupo sem treinamento e/ou terapia farmacológica com metilfenidato; TDAH-TR_CTRL= grupo treinado submetido apenas ao treinamento resistido; TDAHSED_MPH= grupo submetido apenas a terapia farmacológica com metilfenidato; TDAHTR_MPH=

grupo submetido ao treinamento e a terapia farmacológica com metilfenidato. *Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

5.3.4 Labirinto de Barnes

O dia teste do Labirinto de Barnes foi avaliado, e ao comparar os grupos, os animais treinados apresentaram redução no tempo (s) para encontrar o esconderijo em comparação ao grupo controle (TDAH-SED_{CTRL}: $75,0 \pm 7,6$ s vs. TDAH-TR_{CTRL}: $32,1 \pm 8,7$ s, $p = 0,01$), (TDAHSED_{CTRL}: $75,0 \pm 7,6$ s vs. TDAH-TR_{MPH}: $18,2 \pm 4,8$ s, $p = 0,0007$). Entretanto, os mesmos resultados não foram encontrados nos demais grupos (TDAH-SED_{CTRL}: $75,0 \pm 7,6$ s vs. TDAHSED_{MPH}: $45,4 \pm 13,7$ s, $p = 0,1$), (TDAH-TR_{CTRL}: $32,1 \pm 8,7$ s vs. TDAH-TR_{MPH}: $18,2 \pm 4,8$, $p = 0,7$) e (TDAH-TR_{MPH}: $18,2 \pm 4,8$ s vs. TDAH-SED_{MPH}: $45,4 \pm 13,7$ s, $p = 0,1$).

Tabela 2: Comparação entre os grupos e os dias no teste de Labirinto de Barnes

DIA	TDAH _{CTRL}		TDAH _{MPH}		ANOVA <i>p</i>
	SED	TR	SED	TR	
	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	
1º	100,5±18,8	200,2±22,7 ^{\$#}	90,10±23,0	96,30±18,0	0,02
2º	86,20±19,1	86,10±20,6	63,50±20,4	73,50±18,4	0,69
3º	73,50±15,2	49,10±7,7	36,70±7,2	66,40±20,9	0,07
4º	75,00±7,6	32,10±8,7*	45,40±13,7	18,20±4,8 ^{\$}	0,001

Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Tempo (0,87 – Grande), $F(3, 106) = 24,21$; $P = < 0,0001$; Tratamento (0,89 – Grande), $F(1, 36) = 8,7$; $P = 0,005$; Treinamento (0,03 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,03$; $P = 0,8$; Tempo x Tratamento (0,28 – Grande), $F(3, 106) = 1,6$; $P = 0,19$; Tempo x Treinamento (0,94 – Grande), $F(3, 106) = 5,7$; $P = 0,001$; Tratamento x Treinamento (0,49 – Grande), $F(1, 36) = 0,98$; $P = 0,32$; Interação (0,92 – Grande), $F(3, 106) = 4,0$; $P = 0,008$. TDAH_{CTRL}= Animal com TDAH sem tratamento farmacológico; TDAH_{MPH}= Animal com TDAH tratado com metilfenidato; SED= sedentário; TR= treinado; $\bar{x}$ = média; SE= erro padrão; P*= diferença significativa ($p < 0,05$). * diferença intragrupo comparado a SED; \$diferença intergrupo comparado a SED; #diferença intergrupo comparado a TR.

5.3.5 Esquiva Passiva

De maneira contrária, não houve melhora do aprendizado quando os grupos foram comparados no teste esquiva passiva.

Tabela 3: Comparação entre os grupos e os dias no teste Esquiva Passiva

DIA	TDAH _{CTRL}		TDAH _{MPH}		ANOVA <i>p</i>
	SED	TR	SED	TR	
	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	($\bar{x} \pm SE$)	
1º	29,50 ± 5,0	14,5 ± 2,2	38,10 ± 10,4	18,11 ± 3,4	0,13
2º	163,7 ± 16,3	147,1 ± 21,9	153,4 ± 17,7	151,3 ± 19,2	0,9

Eta Squared Parcial (η^2_p) e Tamanho do Efeito: Tempo (0,43 – Grande), $F(1, 25) = 1887$; $P < 0,0001$; Tratamento (0,14 – Grande), $F(1, 36) = 6,0$; $P = 0,01$; Treinamento (0,02 – Pequeno), $F(1, 36) = 0,73$; $P = 0,38$; Tempo x Tratamento (0,19 – Grande), $F(1, 25) = 6,0$; $P = 0,02$; Tempo x Treinamento (0,002 – Pequeno), $F(1, 25) = 0,73$; $P = 0,40$; Tratamento x Treinamento (0,00 – Desprezível), $F(1, 36) = 0,1$; $P = 0,72$; Interação (0,00 – Desprezível), $F(1, 25) = 0,1$; $P = 0,72$. TDAH_{CTRL}= Animal com TDAH sem tratamento farmacológico; TDAH_{MPH}= Animal com TDAH tratado com metilfenidato; SED= sedentário; TR= treinado; $\bar{x}$ = média; SE= erro padrão; Interação significativa entre tempo, tratamento e treinamento ($p = 0,72$); *diferença significativa ($p < 0,05$).

6.0 DISCUSSÃO

Os achados apresentados forneceram informações inéditas acerca do efeito do treinamento resistido em escadaria (TR) sobre a força muscular e sobre os comportamentos análogos ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em roedores fêmeas ovariectomizadas. Adicionalmente, os achados do presente estudo também foram capazes de demonstrar efeitos quando o TR foi combinado ao tratamento farmacológico com cloridrato de metilfenidato (MPH) sobre a força e as respostas comportamentais desses animais. Neste sentido, serão discutidas as possíveis explicações para os resultados apresentados previamente.

6.1.2 Treinamento Resistido em Escada de Alta Intensidade (TR)

Já é demonstrado pela literatura que o treinamento resistido potencializa o incremento de força, a síntese proteica e a hipertrofia (Nelson et al., 2007; Montano-Loza et al., 2012). Adicionalmente, trabalhos anteriores evidenciaram ganhos de força e hipertrofia muscular em

animais submetidos ao TR (Hornberger; Farrar, 2004; Lee; Farrar, 2007; Aamann et al., 2019; Park). Neste sentido, os resultados do presente estudo vão ao encontro de estudos desenvolvidos pelos autores supracitados, ao apresentar incremento significativo da força a partir da quarta semana nos grupos que realizaram o protocolo de TR comparados aos grupos de ratas sedentárias com (TDAH_{MPH-SED}) ou sem terapia farmacológica (TDAH_{CTRL-SED}). O grupo sedentário também sofreu avaliação da capacidade de carregamento máximo de carga, e os resultados foram significativos ao decorrer do protocolo de 8 semanas de treinamento. O aumento da força muscular em animais que não realizaram exercício físico já foi discutido por outros autores, e a justificativa é baseada no fornecimento de alimento e ganho de peso. O aumento do peso corporal decorrente da ingestão de proteínas, permite a maior capacidade de sustentar a carga durante o treinamento. Além disso, o fornecimento de alimentos é de supramportância para os processos hipertróficos e de manutenção da força. (Hornberger; Farrar, 2004).

Alguns mecanismos podem oferecer explicações acerca do aumento da força muscular. Krutki et al. (2017) demonstraram os efeitos positivos do treinamento resistido implementado durante 5 semanas sobre a força muscular em ratos. De acordo com Krutki et al. (2017), o treinamento de força promoveu adaptações nos motoneurônios lentos e rápidos, o que indica maior excitabilidade e em consequência maior produção de força tetânica. Outro estudo também corrobora os achados e sugere que o aumento de força encontrado pode ser vinculado ao aumento de fibras musculares de contração rápida após a adaptação ao treinamento resistido (Al-Sarraf; Mouihate, 2022).

Outro mecanismo capaz de explicar o ganho de força é a hipertrofia muscular. Possivelmente, o ganho de força nos grupos que realizaram TR, independente da terapia farmacológica combinada, ocorreu pela hipertrofia muscular gerada através da sobrecarga progressiva durante o treinamento, o que está de acordo com o trabalho de Hornberg; Farrar (2004), onde é observado que 8 semanas de treinamento resistido gerou ganhos hipertróficos no flexor longo do hálux consideráveis culminando no ganho de força, essa hipertrofia é evidenciada pelo aumento da área da seção transversal da fibra muscular. No presente estudo, o flexor longo do hálux foi removido para posterior análise, entretanto, ainda não obtivemos resultados referentes a ganhos hipertróficos. Baseado no exposto, compreendemos os processos que levam ao aumento da força em decorrência do treinamento resistido.

Já é estabelecido que inicialmente o ganho de força decorrente do treinamento resistido em ratos ocorre devido a adaptação neural, onde ocorre maior recrutamento de unidades

motoras, melhora no sincronismo e coordenação muscular e redução da coativação de músculos antagonistas (Duncan; Williams; Lynch, 1998; Hornberger Jr.; Farrar, 2004; Krutki et al., 2017). A longo prazo de treinamento, o principal fator responsável pelo ganho de força é a hipertrofia (Fleck; Kraemer, 2017). O treinamento impõe sobre a musculatura estresse mecânico o qual resulta em microlesões nas fibras permitindo o reparo posterior desses danos e como consequência regeneração tecidual. Uma vez que essas microlesões acontecem, células reparadoras são ativadas, por exemplo, células-satélite (Moss; Leblond, 1971; Fleck; Kraemer, 2017; Lindsay et al., 2019). Essas por sua vez, se fundem às fibras danificadas e realizam o reparo através de proteínas.

Para que a hipertrofia muscular aconteça em mamíferos, a síntese proteica deve ser maior do que a quebra. A via de sinalização que regula a síntese proteica é a AKT, a qual é ativada devido a liberação de IGF-1 resultante do estresse mecânico do treinamento de força. Após a AKT ser ativada, outra enzima ativada é a mTOR, que por sua vez promove a síntese de proteínas aumentando a tradução (Bodine et al., 2001). Esse processo ocorre gradualmente ao longo da prática de treinamento, diferentemente da adaptação neural.

Atrelando o músculo estriado esquelético como um órgão endócrino, buscamos compreender os efeitos do treinamento resistido sobre a função cognitiva (Pedersen; Febbraio, 2012). A literatura já evidenciou as fibras musculares como responsáveis pela liberação de miocinas, e finalmente destacamos os efeitos dessas miocinas sobre a cognição (Pedersen et al. 2003). A contração muscular é capaz de estimular o aumento da expressão da proteína PGC1 α , fator de transcrição que leva ao aumento da expressão de FNDC5 a qual sofre clivagem proteolítica extracelular, liberando irisina na circulação (Bostrom et al., 2012). A irisina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e após sua interação com seus receptores, ela ativa a via *extracelular signal-regulated kinase* (ERK), via PI3K/Akt e via PGC-1 α , as quais promoverão a ativação do fator de transcrição *cAMP response element-binding protein* (CREB) resultando no aumento de BDNF. O fator neurotrófico derivado do cérebro exerce o papel de contribuir com a plasticidade sináptica, promovendo a síntese e manutenção de neurotransmissores. Além disso, a estimulação das proteínas AKT e ERK1/2 possuem envolvimento na síntese dopaminérgica e noradrenérgica por meio da atuação sobre a tirosina hidroxilase (Carro et al., 2000; Aberg; Brywe; Isgaard, 2006; Ding et al., 2006; Pedersen; Febbraio, 2012; Suijo et al., 2013; Wrann et al., 2013; Shi et al., 2014; Dadalko et al., 2015; Kelty et al., 2019; Li et al., 2017; Lourenco et al., 2019).

Autores ainda pontuam a concentração de cálcio elevada em decorrência do exercício físico como um estimulador da enzima tirosina hidroxilase através da interação entre o cálcio e a calmodulina quinase II, o que potencializa o aumento da concentração de catecolaminas promovendo melhoras cognitivas (Sutoo; Akiyama, 2003).

Dessa forma, compreende-se a importância do treinamento resistido para o incremento da força e para promover liberação de fatores protetores neurais.

6.1.3 Preferência pela Sacarose

A ovariectomia bilateral é um processo no qual os ovários são removidos levando a reduções na disponibilidade de hormônios. Em decorrência da remoção dos ovários há reduções na expressão de inibina B, a qual possui naturalmente a função de inibir a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH). A ausência de inibina B permite a concentração elevada de FSH, culminando na depleção do estradiol (Huerta et al., 1995; Izumo et al., 2012; Li et al., 2014; Khayum et al., 2020; Rodriguez-Landa, 2022). Já é descrito que a redução expressiva de estradiol afeta a neurotransmissão, interferindo diretamente na síntese de neurotransmissores dopaminérgicos, serotoninérgicos e gabaérgicos, além de contribuir para elevação dos níveis hormonais de noradrenalina e cortisol. Os níveis de estrógenos na ovariectomia em ratos são reduzidos abruptamente e a remoção ovariana em animais mais jovens de 2 a 6 meses, potencializa a depleção hormonal, agravando os sintomas disfuncionais (Chakraborty; Gore, 2004; Maffucci et al., 2006; Rocca; Grossardt; Shuster, 2011; Van Kempen; Milner; Waters, 2011; Georgieva et al., 2021) . Os estrógenos, sendo o estradiol de grande importância, desempenham funções sobre a plasticidade neural e a neuroproteção, e a redução desse hormônio aumenta suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas e também de patologias neurodegenerativas (Huerta et al., 1995; Yue et al., 2005; Zárate; Stevensner; Gredilla, 2017; Rodriguez-Landa, 2022). No presente estudo, foi realizado a avaliação do ciclo estral com objetivo de confirmar o êxito cirúrgico. De acordo com os resultados da preferência pela sacarose, a interrupção do ciclo não promoveu comportamentos análogos à depressão. Do mesmo modo, outros autores já demonstraram resultados semelhantes que embasam os achados do presente estudo (De Chaves et al., 2009; Moiety et al., 2015).

Alguns estudos abordam os efeitos depressivos causados em função da ovariectomia a partir da sexta semana pós-cirurgia em ratas comparadas com ratas intactas nas fases proestroestro e metaestro-diestro (Rodriguez-Landa, 2022). Outros autores também vão ao

encontro dos achados de Rodriguez-Landa (2022) ao compararem ratas adultas intactas com ratas ovariectomizadas com objetivo de avaliar alguns comportamentos, dentre eles os sinais análogos à depressão. O tempo de imobilidade, parâmetro do teste de nado forçado, foi significativamente maior em ratas operadas em comparação a ratas intactas cinco semanas após a ovariectomia (Li et al., 2014).

Cabe enfatizar que a ovariectomia foi realizada com objetivo de reduzir efeitos hormonais sobre o comportamento, permitindo apenas que o treinamento resistido realizasse seu papel, sendo assim, as melhoras comportamentais evidenciadas nos animais não são influenciadas pela predominância estrogênica, e além disso, possíveis reduções de comportamentos análogos à hiperatividade não decorre de um quadro depressivo. Nossos resultados contrariam estudos anteriores supracitados e demonstram que a ovariectomia não gerou sinais semelhantes à depressão em ratas quando submetidas ao teste de preferência pela sacarose.

Possivelmente, a interação social que os animais foram submetidos durante todo o protocolo de teste foi responsável por esse efeito, assim como descrito por Berrio; Kalliokoski (2023). A literatura aborda os efeitos nocivos do isolamento social para seres humanos, onde a depressão se torna alvo de tratamento (Cheung et al., 2016; Chan et al., 2017). Estudos com roedores também demonstraram comportamentos semelhantes (Famitafreshi et al., 2015; Chan et al., 2017; Rodriguez-Landa, 2022). De modo sucinto, o isolamento social culmina em alterações neurofisiológicas que resultam em dificuldade na obtenção do aprendizado, agressão, interferências sobre o peso corporal, a nível hormonal constata-se redução de dopamina e como consequência redução na criação de novas redes neuronais. Essas implicações tornam os roedores suscetíveis a comportamentos análogos à depressão, o que não foi demonstrado com os animais do presente estudo (Famitafreshi et al., 2015; Chan et al., 2017; Rodriguez-Landa, 2022).

Alguns autores demonstram que ratos alojados em pares reduziram a evitação condicionada de estímulos nocivos (Beery; Kaufer, 2015). Diversos estudos avaliaram as respostas comportamentais ao ruído branco, isto é, um som constante e uniforme, e demonstraram que os ratos alojados também em pares apresentaram impactos reduzidos quando submetidos ao estresse (Davitz; Mason; *Physiological psychology*, 1955; Taylor; *Psychology*, 1981; Kiyokawa et al., 2004). Em concordância, outro estudo aponta que o alojamento em grupo constituído por três animais reduziu o comportamento associado a ansiedade no teste de campo aberto em comparação aos animais alojados isoladamente (Ruis et al., 1999).

Dessa forma, postulamos que a interação social é um fator importante para que os sinais semelhantes à depressão não fossem significativos entre os grupos. Além disso, já é estabelecido o efeito do treinamento resistido sobre a neurofisiologia e os aspectos cognitivos, o que nos permite realizar inferências em relação aos grupos que realizaram o treinamento durante oito semanas (Aberg; Brywe; Isgaard, 2006; Torpel et al., 2018; Kelty et al., 2022).

6.1.4 Labirinto em Cruz Elevado *Stretched*

Attend Posture (SAP)

O teste de labirinto em cruz elevado utiliza características do aparato para originalmente induzir alterações comportamentais associadas à ansiedade e de modo secundário para avaliar a impulsividade em ratos e camundongos (KC; *Physiological Psychology*, 1955; Pellow et al., 1985; Briley; Chopin; Veigner, 1986; Pellow; File, 1986; Lister, 1987; Rodgers; Cole; *Behavior*, 1993; Schmitt; Hiemke; *Biological Psychiatry*, 1998) Um padrão de comportamento observado em ratos ocorre, frequentemente, quando o animal realiza o alongamento da cabeça e dos ombros em direção aos braços abertos, seguido para a posição original *stretched attend posture* (SAP) (Grant; Mackintosh, 1963; Kaesermann, 1986; Rodgers; Cole; *Behavior*, 1993). Esse movimento é considerado como uma avaliação de risco através da espreita realizada, e já foi sugerido em estudos anteriores como um indicador de ansiedade e impulsividade (Rodgers; Cole; *Behavior*, 1993; Mikics et al., 2005).

De acordo com os resultados encontrados no parâmetro SAP, as terapias farmacológica e não farmacológica não foram capazes gerar alteração sobre o comportamento de avaliação de risco dos animais.

Devido à ausência de diferença significativa entre os grupos nesse parâmetro, hipotetizamos que o exercício de resistência de alta intensidade, crônico e involuntário, atuou como um estímulo de estresse capaz de induzir a liberação intensa de corticosterona, impedindo a redução de sintomas análogos à ansiedade e impulsividade. Um estudo que avaliou o efeito do treinamento resistido sobre a hipertrofia muscular em ratos, demonstrou aumento da concentração de corticoesterona plasmática após 5 semanas de treinamento, fator que evidencia o efeito estressor do exercício. Além disso, outros autores demonstraram que o exercício, quando realizado a longo prazo e em intensidade elevada gera estresses sobre roedores capazes de prejudicar adaptações esperadas (Guzzoni et al., 2019). Ainda em acordo, os estudos

demonstraram que o exercício quando realizado de modo involuntário pode ser capaz de aumentar a atividade do eixo HPA (Stranahan; Lee; Mattson, 2008; Guzzoni et al., 2019).

Além disso, o MPH também não foi capaz de contribuir para efeitos benéficos sobre esse comportamento. Já foi estabelecido que o metilfenidato pode atuar elevando a atividade do *locus coeruleus* o qual irá resultar na liberação de norepinefrina. Essa por sua vez gera influências sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) através do fator de liberação de corticotropina (CRF), secretado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), aumentando a síntese de cortisol ou corticosterona oriundo das glândulas adrenais, os quais são hormônios associados ao aumento do comportamento ansiogênico (Sinha, 2008; Kharas; Reyes-Vazquez; Dafny, 2017). Adicionalmente, alguns autores ressaltam que o metilfenidato não atua ou possui baixa potência sobre o sistema serotoninérgico, o qual está relacionado ao controle da ansiedade (Kuczenski; Segal, 1997; Borycz et al., 2008). Cabe ressaltar que os efeitos do fármaco, administrado durante um longo período de tempo, ainda carecem de estudos (Motaghinejad et al., 2015). Com base nos achados, o TR e o MPH não foi eficiente em reduzir os comportamentos análogos à ansiedade e impulsividade.

Contudo, de encontro com o resultado encontrado no parâmetro SAP, ainda discorreremos o efeito benéfico da terapia não-farmacológica sobre o comportamento de ansiedade e impulsividade.

Entrada no Braço Aberto (EBA)

Os resultados encontrados demonstraram que a implementação do treinamento de força foi uma ferramenta ansiolítica eficiente, o que não foi apresentado quando a terapia farmacológica foi administrada.

A entrada nos braços abertos é um parâmetro do teste que avalia os sinais análogos a ansiedade. A literatura afirma que quanto menor a exposição ao braço aberto maior é a ansiedade (Handley; Mithani, 1984). A compreensão do efeito aversivo do braço aberto ocorreu quando ratos expostos aos braços abertos, demonstraram alterações sobre o eixo hipotálamohipófiseadrenal, além disso, outro estudo demonstrou que ratos na mesma condição tiveram maior ativação do receptor 2 do hormônio liberador de corticotrofina (CRH-R2) no hipotálamo (Landgraf et al., 1999; Wigger et al., 2004). Em acordo, a literatura evidencia a ativação excessiva do eixo HPA em decorrência do estresse (Koob, 1999; Arborelius et al., 1999; Bale; Vale, 2004; Jung et al., 2023).

Já é demonstrado que alterações no hipocampo, amígdala, giro do cíngulo e hipotálamo, regiões que modulam as emoções e memórias, estão atreladas ao desenvolvimento da ansiedade. Além disso, alteração na circuitaria dos neurotransmissores também parecem contribuir. O ácido γ -aminobutírico (GABA), noradrenalina e a serotonina modulam a ansiedade, e promovem alterações sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Assumpção Jr; Kuczynski, 2003; Sadock; Sadock; Ruiz, 2016).

As regiões cerebrais supracitadas constituem o sistema límbico e possuem suas respectivas funções. A amígdala é incumbida principalmente pelo processamento do medo e das emoções, além de ter contribuições significativas sobre o aprendizado, recompensa e resposta de fuga ou luta. O hipocampo, por sua vez, é encarregado pelo armazenamento da memória de curto prazo, a formação da memória de longo prazo e a orientação espacial. O giro do cíngulo é responsável pelo processamento da dor, além de exercer influências sobre as emoções e memória. O centro regulador da fome e da sede, hipotálamo, também possui responsabilidades sobre o comportamento (Kapczinski et al., 2011). Todas as estruturas pertinentes ao sistema nervoso recebem sinalização excitatória e inibitória, onde os neurotransmissores são responsáveis por diferentes respostas.

A ativação dos receptores GABA-A pelo neurotransmissor GABA gera um influxo de íons Cl^- ou efluxo de íons potássio na célula. Como resultado, o meio intracelular se torna mais negativo, culminando no potencial de membrana negativo e na hiperpolarização. Esses receptores, quando sofrem disfunções, acarretam no transtornos de ansiedade (Braat; Kooy, 2015; Chuang; Reddy, 2018; Zhu et al., 2018). A redução de serotonina também é capaz de promover ansiedade. Sua síntese é dependente do aminoácido triptofano nos neurônios do núcleo da Rafe e a regulação da sua secreção ocorre por intermédio do transportador SERT (Blundell, 1992). Os neurotransmissores podem exercer diferentes efeitos a depender da região de atuação, por exemplo, a serotonina exerce um duplo papel na regulação da ansiedade, sendo ansiogênico na amígdala e ansiolítico na substância cinzenta periaquedutal dorsal. São diversos receptores serotoninérgicos, onde os 5-HT_{1A} são considerados os de maiores predominâncias no envolvimento com o transtorno de ansiedade em decorrência da sinalização anormal de serotonina (Dubovsky; Thomas, 1995; Celada; Bortolozzi; Artigas, 2013). Através de um mecanismo de ação diferente, os neurotransmissores noradrenérgicos também respondem à ansiedade. Sua produção ocorre principalmente no *locus coeruleus*, e quando ativado em demasia contribui para o desenvolvimento do comportamento ansioso (Morris et al., 2020).

Em 2015, Motaghinejad et al. (2015) afirmaram que em determinados casos, a administração do metilfenidato poderia ser capaz de aumentar a ansiedade (Vendruscolo et al., 2008), mas que esses efeitos adversos poderiam ser minimizados através do treinamento físico (Motaghinejad et al., 2014, 2015). Em concordância, Britton e Bethancourt (2009) avaliaram os efeitos a longo prazo da exposição ao metilfenidato sobre o comportamento ansiogênico de ratos, através de testes comportamentais. Os resultados demonstraram que, no LCE, todos os grupos que utilizaram o medicamento por 4 semanas evidenciaram aumento na latência para acessar o braço aberto na última sessão do teste, o que sugere aumento na ansiedade. Em contrapartida, outros autores afirmam que o exercício físico intenso gera resistência fisiológica contra estados de humor estressante, adaptações neurais e endócrinas, aumento na concentração serotoninérgica e também aumento na síntese de endorfinas (Anderson; Shivakumar, 2013).

Tempo no Braço Aberto (TBA)

Outro parâmetro avaliado do LCE foi o tempo de permanência no braço aberto. Os resultados apresentados afirmam o efeito positivo de ambas as terapias sobre a impulsividade. Esse parâmetro também é apoiado pelo tempo de permanência reduzido na área central do labirinto, onde os resultados apontam efeitos positivos do treinamento resistido e do tratamento com MPH (Leonardo Rico et al., 2016). Resultados importante sobre a redução da impulsividade devido a redução do tempo em que os animais permanecem no braço aberto já foram elucidados (Pawlak et al., 2012).

A impulsividade é um comportamento natural e importante para a sobrevivência do ser humano (Carver, 2004, 2005). De acordo com os autores Dickman (1990) e Hansen e Breivik (2001) a impulsividade propicia liberdade ao indivíduo, o que provoca o ânimo. Entretanto, a impulsividade exacerbada interfere de modo contrário a vida humana, podendo acarretar em frustrações e tomadas de decisões erradas (Lynam, 1996; Cooper et al., 2003).

A impulsividade pode ser identificada através de pelo menos três componentes: impaciência, inibição de resposta reduzida (impulsividade motora) e aumento da tomada de decisão arriscada, e em roedores alguns testes comportamentais demonstram esses componentes (Evenden, 1999; Eagle; Baunez, 2010; Winstanley, 2011). A incapacidade do indivíduo em priorizar recompensas posteriores em razão do imediatismo é atrelada à tomada de decisão impulsiva, enquanto a impulsividade motora é atrelada à resposta motora incontrolada (Winstanley, 2011). Além disso, a impulsividade pode ser dividida em quatro fenômenos: falta de atenção, falta de constância, busca de sensações e urgência (Loree; Lundahl; Ledgerwood,

2015; Kozak et al., 2019). A intensa atividade do córtex pré-frontal lateral tem sido associado a respostas urgentes, fenômeno que pode responder a emoções negativas de modo inconsequente, o que promove falha autorregulatória dessa região cortical (Chester et al., 2016). A redução do volume de substância cinzenta, aglomerado de corpos celulares de neurônios, dendritos e células gliais, presentes nas regiões insular e putâmen é associada a falta de planejamento antes de tomadas de decisões (Mitchell; Potenza, 2014). Disfunções do córtex cingulado anterior e do córtex ventrolateral esquerdo e córtex pré-frontal anterior esquerdo, regiões relacionadas ao comportamento de risco, está associado a falta de persistência e consciência (Joseph et al., 2009). E os autores ainda abordam a buscas por sensações, ligado a impulsividade, como resultado da atividade do córtex orbitofrontal médio posterior e a insula (Joseph et al., 2009; Kozak et al., 2019). Outros autores afirmam que o núcleo accumbens na via mesolímbica, região a qual os neurônios provenientes da área tegmentar ventral são projetados, também está relacionado a impulsividade (Cardinal et al., 2004).

Nesse comportamento, os neurotransmissores também são fundamentais para o controle. Sendo assim, níveis reduzidos do GABA no córtex pré-frontal dorsolateral, região importante para o planejamento, tomadas de decisões e controle inibitório, e os neurotransmissores dopaminérgicos podem gerar interferência sobre o sintoma impulsivo pertinente ao TDAH. Outra interação importante é demonstrada via neurotransmissores serotoninérgicos os quais estimulam o hipotálamo, levando à produção de peptídeos opioides que inibem a ação do GABA na substância negra, contribuindo para a liberação mais precisa de dopamina através do núcleo *accumbens*. Contudo, uma variação genética tem sido associada ao desenvolvimento da impulsividade, e a redução de receptores de dopamina D2 no cérebro tem gerado falha no sistema de recompensa. Quando isso ocorre, há uma baixa sinalização de dopamina, evento chamado de hipo-dopaminergia, a qual leva a redução de recompensa e elevação da impulsividade e busca por drogas recompensadoras (Pohjalainen et al., 1998; Comings; Blum, 2000; Caine et al., 2002; Shahmoradgoli Najafabadi et al., 2005). Autores enfatizam que tanto o excesso quando a escassez de dopamina está associada ao sintoma impulsivo, dessa maneira, a grande importância do tratamento farmacológico é concentrada na modulação dos níveis dopaminérgicos (Bell et al., 2022). Em acordo, pesquisadores já propuseram que algumas características do TDAH, como a impulsividade e hiperatividade, podem estar relacionadas a uma disfuncionalidade do sistema dopaminérgico no núcleo *accumbens* (Cardinal et al., 2004).

O treinamento físico age contribuindo com a elevação dos níveis dopaminérgicos e noradrenérgicos no córtex pré-frontal, estriado e hipocampo, o que é de suma importância para

redução do sintoma de impulsividade (Robinson, 2012; Verret et al., 2012; Smith et al., 2013). E, contrapondo os aspectos negativos do cloridrato de metilfenidato, o treinamento resistido se mostrou uma ferramenta eficiente sem ofertar prejuízos (Strohle, 2009).

Outros resultados disponibilizados foram a entrada nos braços fechados (EBF) e o tempo nos braços fechados (TBF), a literatura destaca que os valores elevados desses parâmetros oferecem informações sobre o comportamento de locomoção do animal e o seu estado ansiogênico. Contudo, não houveram diferenças significativas entre os grupos.

6.1.5 Campo Aberto

O teste de Campo Aberto é utilizado para avaliar a atividade locomotora e exploratória que, a depender do contexto, pode se referir a hiperatividade do animal, bem como a ansiedade (Yang et al., 2015).

Os resultados apresentados corroboram os efeitos ansiolíticos do treinamento resistido demonstrado no teste labirinto em cruz elevado. Além disso, o número de entrada e o tempo de permanência na área central ainda evidenciam que a terapia farmacológica não foi eficiente em reduzir os comportamentos padrões de ansiedade, entretanto, mais investigações são necessárias (Motaghinejad et al., 2015).

Sob outra perspectiva, o número de quadrantes totais percorridos demonstrou que o treinamento resistido ainda foi capaz de aumentar a atividade locomotora dos animais, os efeitos do exercício sobre o desempenho locomotor já foi destacado por outros autores (Samorajski et al., 1985). Esse resultado induz a compreensão do efeito do treinamento resistido sobre o eixo HPA e a relação com os níveis dopaminérgicos, uma vez que essa monoamina, juntamente com a serotonina é capaz de potencializar os efeitos sobre a atividade locomotora e exploratória (Wolkowitz et al., 1986; Motaghinejad et al., 2015).

A dopamina é um neurotransmissor fundamental para o desempenho locomotor (Bowton et al., 2010). Já é estabelecido por autores que há uma relação entre a redução de neurotransmissores dopaminérgicos se projetando para o estriado e alterações no comportamento motor de indivíduos com disfunções do neurodesenvolvimento (Bowton et al., 2010). A dopamina possui afinidade por 5 receptores, sendo a família D1 e D5 responsáveis por uma função excitatória, e a família D2, D3 e D4 responsáveis por desencadear respostas inibitórias sobre as vesículas que contêm dopamina no neurônio pré-sináptico (Ford, 2014; Sharma; Couture, 2014). A recaptação de dopamina da fenda sináptica é feita por intermédio do

transportador de dopamina (DAT), o qual é fundamental para a modulação dos níveis dopaminérgicos uma vez que esse é acoplado ao Na⁺ promovendo baixo nível de dopamina extracelular e impedindo o acúmulo disfuncional de dopamina na fenda (Bowton et al., 2010). Tanto os receptores D2 quanto o DAT são determinantes do nível basal da atividade dopaminérgica, e ambos se encontram localizados no terminal pré-sináptico (Bowton et al., 2010). A interferência sobre os receptores e transportadores implicam sobre o controle dos níveis desse neurotransmissor disponível, o que impacta na atividade locomotora. Um estudo com ratos no qual tiveram uma deleção do gene que codifica o DAT demonstrou aumento na hiperatividade locomotora (Mallien et al., 2022).

O exercício é capaz de elevar os níveis da dopamina de maneira fisiológica, sem que haja um desequilíbrio desse sistema (Cotman; Berchtold, 2002; Knaepen et al., 2010). A soma das análises dos testes comportamentais apresentados nesse estudo nos permite postular que o aumento da atividade locomotora não está associado a hiperatividade, uma vez que a impulsividade avaliada no teste previamente descrito foi reduzida em decorrência do exercício físico. Inicialmente, a descrição dos subtipos do TDAH enfatizam que o comportamento impulsivo e hiperativo estão relacionados (Kocsis, 2013), dessa forma, compreende-se que se ambos os sintomas estivessem negativamente alterados, informações importantes sobre o malefício do treinamento resistido de alta intensidade poderiam ser ressaltadas. De encontro com a hiperatividade, o aumento da locomoção parece ser um efeito positivo do treinamento de força.

Como já mencionado anteriormente, o metilfenidato considerado um psicoestimulante, atua sobre os transportadores de dopamina e norepinefrina, como consequência a recaptação desses neurotransmissores é inibida promovendo sua maior concentração na fenda sináptica (Sharma; Couture, 2014). No entanto, isso ocorre quando há um desarranjo dopaminérgico e serotoninérgico em regiões onde ambos atuam promovendo a melhora cognitiva e executiva. O efeito do aumento da atividade locomotora em decorrência do exercício físico foi enfatizado quando o grupo que apenas realizou o uso do fármaco não atingiu o mesmo comportamento. O cloridrato de metilfenidato por sua vez, não exerceu o efeito esperado, resultado já demonstrado através da literatura (Wultz et al., 1990; Cho; Baek; Baek, 2014; Leffa et al., 2019).

Além disso, ao verificarmos o *rearing*, houve uma redução exponencial desse comportamento configurado como ansiogênico por parte de animais que foram submetidos apenas a terapia não-farmacológica. Em apoio aos efeitos ansiolíticos do treinamento resistido, o número de *rearings* reduzidos contrapõe a ideia de um efeito estressor do exercício resistido

de alta intensidade. Os animais tratados com psicoestimulantes não tiveram a hiperatividade reduzida em comparação ao grupo controle, resultado também demonstrado em um estudo com camundongos hiperativos (Li et al., 2017). Outros autores também enfatizam que o metilfenidato não gera interferência na atividade motora (Juarez; Guerrero-Alvarez, 2015).

Achados na literatura demonstram que a administração de corticosterona promove o aumento da locomoção vertical, parâmetro relacionado a atividade exploratória (Wolkowitz et al., 1986). Segundo os autores, o comportamento exploratório se refere a busca de informações sobre o ambiente o qual o animal está inserido, característica intrínseca da espécie (Berlyne, 1960; Henry et al., 2010).

Até o presente momento, os resultados obtidos demonstraram que o exercício físico foi capaz de induzir modificações comportamentais positivas, tais como: redução da ansiedade e aprimoramento de funções cognitivas e executivas, o que é corroborado por alguns autores (Lawlor; Hopker, 2001; Tomporowski, 2003; Kramer; Erickson; Colcombe, 2006).

O consenso final do teste de campo aberto reflete o efeito benéfico do treinamento resistido. O aumento da atividade locomotora horizontal, seguido pelo aumento no tempo de permanência na área central e redução do comportamento de *rearing* devem ser analisados em conjunto, pois, embora, de modo isolado, o aumento da atividade locomotora traga informações acerca do comportamento hiperativo do animal, essa hipótese é modificada quando todo contexto é analisado. Esses resultados ainda se somam com os resultados apresentados através do LCE. O desfecho da interpretação será dado em seguida, durante a discussão dos resultados do Labirinto de Barnes Maze explanados.

6.1.6 Labirinto de Barnes

O labirinto de Barnes fornece informações cruciais sobre a memória e aprendizado baseado nas informações presentes no espaço (Gawel et al., 2019; Luckey et al., 2022). Dessa forma, os resultados do presente estudo referentes ao desempenho da memória e aprendizagem demonstraram efeitos benéficos sobre a função cognitiva quando o treinamento resistido, de modo isolado, foi implementado.

As habilidades analisadas estão intimamente relacionadas. O aprendizado tem como função reter um conhecimento, e a memória, por sua vez, é o processo que codifica, armazena e evoca esse conhecimento. A memória pode ser categorizada em memória de longo prazo que pode ser dividida em memória explícita e implícita. A memória explícita abrange fatos e eventos

e pode ser considerada como memória episódica, e a memória implícita é relacionada a memorização de programa motores (Squire, 2009; Squire; Squire; Wixted, 2011; Dede, 2015). Além disso, ressalta-se a memória de trabalho, marcada por informações passageiras, as quais são usadas de modo imediato. Autores relatam a relação causal entre alterações sobre a memória de trabalho e sintomas presentes no TDAH como hiperatividade e desatenção (Rapport et al., 2009; Kofler et al., 2010; Kofler et al., 2020; Ludyga et al., 2022). A memória de trabalho depende principalmente da atividade do córtex pré-frontal, entretanto, outras regiões são incumbidas por outros tipos de memórias (Bahmani et al., 2019).

O hipocampo é essencial para a formação de memórias associativas ente pelo menos dois itens (Scoville; Milner, 1957; Eichenbaum, 1999; Henke et al., 1999). As memórias explícitas sofrem codificação inicialmente em decorrência da associação entre a atividade de regiões corticais envolvidas com a associação e o hipocampo (Buzsaki, 1989). Sendo assim, compreende-se que o hipocampo é o ponto de partida para o armazenamento temporário de informações, e regiões neocorticais associativas se tornam responsáveis por manter a memória a longo prazo (Rasch; Born, 2013; Aires, 2018; Almeida-Filho; Queiroz; Ribeiro, 2018; Sadeghian et al., 2019).

A potenciação de longo prazo (LTP) e a depressão de longo prazo (LTD) em regiões responsáveis pela memória e aprendizado já são discutidos há décadas (Sadeghian et al., 2019). Esses mecanismos permitem a consolidação das informações através dos neurônios, colocando os aprendizados mais relevantes em evidência e reduzindo conexões interferentes nas redes neurais.

Os canais receptores de glutamato são responsáveis pelo LTP. Isso ocorre quando os receptores NMDA, que por meio da interação com o glutamato, permitem o influxo de cálcio. O processo seguinte é a formação do complexo Ca^{2+} /calmodulina, o qual vai ativar a enzima sintase de óxido nítrico (NOS) onde ele irá catalisar a conversão de arginina em citrulina e óxido nítrico. O objetivo final de toda sinalização é o aumento da secreção de glutamato e de outros neurotransmissores, além de receptores NMDA, o que irá promover a interação entre os neurônios e a plasticidade sináptica (Bear; Connors; Paradiso, 2015 [S.d.]). Os autores Aires (2018) e Cheng et al. (2017) ressaltam a importância da sinalização glutamatérgica no córtex pré frontal e sua mediação na fisiopatologia do TDAH.

Outro aspecto que deve ser considerado é a realização do procedimento de remoção bilateral dos ovários, no qual impede o desenvolvimento do ciclo estral. Alguns estudos

destacam a ovariectomia e as interferências que a interrupção do ciclo causam (Chakraborty; Gore, 2004; Maffucci et al., 2006; Van Kempen; Milner; Waters, 2011). O estradiol possui papel importante sobre a função cognitiva, a partir dessa compreensão, a presente pesquisa tornou esse papel desprezível buscando compreender apenas a função do treinamento sobre os parâmetros investigados, sem auxílio hormonal.

De acordo com Aires (2018), o estrogênio possui função importante sobre a memória e aprendizagem, além de funções motoras e sensoriais. Além disso, é evidenciado que a redução da secreção de estrógenos está relacionado a dificuldade na aquisição da memória e o pior desempenho no aprendizado (Maffucci et al., 2006). Como já descrito inicialmente, o subdiagnóstico do TDAH no sexo feminino leva a tratamentos indevidos, o que gera influência sobre a mulher em períodos tardios da vida. Ao enfatizar a função cognitiva, é cabível que seja considerado o efeito de um evento natural, menopausa, em conjunto com os sintomas do TDAH em mulheres não tratadas, agravando os deletérios sobre a memória e aprendizagem. Dessa forma, implementar o treinamento na rotina dessa população parece ser uma estratégia eficiente a fim de contrapor os agravos.

A ciência já foi perspicaz em demonstrar os efeitos do treinamento sobre os deletérios de doenças neurodegenerativas que acometem predominantemente o sexo feminino em idade avançada, onde é marcada pela depleção dos níveis de estrógenos gonadais (Cotman; Berchtold, 2002; Bentz; Schneider; Westerlind, 2005; Cotman; Berchtold; Christie, 2007; Fiatarone Singh et al., 2014; Kaidah; Soejono; Partadiredja, 2016; Yoon; Lee; Song, 2018; Lourenco et al., 2019; De la Rosa et al., 2020; Quan et al., 2020). Os benefícios do exercício ainda incluem a plasticidade sináptica, melhora na aprendizagem e na neurogênese, culminando no retardo dos deletérios patológicos. Entretanto, a escassez de estudos que avaliavam os efeitos das diferentes modalidades de exercício impedia o acesso as novas ferramentas com baixo custo e dotadas de benefícios. Sendo assim, nossos resultados foram eficientes em apontar o treinamento resistido como uma terapia não farmacológica capaz de promover realces na função cognitiva.

Enfatiza-se ainda os efeitos do treinamento sobre a função cerebral quando a memória, o aprendizado e a potenciação a longo prazo são levadas em consideração, o que é respaldado por alguns estudos (Samorajski et al., 1985; Van Praag et al., 1999; Anderson et al., 2000; Ogonovszky et al., 2005; Radak et al., 2006).

Existem relatos que destacam o efeito do exercício voluntário sobre a indução da síntese de fatores neurotróficos derivado do cérebro (BDNF) e o fato de crescimento nervoso (NGF), esses recebem o papel de melhorar o processo de aprendizagem. Diferentemente dos

estudo citados, nossa metodologia se diferencia ao avaliarmos o efeito do treinamento de força, enquanto outros verificam a influência do exercício aeróbio (Van Praag et al., 1999), e além disso, o presente estudo é caracterizado por exercícios realizados de modo involuntário, todavia, não houve prejuízos cognitivos em razão do treinamento forçado.

Na mesma direção, o artigo citado destaca que o exercício é capaz de induzir a neuroproteção, o que culmina no aumento da formação de novos neurônios, processo denominado como neurogênese, e melhora a capacidade antioxidante no cérebro, especialmente no hipocampo (Ozbeyli et al., 2017). Outros autores corroboram com a nossa investigação e demonstram que o treinamento resistido implementado em ratos machos Wistar, foi capaz de melhorar a memória espacial e a aprendizagem avaliada através do teste comportamental Morris Water (Cassilhas et al., 2012).

Embora o efeito benéfico se apresente no exercício aeróbio e anaeróbio, as vias moleculares que levam a esse desfecho são diferentes. Enquanto o exercício aeróbio regula o fator neurotrófico derivado do cérebro, o seu receptor de grande afinidade, receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) e a proteína importante para o aprendizado e a memória Ca^{2+} /calmodulina 2 (CAMKII), o treinamento de resistência age sobre o sistema nervoso central através do fator insulínico de crescimento-1 (IGF-1) e o seu receptor (IGF-1R), além da proteína AKT. Ambas as vias promovem a melhora da função cognitiva, além do aumento de sinapsina-1 e sinaptofisina, as quais também contribuem para melhora do aprendizado e da memória espacial (Cassilhas et al., 2012).

O resultado apresentado através do labirinto de Barnes também impactou nos testes acima avaliados, isso porque os resultados positivos sobre a memória e o aprendizado confirma a redução da hiperatividade e impulsividade. De acordo com os autores, um déficit na memória pode evocar um comportamento hiperativo-impulsivo e desatento (Kofler et al., 2010).

Cabe elucidar que o desempenho da memória e aprendizado não está atrelado unicamente a terapia farmacológica, de modo contrário, o fármaco administrado limitou a eficiência da memória. Entretanto, cabe ressaltar que os benefícios foram apresentados quando houve também a combinação entre terapias, demonstrando que há sentido em atrelar o fármaco ao exercício.

6.1.7 Esquiva Passiva

O teste que avalia a memória através de um estímulo aversivo não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos, entretanto, foi demonstrado que a latência para chegar ao local aversivo foi maior em decorrência do aprendizado obtido. Dessa forma a memória não foi extinta sob nenhuma condição, todos os animais foram capazes de evitar o local estressor.

7.0 CONCLUSÃO

O treinamento resistido realizado em escada e implementado na rotina de ratas ovariectomizadas, da linhagem SHR, foi capaz de reduzir os sintomas de impulsividade, déficit de atenção e a ansiedade ocasionados pelo transtorno. Esses resultados demonstram novas perspectivas de tratamento não-farmacológico que, isolado ou quando aliados ao medicamento, atenua os deletérios do TDAH. Os efeitos dessa modalidade de treinamento devem ser cada vez mais explorados. Cabe ressaltar que este estudo não instiga a interrupção do fármaco sem que haja aprovação de especialistas.

8.0 LIMITAÇÕES

O presente estudo foi marcado por algumas limitações. A ausência de um controle com ratos Wistar Kyoto implicou sobre a comparação entre os grupos, além disso, a avaliação de corticosterona, por meio de um Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, poderia trazer resultados mais fidedignos sobre as alterações comportamentais. Contudo, alguns recursos foram limitados, bem como o tempo, o que não permitiu investimentos aprofundados.

Cabe ressaltar, que as limitações aqui apresentadas sugerem novos estudos para possíveis contribuições com os resultados apresentados.

9.0 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como objetivo futuro, diversas possibilidades foram criadas para o enriquecimento da presente pesquisa. Tecidos como hipocampo, músculo estriado esquelético e cardíaco, plasma, rins e ovários foram dissecados e armazenados para que seja avaliado o efeito do treinamento resistido sobre expressões de proteínas, sobre possíveis neuroproteção e cardioproteção, e sobre danos renais oriundos da administração do fármaco. Além disso, análises de teste imunohistoquímico, PCR e Western Blot, bem como espectrofotometria dos músculos e ossos dissecados culminariam no enriquecimento do trabalho.

REFERÊNCIAS

- AAMANN, L. *et al.* Progressive resistance training prevents loss of muscle mass and strength in bile duct-ligated rats. **Liver Int**, v. 39, n. 4, p. 676–683, abr. 2019.
- ABDELNOUR, E.; JANSEN, M. O.; GOLD, J. A. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis? **Mo Med**, v. 119, n. 5, p. 467–473, out. 2022.
- AIRES, M.M. Fisiologia, 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- ABERG, N. D.; BRYWE, K. G.; ISGAARD, J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. **ScientificWorldJournal**, v. 6, p. 53–80, 18 jan. 2006.
- ALMEIDA-FILHO, D. G.; QUEIROZ, C. M.; RIBEIRO, S. Memory corticalization triggered by REM sleep: mechanisms of cellular and systems consolidation. **Cell Mol Life Sci**, v. 75, n. 20, p. 3715–3740, out. 2018.
- ALMEY, Anne; MILNER, Teresa A.; BRAKE, Wayne G. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. **Hormones and Behavior**, v. 74, p. 125–138, ago. 2015.
- AL-SARRAF, Hameed; MOUIHATE, Abdeslam. Muscle Hypertrophy in a Newly Developed Resistance Exercise Model for Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 851789, 13 maio 2022.
- ANDERSON, B. J. *et al.* Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. **Physiol Behav**, v. 70, n. 5, p. 425–9, 15 set. 2000.
- ANDERSON, E.; SHIVAKUMAR, G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. **Front Psychiatry**, v. 4, p. 27, 2013.
- ANDERSON, L. G. *et al.* Memory deficits and hippocampal cytokine expression in a rat model of ADHD. **Brain Behav Immun Health**, v. 35, p. 100700, fev. 2024.
- ARBORELIUS, L. *et al.* The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. **J Endocrinol**, v. 160, n. 1, p. 1–12, jan. 1999. ARGOLLO, Nayara. Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade: aspectos neurológicos. **Psicologia Escolar e Educacional**, v. 7, p. 197–201, dez. 2003.
- ASSUMPÇÃO JR, Francisco Baptista; KUCZYNSKI, Evelyn. Tratado de psiquiatria da infância e adolescência. In: **Tratado de psiquiatria da infância e adolescência**. [S.l.: S.n.]. p. 795–795.

ATTOE, D. E.; CLIMIE, E. A. Miss. Diagnosis: A Systematic Review of ADHD in Adult Women. **J Atten Disord**, v. 27, n. 7, p. 645–657, maio 2023.

BAHMANI, Z. *et al.* Prefrontal Contributions to Attention and Working Memory. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 41, p. 129–153, 2019.

BAKKER, J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. **J Neuroendocrinol**, v. 34, n. 2, p. e13050, fev. 2022.

BALE, T. L.; VALE, W. W. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 44, p. 525–57, 2004.

BARKER, Gareth R. I. *et al.* Recognition memory for objects, place, and temporal order: A disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2948–2957, 2007.

BASSIL, F. *et al.* Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? **Prog Neurobiol**, v. 118, p. 1–18, jul. 2014.

BAYLESS, Daniel W.; PEREZ, Maria C.; DANIEL, Jill M. Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females. **Behavioural Brain Research**, v. 286, p. 85–92, 2015.

BEERY, A. K.; KAUFER, D. Stress, social behavior, and resilience: insights from rodents. **Neurobiol Stress**, v. 1, p. 116–127, 1 jan. 2015.

BELL, S. B. *et al.* When brain stimulation backfires: the effects of prefrontal cortex stimulation on impulsivity. **Soc Cogn Affect Neurosci**, v. 17, n. 1, p. 101–108, 3 fev. 2022.

BENTZ, Ann T.; SCHNEIDER, Carole M.; WESTERLIND, Kim C. The relationship between physical activity and 2-hydroxyestrone, 16 α -hydroxyestrone, and the 2/16 ratio in premenopausal women (United States). **Cancer causes & control: CCC**, v. 16, n. 4, p. 455–461, maio 2005.

BERLYNE, Daniel E. Conflict, arousal, and curiosity. 1960.

BERRIO, J. P.; KALLIOKOSKI, O. Rethinking data treatment: The sucrose preference threshold for anhedonia in stress-induced rat models of depression. **J Neurosci Methods**, v. 395, p. 109910, 15 jul. 2023.

BIAN, X.; LI, M.; LOU, S. Resistance training boosts lactate transporters and synaptic proteins in insulin-resistance mice. **Heliyon**, v. 10, n. 14, p. e34425, 30 jul. 2024.

BLUNDELL, J. E. Serotonin and the biology of feeding. **Am J Clin Nutr**, v. 55, n. 1 Suppl, p. 155S-159S, jan. 1992.

BODINE, Sue C. *et al.* Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. **Nature Cell Biology**, v. 3, n. 11, p. 1014–1019, nov. 2001.

BOOTH, J. E. Sexual behaviour of neonatally castrated rats injected during infancy with oestrogen and dihydrotestosterone. **J Endocrinol**, v. 72, n. 2, p. 135–41, fev. 1977.

BORYCZ, J. *et al.* 5-HT 1B receptor-mediated serotonergic modulation of methylphenidate-induced locomotor activation in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 3, p. 619–26, fev. 2008.

BOS, Dienke J. *et al.* Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 10, p. 2298–2306, set. 2015.

BOSTROM, P. *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 463–8, 11 jan. 2012.

BOWTON, E. *et al.* Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. **J Neurosci**, v. 30, n. 17, p. 6048–57, 28 abr. 2010.

BRAAT, S.; KOOY, R. F. Insights into GABAergic system deficits in fragile X syndrome lead to clinical trials. **Neuropharmacology**, v. 88, p. 48–54, jan. 2015.

BRILEY, M.; CHOPIN, P.; VEIGNER, M. %J Br J. Pharmacol. The plus-maze test of anxiety: validation in different rat strains and effect of a wide variety of antidepressants. v. 87, p. 217, 1986.

BRITTON, G. B.; BETHANCOURT, J. A. Characterization of anxiety-related responses in male rats following prolonged exposure to therapeutic doses of oral methylphenidate. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 93, n. 4, p. 451–9, out. 2009.

BUCCI, D. J. *et al.* Sex differences in learning and inhibition in spontaneously hypertensive rats. **Behav Brain Res**, v. 187, n. 1, p. 27–32, 11 fev. 2008.

BUZSAKI, G. Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. **Neuroscience**, v. 31, n. 3, p. 551–70, 1989.

CAINE, S. B. *et al.* Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. **J Neurosci**, v. 22, n. 7, p. 2977–88, 1 abr. 2002.

CARDINAL, R. N. *et al.* Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1021, p. 33–50, jun. 2004.

CARLIER, J. *et al.* Use of cognitive enhancers: methylphenidate and analogs. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 23, n. 1, p. 3–15, jan. 2019.

CARVER, C. S. Negative affects deriving from the behavioral approach system. **Emotion**, v. 4, n. 1, p. 3–22, mar. 2004.

CARVER, C. S. Impulse and constraint: perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. **Pers Soc Psychol Rev**, v. 9, n. 4, p. 312–33, 2005.

CASSILHAS, R. C. *et al.* Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, p. 309–17, 27 jan. 2012.

CELADA, P.; BORTOLOZZI, A.; ARTIGAS, F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. **CNS Drugs**, v. 27, n. 9, p. 703–16, set. 2013.

CHAKRABORTY, T. R.; GORE, A. C. Aging-related changes in ovarian hormones, their receptors, and neuroendocrine function. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 229, n. 10, p. 977–87, nov. 2004.

CHAN, J. N. *et al.* Interaction Effect of Social Isolation and High Dose Corticosteroid on Neurogenesis and Emotional Behavior. **Front Behav Neurosci**, v. 11, p. 18, 2017.

CHENG, Jia *et al.* Disrupted glutamatergic transmission in prefrontal cortex contributes to behavioral abnormality in an animal model of ADHD.

Neuropsychopharmacology, v. 42, n. 10, p. 2096–2104, 2017.

CHESTER, David S. *et al.* How Do Negative Emotions Impair Self-Control? A Neural Model of Negative Urgency. **NeuroImage**, v. 132, p. 43–50, 15 maio 2016.

CHEUNG, J. S. *et al.* Purposeful Activity in Psychiatric Rehabilitation: Is Neurogenesis a Key Player? **Hong Kong J Occup Ther**, v. 27, n. 1, p. 42–47, jun. 2016.

CHIAPPINI, S. *et al.* Methylphenidate abuse and misuse in patients affected with a psychiatric disorder and a substance use disorder: a systematic review. **Front Psychiatry**, v. 15, p. 1508732, 2024.

CHO, H. S.; BAEK, D. J.; BAEK, S. S. Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D₂ receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous hypertensive rats. **J Exerc Nutrition Biochem**, v. 18, n. 4, p. 379–84, dez. 2014.

CHRONIS-TUSCANO, A. *et al.* Associations between maternal attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and parenting. **J Abnorm Child Psychol**, v. 36, n. 8, p. 1237–50, nov. 2008.

CHUANG, S. H.; REDDY, D. S. Genetic and Molecular Regulation of

Extrasynaptic GABA-A Receptors in the Brain: Therapeutic Insights for Epilepsy. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 364, n. 2, p. 180–197, fev. 2018.

COLCOMBE, Stanley J. *et al.* Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 11, p. 1166–1170, nov. 2006.

COLVIN, Jennifer S. *et al.* Male-to-Female Sex Reversal in Mice Lacking Fibroblast Growth Factor 9. **Cell**, v. 104, n. 6, p. 875–889, 23 mar. 2001.

COMINGS, D. E.; BLUM, K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. **Prog Brain Res**, v. 126, p. 325–41, 2000.

COOPER, M. L. *et al.* Personality and the predisposition to engage in risky or problem behaviors during adolescence. **J Pers Soc Psychol**, v. 84, n. 2, p. 390–410, fev. 2003.

CORTESE, Samuele *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 9, p. 727–738, set. 2018.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci**, v. 25, n. 6, p. 295–301, jun. 2002.

COTMAN, Carl W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464–472, set. 2007.

DAMIANI, D. *et al.* [Brain sex: just beginning to pave the way]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 49, n. 1, p. 37–45, fev. 2005.

DAVIES, William. Sex differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Candidate genetic and endocrine mechanisms. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 331–346, ago. 2014.

DAVITZ, Joel R.; MASON, Donald J. %J Journal of comparative; PHYSIOLOGICAL PSYCHOLOGY. Socially facilitated reduction of a fear response in rats. v. 48, n. 3, p. 149, 1955.

DE CHAVES, G. *et al.* Effects of long-term ovariectomy on anxiety and behavioral despair in rats. **Physiol Behav**, v. 97, n. 3–4, p. 420–5, 22 jun. 2009.

DE LA ROSA, Adrian *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, n. 5, p. 394–404, set. 2020.

DEWING, P. *et al.* Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. **Brain Res Mol Brain Res**, v. 118, n. 1–2, p. 82–90, 21 out. 2003.

DICKMAN, S. J. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and

cognitive correlates. **J Pers Soc Psychol**, v. 58, n. 1, p. 95–102, jan. 1990.

DUBOVSKY, S. L.; THOMAS, M. Beyond specificity: effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. **J Psychosom Res**, v. 39, n. 4, p. 429–44, maio 1995.

DUCA, F. A.; SWARTZ, T. D.; COVASA, M. Effect of diet on preference and intake of sucrose in obese prone and resistant rats. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e111232, 2014.

DUNCAN, Noel D.; WILLIAMS, David A.; LYNCH, Gordon S. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. **European Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 4, p. 372–378, 1 mar. 1998.

DUPUY, F. E. *et al.* Sex differences between the combined and inattentive types of attention-deficit/hyperactivity disorder: an EEG perspective. **Int J Psychophysiol**, v. 89, n. 3, p. 320–7, set. 2013.

DYER, A. H. *et al.* The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 325, p. 89–99, 14 jun. 2016.

EAGLE, D. M.; BAUNEZ, C. Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 34, n. 1, p. 50–72, jan. 2010.

EDGREN, J. *et al.* Effects of progressive resistance training on physical disability among older community-dwelling people with history of hip fracture. **Aging Clin Exp Res**, v. 24, n. 2, p. 171–5, abr. 2012.

EDITION, Fifth %J Am Psychiatric Assoc. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. v. 21, n. 21, p. 591–643, 2013.

EICHENBAUM, H. The hippocampus and mechanisms of declarative memory. **Behav Brain Res**, v. 103, n. 2, p. 123–33, set. 1999.

ELIA, J.; AMBROSINI, P. J.; RAPOPORT, J. L. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. **N Engl J Med**, v. 340, n. 10, p. 780–8, 11 mar. 1999.

EVENDEN, J. L. Varieties of impulsivity. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 146, n. 4, p. 348–61, out. 1999.

FABEL, Klaus *et al.* VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. **The European Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 2803–2812, nov. 2003.

FARAONE, S. V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Mol Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 562–575, abr. 2019.

FARAONE, Stephen V. *et al.* Comparing the efficacy of medications for ADHD

using meta-analysis. **MedGenMed: Medscape General Medicine**, v. 8, n. 4, p. 4, 5 out. 2006.

FASMER, O. B.; JOHANSEN, E. B. Patterns of motor activity in spontaneously hypertensive rats compared to Wistar Kyoto rats. **Behav Brain Funct**, v. 12, n. 1, p. 32, 1 dez. 2016.

FIATARONE SINGH, Maria A. *et al.* The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 15, n. 12, p. 873–880, dez. 2014.

FLECK, Steven J.; KRAEMER, William J. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular - 4ed.** [S.l.]: Artmed Editora, 2017.

FORD, C. P. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**, v. 282, p. 13–22, 12 dez. 2014. FOX, A. M.; RIEDER, M.

J. Risks and benefits of drugs used in the management of the hyperactive child. **Drug Saf**, v. 9, n. 1, p. 38–50, jul. 1993.

FRIZELL, Baillie; DUMAS, Julie A. Examining the Relationship Between Neurosteroids, Cognition, and Menopause With Neuroimaging Methods. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 11, p. 96, 17 set. 2018.

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, 1 jan. 2004.

GAPIN, Jennifer I.; LABBAN, Jeffrey D.; ETNIER, Jennifer L. The effects of physical activity on attention deficit hyperactivity disorder symptoms: The evidence. **Preventive Medicine**, v. 52, p. S70–S74, jun. 2011.

GAWEL, K. *et al.* Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 392, n. 1, p. 1–18, jan. 2019.

GEGENHUBER, B.; TOLLKUHN, J. Epigenetic Mechanisms of Brain Sexual Differentiation. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 14, n. 11, 1 nov. 2022.

GENTIL, P.; OLIVEIRA, E.; BOTTARO, M. Time under tension and blood lactate response during four different resistance training methods. **J Physiol Anthropol**, v. 25, n. 5, p. 339–44, set. 2006.

GEORGIEVA, A. *et al.* Effects of ovariectomy-induced estrogen deficit on rat behaviour, lipid metabolism, inflammation, bone mineral density, and turnover. **Folia Med (Plovdiv)**, v. 63, n. 3, p. 385–391, 30 jun. 2021.

GESCHWIND, N.; GALABURDA, A. M. Cerebral lateralization. *Biological*

mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. **Arch Neurol**, v. 42, n. 5, p. 428–59, maio 1985.

GIUDICE, Jimena; TAYLOR, Joan M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 34, p. 49–55, jun. 2017.

GRANT, ECf; MACKINTOSH, JH %J Behaviour. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. v. 21, n. 3–4, p. 246–259, 1963.

GUDMUNDSDOTTIR, B. G.; WEYANDT, L.; ERNUDOTTIR, G. B. Prescription Stimulant Misuse and ADHD Symptomatology Among College Students in Iceland. **J Atten Disord**, v. 24, n. 3, p. 384–401, fev. 2020.

GUZZONI, Vinicius *et al.* Intense resistance training induces pronounced metabolic stress and impairs hypertrophic response in hind-limb muscles of rats. v. 22, n. 3, p. 377–386, 2019.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 327, n. 1, p. 1–5, ago. 1984.

HANSEN, D. L.; HANSEN, E. H. Caught in a balancing act: parents' dilemmas regarding their ADHD child's treatment with stimulant medication. **Qual Health Res**, v. 16, n. 9, p. 1267–85, nov. 2006.

HANSEN, Ellen Beate; BREIVIK, Gunnar %J Personality; INDIVIDUAL DIFFERENCES. Sensation seeking as a predictor of positive and negative risk behaviour among adolescents. v. 30, n. 4, p. 627–640, 2001.

HARGREAVES, Mark; SPRIET, Lawrence L. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. **Nature Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 817–828, set. 2020.

HARPIN, V. A. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. **Arch Dis Child**, v. 90 Suppl 1, n. Suppl 1, p. i2-7, fev. 2005.

HATTABI, Soukaina *et al.* A Randomized Trial of a Swimming-Based Alternative Treatment for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 23, p. 16238, 4 dez. 2022.

HENKE, K. *et al.* Human hippocampus associates information in memory. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 10, p. 5884–9, 11 maio 1999.

HENRY, B. L. *et al.* Cross-species assessments of motor and exploratory behavior related to bipolar disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 34, n. 8, p. 1296–306, jul. 2010.

HILLMAN, C. H.; ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Be smart, exercise your

heart: exercise effects on brain and cognition. **Nat Rev Neurosci**, v. 9, n. 1, p. 58–65, jan. 2008.

HORNBERGER JR., Troy A.; FARRAR, Roger P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 1, p. 16–31, 1 fev. 2004.

HUERTA, R. *et al.* Symptoms at the menopausal and premenopausal years: their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactin, obesity and attitudes towards sexuality. **Psychoneuroendocrinology**, v. 20, n. 8, p. 851–64, 1995.

HWANG, Wu Jeong *et al.* The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 373, 31 dez. 2020.

IZUMO, N. *et al.* Decreased voluntary activity and amygdala levels of serotonin and dopamine in ovariectomized rats. **Behav Brain Res**, v. 227, n. 1, p. 1–6, 1 fev. 2012.

JOHNSTONE, Jeanette M. *et al.* Micronutrients for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 647–661, maio 2022.

JOSEPH, Jane E. *et al.* Neural Correlates of Emotional Reactivity in Sensation Seeking. **Psychological science**, v. 20, n. 2, p. 215–223, fev. 2009.

JUAREZ, J.; GUERRERO-ALVAREZ, A. Effects of methylphenidate and atomoxetine on impulsivity and motor activity in preadolescent rats prenatally-treated with alcohol. **Behav Neurosci**, v. 129, n. 6, p. 756–64, dez. 2015.

JUNG, J. T. K. *et al.* Resistance Training Modulates Hippocampal Neuroinflammation and Protects Anxiety-Depression-like Dyad Induced by an Emotional Single Prolonged Stress Model. **Mol Neurobiol**, v. 60, n. 1, p. 264–276, jan. 2023.

KAESERMANN, Hans Peter %J Psychopharmacology. Stretched attend posture, a non-social form of ambivalence, is sensitive to a conflict-reducing drug action. v. 89, n. 1, p. 31–37, 1986.

KAIDAH, S.; SOEJONO, S. K.; PARTADIREDDA, G. Exercise improves hippocampal estrogen and spatial memory of ovariectomized rats. **Bratislavske Lekarske Listy**, v. 117, n. 2, p. 94–99, 2016.

KAMEYAMA, T.; NABESHIMA, T.; KOZAWA, T. Step-down-type passive avoidance- and escape-learning method. Suitability for experimental amnesia models. **J Pharmacol Methods**, v. 16, n. 1, p. 39–52, ago. 1986.

KAPCZINSKI, F. *et al.* Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar

disorder. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 2, p. 156–61, fev. 2011.

KATZMAN, M. A. *et al.* Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 302, 22 ago. 2017.

KC, MONTGOMERY %J Journal of Comparative; PHYSIOLOGICAL PSYCHOLOGY. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. v. 48, n. 4, p. 254–260, 1955.

KELTY, T. J. *et al.* Resistance-exercise training attenuates LPS-induced astrocyte remodeling and neuroinflammatory cytokine expression in female Wistar rats. **J Appl Physiol (1985)**, v. 132, n. 2, p. 317–326, 1 fev. 2022.

KHARAS, N.; REYES-VAZQUEZ, C.; DAFNY, N. Locus coeruleus neuronal activity correlates with behavioral response to acute and chronic doses of methylphenidate (Ritalin) in adolescent rats. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 124, n. 10, p. 1239–1250, out. 2017.

KHAYUM, M. A. *et al.* Ovariectomy-induced depressive-like behavior and brain glucose metabolism changes in female rats are not affected by chronic mild stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 115, p. 104610, maio 2020.

KIM, Daegeon; YADAV, Dhananjay; SONG, Minseok; et al. *An updated review on animal models to study attention-deficit hyperactivity disorder*. **Translational Psychiatry**, 2024, v. 14, art. 187. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 21 ago. 2025. PMCID: PMC11009407; PMID: 38605002.

KISHIKAWA, Y. *et al.* The spontaneously hypertensive rat/Izm (SHR/Izm) shows attention deficit/hyperactivity disorder-like behaviors but without impulsive behavior: therapeutic implications of low-dose methylphenidate. **Behav Brain Res**, v. 274, p. 235–42, 1 nov. 2014.

KIYOKAWA, Yasushi *et al.* Partner's stress status influences social buffering effects in rats. v. 118, n. 4, p. 798, 2004.

KNAEPEN, K. *et al.* Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. **Sports Med**, v. 40, n. 9, p. 765–801, 1 set. 2010.

KOCSIS, Richard N. **Book review: diagnostic and statistical manual of mental disorders: (DSM-5)**. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, , 2013.

KOFLER, M. J. *et al.* ADHD and working memory: the impact of central executive deficits and exceeding storage/rehearsal capacity on observed inattentive behavior. **J Abnorm Child Psychol**, v. 38, n. 2, p. 149–61, fev. 2010.

KOFLER, M. J. *et al.* Working memory and information processing in ADHD: Evidence for directionality of effects. **Neuropsychology**, v. 34, n. 2, p. 127–143, fev. 2020.

KOLAR, D. *et al.* Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 4, n. 2, p. 389–403, abr. 2008.

KOOB, G. F. Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction. **Ann N Y Acad Sci**, v. 897, p. 27–45, 1999.

KOSHELEFF, A. R. *et al.* Functional Impairments Associated With ADHD in Adulthood and the Impact of Pharmacological Treatment. **J Atten Disord**, v. 27, n. 7, p. 669–697, maio 2023.

KOZAK, Karolina *et al.* The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1451, n. 1, p. 71–91, set. 2019. KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I.; COLCOMBE, S. J. Exercise, cognition, and the aging brain. **J Appl Physiol (1985)**, v. 101, n. 4, p. 1237–42, out. 2006.

KRINZINGER, H. *et al.* Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 107, p. 945–968, dez. 2019.

KRUIJVER, Frank P. M. *et al.* Estrogen-receptor-beta distribution in the human hypothalamus: similarities and differences with ER alpha distribution. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 466, n. 2, p. 251–277, 10 nov. 2003.

KRUTKI, Piotr *et al.* Adaptations of motoneuron properties after weight-lifting training in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 123, n. 3, p. 664–673, set. 2017. KRYGER,

A. I.; ANDERSEN, J. L. Resistance training in the oldest old:

consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. **Scand J Med Sci Sports**, v. 17, n. 4, p. 422–30, ago. 2007.

KUCZENSKI, R.; SEGAL, D. S. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. **J Neurochem**, v. 68, n. 5, p. 2032–7, maio 1997.

LANDGRAF, R. *et al.* Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behaviour. **J Neuroendocrinol**, v. 11, n. 6, p. 405–7, jun. 1999.

LAWLOR, D. A.; HOPKER, S. W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 322, n. 7289, p. 763–7, 31 mar. 2001.

LEE, Joohyung; HARLEY, Vincent R. The male fight-flight response: A result of SRY regulation of catecholamines? **BioEssays**, v. 34, n. 6, p. 454–457, 2012.

LEFFA, D. T. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention deficit/hyperactivity disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 100, p. 166–179, maio 2019.

LEITE, Hilusca Alves; TULESKI, Silvana Calvo. Psicologia Histórico-Cultural e desenvolvimento da atenção voluntária: novo entendimento para o TDAH. **Psicologia Escolar e Educacional**, v. 15, p. 111–119, jun. 2011.

LEONARDO RICO, Javier *et al.* Time in the central area of the elevated plus-maze correlates with impulsivity-related measures during an operant task. v. 15, n. SPE5, p. 1–9, 2016.

LI, L. H. *et al.* Ovariectomy results in variable changes in nociception, mood and depression in adult female rats. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e94312, 2014.

LI, Y. *et al.* Deficiency of tumor suppressor NDRG2 leads to attention deficit and hyperactive behavior. **J Clin Invest**, v. 127, n. 12, p. 4270–4284, 1 dez. 2017.

LINDSAY, Angus *et al.* Isometric resistance training increases strength and alters histopathology of dystrophin-deficient mouse skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 126, n. 2, p. 363–375, 1 fev. 2019.

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 92, n. 2, p. 180–5, 1987.

LIU, Chaoran *et al.* Does the regulation of skeletal muscle influence cognitive function? A scoping review of pre-clinical evidence. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 38, p. 76–83, 27 out. 2022a.

LIU, D. Y. *et al.* The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD. **Mol Neurobiol**, v. 52, n. 3, p. 1467–1476, dez. 2015.

LIU, X. *et al.* Activation of Estrogen Receptor beta in the Lateral Habenula Improves Ovariectomy-Induced Anxiety-Like Behavior in Rats. **Front Behav Neurosci**, v. 16, p. 817859, 2022b. LOREE, Amy M.; LUNDAHL, Leslie H.; LEDGERWOOD, David M. Impulsivity

as a predictor of treatment outcome in substance use disorders: review and synthesis. **Drug and Alcohol Review**, v. 34, n. 2, p. 119–134, mar. 2015.

LOURENCO, M. V. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nat Med**, v. 25, n. 1, p. 165–175, jan. 2019.

LUCKEY, A. M. *et al.* Potential role for peripheral nerve stimulation on learning and long-term memory: A comparison of alternating and direct current stimulations. **Brain Stimul**, v. 15, n. 3, p. 536–545, jun. 2022.

LUDYGA, S. *et al.* Behavioral and neurocognitive effects of judo training on working memory capacity in children with ADHD: A randomized controlled trial. **Neuroimage Clin**, v. 36, p. 103156, 2022.

LYNAM, D. R. Early identification of chronic offenders: who is the fledgling psychopath? **Psychol Bull**, v. 120, n. 2, p. 209–234, set. 1996.

MAFFUCCI, J. A. *et al.* Handbook of models for human aging. p. 533–552, 2006.

MALLIEN, A. S. *et al.* Dopamine Transporter Knockout Rats Show Impaired Wellbeing in a Multimodal Severity Assessment Approach. **Front Behav Neurosci**, v. 16, p. 924603, 2022.

MARIN, C. T. *et al.* Resistance training prevents dynamics and mitochondrial respiratory dysfunction in vastus lateralis muscle of ovariectomized rats. **Exp Gerontol**, v. 173, p. 112081, mar. 2023.

MCCABE, S. E. *et al.* Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. **Addiction**, v. 100, n. 1, p. 96–106, jan. 2005.

MCCARTHY, Margaret M. Estradiol and the Developing Brain. **Physiological reviews**, v. 88, n. 1, p. 91–124, jan. 2008.

MCEWEN, B. S.; MILNER, T. A. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. **J Neurosci Res**, v. 95, n. 1–2, p. 24–39, 2 jan. 2017.

MECHLER, K. *et al.* Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. **Pharmacol Ther**, v. 230, p. 107940, fev. 2022.

MEDICINE, American College of Sports. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

MENESES, Alfredo *et al.* Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: A short overview. **Reviews in the Neurosciences**, v. 22, n. 3, p. 365–371, 2011.

MIKICS, E. *et al.* Behavioral specificity of non-genomic glucocorticoid effects in rats: effects on risk assessment in the elevated plus-maze and the open-field. **Horm Behav**, v. 48, n. 2, p. 152–62, ago. 2005.

MINDE, K. *et al.* The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 44, n. 4, p. 637–46, maio 2003.

MITCHELL, Marci R.; POTENZA, Marc N. Recent Insights into the Neurobiology of Impulsivity. **Current addiction reports**, v. 1, n. 4, p. 309–319, 1 dez. 2014.

MOIETY, F. M. *et al.* Comparative study on induction and effects of surgical

menopause in a female rat model: a prospective case control study. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, n. 6, p. 9403–11, 2015.

MONTANO-LOZA, A. J. *et al.* Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 2, p. 166–73, 173 e1, fev. 2012.

MORRIS, L. S. *et al.* The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. **Brain Neurosci Adv**, v. 4, p. 2398212820930321, dez. 2020.

MORRIS, Peter E.; FRITZ, Catherine O. Effect sizes in memory research. **Memory**, v. 21, n. 7, p. 832–842, 1 out. 2013.

MORTON, W. A.; STOCKTON, G. G. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry**, v. 2, n. 5, p. 159–164, out. 2000.

MOSS, F. P.; LEBLOND, C. P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. **The Anatomical Record**, v. 170, n. 4, p. 421–435, ago. 1971.

MOTAGHINEJAD, M. *et al.* Protective effects of forced exercise against methylphenidate-induced anxiety, depression and cognition impairment in rat. **Adv Biomed Res**, v. 4, p. 134, 2015.

MURPHY, K.; BARKLEY, R. A. Attention deficit hyperactivity disorder adults:

comorbidities and adaptive impairments. **Compr Psychiatry**, v. 37, n. 6, p. 393–401, dez. 1996.

NAKAMURA-PALACIOS, E. M. *et al.* Deficits of spatial learning and working memory in spontaneously hypertensive rats. **Behavioural Brain Research**, v. 74, n. 1–2, p. 217–221, 1996.

NELSON, M. E. *et al.* Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1094–105, 28 ago. 2007.

Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso - Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso - Google Livros. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=bywtDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=neuroci%C3%A4ncia+desvendando+o+sistema+nervoso&ots=quKU8lyK9&sig=EKl_8N4DfGaCOtKFVNedOzCXeU#v=onepage&q=neuroci%C3%A4ncia%20desvendando%20o%20sistema%20nervoso&f=false. Acesso em: 21 jun. 2025.

NG, Q. X. *et al.* Managing childhood and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with exercise: A systematic review. **Complement Ther Med**, v. 34, p. 123–128, out. 2017.

OGONOVSKY, H. *et al.* The effects of moderate, strenuous, and overtraining on

oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. **Can J Appl Physiol**, v. 30, n. 2, p. 186–95, abr. 2005.

OH, SuA *et al.* Effects of game-based digital therapeutics on attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents as assessed by parents or teachers: a systematic review and meta-analysis. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 481–493, fev. 2024.

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

PARDEY, Margery C. *et al.* Re-evaluation of an animal model for ADHD using a free-operand choice task. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 176, n. 2, p. 166–171, 2009.

PARK, Hyon; LEE, Sukho; FARRAR, Roger P. **Resistance training results in selective hypertrophy of skeletal muscle in both young and middle-age rats**. Wiley Online Library, , 2007.

PAULSON, J. F.; BUERMAYER, C.; NELSON-GRAY, R. O. Social rejection and ADHD in young adults: an analogue experiment. **J Atten Disord**, v. 8, n. 3, p. 127–35, fev. 2005.

PAWLAK, Cornelius R. *et al.* The elevated plus-maze test: differential psychopharmacology of anxiety-related behavior. v. 4, n. 1, p. 98–115, 2012.

PEDERSEN, B. K. *et al.* Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? **J Muscle Res Cell Motil**, v. 24, n. 2–3, p. 113–9, 2003.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, v. 8, n. 8, p. 457–65, 3 abr. 2012.

PELLOW, S.; FILE, S. E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 24, n. 3, p. 525–9, mar. 1986.

PELLOW, Sharon *et al.* Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985.

PHOENIX, C. H. *et al.* Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. **Endocrinology**, v. 65, p. 369–82, set. 1959.

POHJALAINEN, T. *et al.* The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. **Mol Psychiatry**, v. 3, n. 3, p. 256–60, maio 1998.

POSNER, J.; POLANCZYK, G. V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet**, v. 395, n. 10222, p. 450–462, 8 fev. 2020.

POWERS, Scott K.; HOWLEY, Edward T. **Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. capítulo de livro. Disponível em: <<http://baes.ua.pt/handle/10849/302>>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PRESTES, J. *et al.* Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in skeletal muscle. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 34, n. 4, p. 700–6, ago. 2009.

PUPIKINA, M.; SITNIKOVA, E. Sex Differences in Behavior and Learning Abilities in Adult Rats. **Life (Basel)**, v. 13, n. 2, 15 fev. 2023.

QUAN, Helong *et al.* Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165778, 1 out. 2020.

RADAK, Z. *et al.* The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. **Neurochem Int**, v. 49, n. 4, p. 387–92, set. 2006.

RAPPORT, M. D. *et al.* Hyperactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a ubiquitous core symptom or manifestation of working memory deficits? **J Abnorm Child Psychol**, v. 37, n. 4, p. 521–34, maio 2009.

RASCH, B.; BORN, J. About sleep's role in memory. **Physiol Rev**, v. 93, n. 2, p. 681–766, abr. 2013.

REGAN, S. L.; WILLIAMS, M. T.; VORHEES, C. V. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 132, p. 621–637, jan. 2022.

RIBARIČ, Samo. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3245, 17 mar. 2022.

RISKE, L. *et al.* Lactate in the brain: an update on its relevance to brain energy, neurons, glia and panic disorder. **Ther Adv Psychopharmacol**, v. 7, n. 2, p. 85–89, fev. 2017.

ROBINSON, Andrea M.; BUCCI, David J. Individual and Combined Effects of Physical Exercise and Methylphenidate on Orienting Behavior and Social Interaction in Spontaneously Hypertensive Rats. **Behavioral neuroscience**, v. 128, n. 6, p. 703–712, dez. 2014.

ROBINSON, E. S. Blockade of noradrenaline re-uptake sites improves accuracy and impulse control in rats performing a five-choice serial reaction time tasks. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 219, n. 2, p. 303–12, jan. 2012.

ROBINSON, K. *et al.* Effects of Resistance Training on Academic Outcomes in School-Aged Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 53, n. 11, p. 2095–2109, nov. 2023.

ROCCA, W. A.; GROSSARDT, B. R.; SHUSTER, L. T. Oophorectomy,

menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. **Brain Res**, v. 1379, p. 188–98, 16 mar. 2011.

RODGERS, R. J.; COLE, J. C. %J Physiology; BEHAVIOR. Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors. v. 53, n. 2, p. 383–388, 1993.

RODRIGUEZ-LANDA, J. F. Considerations of Timing Post-ovariectomy in Mice and Rats in Studying Anxiety- and Depression-Like Behaviors Associated With Surgical Menopause in Women. **Front Behav Neurosci**, v. 16, p. 829274, 2022.

ROSENFELD, C. S. Brain Sexual Differentiation and Requirement of SRY: Why or Why Not? **Front Neurosci**, v. 11, p. 632, 2017.

RUIS, M. A. W. *et al.* Housing familiar male wildtype rats together reduces the long-term adverse behavioural and physiological effects of social defeat. v. 24, n. 3, p. 285–300, 1999.

RUSSELL, V. A. *et al.* Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. **Brain Research Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 187–192, 2000.

SADEGHIAN, A. *et al.* Spatial Learning and Memory in Barnes Maze Test and Synaptic Potentiation in Schaffer Collateral-CA1 Synapses of Dorsal Hippocampus in Freely Moving Rats. **Basic Clin Neurosci**, v. 10, n. 5, p. 461–468, out. 2019.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. **Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. [S.l.]: Artmed Editora, 2016.

SAGVOLDEN, T. *et al.* The spontaneously hypertensive rat model of ADHD--the importance of selecting the appropriate reference strain. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7–8, p. 619–26, dez. 2009.

SAGVOLDEN, Terje. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 1, p. 31–39, 2000.

SAGVOLDEN, Terje. Terje Sagvolden. **European Psychologist**, v. 5, n. 2, p. 149–152, 2005.

SAMORAJSKI, T. *et al.* Effect of exercise on longevity, body weight, locomotor performance, and passive-avoidance memory of C57BL/6J mice. **Neurobiol Aging**, v. 6, n. 1, p. 17–24, Spring 1985.

SANDERS, L. M. J. *et al.* Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 28, 19 mar. 2020.

SANTOS, S. *et al.* Male sex bias in early and late onset neurodevelopmental disorders: Shared aspects and differences in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/hyperactivity Disorder, and Schizophrenia. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 135, p. 104577, abr. 2022.

SAWADA, H. *et al.* Estradiol protects mesencephalic dopaminergic neurons from oxidative stress-induced neuronal death. **Journal of Neuroscience Research**, v. 54, n. 5, p. 707–719, 1 dez. 1998.

SAY, G. N. *et al.* Effects of methylphenidate on femoral bone growth in male rats. **Hum Exp Toxicol**, v. 42, p. 9603271231210970, dez. 2023.

SCHMITT, Ulrich; HIEMKE, Christoph %J Progress in Neuro-Psychopharmacology; BIOLOGICAL PSYCHIATRY. Combination of open field and elevated plus-maze: a suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. v. 22, n. 7, p. 1197–1215, 1998.

SCOVILLE, W. B.; MILNER, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 11–21, fev. 1957.

SECNIK, K.; SWENSEN, A.; LAGE, M. J. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. **Pharmacoeconomics**, v. 23, n. 1, p. 93–102, 2005.

SHAHMORADGOLI NAJAFABADI, M. *et al.* Association between the DRD2 A1 allele and opium addiction in the Iranian population. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 134B, n. 1, p. 39–41, 5 abr. 2005.

SHARMA, A.; COUTURE, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Ann Pharmacother**, v. 48, n. 2, p. 209–25, fev. 2014.

SHIER, Anna C. *et al.* Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 5, p. 1–17, 2013.

SIBLEY, M. H.; MITCHELL, J. T.; BECKER, S. P. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 12, p. 1157–1165, dez. 2016.

SINHA, R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1141, p. 105–30, out. 2008.

SMITH, A. L. *et al.* Pilot physical activity intervention reduces severity of ADHD symptoms in young children. **J Atten Disord**, v. 17, n. 1, p. 70–82, jan. 2013.

SONTAG, Thomas-A. *et al.* Spatial Memory in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e74660, 29 ago. 2013.

Spatial Memory in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) | PLOS One.
Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074660>>.
Acesso em: 25 jun. 2025.

SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969-2009. **J Neurosci**, v. 29, n. 41, p. 12711–6, 14 out. 2009.

SQUIRE, L. R.; DEDE, A. J. Conscious and unconscious memory systems. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 7, n. 3, p. a021667, 2 mar. 2015.

SQUIRE, L. R.; WIXTED, J. T. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. **Annu Rev Neurosci**, v. 34, p. 259–88, 2011.

STRANAHAN, Alexis M.; LEE, Kim; MATTSON, Mark P. %J Neuromolecular medicine. Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise. v. 10, p. 118– 127, 2008.

STROHLE, A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 116, n. 6, p. 777–84, jun. 2009.

SUIJO, K. *et al.* Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. **Int J Sports Med**, v. 34, n. 4, p. 368–75, abr. 2013.

SUTOO, D.; AKIYAMA, K. Regulation of brain function by exercise. **Neurobiol Dis**, v. 13, n. 1, p. 1–14, jun. 2003.

TAKANO, H. *et al.* Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. **Eur J Appl Physiol**, v. 95, n. 1, p. 65–73, set. 2005.

TAKARADA, Y. *et al.* Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. **J Appl Physiol (1985)**, v. 88, n. 1, p. 61–5, jan. 2000.

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 24, n. 8, p. 881–886, ago. 1992.

TETER, C. J. *et al.* Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. **J Am Coll Health**, v. 53, n. 6, p. 253–62, jun. 2005.

TOMPOROWSKI, P. D. Effects of acute bouts of exercise on cognition. **Acta Psychol (Amst)**, v. 112, n. 3, p. 297–324, mar. 2003.

TORPEL, A. *et al.* Strengthening the Brain-Is Resistance Training with Blood Flow Restriction an Effective Strategy for Cognitive Improvement? **J Clin Med**, v. 7, n. 10, 9 out. 2018.

UENO, K. I. *et al.* Behavioural and pharmacological relevance of stroke-prone

spontaneously hypertensive rats as an animal model of a developmental disorder. **Behav Pharmacol**, v. 13, n. 1, p. 1–13, fev. 2002.

VAN HALL, G. *et al.* Blood lactate is an important energy source for the human brain. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 29, n. 6, p. 1121–9, jun. 2009.

VAN KEMPEN, T. A.; MILNER, T. A.; WATERS, E. M. Accelerated ovarian failure: a novel, chemically induced animal model of menopause. **Brain Res**, v. 1379, p. 176–87, 16 mar. 2011.

VAN PRAAG, Henriette *et al.* Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. v. 96, n. 23, p. 13427–13431, 1999.

VENDRUSCOLO, L. F. *et al.* Chronic methylphenidate treatment during adolescence increases anxiety-related behaviors and ethanol drinking in adult spontaneously hypertensive rats. **Behav Pharmacol**, v. 19, n. 1, p. 21–7, fev. 2008.

VERRET, C. *et al.* A physical activity program improves behavior and cognitive functions in children with ADHD: an exploratory study. **J Atten Disord**, v. 16, n. 1, p. 71–80, jan. 2012.

VOLKOW, N. D. *et al.* Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 12, n. 6, p. 557–66, dez. 2002.

WADDELL, J.; MCCARTHY, M. M. Sexual differentiation of the brain and ADHD: what is a sex difference in prevalence telling us? **Curr Top Behav Neurosci**, v. 9, p. 341–60, 2012.

WEYANDT, L. L. *et al.* Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants. **Psychol Res Behav Manag**, v. 7, p. 223–49, 2014.

WIGGER, A. *et al.* Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 1–14, jan. 2004.

WILHELM, Dagmar *et al.* Sertoli cell differentiation is induced both cell-autonomously and through prostaglandin signaling during mammalian sex determination. **Developmental Biology**, v. 287, n. 1, p. 111–124, 1 nov. 2005.

WINSTANLEY, C. A. The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. **Br J Pharmacol**, v. 164, n. 4, p. 1301–21, out. 2011.

WOLKOWITZ, O. *et al.* Chronic corticosterone administration in rats: behavioral

and biochemical evidence of increased central dopaminergic activity. **Eur J Pharmacol**, v. 122, n. 3, p. 329–38, 2 abr. 1986.

WRANN, C. D. *et al.* Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC1alpha/FNDC5 pathway. **Cell Metab**, v. 18, n. 5, p. 649–59, 5 nov. 2013.

WU, C. *et al.* Effects of Exercise Training on Anxious-Depressive-like Behavior in Alzheimer Rat. **Med Sci Sports Exerc**, v. 52, n. 7, p. 1456–1469, jul. 2020.

WULTZ, B. *et al.* The spontaneously hypertensive rat as an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate on exploratory behavior. **Behav Neural Biol**, v. 53, n. 1, p. 88–102, jan. 1990.

YANG, Chun *et al.* The association of 22 Y chromosome short tandem repeat loci with initiative–aggressive behavior. **Gene**, v. 654, p. 10–13, maio 2018.

YANG, Ming-Tao *et al.* Inhibition of hyperactivity and impulsivity by carbonic anhydrase inhibitors in spontaneously hypertensive rats, an animal model of ADHD. v. 232, p. 3763–3772, 2015.

YARASHESKI, K. E.; LEMON, P. W.; GILLOTEAUX, J. Effect of heavy-resistance exercise training on muscle fiber composition in young rats. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 69, n. 2, p. 434–437, ago. 1990.

YILMAZ, Canelif *et al.* Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 55, p. 100788, out. 2019.

YOON, D. H.; LEE, J. Y.; SONG, W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 22, n. 8, p. 944–951, 2018.

YUAN, Haixia *et al.* Effect of catalpol on behavior and neurodevelopment in an ADHD rat model. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 118, p. 109033, out. 2019.

YUEN, Eunice Y. *et al.* Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. **Neuron**, v. 73, n. 5, p. 962–977, 2012. ZANG, Y. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 46, p. e17980, nov. 2019.

ZARATE, S.; STEVNSNER, T.; GREDILLA, R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. **Front Aging Neurosci**, v. 9, p. 430, 2017.

ZETTERSTRÖM, Tyra S. C.; QUANSAH, Emmanuel; GROOTVELD, Martin. Effects of Methylphenidate on the Dopamine Transporter and Beyond. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 57, p. 127–157, 2022.

ZHU, S. *et al.* Structure of a human synaptic GABA(A) receptor. **Nature**, v. 559, n. 7712, p. 67–72, jul. 2018.

ZUNNER, B. E. M. *et al.* Myokines and Resistance Training: A Narrative Review. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 7, 23 mar. 2022.

ANEXOS

ANEXO 1- CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DO TDAH

Critério de diagnóstico

A. Um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou desenvolvimento, caracterizado por (1) e/ou (2): 1. **Desatenção:** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram por pelo menos pelo menos 6 meses para um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta negativamente diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/ocupacionais:

Nota: Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento de oposição, desafio, hostilidade ou falha na compreensão de tarefas ou instruções. Para adolescentes e adultos mais velhos (17 anos ou mais), são necessários pelo menos cinco sintomas. uma. Frequentemente não dá atenção a detalhes ou comete erros por descuido em trabalhos escolares, no trabalho ou durante outras atividades (por exemplo, negligência ou perde detalhes, o trabalho é impreciso).

b. Frequentemente tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas (por exemplo, tem dificuldade em manter o foco durante palestras, conversas ou leituras longas).

c. Muitas vezes parece não ouvir quando se fala diretamente (por exemplo, a mente parece estar em outro lugar, mesmo na ausência de qualquer distração óbvia). d. Frequentemente, não segue as instruções e não termina os trabalhos escolares, tarefas domésticas ou deveres no local de trabalho (por exemplo, inicia tarefas, mas rapidamente perde o foco e é facilmente desviado). e. Frequentemente tem dificuldade em organizar tarefas e atividades (por exemplo, dificuldade em gerenciar tarefas sequenciais; dificuldade em manter materiais e pertences em ordem; trabalho bagunçado e desorganizado; tem má gestão de tempo; não cumpre prazos).

f. Frequentemente evita, não gosta ou reluta em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado (por exemplo, trabalhos escolares ou de casa; para adolescentes e adultos mais velhos, preparar relatórios, preencher formulários, revisar trabalhos longos). g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, papéis, óculos, celular).

h. Muitas vezes é facilmente distraído por estímulos estranhos (para adolescentes mais velhos e adultos, pode incluir pensamentos não relacionados).

eu. É frequentemente esquecido nas atividades diárias (por exemplo, fazer tarefas domésticas, fazer recados; para adolescentes e adultos mais velhos, retornar ligações, pagar contas, marcar compromissos).

2. **Hiperatividade e impulsividade:** Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram por pelo menos 6 meses em um grau inconsistente com o nível de desenvolvimento e que impacta negativamente diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/ocupacionais: **Nota:** Os sintomas não são apenas uma manifestação de comportamento de oposição, desafio, hostilidade ou falha em entender tarefas ou instruções. Para adolescentes e adultos mais velhos (17 anos ou mais), são necessários pelo menos cinco sintomas. uma. Muitas vezes remexe ou bate nas mãos ou pés ou se contorce no assento. b. Frequentemente abandona a cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado (por exemplo, abandona seu lugar na sala de aula, no escritório ou em outro local de trabalho, ou em outras situações que exijam permanecer no local).

c. Frequentemente corre ou escala em situações em que não é apropriado. **(Nota:** Em adolescentes ou adultos, pode limitar-se a sentir-se inquieto.) d. Muitas vezes incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer silenciosamente.

e. Está frequentemente "em movimento", agindo como se estivesse "conduzido por um motor" (p. com).

f. Muitas vezes fala excessivamente. g. Frequentemente deixa escapar uma resposta antes que uma pergunta tenha sido completada (por exemplo, completa as frases das pessoas; não pode esperar pela vez da conversa). h. Muitas vezes tem dificuldade em esperar sua vez (por exemplo, enquanto espera na fila). eu. Frequentemente interrompe ou se intromete nos outros (por exemplo, se intromete em conversas, jogos ou atividades; pode começar a usar as coisas de outras pessoas sem pedir ou receber permissão; para adolescentes e adultos, pode se intrometer ou assumir o que os outros estão fazendo).

B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes da idade 12 anos.

C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes (por exemplo, em casa, escola ou trabalho; com amigos ou parentes; em outras atividades).

D. Há evidências claras de que os sintomas interferem ou reduzem a qualidade de funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental (por exemplo, transtorno de humor, transtorno de ansiedade, transtorno dissociativo, transtorno de personalidade, intoxicação ou abstinência de substância).