



JÉSSICA PERES ALVES DE SOUZA

**AÇÕES ENCEFÁLICAS PROMOVIDAS PELA
SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO DE LINHAÇA E/OU
AMOREIRA EM RATAS OVARIECTOMIZADAS**

**LAVRAS - MG
2025**

JÉSSICA PERES ALVES DE SOUZA

**AÇÕES ENCEFÁLICAS PROMOVIDAS PELA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO
DE LINHAÇA E/OU AMOREIRA EM RATAS OVARIECTOMIZADAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de mestre.

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges
Orientador

**LAVRAS - MG
2025**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Souza , Jéssica Peres Alves.

Ações encefálicas promovidas pela suplementação de extrato de linhaça e/ou
amoreira em ratas ovariectomizadas / Jéssica Peres Alves Souza . - 2025.
76 p. : il.

Orientador: Bruno Del Bianco Borges

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2025.
Bibliografia.

1. Estrógeno . 2. Ingestão alimentar. 3. Estresse oxidativo . 4. Nutracêuticos . I.
Del Bianco Borges, Bruno . II. Universidade Federal de Lavras. III. Título.

JÉSSICA PERES ALVES DE SOUZA

**AÇÕES ENCEFÁLICAS PROMOVIDAS PELA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO
DE LINHAÇA E/OU AMOREIRA EM RATAS OVARIECTOMIZADAS**

**BRAIN ACTIONS PROMOTED BY FLAXSEED AND/OR MULBERRY EXTRACT
SUPPLEMENTATION IN OVARIECTOMIZED RATS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em: 28 de março de 2025
Dr. Bruno del Bianco Borges - UFLA
Dra. Gislaine Garcia Pelosi Gomes - UEL
Dra. Grazielle Caroline da Silva - UNILAVRAS

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges
Orientador

**LAVRAS - MG
2025**

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras, instituição que sempre desejei integrar, agradeço profundamente pela oportunidade de desenvolver minha formação acadêmica e profissional. Em especial, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela excelência e apoio constantes, bem como pela referência de grandes professores e funcionários que enriqueceram esta jornada com suas valiosas contribuições.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pela concessão da bolsa de mestrado e pelo financiamento do projeto.

Ao Professor Dr. Bruno Del Bianco Borges, expresse minha profunda gratidão pela orientação dedicada ao longo desses anos, pela paciência e constante disposição em ajudar. Agradeço também pela oportunidade de integrar ao LabMol, experiência que ampliou meus horizontes acadêmicos, profissionais e contribuiu significativamente para o desenvolvimento desta dissertação.

À professora Laura Cristina Jardim Pôrto Pimenta, ao técnico Geraldo de Sousa Cândido e às alunas Ana Clara Borges Silva e Thays Cristina dos Santos pelo apoio nas análises dos dados de estresse oxidativo.

Aos colegas do Laboratório de Fisiologia Experimental, cujo auxílio durante e após a execução dos experimentos, foi imprescindível. Em especial, agradeço à Beatriz, que assumiu com dedicação a responsabilidade e as demandas iniciais do projeto.

Ao Núcleo de Criação de Animais de Laboratório (NUCAL) da Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ) pelo fornecimento dos animais.

Ao Departamento de Nutrição pelo empréstimo do Biotério e de laboratórios.

Ao Departamento de Fitopatologia pela utilização do criostato.

Agradeço a Deus por ser meu sustento e amparo em meio às dúvidas e desafios. A luz divina iluminou meu caminho e me concedeu saúde para alcançar esta conquista.

À minha família materna, pelo apoio incondicional e por cada gesto de carinho que me impulsionou a seguir em frente. Em especial, aos meus pais, Andréia e Charles, e ao meu irmão, Rafael.

Ao meu avô Casseiro, meu maior incentivador, cuja sabedoria transcende as palavras. Agradeço por cada conselho carregado de experiência, por cada abraço e por sua

incansável sede de conhecimento, que sempre foi uma fonte inesgotável de inspiração para mim.

Agradeço à minha turma de mestrado, que desafiou as estatísticas ao se transformar em um grupo verdadeiramente unido. Sou grata por cada estudo compartilhado, pelo apoio mútuo em trabalhos, pelos momentos de diversão e por todas as vivências que enriquecem esta trajetória.

Aos amigos do LabMol; Cássio, Clara e Tayná, agradeço profundamente pelo apoio oferecido, pela compreensão diante de minhas ausências e pelos momentos de leveza e alegria compartilhados durante nossos cafés.

Agradeço a todas as minhas amigas que torceram por mim e compartilharam cada momento dessa jornada. Em especial, Camila, Flávia, Júlia, Victória e Yesa. Saibam que cada gesto de apoio foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Expresso minha eterna gratidão à família que construí ao longo desta jornada. Ao meu marido, Pietros, não há palavras que possam expressar toda a minha gratidão por sua presença inabalável em cada etapa desse caminho. Seu apoio foi além do que eu poderia esperar; nas revisões, nos cálculos, na escrita e, principalmente, nos momentos de leveza que tornaram os desafios mais fáceis de enfrentar. Obrigada por cada palavra de incentivo, por cada gesto de cuidado e, acima de tudo, por cada abraço que renovou minhas forças quando eu mais precisei. À nossa querida Crocante, que, mesmo sem palavras ou conhecimento acadêmico, soube, com seu carinho e alegria, transformar os dias exaustivos de escrita em momentos de aconchego. Seus olhares, sua energia e nossos passeios trouxeram a serenidade necessária para que eu continuasse. A vocês dois, minha eterna gratidão e todo o meu amor.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, ao longo dessa jornada, contribuíram com suas palavras, gestos de apoio e ações, que foram fundamentais para o meu crescimento e sucesso.

RESUMO

O estrogênio desempenha papel fundamental na regulação do sistema reprodutor feminino e do comportamento alimentar. A deficiência estrogênica, induzida pela ovariectomia, está associada ao aumento do ganho de peso, da ingestão alimentar e da vulnerabilidade do hipocampo ao estresse oxidativo. Neste estudo, investigou-se o impacto da suplementação com extrato de linhaça, amoreira e estradiol sobre o estresse oxidativo hipocampal, o ganho de peso e o Índice de Lee em ratas Wistar ovariectomizadas. O estudo foi conduzido com ratas Wistar, divididas em grupos não ovariectomizadas (SHAM) e ovariectomizadas, que receberam suplementação diária de salina (OVX), extrato de linhaça, extrato de amoreira ou estradiol (E2) por um período de oito semanas. Ao final do período experimental, foram avaliados o peso corporal, consumo alimentar diário e o Índice de Lee. No hipocampo, foram determinadas a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), além dos níveis de hidróperóxidos (H_2O_2). Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por meio de análise de variância. A ovariectomia (grupo OVX) induziu aumento significativo do ganho de peso corporal, comprimento e ingestão alimentar em comparação ao grupo SHAM. O grupo tratado com extrato de amoreira apresentou o maior Índice de Lee, enquanto o grupo SHAM e o grupo linhaça registraram os menores valores de ganho de peso e ingestão alimentar. No que diz respeito ao estresse oxidativo, o extrato de linhaça destacou-se por promover o maior aumento das atividades das enzimas SOD e CAT, além de um controle eficaz dos níveis de H_2O_2 . Embora o extrato de amoreira tenha evidenciado potencial antioxidante, sua eficácia foi inferior à da linhaça. Esses achados reforçam a viabilidade de intervenções naturais, como a linhaça, para o controle de distúrbios metabólicos e oxidativos.

Palavras chaves: estrógeno; ingestão alimentar; estresse oxidativo; nutracêuticos.

ABSTRACT

Estrogen plays a fundamental role in regulating the female reproductive system and feeding behavior. Estrogen deficiency, induced by ovariectomy, is associated with increased body weight gain, food intake, and hippocampal susceptibility to oxidative stress. This study investigated the impact of flaxseed extract, mulberry extract, and estradiol supplementation on hippocampal oxidative stress, body weight gain, and Lee Index (LI) in ovariectomized Wistar rats. The study was conducted with Wistar rats, divided into non-ovariectomized (SHAM) and ovariectomized groups, which received daily supplementation of saline (OVX), flaxseed extract, mulberry extract, or estradiol (E2) for a period of eight weeks. At the end of the experimental period, body weight, daily food intake, and the Lee Index were evaluated. In the hippocampus, the activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), in addition to hydroperoxide (H₂O₂) levels, were determined. The obtained data were statistically analyzed using analysis of variance. Ovariectomy (OVX group) induced a significant increase in body weight gain, body length, and food intake compared to the SHAM group. The group treated with mulberry extract showed the highest Lee Index, while the SHAM group and the flaxseed group recorded the lowest values for body weight gain and food intake. Regarding oxidative stress, flaxseed extract stood out by promoting the greatest increase in SOD and CAT enzyme activities, in addition to effective control of H₂O₂ levels. Although mulberry extract showed antioxidant potential, its efficacy was inferior to that of flaxseed. These findings reinforce the viability of natural interventions, such as flaxseed, for the control of metabolic and oxidative disorders.

Keywords: estrogen; food intake; oxidative stress; nutraceuticals.

INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho apresenta potenciais impactos nas áreas da saúde, meio ambiente, tecnologia, produção e educação, ao investigar os efeitos da suplementação com extratos naturais de linhaça (*Linum usitatissimum*) e amoreira (*Morus nigra*) sobre parâmetros metabólicos e indicadores de estresse oxidativo em um modelo experimental de deficiência estrogênica. Os achados obtidos demonstram a viabilidade da utilização de compostos bioativos presentes em alimentos de origem vegetal como estratégia não farmacológica complementar no manejo de distúrbios associados ao climatério e à menopausa, tais como disfunções metabólicas, aumento ponderal e desequilíbrios no sistema antioxidante. Embora este estudo não contemple a participação direta de comunidades externas durante sua execução, os resultados produzidos apresentam aplicabilidade prática para profissionais das áreas da saúde, nutrição, farmácia e para a indústria de alimentos funcionais, contribuindo, assim, para a adoção de práticas baseadas em evidências. Ademais, os dados gerados oferecem subsídios para o desenvolvimento de investigações futuras, com potencial para resultar na formulação de produtos nutracêuticos ou fitoterápicos que sejam seguros e eficazes. Este estudo está alinhado aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU), em especial ao ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), por propor alternativas naturais voltadas à prevenção de agravos associados à menopausa, e ao ODS 12 (Consumo e Produção Responsáveis) ao promover a valorização de recursos naturais como fontes de compostos bioativos. Dessa forma, os resultados deste trabalho contribuem de maneira relevante para o fortalecimento do conhecimento científico, para a promoção de práticas sustentáveis e para o desenvolvimento de soluções inovadoras na área de alimentos funcionais, com vistas à promoção da saúde e da qualidade de vida, particularmente no contexto da saúde da mulher.

IMPACT INDICATORS

The present study presents potential impacts in the fields of health, environment, technology, production, and education by investigating the effects of supplementation with natural extracts of flaxseed (*Linum usitatissimum*) and mulberry (*Morus nigra*) on metabolic parameters and oxidative stress markers in an experimental model of estrogen deficiency. The findings demonstrate the feasibility of using bioactive compounds present in plant-based foods as a complementary non-pharmacological strategy in the management of disorders associated with climacteric and menopause, such as metabolic dysfunctions, weight gain, and imbalances in the antioxidant system. Although this study does not involve the direct participation of external communities during its execution, the results obtained show practical applicability for professionals in the fields of health, nutrition, pharmacy, and the functional food industry, thus contributing to the adoption of evidence-based practices. Furthermore, the data generated provide a basis for future research, with the potential to lead to the development of safe and effective nutraceutical or phytotherapeutic products. This study is aligned with the Sustainable Development Goals (SDGs) proposed by the United Nations (UN), particularly SDG 3 (Good Health and Well-Being), by proposing natural alternatives aimed at preventing conditions associated with menopause, and SDG 12 (Responsible Consumption and Production), by promoting the valorization of natural resources as sources of bioactive compounds. Therefore, the results of this research contribute significantly to strengthening scientific knowledge, promoting sustainable practices, and developing innovative solutions in the field of functional foods, with a focus on promoting health and quality of life, particularly in the context of women's health.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Efeito dos tratamentos com salina (OVX), estrogênio (E2), extrato de linhaça (Flaxseed) e extrato de amoreira (Mulberry) sobre o índice de Lee (A), peso (B) e comprimento (C) das ratas..... 52
- Figura 2 - Média do consumo alimentar semanal por grupos..... 53
- Figura 3 - Ganho de peso médio de ratas submetidas aos tratamentos com salina (SHAM), grupo controle (OVX), estrogênio (E2), extrato de linhaça (Flaxseed) e extrato de amoreira (Mulberry)..... 54
- Figura 4: Atividade da superóxido dismutase (SOD), níveis de hidroperóxidos (H_2O_2) e atividade da catalase (CAT) representados nas figuras A, B e C, respectivamente, em ratas dos grupos SHAM (salina), OVX (controle), E2 (estrogênio), Flaxseed (extrato de linhaça) e Mulberry (extrato de amoreira)..... 55

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	Sistema reprodutor feminino e o estrogênio.....	14
2.2	Linhaça (Linum usitatissimum).....	16
2.3	Amoreira (Morus nigra).....	19
2.4	Estresse Oxidativo.....	21
2.5	Ingestão Alimentar.....	24
2.6	Hipocampo.....	26
3.	OBJETIVO.....	29
3.1	Objetivo Geral.....	29
3.2	Objetivos Específicos.....	29
	SEGUNDA PARTE: ARTIGO.....	39
	PART TWO: ARTICLE.....	40
1	INTRODUÇÃO.....	41
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	44
2.1.1	Extratos de Linhaça e Amoreira.....	44
2.1.2	Estrogênio.....	45
2.2	Animais.....	45
2.3	Ovariectomia Bilateral.....	46
2.4	Eutanásia.....	46
2.5	Hipocampo.....	46
2.6	Estresse Oxidativo.....	46
2.7	Peso Corporal e Índice de Lee.....	47
2.7	Análise estatística.....	47
3	RESULTADOS.....	49
3.1	Índice de Lee (IL).....	49
3.2	Ingestão Alimentar.....	50
3.3	Ganho de Peso.....	51
3.3	Estresse Oxidativo.....	52
4	DISCUSSÃO.....	54
5	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

A baixa ação estrogênica no organismo representa uma fase natural e inevitável característico do envelhecimento e da transição para a menopausa. Esse período é marcado por uma série de sinais e sintomas, decorrentes de alterações fisiológicas que afetam a saúde e a qualidade de vida das mulheres, como fadiga, distúrbios do sono, alterações de humor e ganho de peso (CHEN; LIN; LIU, 2015). O aumento da adiposidade corporal e a tendência ao ganho de peso durante a menopausa estão associados a uma série de alterações metabólicas além de contribuir para um quadro exacerbado de estresse oxidativo no cérebro, o que pode acelerar processos neurodegenerativos (NAJAF NAJAFI et al., 2018; RAO et al., 2022b; ROWE; BABER, 2021).

A compreensão e a investigação dessas alterações fisiológicas são essenciais para o entendimento dos mecanismos subjacentes à vulnerabilidade neurometabólica observada em mulheres com baixa ação estrogênica. Dentre esses mecanismos, o estresse oxidativo, por sua vez, está relacionado à disfunção de várias regiões encefálicas, especialmente o hipocampo, uma estrutura fundamental para a memória e o aprendizado (ZARE et al., 2022). Com a diminuição da concentração de estrogênio, a capacidade antioxidante cerebral é reduzida, tornando as células mais suscetíveis ao dano oxidativo, o que pode comprometer a plasticidade sináptica, favorecer o declínio cognitivo e aumentar o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (ZARE et al., 2022).

Os sintomas relacionados à deficiência estrogênica podem ser gerenciados por meio de diferentes abordagens terapêuticas, sendo a terapia hormonal uma das mais amplamente utilizadas (AL WATTAR; TALAULIKAR, 2024). O tratamento hormonal consiste na administração de estrogênio isolado ou em combinação com progesterona (no caso de mulheres com útero) para repor os hormônios que diminuem durante e após a menopausa. Entretanto, apesar dos benefícios, esse tratamento não é isento de riscos. Estudos indicam que a terapia hormonal pode estar associada a um aumento no risco de câncer de mama, trombose venosa profunda e doenças cardiovasculares, especialmente quando utilizada a longo prazo ou em pacientes com predisposição a essas condições (MEHTA; KLING; MANSON, 2021). Além disso, o custo relativamente elevado da terapia hormonal pode representar um fator

limitante para sua ampla adoção, levando à necessidade de alternativas terapêuticas mais acessíveis e seguras para o manejo dos sintomas da menopausa.

Abordagens terapêuticas alternativas, de menor custo e risco, têm sido amplamente investigadas no contexto da modulação do estresse oxidativo e da homeostase hormonal em modelos experimentais. Dentre essas alternativas, destaca-se o uso de extratos vegetais, como os derivados da linhaça (*Linum usitatissimum*) e da amoreira (*Morus nigra*), devido à presença de compostos fenólicos e fitoestrogênios com potencial bioativo (NOWAK; JEZIOREK, 2023; PETRINE; DEL BIANCO-BORGES, 2021). Estudos experimentais indicam que a suplementação com extrato de linhaça pode promover um aumento na atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), contribuindo para a redução do estresse oxidativo em diferentes tecidos (ZA'ABI; ALI; ALI, 2021). De forma semelhante, o extrato de amoreira demonstrou efeito positivo na atenuação do dano oxidativo, auxiliando na manutenção do equilíbrio redox em modelos animais submetidos a condições de deficiência hormonal (ZA'ABI; ALI; ALI, 2021). Entretanto, apesar dos efeitos promissores observados em estudos experimentais, a resposta fisiológica à suplementação pode variar conforme o modelo animal e o protocolo adotado, sendo essencial a realização de investigações adicionais para melhor elucidar os mecanismos de ação e a segurança dessas intervenções (MIRANDA et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2013).

A redução dos níveis estrogênicos decorrente da menopausa ou da ovariectomia em modelos experimentais está associada a diversas alterações metabólicas, incluindo o aumento do estresse oxidativo. Esse desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidantes do organismo pode comprometer a função do sistema reprodutor feminino e impactar outros tecidos, como o sistema nervoso central. Nesse contexto, estratégias terapêuticas que atenuem esses efeitos vêm sendo amplamente estudadas, incluindo abordagens naturais como a suplementação com compostos fitoestrogênicos. A linhaça (*Linum usitatissimum*) e a amoreira (*Morus nigra*) destacam-se como fontes ricas em lignanas e isoflavonas, respectivamente, que apresentam potencial para modular a sinalização estrogênica e a atividade antioxidante. Diante disso, os resultados deste estudo podem fornecer informações sobre os efeitos da suplementação com extratos dessas plantas sobre o estresse oxidativo em modelos experimentais de deficiência estrogênica e fornecer subsídios para futuras abordagens terapêuticas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Sistema reprodutor feminino e o estrogênio

O sistema reprodutor feminino é composto por órgãos internos e externos que desempenham funções essenciais na regulação do ciclo menstrual e no processo reprodutivo. Esse sistema é responsável pela produção de gametas femininos, pela síntese e regulação dos hormônios sexuais e pelo suporte ao desenvolvimento embrionário e fetal até o nascimento (HOLESH; BASS; LORD, 2023). Os ovários são formados por células germinativas e células somáticas, cuja interação coordena processos essenciais para a fertilidade e a homeostase hormonal (RICHARDSON, 1966). Os ovários, enquanto glândulas endócrinas, desempenham um papel central na síntese e secreção de hormônios esteroides sexuais, incluindo estrogênios, progesterona e andrógenos, como testosterona. A complexa organização celular dessas glândulas permite a regulação da produção hormonal, garantindo a manutenção da homeostase reprodutiva e sistêmica. Além de sua função essencial no desenvolvimento e regulação do ciclo reprodutivo, esses hormônios exercem influência sobre diversos tecidos e sistemas fisiológicos, como o metabolismo ósseo, a função cardiovascular e a resposta imunológica. No sistema nervoso central, os esteroides ovarianos modulam processos neurobiológicos cruciais, como a neurogênese, e plasticidade sináptica e a neurotransmissão, destacando a relevância dos ovários para além da reprodução. A regulação da secreção hormonal ovariana ocorre por meio do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, sendo iniciada pela liberação do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH) (DUFFY et al.; 2019; TSOUTSOUKI; ABBARA; DHILLO, 2022). Por sua vez, GnRH desencadeia a síntese e secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), ambos gonadotróficos (DUFFY et al.; 2019; MAGGI et al., 2016). Essas gonadotrofinas desempenham um papel importante na maturação folicular e na produção de hormônios incluindo estrogênios, progesterona e andrógenos, sendo o estradiol (E_2) a principal forma biologicamente ativa do grupo esteroides (XU et al., 2022).

Os estrogênios são hormônios esteroides de natureza lipossolúvel, derivados a partir do colesterol e sintetizados pela aromatização de andrógenos em estrogênios por meio da enzima aromatase (ZHU et al., 2023a). O estrogênio é uma designação abrangente para um grupo de hormônios esteroides estruturalmente semelhantes (CUI; SHEN; LI, 2013). Além de

sua função essencial na regulação da fisiologia reprodutiva, os estrogênios exercem um papel crucial no sistema nervoso central (SNC), especialmente no hipocampo, uma região fundamental para a cognição e a memória (MAIOLI et al., 2021; ZARE et al., 2022). No hipocampo, especificamente, os estrogênios estimulam o aumento da densidade das espinhas dendríticas, promovendo maior conectividade entre os neurônios e favorecendo os processos de aprendizagem e memória (ZARE et al., 2022). Além disso, desempenham um papel relevante na proteção contra processos neurodegenerativos, reforçando sua importância para a manutenção das funções cognitivas ao longo da vida (GARCIA-SEGURA; AZCOITIA; DONCARLOS, 2001).

Os estrogênios desempenham um papel crucial no desenvolvimento inicial, não apenas na formação das características sexuais primárias e secundárias, mas também no desenvolvimento embrionário e fetal do cérebro (RAO; KÖLSCH, 2003). Eles atuam por meio de dois tipos principais de receptores de estrogênios (ER): os receptores nucleares (ER α e ER β) e os receptores de membrana celular (GPR30 e ER-X) (CUI; SHEN; LI, 2013). Ambos os tipos de receptores estão presentes no sistema periférico e no cérebro. O ER α é predominante na glândula mamária e no útero, enquanto o ER β exerce um papel predominante no sistema nervoso central, sistema imunológico e nos ossos (MOREIRA et al., 2014). Dentre as três principais formas biologicamente ativas, estrona (E₁), estradiol (E₂ ou 17 β -estradiol) e estriol (E₃), o E₂ é a forma mais potente e biologicamente ativa na fase reprodutiva (CUI; SHEN; LI, 2013). Além de seu papel na reprodução, os estrogênios exercem efeitos sistêmicos essenciais, incluindo a manutenção da densidade óssea por meio da inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos, a regulação do metabolismo lipídico com aumento dos níveis de HDL e redução do LDL, e a modulação do metabolismo energético, influenciando a captação de glicose e a sensibilidade à insulina em diversos tecidos (IGNACIO et al., 2009; WAKATSUKI; IKENOUE; SAGARA, 1998; WATKINS; LI; SEIFERT, 2006). No sistema nervoso central, particularmente no hipocampo, os estrogênios desempenham um papel neuroprotetor, promovendo a plasticidade sináptica, a integridade estrutural neuronal e a preservação das funções cognitivas, reforçando sua importância além do sistema reprodutivo (CUI; SHEN; LI, 2013).

Com o avanço da idade reprodutiva, especialmente na transição para a menopausa, ocorre uma redução expressiva na concentração circulante desses hormônios. Essa diminuição

tem implicações significativas para a modulação de diversos processos fisiológicos, incluindo a neuroproteção, uma vez que os estrogênios exercem efeitos cruciais na manutenção da integridade neuronal e na plasticidade sináptica (MAIOLI et al., 2021). Diante das consequências adversas associadas ao declínio estrogênico, como aumento do risco de doenças neurodegenerativas, osteoporose e distúrbios metabólicos (HUTTER et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012; PALIN et al., 2003; THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP, 2010; VAN BERESTEIJN et al., 1993), cresce o interesse por terapias alternativas que possam mitigar esses efeitos. Entre essas estratégias, destacam-se abordagens naturais, como o uso de compostos fitoestrogênios, incluindo os lignanas presentes na linhaça (*Linum usitatissimum*) e as isoflavonas encontradas na amoreira (*Morus nigra*). Esses compostos possuem estrutura química semelhante ao estradiol, permitindo que se liguem aos receptores de estrogênio e mimetizem parcialmente sua ação (MOREIRA et al., 2014). Dessa forma, podem representar uma opção promissora para amenizar os impactos da deficiência hormonal no organismo feminino, especialmente em períodos de transição hormonal, como a menopausa.

2.2 Linhaça (*Linum usitassimum*)

A linhaça (*Linum usitassimum*) uma erva proveniente de uma planta herbácea, pertencente à família Lineaceae, é uma oleaginosa com potencial papel na cadeia alimentar mundial (YANG et al., 2021). Seu excelente perfil nutricional conta com uma composição rica em proteínas, lipídeos, fibras e vitaminas, e por isso são cultivadas para o consumo animal e humano (KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015). Além de suas propriedades para uma dieta saudável, o óleo da semente tem sido utilizado em fibras têxteis, tintas, vernizes e indústrias de polímeros devido à sua composição única de ácidos graxos (YADAV et al., 2022). A linhaça é amplamente cultivada em diversos países devido à sua fácil adaptação ao plantio e cultivo, favorecendo assim, o seu consumo acessível (KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015).

A linhaça é caracterizada como alimento funcional devido a presença de três componentes bioativos principais, como o ácido alfa-linolênico (ALA), lignanas e fibras alimentares (AL-OKBI, 2005). Esses componentes apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladores hormonais, contribuindo para a manutenção da homeostase metabólica e auxiliando na prevenção de doenças crônicas (ALPASLAN; HAYTA, 2006;

KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015). Em destaque, as lignanas são alvos de estudos devido a sua característica notável de agir como fitoestrogênio não esteroides. Os fitoestrógenos são moléculas polifenólicas não esteroides provenientes de plantas (ISMAIL, 2011; KASOTE et al, 2013; KHALESI; JAMALUDDIN; PETRINE et al, 2022). Sua estrutura química se assemelha aos estrógenos endógenos (estradiol, estriol, estrona) (KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015) e permitem a ligação aos receptores de estrogênio em animais e humanos (ROWE; BABER, 2021). Diversos fitoestrógenos apresentam propriedades antioxidantes *in vitro*, atuando como doadores de hidrogênio ou elétrons por meio de seus grupos hidroxila. Dessa forma, eles contribuem para a neutralização de radicais livres e, *in vivo*, podem desempenhar um papel na prevenção de doenças coronárias e certos tipos de câncer (MITCHELL et al., 1998; WROBLEWSKI LISSIN; COOKE, 2000). A cascata de sinalização após o ligamento tem efeitos agonistas ou antagonistas, dependendo do sítio de atuação (PETRINE; DEL BIANCO-BORGES, 2021). Apesar da sua baixa afinidade ao receptor, comparado a afinidade dos hormônios, os compostos são alvos de pesquisas na sociedade contemporânea (KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015; PARIKH et al., 2019). Sua atratividade, articula-se ao cargo que exerce sobre vários potenciais benefícios à saúde (WROBLEWSKI LISSIN; COOKE, 2000).

O revestimento da semente de linhaça possui um tipo específico de lignana chamado secoisolariciresinol diglucosídeo (SDG) (ZHANG et al., 2008). Após o consumo da semente, o SDG é convertido pela microbiota intestinal em lignanas livres e bioativas principais, secoisolariciresinol (SECO), enterolactona (EL) e enterodiol (ED) para se tornarem biodisponíveis no plasma (ADOLPHE et al., 2010). Os metabólitos diminuem a quantidade de testosterona e estradiol livre no organismo porque são capazes de estimular a produção da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (ADLERCREUTZ, 2007). SHBG se liga aos hormônios sexuais livres e reduz a taxa de depuração metabólica dos esteroides (ADLERCREUTZ, 2007). O estradiol livre, ao ser metabolizado, é convertido em 2-hidroxiestrone (2-OHE1) (FISHMAN; BRADLOW; GALLAGHER, 1960). Essa conversão tem efeito quimioprotetor, pois pode inibir a proliferação de células tumorais mamárias, além de estimular a produção de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais). A vantagem do aumento da produção de SHBG reside na diminuição da disponibilidade de hormônios sexuais livres, uma conseqüente redução da ação desses hormônios sobre células proliferativas (ADLERCREUTZ, 2007).

A semente de linhaça, rica em lignanas, pode modular as concentrações de hormônios sexuais em mulheres, devido à sua capacidade de agir como fitoestrógeno (CHANG et al., 2019). O consumo de linhaça resultou em um aumento nos níveis de enterolignanos, compostos derivados da linhaça que possuem estrutura semelhante ao estrogênio e podem atuar de forma análoga aos fitoestrogênios no organismo (CHANG et al., 2019). O mesmo estudo observou um aumento significativo nos níveis de 2-hidroxiestrone (2-OHE1), um metabólito do estrogênio com propriedades potencialmente benéficas. A 2-OHE1 está associada à diminuição dos efeitos adversos do estrogênio, incluindo a redução do risco de câncer, especialmente câncer de mama, ao promover uma metabolização mais favorável do estrogênio (CHANG et al., 2019; MASON; THOMPSON, 2014).

Devido às suas propriedades benéficas, a linhaça tem sido amplamente indicada no tratamento da síndrome do climatério, ajudando a equilibrar os mecanismos hormonais durante a menopausa (NOWAK; JEZIOREK, 2023). Seus compostos bioativos, como as lignanas, agem nos receptores de estrogênio, imitando os efeitos do estrogênio endógeno e promovendo a modulação hormonal, o que é especialmente relevante em mulheres na pós-menopausa, quando há uma queda significativa nos níveis desse hormônio (NOWAK; JEZIOREK, 2023). Um estudo conduzido com 140 mulheres avaliou o efeito da suplementação com semente de linhaça nos sintomas da menopausa, comparando diferentes grupos de intervenção (CETISLI; SARUHAN; KIVCAK, 2015). As mulheres que receberam semente de linhaça diariamente apresentaram reduções significativas nos sintomas da menopausa, com uma diminuição de até 9,8% na intensidade desses sintomas, e também observaram melhorias na qualidade de vida ($p < 0,05$). Essas evidências sugerem que a suplementação com linhaça pode ser uma alternativa eficaz para o alívio dos sintomas do climatério, contribuindo para o bem-estar geral das mulheres nessa fase da vida (CETISLI; SARUHAN; KIVCAK, 2015).

A excessiva produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS e RNS) pode causar danos ao DNA, degradação do endotélio e indução de apoptose nas células da granulosa, o que compromete a saúde dos tecidos ovarianos e reprodutivos (TANIDEH et al., 2023). Nesse contexto, os antioxidantes desempenham um papel crucial ao neutralizar os efeitos adversos dos radicais livres nos órgãos reprodutivos, ajudando a proteger contra danos celulares (TANIDEH et al., 2023). A linhaça, rica em compostos bioativos como ácidos

graxos ômega-3, lignanas e outros antioxidantes naturais, possui uma potente ação antioxidante (ALPASLAN; HAYTA, 2006; KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015). Ela contribui não apenas para a modulação hormonal, mas também como protetora celular, promovendo a saúde geral das mulheres durante o climatério. (ALPASLAN; HAYTA, 2006; KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015). Outra planta com potencial benefício é a amoreira (*Morus nigra*), cujas propriedades têm sido amplamente investigadas no alívio dos sintomas do climatério. Assim como a linhaça, a amoreira pode auxiliar na modulação hormonal e melhorar a qualidade de vida das mulheres durante a menopausa

2.3 Amoreira (*Morus nigra*)

Amoreira *Morus nigra* (*M. nigra*) popularmente conhecida como amoreira-preta, é uma árvore frutífera pertencente ao gênero *Morus* que pertence à família *Moraceae*. Sua distribuição geográfica é ampla, abrangendo o continente asiático, diversas regiões da Europa e outras partes do mundo (RODRIGUES et al., 2019). Nacionalmente, a espécie adaptou-se às condições climáticas locais, favorecendo seu crescimento vegetativo no país e permitindo sua ampla utilização (CAVALCANTE; SILVA, 2012). As plantas pertencentes ao gênero *Morus* são reconhecidas por suas propriedades antioxidantes, atribuídas a sua rica composição fitoquímica (SÁNCHEZ-SALCEDO et al., 2016).

Os principais compostos responsáveis por essa propriedade ao gênero incluem flavonoides, antocianinas, cumarinas, xantonas e cromonas, os compostos fenólicos (RODRIGUES et al., 2019). Devido às suas propriedades antioxidantes, as espécies são utilizadas para a prevenção de doenças hepáticas, lesões articulares e antienvelhecimento (MENA et al., 2016). A folha possui amplo espectro em atividades metabólicas que são utilizadas para o tratamento de doenças como diabetes, hipercolesterolemia e obesidade (OLIVEIRA et al., 2016). Além disso, estudos indicam que seus compostos bioativos podem atuar na modulação da expressão gênica, potencializando seus efeitos benéficos em diversos processos fisiológicos (NAKAMURA et al., 2003). Essas características tornam a amoreira uma importante fonte de compostos bioativos, com potencial terapêutico significativo em diferentes contextos clínicos e nutricionais.

Os derivados da planta *Morus nigra*, e outras espécies, possuem uma ampla gama de aplicações, demonstrando seu caráter multifuncional (NAKAMURA et al., 2003). Um dos

usos mais tradicionais da folhagem é como principal fonte de alimento para o bicho-da-seda, sendo essencial para a produção da seda natural (CHAN; LYE; WONG, 2016). Além disso, as folhas também são incorporadas à alimentação de animais quadrúpedes, sendo utilizadas como complemento nutricional na dieta de diversas espécies (CHAN; LYE; WONG, 2016). Para além da alimentação animal, a matéria prima tem ganhado destaque na indústria alimentícia e cosmética. Seus compostos bioativos têm sido empregados na formulação de produtos destinados ao consumo humano, incluindo chás, extratos e suplementos nutricionais (Katsube et al., 2009) Na indústria cosmética, seus derivados são utilizados na produção de cremes, loções e outros produtos voltados para o cuidado da pele, devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (LIM; CHOI, 2019).

Além dos diversos benefícios ofertados pela *Morus nigra*, pesquisas demonstraram que a suplementação não foi capaz de apresentar efeitos toxicológicos significativos, reforçando sua segurança para o consumo (OLIVEIRA et al., 2013). No uso tradicional, o chá das folhas de amoreira é amplamente utilizado para o alívio dos sintomas do climatério, sendo uma alternativa natural frequentemente empregada na medicina popular (Miranda et al., 2010). O consumo do chá de *Morus nigra* tem sido amplamente estudado devido à sua riqueza em compostos bioativos com estrutura e função semelhantes ao 17 β -estradiol, justificando sua potencial aplicação no equilíbrio hormonal feminino (BOLZAN, 2008). Entre esses compostos, destacam-se as isoflavonas, fitoestrógenos que apresentam alta afinidade pelo receptor de estrogênio do tipo β (ER- β), desempenhando um papel modulador seletivo na sinalização estrogênica (BRANHAM et al., 2002). A presença de anéis fenólicos na estrutura química das isoflavonas possibilita essa interação específica, permitindo que esses compostos imitem a ação do estrogênio endógeno, ainda que com menor potência. Como resultado, o extrato de *M. nigra* pode auxiliar na regulação hormonal durante o climatério, atenuando os efeitos da deficiência estrogênica e promovendo benefícios metabólicos e neuroprotetores (DANIEL, 2013).

Em modelos experimentais, a suplementação com *Morus alba* L. em ratas ovariectomizadas resultou na recuperação da atrofia uterina, acompanhada pelo aumento da concentração circulante de estrogênio e progesterona (BOLZAN, 2008). Esse efeito é particularmente relevante, pois a ovariectomia induz um estado hipoestrogênico semelhante ao da menopausa, levando à regressão de tecidos dependentes de estrogênio, como o útero

(DE QUEIROZ et al., 2012; SILVA et al., 2003). A recuperação da morfologia uterina sugere que os compostos presentes na *Morus alba L.*, incluindo as isoflavonas e outros fitoestrógenos, podem atuar na modulação dos receptores hormonais, estimulando a expressão gênica de fatores envolvidos no crescimento e manutenção do endométrio.

A amoreira (*Morus nigra*) destaca-se como um recurso nutracêutico promissor na prevenção e controle de diversas enfermidades. Sua composição fitoquímica, especialmente a presença de compostos com estrutura semelhante ao estrogênio, oferece uma alternativa potencialmente eficaz para o alívio de sintomas vasomotores, como os característicos do climatério (JACQUES et al., 2025). Além disso, seus efeitos benéficos estendem-se à manutenção da saúde óssea, auxiliando na prevenção da osteoporose (JACQUES et al., 2025), e ao suporte ao bem-estar psíquico, possivelmente modulando neurotransmissores envolvidos no humor e na cognição (BROMBERGER et al., 2003). A alta concentração de compostos fenólicos em sua composição confere à *M. nigra* uma expressiva capacidade antioxidante, atuando na neutralização do estresse oxidativo e na redução do risco de distúrbios fisiológicos associados ao envelhecimento e à deficiência estrogênica (BOLZAN, 2008). Dado seu envolvimento em diversas condições patológicas, o estresse oxidativo se tornou um alvo crucial na busca por estratégias antioxidantes eficazes. Nesse contexto, compreender sua influência e os benefícios de compostos bioativos, como os presentes na *M. nigra*, é essencial para a promoção da saúde e prevenção de danos celulares.

2.4 Estresse Oxidativo

Os radicais livres presentes nas células são metabólitos formados por processos contínuos e fisiológicos no qual cumprem funções biológicas relevantes (BARBOSA et al., 2010). Em proporções adequadas os radicais livres atuam como mediadores para a transferência de elétrons nas várias reações bioquímicas que acometem todo o organismo celular (BIANCHI; ANTUNES, 1999a). A geração constante de radicais livres ao longo dos processos metabólicos levou ao surgimento de mecanismos antioxidantes de defesa. Esses mecanismos visam reduzir as concentrações intracelulares dessas espécies reativas e minimizar os danos causados (BIANCHI; ANTUNES, 1999a). Com isso, o estresse oxidativo é uma condição biológica ocasionado por um desbalanço entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade do organismo de eliminar ou neutralizar essas substâncias

por meio de seus sistemas antioxidantes (ISHIKAWA et al., 2023). As ROS são moléculas altamente reativas que podem desencadear cascatas de sinalização prejudiciais aos neurônios e danificação das macromoléculas biológicas como DNA, proteínas e lipídios (ISHIKAWA et al., 2023). Estudos sugerem que o aumento do estresse oxidativo durante a menopausa pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos em mulheres, incluindo déficits cognitivos, alterações no humor e maior vulnerabilidade a doenças neurodegenerativas, devido à redução da neuroproteção mediada pelo estrogênio (BROWN et al., 2010).

Um número crescente de evidências experimentais demonstra que o E₂ exerce efeitos benéficos na cognição, modulando a função colinérgica e promovendo a plasticidade hipocampal (DANIEL, 2013). No entanto, esses efeitos positivos parecem ser reduzidos quando a reposição estrogênica é iniciada após um longo período de privação hormonal ovariana (BOHACEK; DANIEL, 2010). Apesar do seu potencial neuroprotetor, ainda são necessárias investigações mais aprofundadas para determinar a segurança do uso de estrogênio exógeno a médio e longo prazo, especialmente no que diz respeito a possíveis efeitos adversos no tecido cerebral e em outros sistemas fisiológicos (DUMAS et al., 2008). Diferentemente de outros órgãos, o cérebro apresenta uma elevada vulnerabilidade ao estresse oxidativo devido a uma combinação de fatores metabólicos, estruturais e funcionais. (COBLEY; FIORELLO; BAILEY, 2018; FRIEDMAN, 2011; SALIM, 2017). Destaca-se a alta demanda de oxigênio no cérebro para as funções fisiológicas normais. Esse alto consumo energético leva à intensa produção de ROS como subprodutos do metabolismo celular, aumentando o risco de danos oxidativos. Além disso, o cérebro possui uma composição lipídica rica em ácidos graxos poli-insaturados, que são altamente suscetíveis à peroxidação lipídica, um processo que compromete a integridade das membranas celulares neuronais e desencadeia reações em cadeia prejudiciais à função neural (COBLEY; FIORELLO; BAILEY, 2018; FRIEDMAN, 2011; SALIM, 2017).

As células orquestraram um sistema de antioxidantes sofisticado. Os antioxidantes podem ser divididos em dois grupos: endógenos e exógenos (CHAINY; AND SAHOO, 2020). Proteínas como catalase (CAT) e Superóxido dismutases (SODs) são exemplos de antioxidantes endógenos (FINKEL; HOLBROOK, 2000; JOMOVA et al., 2023). A diminuição da atividade dessas proteínas foram relatadas em mulheres no período de baixa ação estrogênica, tornando as mulheres mais vulneráveis aos danos do estresse oxidativo

(ANSAR; ALHEFDHI; ALEEM, 2015). Os antioxidantes exógenos são encontrados em frutas cítricas, vegetais, vitaminas e sementes (ANSAR; ALHEFDHI; ALEEM, 2015; BEHR; SCHNORR; MOREIRA, 2012; MASSAAD; KLANN, 2011; SEVEN et al., 1996). A redução gradual da concentração de estrogênio e seus efeitos protetores, aliada à deficiência de antioxidantes endógenos, resultam no desenvolvimento de estresse oxidativo (ANSAR; ALHEFDHI; ALEEM, 2015; OGUNRO et al., 2014).

Diversos estudos têm demonstrado que a semente de linhaça desempenha um papel protetor significativo contra o estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento da atividade de importantes enzimas antioxidantes, como a catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutaciona peroxidase (GPx) (LEE et al., 2008; RAHIMLOU et al., 2019; ZA'ABI; ALI; ALI, 2021). Da mesma forma, o extrato de amoreira também mostrou efeitos notáveis na redução do estresse oxidativo, promovendo um aumento significativo nas atividades de SOD e CAT no hipocampo (KAEWKAEN et al., 2012). Além disso, a capacidade antioxidante direta da amoreira, refletida em sua habilidade de neutralizar espécies reativas e seu elevado poder redutor, também contribui para seu papel na redução do estresse oxidativo (KAEWKAEN et al., 2012). Esses achados sugerem que tanto a linhaça quanto a amoreira têm potencial terapêutico em condições de aumento de estresse oxidativo, particularmente em modelos que envolvem disfunções cognitivas associadas ao hipocampo.

O sistema antioxidante enzimático é composto por diversas enzimas que desempenham um papel essencial na neutralização de espécies reativas de oxigênio e na proteção celular contra danos oxidativos (JOMOVA et al., 2023). Entre essas, destacam-se a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), que atuam em conjunto na defesa primária contra o estresse oxidativo. A SOD, amplamente distribuída em organismos aeróbicos, converte o radical superóxido (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular, prevenindo reações em cadeia que poderiam levar a danos severos às biomoléculas (DIETERICH et al., 2007). No entanto, o peróxido de hidrogênio formado ainda é uma molécula potencialmente citotóxica, exigindo a ação da catalase, que promove sua conversão em água e oxigênio, neutralizando seus efeitos deletérios (AEBI, 1984B; NELSON; KIESOW, 1972). A regulação desses mecanismos é fundamental, pois o acúmulo de H_2O_2 pode resultar na formação de radicais hidroxila altamente reativos, desencadeando a peroxidação lipídica e a degradação de componentes celulares (BANERJEE et al., 2002).

Como consequência, em condições de estresse oxidativo, lipídios poli-insaturados presentes nas membranas celulares sofrem peroxidação, gerando hidroperóxidos lipídicos, os quais podem comprometer a integridade celular e modular vias de sinalização relacionadas à apoptose e inflamação.

Considerando que a ingestão alimentar influencia diretamente a homeostase redox, é essencial discutir seu impacto no estresse oxidativo (RUDRAPAL et al., 2022). A dieta fornece não apenas energia, mas também compostos bioativos capazes de modular a resposta antioxidante e inflamatória. Nutrientes como ácidos graxos, polifenóis e vitaminas desempenham um papel crucial na regulação do equilíbrio oxidativo, influenciando a saúde metabólica e neuronal.

2.5 Ingestão Alimentar

A ingestão alimentar é influenciada por uma complexa rede de sinalização neuroendócrina, hormonal e metabólica onde neuropeptídeos atuam como mediadores-chave (SCHWARTZ et al., 2000). Desregulações nessa rede podem levar a distúrbios do apetite e do peso corporal, como a obesidade e a anorexia (SCHWARTZ et al., 2000). Os mecanismos de regulação da ingestão alimentar são desencadeados por reações e eventos que envolvem áreas encefálicas como hipotálamo. O hipotálamo, em particular, protagoniza a integração desses eventos, sendo responsável pela coordenação entre sinais hormonais e comportamentais (SOHN, 2015; YOO; YU; SOHN, 2021). Embora o hipotálamo seja o principal regulador da ingestão alimentar, o hipocampo também desempenha um papel crucial nesse processo, contribuindo com funções cognitivas e emocionais. Ele está envolvido na formação de memórias relacionadas à ingestão alimentar, associando experiências alimentares prévias e a regulação emocional (TRACY; JARRARD; DAVIDSON, 2001). O hipocampo também influencia o comportamento alimentar, mediando respostas emocionais e motivacionais ligadas à fome e à recompensa. Ao se conectar com áreas como a amígdala e o córtex pré-frontal, ele integra essas experiências, ajudando a ajustar os hábitos alimentares com base na qualidade nutricional dos alimentos consumidos (TRACY; JARRARD; DAVIDSON, 2001).

Em ratas, a manipulação do hipocampo, seja por lesões ou interferências metabólicas, pode afetar diretamente a ingestão alimentar (DAVIDSON; JARRARD, 1993). Evidências

indicam que há possibilidade dos animais avaliarem e memorizarem as sensações durante a alimentação quanto aos efeitos que ocorrem depois da ingestão alimentar (DAVIDSON; JARRARD, 1993). O valor atribuído a esses alimentos e aos estímulos relacionados a eles pode influenciar sua capacidade de desencadear comportamentos de busca por comida (DAVIDSON et al., 2007; PARENT; DARLING; HENDERSON, 2014).

Estudos indicam que disfunções no hipocampo, como aquelas causadas pelos desequilíbrios hormonais, podem comprometer a habilidade do animal de regular o apetite de forma eficiente (ADEBAYO et al., 2021). Lesões no hipocampo resultaram em um aumento prolongado na ingestão alimentar e no ganho de peso, observado exclusivamente em ratas fêmeas (FORLONI et al., 1986). Esse efeito pode estar relacionado a influência hormonal, especialmente estrogênicas, devido a grande quantidade de receptores de estrogênio na região hipocampal.

A diminuição dos estrogênios, como ocorre em ratas ovariectomizadas, altera a neurogênese e a plasticidade sináptica no hipocampo, o que pode prejudicar os mecanismos de controle do comportamento alimentar (SÁRVÁRI et al., 2015; SPENCER et al., 2008). Em situações de baixa ação estrogênica, tanto em humanos como em modelos animais, observa-se um aumento na ingestão alimentar e, conseqüentemente, uma predisposição ao ganho de peso (IGNACIO et al., 2009; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2012). Diversos estudos demonstram que a deficiência estrogênica está associada ao aumento da ingestão alimentar e ao ganho de peso corporal, tanto em modelos animais quanto em humanos. Por exemplo, pesquisa com ratas ovariectomizadas, que apresentam redução nos níveis de estrogênio, revelou aumento na ingestão alimentar e no ganho de peso. A reposição de estradiol (E2) nesses animais resultou em menor ingestão alimentar e menor ganho de peso corporal, sugerindo um efeito lipolítico do estrogênio e a inibição do neuropeptídeo Y, que diminui a ingestão alimentar (RUDRAPAL et al., 2022). Em humanos, a diminuição dos níveis de estrogênio, como ocorre na menopausa, está associada ao aumento do tecido adiposo branco e alterações no metabolismo energético. Estudos indicam que a deficiência de estrogênio pode reduzir a expressão de receptores de leptina no hipotálamo, diminuindo a sensação de saciedade e aumentando a ingestão alimentar, o que contribui para o ganho de peso (IGNACIO et al., 2009; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2012).

A condição alimentar e a qualidade nutricional têm sido amplamente reconhecidas como fatores cruciais na modulação do estresse oxidativo, com estudos demonstrando que a ingestão de alimentos com propriedades antioxidantes pode reduzir os danos causados pelas espécies reativas de oxigênio (SIES; STAHL; SEVANI, 2005). Em particular, o óleo de linhaça tem se destacado como um suplemento com potencial antioxidante, com pesquisas indicando que ele pode atenuar os efeitos do estresse oxidativo devido à sua composição rica em ácidos graxos ômega-3 e lignanas, ambos conhecidos por suas propriedades antioxidantes (M et al., 2020). Mesmo na forma de óleo, ao invés de extrato, a linhaça continua a mostrar benefícios significativos na redução do estresse oxidativo, com vários estudos indicando a eficácia do óleo de linhaça em neutralizar os danos oxidativos, atuando diretamente sobre as células e tecidos, possivelmente através da modulação de enzimas antioxidantes e da redução da peroxidação lipídica (KAWVISED; WATTANATHORN; THUKHAM-MEE, 2017; MUSAZADEH et al., 2021; SÁRVÁRI et al., 2015). A ingestão alimentar está diretamente ligada à regulação neural do apetite e do metabolismo, processos nos quais o hipocampo desempenha um papel essencial. Assim, investigar essa estrutura pode esclarecer como a suplementação influencia tanto o controle energético quanto a função cerebral.

2.6 Hipocampo

O Hipocampo é uma estrutura alongada localizada no lobo temporal do cérebro de roedores e humanos (RAO et al., 2022b). Suas subdivisões incluem os componentes do Cornu Ammonis (as regiões CA1, CA2, CA3 e CA4) e a estrutura Giro dentado (DG). As regiões do CA são densas de células piramidais, como as células excitatórias, envolvidas na codificação e consolidação de memórias (RAO et al., 2022b). As células do DG são pequenas, granulares e apresentam uma organização bem definida (HYMAN; VAN HOESEN; DAMASIO, 1987; MUFSON et al., 1989; RAO et al., 2022b). Sua função está relacionada com a neurogênese e a consolidação de memórias (HYMAN; VAN HOESEN; DAMASIO, 1987; MUFSON et al., 1989; RAO et al., 2022b). A morfologia do hipocampo apresenta uma curvatura característica que se assemelha à forma da letra C, refletindo sua disposição anatômica em relação às estruturas circundantes do cérebro (GIAP et al., 2000; PER et al., 2006). Essa curvatura facilita a interação entre as várias regiões do hipocampo e outras áreas do cérebro

responsáveis por processos cognitivos, emocionais e sensoriais (GIAP et al., 2000; PER et al., 2006).

O hipocampo desempenha um papel fundamental na consolidação da memória, no aprendizado e na regulação emocional (RAO et al., 2022b). Essa região encefálica exerce funções de grande relevância para as funções cognitivas, e sua disfunção tem sido associada a diversas doenças neurodegenerativas (RAO et al., 2022b; SIMPKINS et al., 1997; SUN et al., 2024). Devido ao alto grau de consumo de oxigênio, a região pode ser acometida pelo estresse oxidativo e desequilíbrios hormonais (RAO et al., 2022b). Além disso, essa área cerebral participa ativamente da neuroplasticidade sináptica, que é a capacidade das sinapses de se adaptarem e se modificarem em resposta a experiências, sendo um processo crucial para a memória de longo prazo (HABIBI et al., 2024).

Dado a sua relevância nas funções cognitivas e emocionais, o hipocampo é amplamente investigado em modelos animais, especialmente para entender o impacto de doenças neurológicas, traumas e variações hormonais (HABIBI et al., 2024). A literatura científica destaca que o estrogênio exerce uma função protetora contra vários fatores prejudiciais ao sistema nervoso central, prevenindo danos neuronais induzidos por toxicidade β -amiloide, estresse oxidativo, excitotoxicidade e falhas mitocondriais (RANA; SHARMA; SINGH, 2020). Isso reforça a importância do estrogênio não apenas na manutenção da saúde do hipocampo, mas também na prevenção de disfunções neurológicas relacionadas à menopausa (FLANNERY et al., 2025; TIAN et al., 2023). Nesse contexto, diversos estudos exploram os efeitos neuroprotetores do estrogênio, que incluem a preservação da função hipocampal (SUN et al., 2024).

O hipocampo, sendo um alvo relevante do estrogênio, possui receptores de estrogênio ER α e ER β . Os receptores estão presentes no núcleo, nas espinhas dendríticas e nos terminais axonais dos neurônios piramidais e interneurônios dessa região encefálica (WATERS et al., 2011). No hipocampo, o estrogênio exerce seus efeitos tanto por vias genômicas quanto não genômicas. Nas vias genômicas, os receptores de estrogênio (ERs) no núcleo celular se ligam a elementos específicos do DNA para ativar a transcrição de genes-alvo (FRICK; KIM; KOSS, 2018). Além disso, os estrogênios podem modular a transcrição genética interferindo com outros fatores de transcrição ou influenciando vias de sinalização intracelular (FRICK, 2015; FRICK; KIM; KOSS, 2018; SRIVASTAVA; WOOLFREY; PENZES, 2013). Nas vias

não genômicas, os receptores de estrogênio (ERs) localizados em espinhas dendríticas e terminais axonais desempenham um papel crucial na modulação rápida da plasticidade sináptica. Dentre esses receptores, destaca-se o receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPER), que ativa cascatas de sinalização intracelular de maneira rápida e independente da transcrição gênica. Esses mecanismos estão associados a funções cognitivas essenciais, como a consolidação de memórias espaciais e de reconhecimento de objetos em fêmeas de roedores, evidenciando a influência do estrogênio sobre circuitos neurais envolvidos no aprendizado e na memória (SRIVASTAVA; WOOLFREY; PENZES, 2013).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos da suplementação com linhaça, amoreira e estradiol sobre o estresse oxidativo no hipocampo, bem como avaliar sua influência sobre parâmetros murinométricos, incluindo o ganho de peso Índice de Lee e o consumo alimentar em ratas com deficiência estrogênica.

3.2 Objetivos Específicos

- Quantificar a ingestão alimentar das ratas ao longo do experimento, analisando possíveis variações entre os diferentes grupos de suplementação.
- Avaliar o Índice de Lee como um indicador de adiposidade e estado nutricional das ratas, correlacionando seus valores com as intervenções experimentais.
- Avaliar o ganho de peso das ratas ao longo do experimento.
- Analisar os efeitos da suplementação com extratos de linhaça e amoreira sobre biomarcadores de estresse oxidativo no hipocampo, incluindo os níveis de hidroperóxidos (H_2O_2) e a atividade enzimática das defesas antioxidantes endógenas, representadas pelas enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), em um modelo experimental de deficiência estrogênica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. Em: *Methods in Enzymology. Oxygen Radicals in Biological Systems*. [s.l.] Academic Press, 1984b. v. 105 p. 121-126.
- ADLERCREUTZ, H. Lignans and Human Health. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 44, n. 5-6, p. 483-525, 1 jan. 2007.
- ADOLPHE, J. L. et al. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 7, p. 929-938, abr. 2010.
- ADEBAYO, O. et al. Long-term consumption of Moringa oleifera -supplemented diet enhanced neurocognition, suppressed oxidative stress, acetylcholinesterase activity and neuronal degeneration in rat's hippocampus. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, 26 mar. 2021.
- AL-OKBI, S. Y. Highlights on Functional Foods, with Special Reference to Flaxseed. **Journal of Natural Fibers**, v. 2, n. 3, p. 63-68, 19 dez. 2005.
- ALPASLAN, M.; HAYTA, M. THE EFFECTS OF FLAXSEED, SOY AND CORN FLOURS ON THE TEXTURAL AND SENSORY PROPERTIES OF A BAKERY PRODUCT. **Journal of Food Quality**, v. 29, n. 6, p. 617-627, 1 dez. 2006.
- AL WATTAR, B. H.; TALAULIKAR, V. Non-oestrogen-based and complementary therapies for menopause. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, The Menopause - Diagnostic and Therapeutic Strategies**. v. 38, n. 1, p. 101819, 1 jan. 2024.
- ANSAR, S.; ALHEFDHI, T.; ALEEM, A. M. Status of trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal phase of life: a comparative study. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 10, p. 19486-19490, 15 out. 2015.
- BANERJEE, D. et al. Determination of absolute hydrogen peroxide concentration by spectrophotometric method. **Current Science**, v. 83, p. 1193-1194, 25 nov. 2002.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629-643, ago. 2010.
- BEHR, G. A.; SCHNORR, C. E.; MOREIRA, J. C. F. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effects of vitamin A low-dose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 26, n. 2, p. 235-249, abr. 2012.
- BIANCHI, M. DE L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 123-130, ago. 1999a.
- BOHACEK, Johannes; DANIEL, Jill M. The beneficial effects of estradiol on attentional processes are dependent on timing of treatment initiation following ovariectomy in middle-aged rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 5, p. 694-705, 1 jun. 2010.

BOLZAN, Viviane Cordeiro. **Efeito do extrato das folhas de Morus nigra sobre a citologia vaginal e níveis plasmáticos de hormônios sexuais femininos em ratas Wistar**. 2008. 59 f. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas)-Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

BRANHAM, W. S. et al. Phytoestrogens and mycoestrogens bind to the rat uterine estrogen receptor. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 4, p. 658-664, abr. 2002.

BROMBERGER, J. T. et al. Persistent Mood Symptoms in a Multiethnic Community Cohort of Pre- and Perimenopausal Women. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 4, p. 347-356, 15 ago. 2003.

BROWN, C. M. et al. Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines During Neuroinflammation: Novel Roles for Estrogen Receptors a and. **Endocrinology**, v. 151, n. 10, p. 4916-4925, out. 2010.

CAVALCANTE, C. F. E.; SILVA, C. P. DA. EFEITOS DAS FOLHAS, CASCAS, RAÍZES E FRUTOS DA AMOREIRA (*Morus Nigra* L.) UTILIZADOS COMO FITOTERÁPICO NA MEDICINA POPULAR. **Conexão**, p. 1-4, 2012.

CETISLI, N. E.; SARUHAN, A.; KIVCAK, B. The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. **Holistic Nursing Practice**, v. 29, n. 3, p. 151-157, 2015.

CHAN, E. W.-C.; LYE, P.-Y.; WONG, S.-K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 14, n. 1, p. 17-30, jan. 2016.

CHANG, V. C. et al. Effect of Dietary Flaxseed Intake on Circulating Sex Hormone Levels among Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Intervention Trial. **Nutrition and Cancer**, v. 71, n. 3, p. 385-398, 2019.

CHEN, M. -N; LIN, C. -C; LIU, C. -F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. **Climacteric**, 4 mar. 2015.

COBLEY, J. N.; FIORELLO, M. L.; BAILEY, D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox Biology**, v. 15, p. 490-503, 1 maio 2018.

CUI, J.; SHEN, Y.; LI, R. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. **Trends Mol Med.**, v. 19, n. 3, p. 197-209, 2013.

DANIEL, J. M. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: The impact of timing. **Hormones and Behavior, Hormones & Neurotrauma: Protection, Degeneration and Plasticity**. v. 63, n. 2, p. 231-237, 1 fev. 2013.

DAVIDSON, T. L.; JARRARD, L. E. A role for hippocampus in the utilization of hunger signals. **Behavioral and Neural Biology**, v. 59, n. 2, p. 167-171, 1 mar. 1993.

DAVIDSON, T. L. et al. A Potential Role for the Hippocampus in Energy Intake and Body Weight Regulation. **Current opinion in pharmacology**, v. 7, n. 6, p. 613, 26 nov. 2007.

DE QUEIROZ, G. T. et al. Eficácia de *Morus nigra* L. na reprodução em ratas Wistar fêmeas. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 3, p. 816-822, 1 mar. 2012.

DIETERICH, D. C. et al. Labeling, detection and identification of newly synthesized proteomes with bioorthogonal non-canonical amino-acid tagging. **Nature Protocols**, v. 2, n. 3, p. 532-540, 2007.

DUFFY, Diane M. *et al.* Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 2, p. 369–416, 1 abr. 2019.

DUMAS, J. et al. Estradiol interacts with the cholinergic system to affect verbal memory in postmenopausal women: Evidence for the critical period hypothesis. **Hormones and Behavior**, v. 53, n. 1, p. 159-169, 1 jan. 2008.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 239-247, nov. 2000.

FISHMAN, J.; BRADLOW, H. L.; GALLAGHER, T. F. Oxidative Metabolism of Estradiol. **Journal of Biological Chemistry**, v. 235, n. 11, p. 3104-3107, 1 nov. 1960.

FORLONI, G. et al. Role of the hippocampus in the sex-dependent regulation of eating behavior: studies with kainic acid. **Physiology & Behavior**, v. 38, n. 3, p. 321-326, 1986.

FRICK, K. M. Molecular mechanisms underlying the memory-enhancing effects of estradiol. **Hormones and Behavior**, v. 74, p. 4–18, ago. 2015.

FRICK, K. M.; KIM, J.; KOSS, W. A. Estradiol and hippocampal memory in female and male rodents. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 23, p. 65–74, out. 2018.

FRIEDMAN, J. Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress? Em: GADOTH, N.; GÖBEL, H. H. (Eds.). **Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology**. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. p. 19-27.

GARCIA-SEGURA, L. M.; AZCOITIA, I.; DONCARLOS, L. L. Neuroprotection by estradiol. **Progress in Neurobiology**, v. 63, n. 1, p. 29-60, 1 jan. 2001.

GIAP, B. T. et al. The Hippocampus: Anatomy, Pathophysiology, and Regenerative Capacity. **The Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 15, n. 3, p. 875, jun. 2000.

HABIBI, P. et al. Effect of Young Plasma Therapy on Cognition, Oxidative Stress, miRNA-134, BDNF, CREB, and SIRT-1 Expressions and Neuronal Survey in the Hippocampus of Aged Ovariectomized Rats with Alzheimer's. **Brain Sciences**, v. 14, n. 7, p. 656, 28 jun. 2024.

HOLESH, J. E.; BASS, A. N.; LORD, M. Physiology, Ovulation. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

HUTTER, R. et al. Coronary Artery Disease in Aging Women: A Menopause of Endothelial Progenitor Cells? **Medical Clinics of North America, Coronary Risk Factors Update**, v. 96, n. 1, p. 93-102, 1 jan. 2012.

HYMAN, B. T.; VAN HOESEN, G. W.; DAMASIO, A. R. Alzheimer's disease: glutamate depletion in the hippocampal perforant pathway zone. **Annals of Neurology**, v. 22, n. 1, p. 37-40, jul. 1987.

IGNACIO, D. L. et al. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 310-317, abr. 2009.

ISHIKAWA, A. et al. Impact of Menopause and the Menstrual Cycle on Oxidative Stress in Japanese Women. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 829, jan. 2023.

JACQUES, L. S. et al. Flaxseed and mulberry extract improve trabecular bone quality in estrogen-deficient rats. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, p. 1-9, 12 fev. 2025.

JOMOVA, K. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 10, p. 2499-2574, 1 out. 2023.

KAEWKAEN, P. et al. Mulberry Fruit Extract Protects against Memory Impairment and Hippocampal Damage in Animal Model of Vascular Dementia. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2012, p. 263520, 16 ago. 2012.

KAJLA, P.; SHARMA, A.; SOOD, D. R. Flaxseed-a potential functional food source. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 4, p. 1857-1871, 1 abr. 2015.

KATSUBE, T. et al. Efeito da temperatura de secagem ao ar na capacidade antioxidante e estabilidade de compostos polifenólicos em folhas de amoreira (*Morus alba* L.). **Food Chemistry**, v. 113, n. 4, p. 964-969, 15 abr. 2009.

KHALESI, Saman; JAMALUDDIN, Rosita; ISMAIL, Amin. Effect of raw and heated flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) on blood lipid profiles in rats. **International Journal of Applied**, v. 1, n. 4, 2011.

MAR 2023.LEE, J. C. et al. Dietary flaxseed enhances antioxidant defenses and is protective in a mouse model of lung ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 294, n. 2, p. L255-265, fev. 2008.

LIM, S. H.; CHOI, C.-I. Pharmacological Properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as A Promising Nutraceutical Resource. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 437, 20 fev. 2019.

M, J. et al. The effects of n-3 fatty acids from flaxseed oil on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The British journal of nutrition**, v. 123, n. 7, 14 abr. 2020.

MAIOLI, S. et al. Estrogen receptors and the aging brain. **Essays in Biochemistry**, v. 65, n. 6, p. 913-925, 26 nov. 2021.

MASON, J. K.; THOMPSON, L. U. Flaxseed and its lignan and oil components: can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer? **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 39, n. 6, p. 663-678, jun. 2014.

MASSAAD, C. A.; KLANN, E. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 10, p. 2013-2054, 15 maio 2011.

MENA, P. et al. Phytochemical evaluation of eight white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry clones grown in Spain based on UHPLC-ESI-MSn metabolomic profiles. **Food Research International, 4th Foodomics Conference Food for the World**. v. 89, p. 1116-1122, 1 nov. 2016.

MENTA, J.; KLING, J. M.; MANSON, J. E. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 564781, 2021.

MIRANDA, M. A. et al. Uso etnomedicinal do chá de *Morus nigra* L. no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais, Brasil. **HU Revista**, v. 36, n. 1, 28 jul. 2010.

MUFSON, E. J. et al. Nerve growth factor receptor immunoreactive profiles in the normal, aged human basal forebrain: colocalization with cholinergic neurons. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 285, n. 2, p. 196-217, 8 jul. 1989.

MUSAZADEH, V. et al. Flaxseed Oil Supplementation Augments Antioxidant Capacity and Alleviates Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2021, p. 4438613, 3 set. 2021.

NAJAF NAJAFI, M. et al. The association between green tea consumption and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 10, p. 1855-1864, out. 2018.

NAKAMURA, Y. et al. Dihydrochalcones: evaluation as novel radical scavenging antioxidants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 11, p. 3309-3312, 21 maio 2003.

NELSON, D. P.; KIESOW, L. A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 degrees C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical Biochemistry**, v. 49, n. 2, p. 474-478, out. 1972.

NOWAK, W.; JEZIOREK, M. The Role of Flaxseed in Improving Human Health. **Healthcare**, v. 11, n. 3, p. 395, jan. 2023.

OGUNRO, P. S. et al. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. **African Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 43, n. 1, p. 49-57, mar. 2014.

OLIVEIRA, P. J. et al. Fatty Acid Oxidation and Cardiovascular Risk during Menopause: A Mitochondrial Connection? **Journal of Lipids**, v. 2012, n. 1, p. 365798, 2012.

PALIN, S. L. et al. 17β -estradiol and anti-estrogen ICI:Compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. **Metabolism**, v. 52, n. 4, p. 383-388, 1 abr. 2003.

PARENT, M. B.; DARLING, J. N.; HENDERSON, Y. O. Remembering to eat: hippocampal regulation of meal onset. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 306, n. 10, p. R701, 26 fev. 2014.

PARIKH, M. et al. Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1171, 25 maio 2019.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition**. [s.l.] Elsevier, 2006.

PER, A. et al. The Hippocampal Formation. Em: ANDERSEN, P. et al. (Eds.). **The Hippocampus Book**. [s.l.] Oxford University Press, 2006. p. 0.

PETRINE, J. C. P.; DEL BIANCO-BORGES, B. The influence of phytoestrogens on different physiological and pathological processes: An overview. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 1, p. 180-197, 2021.

RAHIMLOU, M. et al. Effects of Flaxseed Interventions on Circulating Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 6, p. 1108-1119, nov. 2019.

RANA, A. K.; SHARMA, S.; SINGH, D. Differential activation of Gsk- 3β in the cortex and the hippocampus induces cognitive and behavioural impairments in middle-aged ovariectomized rat. **Comprehensive Psychoneuroendocrinology**, v. 4, p. 100019, 30 nov. 2020.

RAO, M. L.; KÖLSCH, H. Efeitos do estrogênio no desenvolvimento cerebral e na neuroproteção implicações para OS sintomas negativos na esquizofrenia 1. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 83-96, 1 abr. 2003.

RAO, Y. L. et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. **3 Biotech**, v. 12, n. 2, p. 55, fev. 2022b.

RICHARDSON, G. S. Ovarian Physiology. **New England Journal of Medicine**, v. 274, n. 19, p. 1064-1075, 12 maio 1966.

RODRIGUES, E. L. et al. Nutraceutical and Medicinal Potential of the Morus Species in Metabolic Dysfunctions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 2, p. 301, 14 jan. 2019.

ROWE, I. J.; BABER, R. J. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 24, n. 1, p. 57-63, fev. 2021.

RUDRAPAL, M. et al. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 14 fev. 2022.

SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201-205, jan. 2017.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. **Menopause**, v. 19, n. 3, p. 361, mar. 2012.

SÁNCHEZ-SALCEDO, E. M. et al. Impressão digital (poli) fenólica e análise quimiométrica de folhas de amoreira branca (*Morus alba* L.) e preta (*Morus nigra* L.) usando uma abordagem UHPLC-MS não direcionada. **Food Chemistry**, v. 212, p. 250-255, 1 dez. 2016.

SÁRVÁRI, M. et al. Hippocampal Gene Expression Is Highly Responsive to Estradiol Replacement in Middle-Aged Female Rats. **Endocrinology**, v. 156, n. 7, p. 2632-2645, jul. 2015.

SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661-671, abr. 2000.

SEVEN, A. et al. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 256, n. 1, p. 65-74, 9 dez. 1996.

SIES, H.; STAHL, W.; SEVANIAN, A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 5, p. 969-972, maio 2005.

SILVA, I. DE O. E et al. Avaliação do potencial estrogênico de morus sp. em ratas wistar: estudo histológico e histomorfométrico: [revisão]. **Bol. Centro Biol. Reprod.**, p. 49-57, 2003.

SIMPKINS, J. W. et al. Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. **The American Journal of Medicine**, v. 103, n. 3A, p. 19S-25S, 22 set. 1997.

SOHN, J.-W. Network of hypothalamic neurons that control appetite. **BMB Reports**, v. 48, n. 4, p. 229-233, 2015.

SPENCER, J. L. et al. Estrous cycle regulates activation of hippocampal Akt, LIM kinase, and neurotrophin receptors in C57BL/6 mice. **Neuroscience**, v. 155, n. 4, p. 1106-1119, 9 set. 2008.

SRIVASTAVA, D. P.; WOOLFREY, K. M.; PENZES, P. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. **Pharmacological Reviews**, v. 65, n. 4, p. 1318-1350, 2013.

SUN, Q. et al. Role of estrogen in treatment of female depression. **Aging (Albany NY)**, v. 16, n. 3, p. 3021–3042, 2 fev. 2024.

TANIDEH, N. et al. Hydroalcoholic extract of Glycyrrhiza glabra root combined with Linum usitatissimum oil as an alternative for hormone replacement therapy in ovariectomized rats. **Heliyon**, v. 9, n. 5, 1 maio 2023.

THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Bone fractures after menopause. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 6, p. 761-773, 1 nov. 2010.

TIAN, Y. et al. 17β -oestradiol inhibits ferroptosis in the hippocampus by upregulating DHODH and further improves memory decline after ovariectomy. **Redox Biology**, v. 62, p. 102708, 1 jun. 2023.

TRACY, A. L.; JARRARD, L. E.; DAVIDSON, T. L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. **Behavioural Brain Research**, v. 127, n. 1, p. 13-23, 14 dez. 2001.

TSOUTSOUKI, Jovanna; ABBARA, Ali; DHILLO, Waljit. Novel therapeutic avenues for kisspeptin. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 67, 2022.

VAN BERESTEIJN, E. C. H. et al. Perimenopausal Increase in Serum Cholesterol: A 10-Year Longitudinal Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 137, n. 4, p. 383-392, 15 fev. 1993.

WAKATSUKI, A.; IKENOUE, N.; SAGARA, Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 28, n. 3, p. 229-234, 12 jan. 1998.

WATERS, E. M. et al. Estrogen and aging affect the synaptic distribution of estrogen receptor beta-immunoreactivity in the CA1 region of female rat hippocampus. **Brain Research**, v. 1379, p. 86–97, 16 mar. 2011.

WATKINS, B. A.; LI, Y.; SEIFERT, M. F. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, n. 4, p. 282-289, abr. 2006.

WROBLEWSKI LISSIN, L.; COOKE, J. P. Phytoestrogens and cardiovascular health. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 6, p. 1403-1410, 1 maio 2000.

XU, X.-L. et al. Estrogen Biosynthesis and Signal Transduction in Ovarian Disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

YANG, J. et al. The composition, extraction, analysis, bioactivities, bioavailability and applications in food system of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) oil: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 118, p. 252-260, 1 dez. 2021.

YOO, E.-S.; YU, J.; SOHN, J.-W. Neuroendocrine control of appetite and metabolism. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 4, p. 505-516, abr. 2021.

ZA'ABI, M. A.; ALI, H.; ALI, B. H. Effect of flaxseed on systemic inflammation and oxidative stress in diabetic rats with or without chronic kidney disease. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258800, 19 out. 2021.

ZARE, Z. et al. Neuroprotective Effects of Treadmill Exercise in Hippocampus of Ovariectomized and Diabetic Rats. **Neuroscience**, v. 496, p. 64-72, 1 ago. 2022.

ZHANG, W. et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1301-1309, jun. 2008.

ZHU, J. et al. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 14, p. 20420188231199359, 15 set. 2023a.

SEGUNDA PARTE: ARTIGO - AÇÕES ENCEFÁLICAS PROMOVIDAS PELA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO DE LINHAÇA E/OU AMOREIRA EM RATAS OVARIETOMIZADAS

RESUMO

INTRODUÇÃO: O estrógeno regula o sistema reprodutor feminino e o comportamento alimentar. A falência ovariana ou ovariectomia reduz os níveis estrogênicos, levando ao aumento do ganho de peso e da ingestão alimentar, além de tornar regiões hipocámpais mais suscetíveis ao estresse oxidativo. **OBJETIVO:** O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação com linhaça, amoreira e estradiol sobre o estresse oxidativo no hipocampo, bem como avaliar seu impacto no ganho de peso e no Índice de Lee em ratas ovariectomizadas. **MÉTODOS:** O estudo utilizou ratas Wistar, divididas em grupos: não ovariectomizadas e ovariectomizadas (suplementadas com salina, linhaça, amoreira ou estradiol). Após o tratamento, avaliou-se peso corporal, consumo alimentar, índice de Lee (IL) e atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e hidroperóxidos (H_2O_2) no hipocampo. Os dados foram submetidos à análise de variância. **RESULTADOS e DISCUSSÃO:** O grupo tratado com extrato de amoreira apresentou o maior IL, enquanto o grupo SHAM registrou o menor. Além disso, o grupo SHAM também apresentou os menores valores de peso e comprimento corporal. Os maiores pesos corporais foram observados no grupo OVX, seguido pelo grupo tratado com a amoreira, sendo que o grupo OVX também apresentou o maior comprimento corporal. Uma ingestão alimentar mais elevada foi observado no grupo OVX. Enquanto os grupos SHAM e linhaça apresentaram uma menor ingestão alimentar. Comportamento similar à ingestão alimentar foi observado no ganho de peso. Em relação ao estresse oxidativo, o grupo tratado com extrato de linhaça (Flaxseed) destacou-se com a maior atividade das enzimas SOD e CAT, diferindo significativamente dos demais grupos. Quanto aos níveis de H_2O_2 , o grupo SHAM registrou os maiores valores, enquanto o grupo E2 apresentou os menores, embora sem diferenças significativas entre os grupos. **CONCLUSÃO:** Os resultados sugerem que o extrato de linhaça possui efeitos promissores na modulação do estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento significativo das atividades de SOD e CAT, além de um controle eficiente dos níveis de H_2O_2 . A linhaça também auxiliou no controle do ganho de peso. O grupo OVX apresentou maior ganho de peso e ingestão alimentar, indicando desequilíbrios metabólicos. Já o extrato de amoreira mostrou potencial antioxidante, mas com menor eficácia comparado à linhaça. Esses achados reforçam a viabilidade de intervenções naturais, como a linhaça, para o controle de distúrbios metabólicos e oxidativos.

Palavras chaves: Estrógeno; Ingestão alimentar; Estresse Oxidativo; Nutracêuticos

PART TWO: ARTICLE - ENCEPHALIC ACTIONS INDUCED BY FLAXSEED AND/OR MULBERRY EXTRACT SUPPLEMENTATION IN OVARIECTOMIZED RATS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Estrogen regulates the female reproductive system and feeding behavior. Ovarian failure or ovariectomy reduces estrogen levels, leading to increased weight gain and food intake, as well as making hippocampal regions more susceptible to oxidative stress. **OBJECTIVE:** This study aimed to investigate the effects of flaxseed, mulberry, and estradiol supplementation on oxidative stress in the hippocampus, as well as their impact on weight gain and Lee Index in ovariectomized rats. **METHODS:** Wistar rats were divided into groups: non-ovariectomized and ovariectomized (supplemented with saline, flaxseed, mulberry, or estradiol). After treatment, body weight, food intake, Lee Index (LI), and the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and hydroperoxides (H₂O₂)) in the hippocampus were evaluated. Data were subjected to analysis of variance. **RESULTS AND DISCUSSION:** The mulberry-treated group showed the highest LI, while the SHAM group had the lowest. Additionally, the SHAM group also exhibited the lowest body weight and length. The highest body weights were observed in the OVX group, followed by the mulberry-treated group, with the OVX group also showing the greatest body length. Higher food intake was observed in the OVX group, while the SHAM and flaxseed groups had lower intake. A similar pattern was observed in weight gain. Regarding oxidative stress, the flaxseed-treated group stood out with the highest activity of SOD and CAT, differing significantly from the other groups. For H₂O₂ levels, the SHAM group showed the highest values, while the E2 group had the lowest, although without significant differences between groups. **CONCLUSION:** The results suggest that flaxseed extract has promising effects on modulating oxidative stress, evidenced by the significant increase in SOD and CAT activities, as well as efficient control of H₂O₂ levels. Flaxseed also aided in controlling weight gain. The OVX group showed higher weight gain and food intake, indicating metabolic imbalances. The mulberry extract demonstrated antioxidant potential but was less effective compared to flaxseed. These findings reinforce the viability of natural interventions, such as flaxseed, for managing metabolic and oxidative disorders.

Keywords: Estrogen; Food intake; Oxidative stress; Nutraceuticals.

1 INTRODUÇÃO

A menopausa, marcada pelo declínio da função ovariana, representa uma fase natural do envelhecimento feminino e está associada a diversas alterações hormonais e metabólicas (KO; JUNG, 2021). Com o aumento da expectativa de vida, muitas mulheres experimentam um período prolongado de deficiência estrogênica, o que pode impactar significativamente a saúde metabólica e cognitiva (KO; JUNG, 2021). A transição para a menopausa é acompanhada por alterações fisiológicas que afetam a qualidade de vida, incluindo fadiga, distúrbios do sono, alterações de humor e ganho de peso (CHEN; LIN; LIU, 2015). A baixa ação estrogênica também está associada a um aumento da adiposidade corporal e a modificações metabólicas que podem contribuir para um estado exacerbado de estresse oxidativo no cérebro, favorecendo processos neurodegenerativos (NAJAF NAJAFI et al., 2018; RAO et al., 2022b; ROWE; BABER, 2021).

A compreensão e a investigação das alterações fisiológicas decorrentes da baixa ação estrogênica, seja por menopausa ou ovariectomia, são essenciais para elucidar os mecanismos subjacentes à vulnerabilidade neurometabólica em mulheres nessa condição. Entre esses mecanismos, o estresse oxidativo desempenha um papel central, diretamente relacionado à disfunção de diversas regiões encefálicas, especialmente do hipocampo, uma estrutura fundamental para a memória e o aprendizado (ZARE et al., 2022). A redução dos níveis de estradiol compromete a capacidade antioxidante do cérebro, tornando as células mais suscetíveis ao dano oxidativo, o que pode afetar a plasticidade sináptica, favorecer o declínio cognitivo e aumentar o risco de doenças neurodegenerativas (ZARE et al., 2022).

O estradiol (E2) exerce seus efeitos neuroprotetores por meio da ativação dos receptores de estrogênio alfa e beta (ER α e ER β) ou da proteína G (GPER), amplamente expressos em diferentes tecidos e órgãos do corpo (WEGORZEWSKA et al., 2008). Esses hormônios podem ativar vias de sinalização celular, modulando a expressão gênica e recrutando co-reguladores, além de promoverem ações não genômicas que induzem respostas celulares específicas (SMITH; O'MALLEY, 2004; ZHU et al., 2023b). Além disso, as alterações hormonais e metabólicas que acompanham esse período podem agravar os impactos psicológicos, favorecendo o desenvolvimento de transtornos como ansiedade e depressão (ZACARÍAS-FLORES et al., 2014). Essas mudanças não apenas comprometem o

bem-estar emocional, mas também amplificam os desafios fisiológicos e metabólicos enfrentados pelas mulheres nessa fase da vida, intensificando os riscos associados à transição menopausal (ZACARÍAS-FLORES et al., 2014).

A redução nos níveis de estrogênio durante o climatério leva muitas mulheres a buscarem alternativas para a reposição hormonal, visando atenuar os sintomas associados a essa transição fisiológica (LÓPEZ-GRUESO et al., 2014; MANSON et al., 2024). No entanto, a terapia de reposição hormonal (TRH) convencional não é amplamente adotada por todas as pacientes, sendo frequentemente contraindicada em casos de histórico de neoplasias hormônio-dependentes, doenças cardiovasculares ou outros fatores de risco (MANSON et al., 2024; ROSSOUW et al., 2002; SALPETER et al., 2009). Estudos longitudinais realizados no contexto da iniciativa de pesquisa Women's Health Initiative (WHI), que acompanharam mulheres pós-menopáusicas por cerca de 20 anos, indicaram que a administração de estrogênios conjugados, isoladamente ou em combinação, não proporcionou benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares, demência ou outras enfermidades crônicas nessa população (MANSON et al., 2024). Por outro lado, os dados evidenciaram a eficácia da TRH no alívio dos sintomas vasomotores moderados a intensos, como os episódios de calor e sudorese, particularmente quando o tratamento é iniciado em mulheres com menos de 60 anos ou com até 10 anos desde o início da menopausa (LÓPEZ-GRUESO et al., 2014; MANSON et al., 2024).

A suplementação com extratos de linhaça e amoreira tem sido explorada como uma alternativa natural e potencialmente mais segura em comparação às terapias hormonais convencionais (PETRINE; DEL BIANCO-BORGES, 2021). Esses extratos vegetais despertam crescente interesse na pesquisa científica devido à sua composição rica em compostos fenólicos e fitoestrogênios, conhecidos por seus efeitos benéficos na modulação dos sintomas decorrentes da deficiência estrogênica (NOWAK; JEZIOREK, 2023; PETRINE; DEL BIANCO-BORGES, 2021).

A linhaça (*Linum usitatissimum*), por exemplo, tem demonstrado capacidade de melhorar a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), especialmente em tecidos cerebrais e hepáticos, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e a preservação da homeostase celular (AL ZA'ABI; ALI; ALI, 2021). Da mesma forma, o extrato de amoreira (*Morus nigra*) tem sido associado à diminuição do

dano oxidativo em modelos experimentais, principalmente no hipocampo e no córtex cerebral, auxiliando na manutenção do equilíbrio redox em organismos com baixa ação estrogênica (AL ZA'ABI; ALI; ALI, 2021).

Apesar dos efeitos promissores observados em modelos experimentais (COSTA et al., 2020; GHAZANFARPOUR et al., 2016), a resposta fisiológica à suplementação pode variar dependendo de fatores como dosagem, tempo de exposição e interação com outros sistemas biológicos. Portanto, o presente estudo busca aprofundar o conhecimento sobre os efeitos da suplementação com extratos de linhaça e amoreira na modulação do estresse oxidativo em modelos experimentais de deficiência estrogênica, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas alternativas que possam mitigar os impactos negativos da menopausa sobre a saúde feminina.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1.1 Extratos de Linhaça e Amoreira

O Preparo dos extratos foi conduzido a partir de Sementes de linhaça (*Linum usitatissimum L.*) da variedade marrom e partes de amoreira (*Morus nigra*), incluindo folhas, caules e pecíolos. A linhaça foi adquirida na empresa Agranel Armazém Comércio de Alimentos Ltda (CNPJ: 22.094.724/0001-84), e partes de amoreira na empresa Botica Chá da Terra Ltda (CNPJ 64.178.445/0001-49; Lote: AMORR01/0124). O preparo do extrato de linhaça e de amoreira foi realizado no Laboratório de Análise de Alimentos localizado no Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Lavras (UFLA). As sementes de linhaça e as partes da amoreira foram trituradas separadamente por um liquidificador da marca Philips Walita, resultando em uma farinha. Trinta gramas de farinha de linhaça e de amoreira foram pesadas para a realização da extração (GALVÃO et al, 2008, PETRINE et al, 2022).

O extrato de linhaça foi preparado seguindo o método descrito por Galvão e colaboradores (GALVÃO et al, 2008). Primeiramente, as frações de linhaça foram combinadas com éter etílico na proporção de 1:20, agitadas por uma hora e filtradas a vácuo. O extrato seco obtido (precipitado 1) foi então misturado com álcool etílico na mesma proporção (1:20), agitado por uma hora e filtrado a vácuo. O precipitado 2 resultante foi dissolvido em água destilada (1:20), agitado por uma hora e novamente filtrado a vácuo. O precipitado 3 foi descartado, e o extrato aquoso final foi armazenado em frasco âmbar, envolto por papel alumínio e mantido na geladeira a 4°C.

A metodologia descrita por Meng et al. (2012), adaptada por Petrine et al. (2022) para a amoreira, foi empregada na preparação do extrato (MENG et al, 2012; PETRINE et al, 2022). As frações de folhas, caules e pecíolos de amoreira foram misturadas com etanol 95% na proporção de 1:20 e agitadas por três horas a uma temperatura entre 60°C e 70°C. Após esse tempo, o extrato foi concentrado utilizando um evaporador rotativo a vácuo até se obter um extrato seco. Esse extrato foi, então, dissolvido em 135 ml de água destilada, filtrado a vácuo e armazenado em um frasco âmbar, envolto por papel alumínio, e mantido refrigerado a 4°C.

Após a obtenção, os extratos de linhaça e amoreira foram fracionados em alíquotas, acondicionados em frascos de vidro âmbar cobertos com papel alumínio e armazenados sob

refrigeração a -20°C até o momento da utilização. A administração dos extratos de linhaça (SAWANT; BODHANKAR, 2016) e de amoreira (DO et al., 2008) foi realizada através do método de gavagem, utilizando volume de 400 mg/kg/dia por animal ao longo de 60 dias, com volume de 500 uL por administração (PEREIRA et al., 2022).

2.1.2 Estrogênio

O estrogênio, (comprimido contendo 1 mg de 17-beta-estradiol), da empresa Natifa, Libbs Farmacêutica, foi transformado em solução após a maceração e diluição em 400ml de salina. Esta solução foi envasada em frasco âmbar e armazenada a uma temperatura refrigerada de 4°C . A administração do estrogênio foi realizada na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ conforme indicado por Ramírez-Hernández (2024) (RAMÍREZ-HERNÁNDEZ et al., 2024).

2.2 Animais

Para a condução do experimento, foram utilizadas ratas fêmeas Wistar Adultas (*Rattus norvegicus*), com peso variando entre 250 a 300g. Os animais foram adquiridos no Biotério da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ, São João del-Rei, Brasil) e foram mantidos em caixas plásticas com dimensões de 50x60x22, com quatro animais por caixa. O ambiente era controlado com uma temperatura constante de aproximadamente $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ e mantido em ciclo claro/escuro. O fornecimento de água e ração comercial foram *ad libitum*. Durante sessenta dias os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Lavras (UFLA). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Pró-reitoria de Pesquisa da UFLA sob o número de protocolo 071/19.

Os animais foram distribuídos em cinco grupos experimentais. O primeiro grupo consistiu em animais submetidos à cirurgia simulada e tratados com solução salina (SHAM; n = 7). Os outros quatro grupos foram formados por animais ovariectomizados e receberam os seguintes tratamentos: solução salina (OVX; n = 9), estradiol (E2; n = 9), extrato de linhaça (Flaxseed; n = 9) e extrato de amoreira (Mulberry; n = 10).

2.3 Ovariectomia Bilateral

As ratas foram submetidas a um protocolo anestésico composto por Ketamina (90mg/kg) e Xilazina (10mg/kg) via intraperitoneal. Em seguida, foi realizada uma incisão bilateral entre a última costela e a coxa das ratas para a remoção dos ovários. Após a ovariectomia, houve as incisões de suturas utilizando fio de algodão preto Suturem 5mm. No cuidado pós-operatório, as ratas receberam uma dose profilática de Pentabiótico Veterinário (0,2ml/rata, Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda) e analgésico à base de flunixinina (meclumina) (2,5mg/kg, Banamine, Chemitec Agro-Veterinária Ltda) para garantir o bem-estar e conforto dos animais. Após a intervenção cirúrgica, as ratas foram mantidas no biotério para permitir a recuperação durante sete dias.

2.4 Eutanásia

Ao término do experimento, os animais foram anestesiados com Isoflurano (BioChimico) por inalação e, em seguida, submetidos à decapitação. Os encéfalos foram armazenados a -20°C para congelamento inicial, sendo posteriormente transferidos para -80°C, visando à preservação adequada para futuras análises.

2.5 Hipocampo

Os cortes de hipocampo foram realizados no Laboratório de Microscopia Eletrônica e Análise Ultraestrutural (LME) no Departamento de Fitopatologia da Universidade Federal de Lavras (UFLA), seguindo as coordenadas estabelecidas por Paxinos e Watson (2006). Para a dissecação, foi utilizada uma agulha de punch de 3 mm, e os cortes foram obtidos em um criostato, com slices de 1.500 µm de espessura. As coordenadas utilizadas para o bregma foram: -0,82 mm, -0,94 mm, -1,06 mm, -1,22 mm, -1,34 mm, -1,46 mm e -1,58 mm, enquanto as coordenadas interaurais corresponderam a 2,98 mm, 2,86 mm, 2,74 mm, 2,58 mm, 2,46 mm, 2,34 mm e 2,22 mm (Paxinos; Watson, 2006).

2.6 Estresse Oxidativo

Com o auxílio de um homogeneizador de tecidos, amostras de 20 mg de hipocampo foram homogeneizadas em 200 µl de tampão $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$. O homogenato obtido foi centrifugado a 12.000 rpm por 10 minutos, e o sobrenadante de cada amostra foi cuidadosamente retirado, aliquotado e armazenado a -80°C . As concentrações de proteínas presentes no homogenato foram quantificadas utilizando o método de Bradford (Bradford, 1976). A concentração de hidroperóxido foi determinada conforme o protocolo descrito por Banerjee et al. (2002). A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi avaliada com base na capacidade da enzima de inibir o ânion superóxido (O_2^-), diminuindo assim a taxa de autooxidação do pirogalol (DIETERICH et al., 2007). A atividade da catalase (CAT) foi mensurada pela decomposição do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em um período de um minuto, com leitura a 240 nm de comprimento de onda (AEBI, 1984A; NELSON; KIESOW, 1972).

2.7 Peso Corporal e Índice de Lee

O peso corporal das ratas foi medido semanalmente durante o tratamento por meio de uma balança digital eletrônica de precisão SF-400. A quantidade de ração fornecida foi monitorada regularmente, em média, a cada três dias, momento em que os recipientes eram reabastecidos ou a ração remanescente era substituída, conforme necessário. O comprimento naso-anal e o peso corporal dos animais foram medidos no dia da eutanásia. Esses parâmetros foram utilizados para o cálculo do índice de Lee, uma métrica amplamente empregada para avaliação de obesidade em roedores (FITRIANI; MELIALA; AGUSTININGSIH, 2016; LEE, 1929). O índice de Lee é calculado a partir da fórmula: a raiz cúbica do peso corporal (em gramas) dividida pelo comprimento naso-anal (em centímetros), multiplicado por 1000. Um valor superior a 310 no índice de Lee é considerado um indicador de obesidade.

2.7 Análise estatística

As variáveis analisadas foram submetidas à análise de variância unidirecional (ANOVA one-way). Para atender aos pressupostos da ANOVA, os dados foram transformados conforme a natureza de sua distribuição. Diferenças foram consideradas significativas quando o p-valor foi inferior a 5% ($p < 0,05$), e em casos específicos, quando o p-valor foi inferior a

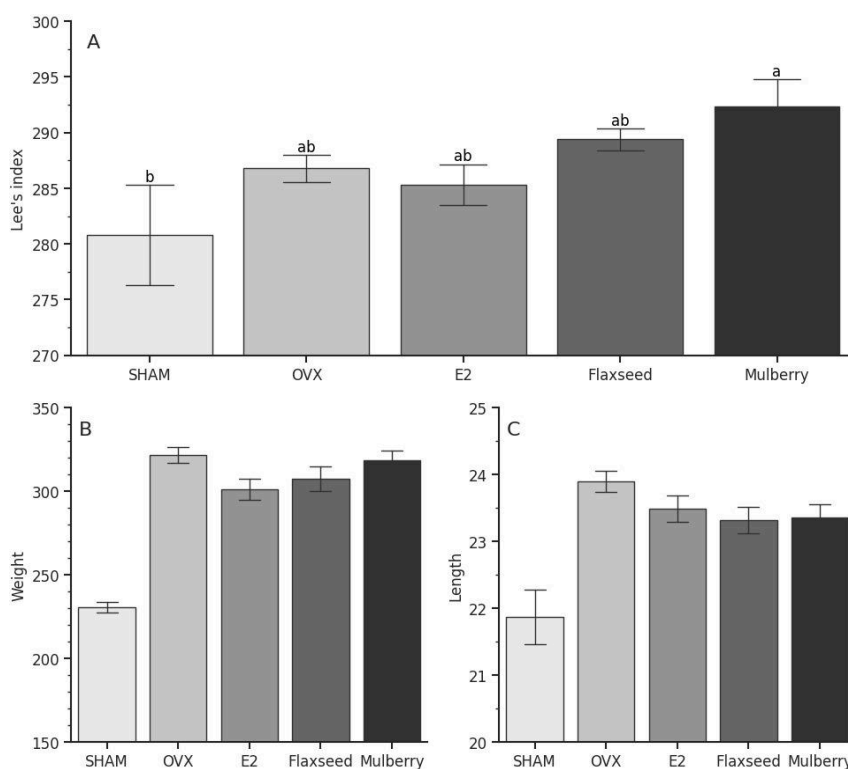
1% ($p < 0,01$). As letras de significância, obtidas por meio do teste de Tukey, foram plotadas nos gráficos juntamente com as médias dos dados originais (não transformados) para facilitar a interpretação dos resultados

3 RESULTADOS

3.1 Índice de Lee (IL)

A análise de Índice de Lee (IL) das ratas do grupo salina (SHAM) apresentaram o IL mais baixo, enquanto o grupo tratado com extrato de amoreira apresentou o IL mais alto (Figura 1A). Foi observado diferença significativa entre os tratamentos, com a média dos grupos variando entre 280 e 295. O maior IL foi observado no grupo tratado com amoreira (Mulberry), o qual diferenciou estatisticamente em comparação ao grupo salina ($p < 0,05$) (Figura 1A). No entanto, não foi observada diferença significativa em relação aos demais grupos. O grupo OVX apresentou o maior peso médio entre os grupos, seguido pelo grupo amoreira (Mulberry), linhaça (Flaxseed) e estrogênio (E2) (Figura 1B). A análise individual do comprimento (Figura 1C) revelou que o grupo controle (OVX) apresentou maior comprimento médio, seguidos pelos grupos que receberam os tratamentos com estrogênio (E2) e de amoreira (Mulberry). O peso e o comprimento foram apresentados graficamente como médias, sem análise estatística separada, pois o IL já integra ambas as variáveis. A exibição desses dados visa contextualizar a discussão das variações observadas no IL, destacando a contribuição individual do peso e do comprimento para os resultados.

Figura 1 - Efeito dos tratamentos sobre o índice de Lee (A), peso (B), comprimento (C) das ratas.



Legenda: Grupo salina (SHAM), grupo controle (OVX), grupos com suplementação: estrogênio (E2), linhaça (Flaxseed), amoreira (Mulberry). Valores representam médias \pm erro padrão da média (EPM). Letras iguais indicam ausência de diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$, ANOVA seguida de teste de Tukey). A análise estatística foi realizada com dados transformados (logaritmo natural). O gráfico apresenta os dados originais para facilitar a interpretação.

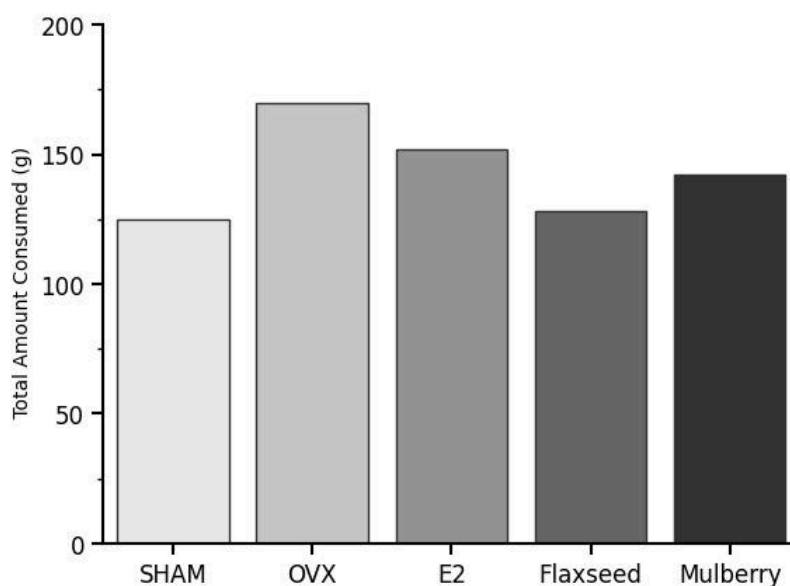
Fonte: elaboração própria (2024).

3.2 Ingestão Alimentar

O grupo controle (OVX) demonstrou o maior consumo alimentar semanal médio entre os grupos analisados. A suplementação com estradiol (E2) resultou em uma redução no consumo em comparação ao grupo OVX, embora ainda superior ao observado no grupo salina (SHAM). Os grupos suplementados com linhaça e amoreira exibiram um consumo alimentar

inferior ao dos grupos OVX e E2, sendo que o grupo tratado com amoreira (Mulberry) apresentou valores semelhantes aos do grupo SHAM, que, por sua vez, registrou o menor consumo total entre todos os grupos experimentais.

Figura 2 - Média do consumo alimentar semanal por grupos



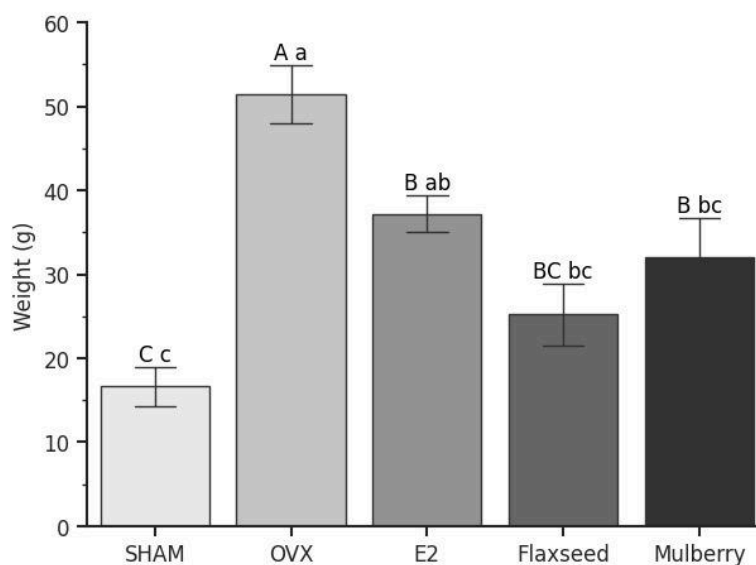
Legenda: Grupo salina (SHAM), grupo controle (OVX), grupos com suplementação: estrogênio (E2), linhaça (Flaxseed), amoreira (Mulberry).

Fonte: elaboração própria (2024).

3.3 Ganho de Peso

O grupo controle (OVX) apresentou um ganho de peso maior ao longo do experimento, com diferença significativa em relação aos demais grupos a um nível de 5% de significância. O grupo controle não difere significativamente do grupo estrogênio (E2) a 1% de significância. As ratas do grupo salina (SHAM) obtiveram o menor ganho de peso durante o experimento. Considerando 5% de significância, o grupo salina apresentou uma diferença significativa dos demais grupos. Entretanto, a 1% de significância, o SHAM não difere dos grupos tratados com extratos de linhaça (Flaxseed) e de amoreira (Mulberry).

Figura 3 - Ganho de peso médio de ratas submetidas aos tratamentos



Legenda: Grupo salina (SHAM), grupo controle (OVX), grupos com suplementação: estrogênio (E2), linhaça (Flaxseed), amoreira (Mulberry). Valores representam médias \pm erro padrão da média (EPM). Letras maiúsculas iguais indicam ausência de diferença significativa a 5% de probabilidade ($p < 0,05$), e letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença significativa a 1% de probabilidade ($p < 0,01$) entre os grupos (ANOVA one-way seguida de teste de Tukey).

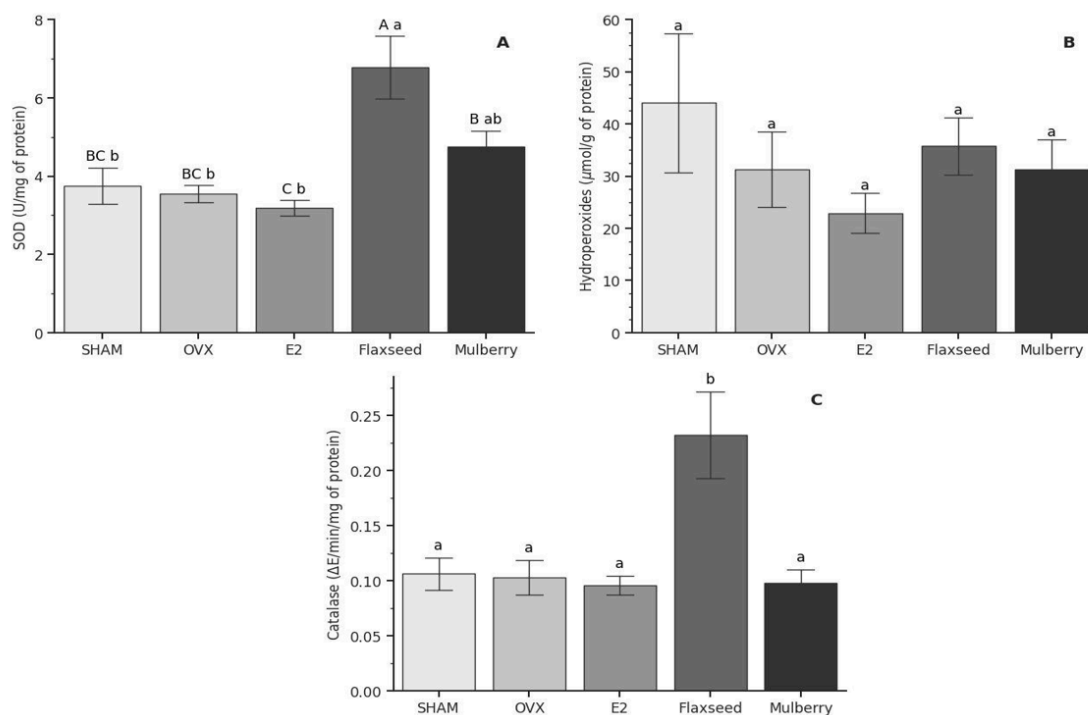
Fonte: elaboração própria (2024).

3.3 Estresse Oxidativo

O grupo tratado com linhaça (Flaxseed) apresentou uma maior atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), diferindo significativamente dos demais grupos ($p < 0,05$). O grupo tratado com amoreira (Mulberry) apresentou um valor mais alto de SOD quando comparado ao grupo salina (SHAM), grupo controle (OVX) e grupo estrogênio (E2), e não diferiu significativamente do grupo tratado com Flaxseed ($p < 0,01$). O grupo tratado com E2 apresentou os menores valores de SOD (Figura 4A). Os níveis de hidroperóxidos (H_2O_2) foram maiores no grupo SHAM em comparação aos demais grupos ($p < 0,05$). Menores níveis de H_2O_2 foram observados nas ratas tratadas com E2. Entretanto, não foi observado diferença significativa entre os grupos (Figura 4B). Em relação à atividade da enzima catalase (CAT),

as ratas tratadas com linhaça apresentaram valores significativamente maiores em relação aos demais tratamentos (Figura 4C). Todavia, os outros grupos tiveram uma atividade da enzima catalase similar entre si e sem diferenças significativas.

Figura 4: Atividade da superóxido dismutase (SOD), níveis de hidroperóxidos (H_2O_2) e atividade da catalase (CAT) representados nas figuras A, B e C, respectivamente.



Legenda: Grupo salina (SHAM), grupo controle (OVX), grupos com suplementação: estrogênio (E2), linhaça (Flaxseed), amoreira (Mulberry). Os resultados das médias seguidos de mesma letra minúscula não apresentam diferença significativa entre si a 1% de probabilidade ($p < 0,01$) e mesma letra maiúscula não apresentam diferença significativa entre si a 5% de probabilidade ($p < 0,05$) por Anova.

Fonte: elaboração própria (2024).

4 DISCUSSÃO

A ovariectomia foi selecionada como modelo experimental para simular a menopausa em ratas, uma vez que promove a privação abrupta de estrogênio. Diferentemente do processo natural em mulheres, no qual os níveis de estrogênio declinam gradualmente com o envelhecimento, a remoção cirúrgica dos ovários é amplamente reconhecida como o método mais eficaz para reproduzir essa condição em modelos murinos (LÓPEZ-GRUESO et al., 2014). Dessa forma, a menopausa induzida por ovariectomia constitui uma ferramenta experimental relevante para investigar os distúrbios decorrentes da deficiência estrogênica no organismo feminino (KO; JUNG, 2021).

Em nosso estudo, investigamos a relação entre a deficiência estrogênica e a obesidade utilizando o Índice de Lee e ganho de peso como variável. A literatura disponível aponta que a deficiência estrogênica está diretamente associada ao ganho de peso e, frequentemente, resultando em um aumento da adiposidade visceral, no desenvolvimento de distúrbios metabólicos e na obesidade, tanto em ratas ovariectomizadas quanto em mulheres (HIRSCHBERG, 2012; UCHISHIBA et al., 2024). Este ganho de peso, no geral, impacta proporcionalmente no IL. Sendo assim, frequentemente usado nas pesquisas.

Observou-se que o grupo SHAM apresentou o menor Índice de Lee (IL), seguido do grupo estrogênio (E2) e pelo grupo controle (OVX), mas não houve diferença significativa entre eles (Figura 1). Por outro lado, o grupo suplementado com extrato de amoreira (Mulberry) exibiu o maior valor para essa variável. Esses achados diferem ligeiramente do esperado com base na literatura disponível, que sugeria um IL mais elevado no grupo controle (SHAN et al., 2024). Essa discrepância pode ser explicada pelo maior comprimento corporal das ratas no grupo controle em relação aos demais grupos. Embora o grupo controle tenha apresentado o maior peso corporal, o comprimento elevado resultou em um IL proporcionalmente menor (Figura B-C).

Em relação ao grupo tratado com extrato de amoreira, resultados semelhantes foram observados em camundongos machos, os quais apresentaram um IL significativamente maior em comparação ao grupo controle (SHAN et al., 2024). Todavia, no presente estudo, observa-se que o elevado IL no grupo suplementado com extrato de amoreira é devido ao ganho de peso e baixo comprimento corporal.

A ingestão alimentar é um parâmetro fundamental na avaliação das alterações metabólicas decorrentes da deficiência estrogênica, especialmente em modelos experimentais de menopausa induzida por ovariectomia. Neste trabalho, o grupo ovariectomizado sem suplementação (OVX) apresentou o maior consumo alimentar total entre os grupos analisados (Figura 2), corroborando a literatura, que aponta um aumento da ingestão alimentar após a remoção dos ovários (FITRIANI; MELIALA; AGUSTININGSIH, 2016).

Esse efeito está relacionado à diminuição dos níveis circulantes de estrogênio, que exerce um papel crucial na regulação do apetite por meio da ativação dos receptores de estrogênio (ERs) no sistema nervoso central. O estrogênio ativa a sinalização de neurônios produtores de proopiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), modulando a produção de neuropeptídeos anorexígenos que reduzem a ingestão alimentar (HARIRI; THIBAUT, 2010; LUDGERO-CORREIA et al., 2012). A administração de E2 atenuou esse aumento, reduzindo o consumo alimentar em relação ao grupo OVX, embora sem restaurá-lo aos níveis do grupo SHAM. Esses achados reforçam a hipótese de que a reposição estrogênica mitiga, mas não reverte completamente as alterações no controle do apetite induzidas pela ovariectomia.

A suplementação com linhaça (Flaxseed) e amoreira (Mulberry) levou a uma redução na ingestão alimentar em comparação aos grupos OVX e E2. Além disso, o consumo das ratas tratadas com linhaça foi semelhante ao observado no grupo SHAM.

A linhaça, uma fonte rica em lignanas, tem demonstrado efeitos significativos no controle do apetite (DOMÍNGUEZ-LÓPEZ et al., 2020). As lignanas, como o secoisolariciresinol diglicosídeo (SDG), são convertidas pela microbiota intestinal em enterodiol e enterolactona, metabólitos com atividade estrogênica e antiestrogênica (ADLERCREUTZ, 2007). Estes fitoestrógenos têm a capacidade de se ligar aos receptores estrogênicos, modulando a expressão de genes envolvidos na regulação do apetite e no metabolismo energético. A interação das lignanas com os receptores estrogênicos pode influenciar a sinalização de hormônios como a leptina e a insulina, que desempenham papéis cruciais na regulação do balanço energético e no controle do apetite (HAGGANS et al., 2000). Estudos sugerem que as lignanas podem aumentar a sensibilidade à leptina e à insulina, promovendo uma maior saciedade e reduzindo a ingestão alimentar (KAJLA; SHARMA; SOOD, 2015).

Por outro lado, a amoreira, rica em flavonoides e outros compostos bioativos, também apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que têm repercussões positivas na saúde metabólica (MENA et al., 2016). Embora o mecanismo de ação da amoreira não envolva diretamente a ativação de receptores estrogênicos, ela exerce um efeito importante na redução do estresse oxidativo, especialmente no hipotálamo, uma região crítica para o controle do apetite e da homeostase energética (KAEWKAEN et al., 2012). A diminuição do estresse oxidativo no hipotálamo pode, indiretamente, regular o comportamento alimentar e melhorar o perfil metabólico, com implicações favoráveis na manutenção do peso corporal e na prevenção de distúrbios metabólicos. Dessa forma, tanto a linhaça quanto a amoreira desempenham papéis complementares na modulação da ingestão alimentar e no equilíbrio energético, apesar de suas diferenças nos mecanismos de ação.

Como esperado, o grupo SHAM apresentou o menor consumo alimentar. Resultado que corrobora a influência do estrogênio endógeno na regulação da ingestão de alimentos (KAWAKAMI et al., 2018). Esses achados demonstram que a privação estrogênica leva a um aumento significativo do consumo alimentar e que tanto a reposição hormonal quanto a suplementação com compostos bioativos podem exercer um papel modulador sobre esse processo (YOKOTA-NAKAGI et al., 2022). A compreensão desses mecanismos é essencial para a investigação de estratégias terapêuticas voltadas à prevenção de distúrbios metabólicos associados à menopausa. A diminuição do consumo alimentar observada no grupo SHAM pode ser atribuída à ação moduladora do estrogênio na homeostase energética (HARIRI; THIBAUT, 2010; LUDGERO-CORREIA et al., 2012).

Nosso estudo identificou um aumento significativo no ganho de peso nas ratas submetidas à ovariectomia sem suplementação (Figura 3). Esse achado está em concordância com estudos prévios que demonstram que a remoção dos ovários leva a um aumento do peso corporal em modelos experimentais, evidenciando o impacto da deficiência estrogênica na regulação do metabolismo energético (PETRINE; DEL BIANCO-BORGES, 2020; WEGORZEWSKA et al., 2008; YOKOTA-NAKAGI et al., 2022). Como mencionado anteriormente, a leptina é um hormônio crucial na regulação do apetite e do gasto energético. Portanto ela pode desempenhar um papel central nesse processo. A leptina exerce sua função ao se ligar aos receptores de leptina (ObR) no hipotálamo, ativando cascatas de sinalização intracelular, como a via JAK-STAT3, que regula a expressão de genes associados à saciedade,

e a via PI3K, envolvida no controle da ingestão alimentar (KELESIDIS et al., 2010). Embora a leptina não tenha sido avaliada no presente estudo, evidências sugerem que esse hormônio pode ser um dos fatores responsáveis pelos resultados observados (FITRIANI; MELIALA; AGUSTININGSIH, 2016).

A elevação nos níveis de leptina, frequentemente observada em condições de deficiência estrogênica, pode representar uma tentativa de adaptação para manter a homeostase energética. No grupo OVX, a deficiência estrogênica pode levar a um aumento na expressão de neuropeptídeos orexígenos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AgRP), resultando em maior ingestão alimentar e desregulação metabólica (QI et al., 2023). Por outro lado, no grupo E2, a reposição de estrogênio pode restaurar a sensibilidade à leptina, promovendo a inibição desses neuropeptídeos e, conseqüentemente, reduzindo o apetite. Essa modulação sugere que a interação entre leptina e estrogênio é fundamental para o controle do balanço energético e do comportamento alimentar (KELESIDIS et al., 2010).

O grupo tratado com extrato de linhaça apresentou um baixo ganho de peso (Figura 3), embora ligeiramente superior ao grupo SHAM, sem diferenças significativas entre esses dois grupos nos níveis de 1% e 5% de probabilidade. O grupo tratado com extrato de amoreira demonstrou um ganho de peso reduzido quando comparado ao grupo controle, sugerindo que o extrato de amoreira pode atuar, de forma mais branda, na regulação do peso corporal após a ovariectomia. Esses resultados sugerem uma ação promissora dos extratos de linhaça e amoreira na regulação do ganho de peso, possivelmente mediada por seus compostos fitoestrogênicos e outros mecanismos metabólicos.

De acordo com Domínguez-López e colaboradores (2020), os fitoestrógenos, como os presentes na linhaça e na amoreira, podem modular hormônios relacionados ao metabolismo e ao apetite, incluindo a leptina e a grelina, que desempenham papéis cruciais na regulação do balanço energético e no controle do peso corporal (DOMÍNGUEZ-LÓPEZ et al., 2020).

No caso da amoreira, estudos sugerem que seus compostos bioativos, como a resveratrol e os flavonoides, podem atuar via ativação de AMPK (proteína quinase ativada por AMP), uma via metabólica central que regula a homeostase energética, promovendo a oxidação de lipídios e a redução do acúmulo de gordura (YANG; YANG; ZHENG, 2010). Além disso, a amoreira pode modular a expressão de neuropeptídeos orexígenos, como o

neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AgRP), de forma semelhante à leptina, contribuindo para a redução do apetite e do ganho de peso (YANG; YANG; ZHENG, 2010).

Os estrogênios exercem um papel fundamental na proteção contra o estresse oxidativo, particularmente nas mitocôndrias do cérebro de ratas Wistar ovariectomizadas, contribuindo para a manutenção da homeostase redox e a preservação da integridade celular (BORRÁS et al., 2003; IRWIN et al., 2008; LÓPEZ-GRUESO et al., 2014). Evidências sugerem que a menor suscetibilidade ao dano oxidativo em fêmeas pode estar associada a uma regulação mais eficiente do sistema antioxidante, refletida na maior expressão e atividade de enzimas antioxidantes, tais como SOD, CAT e glutathione peroxidase (GPx) (BORRÁS et al., 2003).

Os resultados deste estudo demonstram efeitos promissores do tratamento com extrato de linhaça sobre o sistema antioxidante, evidenciado pelo aumento significativo da atividade das enzimas SOD e catalase CAT, bem como pela redução relativa dos níveis de H_2O_2 . No entanto, não foi observado diferença significativa do H_2O_2 entre os grupos. O aumento na atividade da SOD indica uma resposta antioxidante robusta, uma vez que essa enzima é responsável pela conversão do ânion superóxido (O_2^-) em hidroperóxidos H_2O_2 (RUDRAPAL et al., 2022). Destaca-se também que o grupo tratado com linhaça apresentando a maior atividade de CAT, uma enzima crucial na decomposição do H_2O_2 em água e oxigênio. Esse aumento na atividade da CAT é particularmente importante, pois complementa a ação da SOD, evitando o acúmulo de H_2O_2 e, conseqüentemente, reduzindo o risco de dano oxidativo (RUDRAPAL et al., 2022). Os valores relativamente baixos de H_2O_2 no grupo linhaça podem indicar equilíbrio na produção e a decomposição de H_2O_2 de forma eficiente.

Estudos prévios demonstram que a suplementação com semente de linhaça pode impactar significativamente a atividade das enzimas antioxidantes, como SOD e CAT (CZECH; KLIMIUK; SEMBRATOWICZ, 2023). Em um modelo experimental conduzido com suínos, observou-se uma relação linear entre a dose de linhaça e o aumento da atividade dessas enzimas, indicando que concentrações mais elevadas do composto resultaram em uma maior resposta antioxidante (CZECH; KLIMIUK; SEMBRATOWICZ, 2023). Esses achados ressaltam a relevância do nível de suplementação na indução da resposta antioxidante e sugerem possíveis mecanismos semelhantes em diferentes modelos animais.

Os antioxidantes de baixo peso molecular, como os flavonoides presentes na linhaça utilizados neste estudo, desempenham um papel crucial na modulação do estresse oxidativo. Embora sua ação primária não envolva necessariamente a neutralização direta de espécies reativas, esses compostos são capazes de retardar ou prevenir danos oxidativos por meio de mecanismos indiretos, conforme descrito por Cervellati e Bergamini (2016) (CERVELLATI; BERGAMINI, 2016).

Os efeitos observados com a suplementação de linhaça no presente estudo podem estar relacionados ao mecanismo de ação proposto por Forman et al. (2014), segundo o qual antioxidantes dietéticos não atuam apenas como sequestradores diretos de radicais livres, mas também como moduladores de vias de sinalização intracelulares (FORMAN; DAVIES; URSINI, 2014). Essa ativação promove uma resposta adaptativa, estimulando a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, fortalecendo assim os sistemas de defesa celular contra o estresse oxidativo. Esse mecanismo envolve a ativação de vias de sinalização intracelular que promovem uma resposta adaptativa, aumentando a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes, como a SOD e a CAT, fortalecendo assim os sistemas endógenos de defesa celular (FORMAN; DAVIES; URSINI, 2014).

Embora o grupo tratado com extrato de linhaça tenha apresentado valores de SOD significativamente maiores em comparação ao grupo tratado com extrato de amoreira ($p < 0,05$), este último mostrou valores levemente elevados de SOD quando comparado aos grupos SHAM e OVX. Esse aumento, ainda que discreto, pode sugerir um potencial efeito antioxidante do extrato de amoreira. No entanto, dentro das condições do presente estudo, essa elevação não atingiu significância estatística, indicando que o efeito antioxidante da amoreira, se presente, pode ser menos pronunciado ou requerer ajustes na dosagem e duração do tratamento para se tornar mais evidente. De acordo com Pereira e colaboradores (2022) dependendo do tipo de solvente utilizado na extração da amoreira, diferentes níveis de compostos fenólicos são observados (PEREIRA et al., 2022).

Em relação à concentração de H_2O_2 , os valores observados no grupo tratado com a amoreira ficaram próximos da média geral entre todos os tratamentos, sem diferenças significativas em comparação aos demais grupos. Além disso, a atividade da enzima catalase CAT nesse grupo foi semelhante à dos grupos SHAM, OVX e E2, com uma resposta antioxidante intermediária. Embora esses resultados não sejam particularmente animadores, é

importante destacar que ajustes metodológicos em pesquisas futuras, como variações na dosagem, métodos de extração, ou na duração do tratamento, podem revelar efeitos mais pronunciados da amoreira, como já mencionado.

Os frutos da amoreira são amplamente reconhecidos por sua riqueza em compostos bioativos, especialmente polifenóis e flavonoides, que apresentam elevada capacidade antioxidante, neutralizando radicais livres e contribuindo para a proteção das células nervosas, além de exercerem potenciais efeitos neuroprotetores (KAWVISED; WATTANATHORN; THUKHAM-MEE, 2017). Considerando que o estresse oxidativo está diretamente relacionado a déficits cognitivos em mulheres na menopausa (KAWVISED; WATTANATHORN; THUKHAM-MEE, 2017), a investigação dos efeitos neuroprotetores e das possíveis melhorias cognitivas promovidas pelo extrato de amoreira torna-se particularmente relevante.

Conforme demonstrado, o grupo tratado com extrato de linhaça apresentou valores significativamente mais elevados de SOD e CAT em comparação ao grupo tratado com extrato de amoreira ($p < 0,05$). Essa diferença pode estar relacionada a distintos mecanismos de ação ou à biodisponibilidade dos compostos bioativos presentes em cada intervenção. Além disso, é possível que a amoreira atue por vias antioxidantes independentes da SOD e CAT, como a modulação da expressão de fatores de transcrição envolvidos na resposta ao estresse oxidativo, o que poderia justificar uma resposta menos pronunciada nessas enzimas específicas.

Quando analisado a SOD e a CAT dos grupos SHAM, OVX e E2, observou-se comportamento similar entre os grupos e sem diferença significativa. Foi observado um acúmulo maior de H_2O_2 no grupo SHAM, no entanto, também não diferiu significativamente dos grupos SHAM, OVX e E2. Este maior nível de H_2O_2 do grupo SHAM pode ser explicado pela ausência de qualquer intervenção antioxidante específica. Esse resultado sugere que, na ausência de tratamento, o organismo pode acumular H_2O_2 , um subproduto da atividade da SOD, que, se não for adequadamente neutralizado, pode contribuir para o dano oxidativo. Esse resultado reforça a importância de intervenções como a linhaça, que não apenas aumentam a atividade das enzimas antioxidantes, mas também previnem o acúmulo de subprodutos tóxicos como o H_2O_2 , quando comparada ao grupo SHAM.

O grupo tratado com E2 apresentou os menores níveis de H_2O_2 , o que pode refletir uma maior eficiência na decomposição desse composto, possivelmente mediada por outras vias antioxidantes ou pela ação direta do estradiol. No entanto, apesar da redução nos níveis de H_2O_2 , a baixa atividade de SOD observada nesse grupo sugere que a terapia hormonal tradicional pode não ser tão eficaz na estimulação do sistema antioxidante endógeno. Em contraste, o grupo tratado com linhaça demonstrou um aumento equilibrado tanto na atividade da SOD quanto da CAT, indicando uma abordagem mais abrangente e eficiente na modulação do estresse oxidativo. Esses achados sugerem que a modulação do estresse oxidativo pode ser influenciada pelo perfil hormonal, reforçando o papel do estradiol na regulação da resposta antioxidante, mas também destacando o potencial superior da linhaça em promover um equilíbrio antioxidante mais robusto.

O fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) é um regulador do sistema de defesa celular antioxidante, presente na maioria dos tecidos, incluindo o cerebral. Ele desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio redox celular, bem como na modulação das respostas ao estresse oxidativo e à inflamação (LI; MENG; LI, 2023). O fator de transcrição Nrf2, quando ativado, transloca-se para o núcleo, onde se liga ao elemento de resposta antioxidante (ARE), induzindo a transcrição de uma ampla gama de genes responsáveis pela síntese de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase SOD e CAT (ZHU et al., 2005). Esse mecanismo pode ter desencadeado uma resposta antioxidante enzimática mais eficiente, resultando em uma maior expressão e atividade dessas enzimas, o que, por sua vez, pode explicar a proteção ampliada contra o estresse oxidativo observada nos grupos suplementados, em comparação ao controle OVX e ao grupo tratado exclusivamente com E2. Assim, os efeitos antioxidantes da linhaça e da amoreira não se restringem à neutralização direta de ERO, mas também envolvem a regulação de vias celulares adaptativas, fortalecendo seus potenciais benefícios neuroprotetores.

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o extrato de linhaça é uma alternativa promissora para a modulação do estresse oxidativo e controle do ganho de peso em ratas ovariectomizadas. O grupo tratado com linhaça apresentou um dos menores valores de ganho

de peso, contrastando com o grupo controle (OVX), reforçando o potencial da linhaça na regulação metabólica. Além disso, o aumento equilibrado das atividades de SOD e CAT, associado a níveis controlados de H_2O_2 , sugere uma resposta antioxidante eficiente e abrangente. O extrato de amoreira também mostrou indícios de potencial antioxidante, com valores de SOD mais elevados em comparação aos grupos SHAM e OVX, embora sem significância estatística. Esses achados destacam a viabilidade de intervenções naturais, como a linhaça e a amoreira, que são de fácil acesso e aplicação no cotidiano, oferecendo alternativas seguras e menos invasivas em comparação às terapias hormonais tradicionais. No entanto, estudos futuros são necessários para explorar o potencial da amoreira, ajustando dosagens e duração do tratamento, além de investigar os mecanismos moleculares envolvidos. Além disso, pesquisas que avaliem o efeito sinérgico da linhaça com outras terapias antioxidantes podem otimizar seus benefícios em condições associadas ao desequilíbrio oxidativo e metabólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEBAYO, Olusegun *et al.* Long-term consumption of Moringa oleifera -supplemented diet enhanced neurocognition, suppressed oxidative stress, acetylcholinesterase activity and neuronal degeneration in rat's hippocampus. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, 26 mar. 2021.

ADOLPHE, J. L. *et al.* Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 7, p. 929–938, abr. 2010.

ADLERCREUTZ, H. Lignans and Human Health. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 44, n. 5–6, p. 483–525, 1 jan. 2007.

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121–126, 1984a.

AEBI, Hugo. [13] Catalase *in vitro*. *In: Methods in Enzymology*. Oxygen Radicals in Biological Systems. [S.l.]: Academic Press, 1984b. v. 105 p. 121–126.

AGARWAL, A.; GUPTA, S.; SHARMA, R. K. Role of oxidative stress in female reproduction. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 3, n. 1, p. 28, 14 jul. 2005.

ALPASLAN, M.; HAYTA, M. THE EFFECTS OF FLAXSEED, SOY AND CORN FLOURS ON THE TEXTURAL AND SENSORY PROPERTIES OF A BAKERY PRODUCT. **Journal of Food Quality**, v. 29, n. 6, p. 617–627, 1 dez. 2006.

AL WATTAR, Bassel H.; TALAULIKAR, Vikram. Non-oestrogen-based and complementary therapies for menopause. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, The Menopause - Diagnostic and Therapeutic Strategies. v. 38, n. 1, p. 101819, 1 jan. 2024.

AL ZA'ABI, Mohammed; ALI, Haytham; ALI, Badreldin H. Effect of flaxseed on systemic inflammation and oxidative stress in diabetic rats with or without chronic kidney disease. **PLoS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258800, 19 out. 2021.

AL-OKBI, Sahar Y. Highlights on Functional Foods, with Special Reference to Flaxseed. **Journal of Natural Fibers**, v. 2, n. 3, p. 63–68, 19 dez. 2005.

ANSAR, Sabah; ALHEFDHI, Tayef; ALEEM, Ansari M. Status of trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal phase of life: a comparative study. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 10, p. 19486–19490, 15 out. 2015.

BANERJEE, Dibyajyoti *et al.* Determination of absolute hydrogen peroxide concentration by spectrophotometric method. **Current Science**, v. 83, p. 1193–1194, 25 nov. 2002.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629–643, ago. 2010.

BEHR, Guilherme Antônio; SCHNORR, Carlos Eduardo; MOREIRA, José Cláudio Fonseca. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effects of vitamin A low-dose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 26, n. 2, p. 235–249, abr. 2012.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggi. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 123–130, ago. 1999a.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggi. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 123–130, ago. 1999b.

BOHACEK, Johannes; DANIEL, Jill M. The beneficial effects of estradiol on attentional processes are dependent on timing of treatment initiation following ovariectomy in middle-aged rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 5, p. 694–705, 1 jun. 2010.

BOLZAN, Viviane Cordeiro. Efeito do extrato das folhas de *Morus nigra* sobre a citologia vaginal e níveis plasmáticos de hormônios sexuais femininos em ratas Wistar. 2008. 59 f. 2008. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas)-Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

BORRÁS, C. et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 34, n. 5, p. 546–552, 1 mar. 2003.

BRADFORD, Marion M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1, p. 248–254, 7 maio 1976.

BRANHAM, William S. *et al.* Phytoestrogens and mycoestrogens bind to the rat uterine estrogen receptor. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 4, p. 658–664, abr. 2002.

BROMBERGER, Joyce T. *et al.* Persistent Mood Symptoms in a Multiethnic Community Cohort of Pre- and Perimenopausal Women. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 4, p. 347–356, 15 ago. 2003.

BROWN, Candice M. *et al.* Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines During Neuroinflammation: Novel Roles for Estrogen Receptors α and β . **Endocrinology**, v. 151, n. 10, p. 4916–4925, out. 2010.

CAVALCANTE, C. F. E.; SILVA, C. P. DA. EFEITOS DAS FOLHAS, CASCAS, RAÍZES E FRUTOS DA AMOREIRA (*Morus nigra* L.) UTILIZADOS COMO FITOTERÁPICO NA MEDICINA POPULAR. **Conexão**, p. 1–4, 2012.

CHAN, E. W.-C.; LYE, P.-Y.; WONG, S.-K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 14, n. 1, p. 17–30, jan. 2016.

CZECH, Anna; KLIMIUK, Kamila; SEMBRATOWICZ, Iwona. Effect of the inclusion of extruded flaxseed in the diet of fattening pigs on lipid metabolism and tissue redox status. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13312, 16 ago. 2023.

CERVELLATI, C.; BERGAMINI, C. M. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 54, n. 5, p. 739–753, 1 maio 2016.

CETISLI, Nuray Egelioglu; SARUHAN, A.; KIVCAK, B. The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. **Holistic Nursing Practice**, v. 29, n. 3, p. 151–157, 2015.

CHAINY, Gagan B. N.; AND SAHOO, Dipak Kumar. Hormones and oxidative stress: an overview. **Free Radical Research**, v. 54, n. 1, p. 1–26, 2 jan. 2020.

CHANG, Vicky C. *et al.* Effect of Dietary Flaxseed Intake on Circulating Sex Hormone Levels among Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Intervention Trial. **Nutrition and Cancer**, v. 71, n. 3, p. 385–398, 2019.

CHEN, M. -n; LIN, C. -c; LIU, C. -f. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. **Climacteric**, 4 mar. 2015.

COBLEY, James Nathan; FIORELLO, Maria Luisa; BAILEY, Damian Miles. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox Biology**, v. 15, p. 490–503, 1 maio 2018.

COSTA, Joyce P. L. *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of *Morus nigra* L. (black mulberry) leaf powder on symptoms and quality of life among climacteric women. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 148, n. 2, p. 243–252, fev. 2020.

CUI, Jie; SHEN, Yong; LI, Rena. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. **Trends Mol Med.**, v. 19, n. 3, p. 197–209, 2013.

DANIEL, Jill M. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: The impact of timing. **Hormones and Behavior**, *Hormones & Neurotrauma: Protection, Degeneration and Plasticity*. v. 63, n. 2, p. 231–237, 1 fev. 2013.

DAVIDSON, T. L. *et al.* A Potential Role for the Hippocampus in Energy Intake and Body Weight Regulation. **Current opinion in pharmacology**, v. 7, n. 6, p. 613, 26 nov. 2007.

DAVIDSON, T. L.; JARRARD, Leonard E. A role for hippocampus in the utilization of hunger signals. **Behavioral and Neural Biology**, v. 59, n. 2, p. 167–171, 1 mar. 1993.

DE QUEIROZ, Graziela Tonioni *et al.* Eficácia de *Morus nigra* L. na reprodução em ratas Wistar fêmeas. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 3, p. 816–822, 1 mar. 2012.

DIETERICH, Daniela C. *et al.* Labeling, detection and identification of newly synthesized proteomes with bioorthogonal non-canonical amino-acid tagging. **Nature Protocols**, v. 2, n. 3, p. 532–540, 2007.

DO, Sun Hee *et al.* Bone-protecting effect of *Rubus coreanus* by dual regulation of osteoblasts and osteoclasts. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 15, n. 4 Pt 1, p. 676–683, 2008.

DUMAS, Julie *et al.* Estradiol interacts with the cholinergic system to affect verbal memory in postmenopausal women: Evidence for the critical period hypothesis. **Hormones and Behavior**, v. 53, n. 1, p. 159–169, 1 jan. 2008.

FINKEL, Toren; HOLBROOK, Nikki J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 239–247, nov. 2000.

FITRIANI, Dita; MELIALA, Andreanyta; AGUSTININGSIH, Denny. The administration of long-term high-fat diet in ovariectomized wistar rat (Study on Daily Food Intake, Lee Index, Abdominal Fat Mass and Leptin Serum Levels). **Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)**, v. 48, n. 2, 14 dez. 2016.

FISHMAN, J.; BRADLOW, H. L.; GALLAGHER, T. F. Oxidative Metabolism of Estradiol. **Journal of Biological Chemistry**, v. 235, n. 11, p. 3104–3107, 1 nov. 1960.

FLANNERY, Jill C. *et al.* Neuroestrogens, the hippocampus, and female cognitive aging. **Hormones and Behavior**, v. 170, p. 105710, 1 abr. 2025.

FORLONI, G. *et al.* Role of the hippocampus in the sex-dependent regulation of eating behavior: studies with kainic acid. **Physiology & Behavior**, v. 38, n. 3, p. 321–326, 1986.

FORMAN, H. J.; DAVIES, K. J. A.; URSINI, F. How do nutritional antioxidants really work: Nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. **Free Radical Biology and Medicine**, Antioxidants. v. 66, p. 24–35, 8 jan. 2014.

FRICK, Karyn M. Molecular mechanisms underlying the memory-enhancing effects of estradiol. **Hormones and Behavior**, v. 74, p. 4–18, ago. 2015.

FRICK, Karyn M.; KIM, Jaekyoon; KOSS, Wendy A. Estradiol and hippocampal memory in female and male rodents. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 23, p. 65–74, out. 2018.

FRIEDMAN, Joseph. Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress? *In*: GADOTH, Natan; GÖBEL, Hans Hilmar (Orgs.). **Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology**. Totowa, NJ: Humana Press, 2011. p. 19–27.

GALVÃO, Elisângela Lopes *et al.* Evaluation of the antioxidant potential and sub-critical extraction of linseed oil. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 551-557, 2008.

GARCIA-SEGURA, Luis Miguel; AZCOITIA, Iñigo; DONCARLOS, Lydia L. Neuroprotection by estradiol. **Progress in Neurobiology**, v. 63, n. 1, p. 29–60, 1 jan. 2001.

GHAZANFARPOUR, Masumeh *et al.* Effects of flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 6, n. 3, p. 273–283, 2016.

GIAP, Benton T. *et al.* The Hippocampus: Anatomy, Pathophysiology, and Regenerative Capacity. **The Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 15, n. 3, p. 875, jun. 2000.

HA, B. J. Oxidative stress in ovariectomy menopause and role of chondroitin sulfate. **Archives of Pharmacal Research**, v. 27, n. 8, p. 867–872, 1 ago. 2004.

HABIBI, Parisa *et al.* Effect of Young Plasma Therapy on Cognition, Oxidative Stress, miRNA-134, BDNF, CREB, and SIRT-1 Expressions and Neuronal Survey in the Hippocampus of Aged Ovariectomized Rats with Alzheimer's. **Brain Sciences**, v. 14, n. 7, p. 656, 28 jun. 2024.

HAGGANS, C. J. et al. The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 9, n. 7, p. 719–725, jul. 2000.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, n. 2, p. 270–299, dez. 2010.

HIRSCHBERG, Angelica Lindén. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. **Maturitas**, v. 71, n. 3, p. 248–256, 1 mar. 2012.

HOLESH, J. E.; BASS, A. N.; LORD, M. Physiology, Ovulation. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

HUTTER, Randolph *et al.* Coronary Artery Disease in Aging Women: A Menopause of Endothelial Progenitor Cells? **Medical Clinics of North America**, Coronary Risk Factors Update. v. 96, n. 1, p. 93–102, 1 jan. 2012.

HYMAN, B. T.; VAN HOESEN, G. W.; DAMASIO, A. R. Alzheimer's disease: glutamate depletion in the hippocampal perforant pathway zone. **Annals of Neurology**, v. 22, n. 1, p. 37–40, jul. 1987.

IGNACIO, Daniele L. *et al.* Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 310–317, abr. 2009.

IRWIN, R. W. et al. Progesterone and Estrogen Regulate Oxidative Metabolism in Brain Mitochondria. **Endocrinology**, v. 149, n. 6, p. 3167, 21 fev. 2008.

ISHIKAWA, Ayaka *et al.* Impact of Menopause and the Menstrual Cycle on Oxidative Stress in Japanese Women. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 829, jan. 2023.

JACQUES, Larissa Sampaio *et al.* Flaxseed and mulberry extract improve trabecular bone quality in estrogen-deficient rats. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, p. 1–9, 12 fev. 2025.

JOMOVA, Klaudia *et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 10, p. 2499–2574, 1 out. 2023.

KAEWKAEN, Pratchaya *et al.* Mulberry Fruit Extract Protects against Memory Impairment and Hippocampal Damage in Animal Model of Vascular Dementia. **Evidence-based**

Complementary and Alternative Medicine : eCAM, v. 2012, p. 263520, 16 ago. 2012.

KAJLA, Priyanka; SHARMA, Alka; SOOD, Dev Raj. Flaxseed—a potential functional food source. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 4, p. 1857–1871, 1 abr. 2015.

KATSUBE, Takuya *et al.* Efeito da temperatura de secagem ao ar na capacidade antioxidante e estabilidade de compostos polifenólicos em folhas de amoreira (*Morus alba* L.). **Food Chemistry**, v. 113, n. 4, p. 964–969, 15 abr. 2009.

KAWAKAMI, Mizuho *et al.* Estrogen replacement enhances insulin-induced AS160 activation and improves insulin sensitivity in ovariectomized rats. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, 7 dez. 2018.

KAWVISED, Supannika; WATTANATHORN, Jintanaporn; THUKHAM-MEE, Wipawee. Neuroprotective and Cognitive-Enhancing Effects of Microencapsulation of Mulberry Fruit Extract in Animal Model of Menopausal Women with Metabolic Syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 2962316, 12 out. 2017.

KELESIDIS, Theodore *et al.* Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. **Annals of internal medicine**, v. 152, n. 2, p. 93–100, 19 jan. 2010.

KO, Seong-Hee; JUNG, YunJae. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4556, dez. 2021.

LEE, James C. *et al.* Dietary flaxseed enhances antioxidant defenses and is protective in a mouse model of lung ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 294, n. 2, p. L255-265, fev. 2008.

LEE, Milton O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 89, n. 1, p. 24–33, jun. 1929.

LI, Liang; MENG, Fanqing; LI, Dongliang. Downregulation of Nrf2 in the Hippocampus Contributes to Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats by Sensitizing Oxidative Stress and Neuroinflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2023, n. 1, p. 7272456, 2023.

LIM, S. H.; CHOI, C.-I. Pharmacological Properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as A Promising Nutraceutical Resource. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 437, 20 fev. 2019.

LÓPEZ-GRUESO, Raúl *et al.* Early, But Not Late Onset Estrogen Replacement Therapy Prevents Oxidative Stress and Metabolic Alterations Caused by Ovariectomy. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, n. 2, p. 236, 10 jan. 2014.

LUDGERO-CORREIA, A. *et al.* Effects of high-fat diet on plasma lipids, adiposity, and inflammatory markers in ovariectomized C57BL/6 mice. **Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 316–323, 1 mar. 2012.

LIU, J. et al. Leptin signaling and leptin resistance. **Medical Review**, v. 2, n. 4, p. 363, 9 ago. 2022.

M, Jamilian *et al.* The effects of n-3 fatty acids from flaxseed oil on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The British journal of nutrition**, v. 123, n. 7, 14 abr. 2020.

MAIOLI, Silvia *et al.* Estrogen receptors and the aging brain. **Essays in Biochemistry**, v. 65, n. 6, p. 913–925, 26 nov. 2021.

MANSON, JoAnn E. *et al.* The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice: A Review. **JAMA**, v. 331, n. 20, p. 1748–1760, 28 maio 2024.

MASON, Julie K.; THOMPSON, Lilian U. Flaxseed and its lignan and oil components: can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer? **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 39, n. 6, p. 663–678, jun. 2014.

MASSAAD, Cynthia A.; KLANN, Eric. Reactive Oxygen Species in the Regulation of Synaptic Plasticity and Memory. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 10, p. 2013–2054, 15 maio 2011.

MENG, F. U. et al. Antioxidant activity of *Garcinia xanthochymus* leaf, root and fruit extracts in vitro. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 10, n. 2, p. 129-134, 2012.

MEHTA, Jaya; KLING, Juliana M.; MANSON, JoAnn E. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 564781, 2021.

MENA, P. et al. Phytochemical evaluation of eight white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry clones grown in Spain based on UHPLC-ESI-MSn metabolomic profiles. **Food Research International**, 4th Foodomics Conference - Food for the World. v. 89, p. 1116–1122, 1 nov. 2016.

MIRANDA, Mariza Abreu *et al.* Uso etnomedicinal do chá de *Morus nigra* L. no tratamento dos sintomas do climatério de mulheres de Muriaé, Minas Gerais, Brasil. **HU Revista**, v. 36, n. 1, 28 jul. 2010.

MITCHELL, Julie H. *et al.* Antioxidant Efficacy of Phytoestrogens in Chemical and Biological Model Systems. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 360, n. 1, p. 142–148, 1 dez. 1998.

MOREIRA, Ana C. *et al.* Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 143, p. 61–71, 1 set. 2014.

MUFSON, E. J. *et al.* Nerve growth factor receptor immunoreactive profiles in the normal, aged human basal forebrain: colocalization with cholinergic neurons. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 285, n. 2, p. 196–217, 8 jul. 1989.

MUSAZADEH, Vali *et al.* Flaxseed Oil Supplementation Augments Antioxidant Capacity and Alleviates Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2021, p. 4438613, 3 set. 2021.

NAJAF NAJAFI, Mona *et al.* The association between green tea consumption and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 10, p. 1855–1864, out. 2018.

NAKAMURA, Yoshimasa *et al.* Dihydrochalcones: evaluation as novel radical scavenging antioxidants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 11, p. 3309–3312, 21 maio 2003.

NELSON, D. P.; KIESOW, L. A. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 degrees C (with molar extinction coefficients of H₂O₂ solutions in the UV). **Analytical Biochemistry**, v. 49, n. 2, p. 474–478, out. 1972.

NOWAK, Wioletta; JEZIOREK, Małgorzata. The Role of Flaxseed in Improving Human Health. **Healthcare**, v. 11, n. 3, p. 395, jan. 2023.

OGUNRO, P. S. *et al.* Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. **African Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 43, n. 1, p. 49–57, mar. 2014.

OH, Yoon Sin; JUN, Hee-Sook. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. 26, 22 dez. 2017.

OLIVEIRA, Alisson Macário de *et al.* Evaluation of acute toxicity, genotoxicity and inhibitory effect on acute inflammation of an ethanol extract of *Morus alba* L. (Moraceae) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 162–168, 24 dez. 2016.

OLIVEIRA, Paulo J. *et al.* Fatty Acid Oxidation and Cardiovascular Risk during Menopause: A Mitochondrial Connection? **Journal of Lipids**, v. 2012, n. 1, p. 365798, 2012.

PALIN, S. L. *et al.* 17 β -estradiol and anti-estrogen ICI:Compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. **Metabolism**, v. 52, n. 4, p. 383–388, 1 abr. 2003.

PARENT, Marise B.; DARLING, Jenna N.; HENDERSON, Yoko O. Remembering to eat: hippocampal regulation of meal onset. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 306, n. 10, p. R701, 26 fev. 2014.

PARIKH, Mihir *et al.* Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1171, 25 maio 2019.

PAXINOS, George; WATSON, Charles. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition**. [S.l.]: Elsevier, 2006.

PER, Andersen *et al.* The Hippocampal Formation. *In: ANDERSEN, Per et al. (Orgs.). The Hippocampus Book. [S.l.]: Oxford University Press, 2006. p. 0.*

PEREIRA, Jéssica Petrine Castro *et al.* Beneficial Effects of Flaxseed and/or Mulberry Extracts Supplementation in Ovariectomized Wistar Rats. **Nutrients**, v. 14, n. 15, p. 3238, jan. 2022.

PETRINE, Jéssica C. P.; DEL BIANCO-BORGES, Bruno. The influence of phytoestrogens on different physiological and pathological processes: An overview. **Phytotherapy Research**, p. 1–18, 2020.

PETRINE, Jéssica C. P.; DEL BIANCO-BORGES, Bruno. The influence of phytoestrogens on different physiological and pathological processes: An overview. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 1, p. 180–197, 2021.

QI, Yue *et al.* Agrp-negative arcuate NPY neurons drive feeding under positive energy balance via altering leptin responsiveness in POMC neurons. **Cell Metabolism**, v. 35, n. 6, p. 979–995.e7, 6 jun. 2023.

RAHIMLOU, Mehran *et al.* Effects of Flaxseed Interventions on Circulating Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 6, p. 1108–1119, nov. 2019.

RAMÍREZ-HERNÁNDEZ, Diana *et al.* Early Estrogen Replacement Therapy Attenuates Cardiac Dysfunction Caused by Aging and Ovariectomy in Female Wistar Rats. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 29, n. 1, p. 46, 24 jan. 2024.

RANA, Anil Kumar; SHARMA, Supriya; SINGH, Damanpreet. Differential activation of Gsk-3 β in the cortex and the hippocampus induces cognitive and behavioural impairments in middle-aged ovariectomized rat. **Comprehensive Psychoneuroendocrinology**, v. 4, p. 100019, 30 nov. 2020.

RAO, M. L.; KÖLSCH, H. Efeitos do estrogênio no desenvolvimento cerebral e na neuroproteção — implicações para os sintomas negativos na esquizofrenia 1. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 83–96, 1 abr. 2003.

RAO, Y. Lakshmisha *et al.* Hippocampus and its involvement in Alzheimer’s disease: a review. **3 Biotech**, v. 12, n. 2, p. 55, fev. 2022b.

RICHARDSON, George S. Ovarian Physiology. **New England Journal of Medicine**, v. 274, n. 19, p. 1064–1075, 12 maio 1966.

RODRIGUES, A. M.; SUPLICY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 398–409, ago. 2003.

RODRIGUES, E. L. *et al.* Nutraceutical and Medicinal Potential of the Morus Species in Metabolic Dysfunctions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 2, p. 301, 14 jan. 2019.

ROSSOUW, Jacques E. *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321–333, 17 jul. 2002.

ROWE, I. J.; BABER, R. J. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. **Climacteric: The Journal of the International Menopause Society**, v. 24, n. 1, p. 57–63, fev. 2021.

RUDRAPAL, Mithun *et al.* Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 14 fev. 2022.

SALIM, Samina. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201–205, jan. 2017.

SALPETER, Shelley R. *et al.* Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 11, p. 1016- 1022.e1, nov. 2009.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, Martha A. *et al.* Menopause as risk factor for oxidative stress. **Menopause**, v. 19, n. 3, p. 361, mar. 2012.

SÁNCHEZ-SALCEDO, Eva M^a. *et al.* Impressão digital (poli)fenólica e análise quimiométrica de folhas de amoreira branca (*Morus alba* L.) e preta (*Morus nigra* L.) usando uma abordagem UHPLC-MS não direcionada. **Food Chemistry**, v. 212, p. 250–255, 1 dez. 2016.

SÁRVÁRI, Miklós *et al.* Hippocampal Gene Expression Is Highly Responsive to Estradiol Replacement in Middle-Aged Female Rats. **Endocrinology**, v. 156, n. 7, p. 2632–2645, jul. 2015.

SAWANT, Sameer H.; BODHANKAR, Subhash L. Flax lignan concentrate reverses alterations in blood pressure, left ventricular functions, lipid profile and antioxidant status in DOCA-salt induced renal hypertension in rats. **Renal Failure**, v. 38, n. 3, p. 411–423, 2016.

SCHWARTZ, M. W. *et al.* Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661–671, abr. 2000.

SHAN, Z. *et al.* High-Protein Mulberry Leaves Improve Glucose and Lipid Metabolism via Activation of the PI3K/Akt/PPAR α /CPT-1 Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 16, p. 8726, jan. 2024.

SHWAERY, G. T.; VITA, J. A.; KEANEY, J. F. Antioxidant Protection of LDL by Physiological Concentrations of 17 β -Estradiol. **Circulation**, v. 95, n. 6, p. 1378–1385, 18 mar. 1997.

SEVEN, A. *et al.* Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 256, n. 1, p. 65–74, 9 dez. 1996.

SIES, Helmut; STAHL, Wilhelm; SEVANI, Alex. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 5, p. 969–972, maio 2005.

SILVA, Ingrid de Oliveira e *et al.* Avaliação do potencial estrogênico de morus sp. em ratas wistar: estudo histológico e histomorfométrico: [revisão]. **Bol. Centro Biol. Reprod**, p. 49–57, 2003.

SIMPKINS, J. W. *et al.* Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. **The American Journal of Medicine**, v. 103, n. 3A, p. 19S-25S, 22 set. 1997.

SMITH, Carolyn L.; O'MALLEY, Bert W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 1, p. 45–71, fev. 2004.

SOHN, Jong-Woo. Network of hypothalamic neurons that control appetite. **BMB Reports**, v. 48, n. 4, p. 229–233, 2015.

SPENCER, J. L. *et al.* Estrous cycle regulates activation of hippocampal Akt, LIM kinase, and neurotrophin receptors in C57BL/6 mice. **Neuroscience**, v. 155, n. 4, p. 1106–1119, 9 set. 2008.

SRIVASTAVA, Deepak P.; WOOLFREY, Kevin M.; PENZES, Peter. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. **Pharmacological Reviews**, v. 65, n. 4, p. 1318–1350, 2013.

SUN, Qihan *et al.* Role of estrogen in treatment of female depression. **Aging (Albany NY)**, v. 16, n. 3, p. 3021–3042, 2 fev. 2024.

TANIDEH, Nader *et al.* Hydroalcoholic extract of Glycyrrhiza glabra root combined with Linum usitatissimum oil as an alternative for hormone replacement therapy in ovariectomized rats. **Heliyon**, v. 9, n. 5, 1 maio 2023.

THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Bone fractures after menopause. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 6, p. 761–773, 1 nov. 2010.

TIAN, Ying *et al.* 17 β -oestradiol inhibits ferroptosis in the hippocampus by upregulating DHODH and further improves memory decline after ovariectomy. **Redox Biology**, v. 62, p. 102708, 1 jun. 2023.

TRACY, Andrea L.; JARRARD, Leonard E.; DAVIDSON, T. L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. **Behavioural Brain Research**, v. 127, n. 1, p. 13–23, 14 dez. 2001.

UCHISHIBA, Maimi *et al.* Progesterone treatment reduces food intake and body weight in ovariectomized female rats. **Steroids**, v. 203, p. 109367, 1 mar. 2024.

VAN BERESTEIJN, Emerentia C. H. *et al.* Perimenopausal Increase in Serum Cholesterol: A 10-Year Longitudinal Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 137, n. 4, p. 383–392,

15 fev. 1993.

WAKATSUKI, A.; IKENOUE, N.; SAGARA, Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 28, n. 3, p. 229–234, 12 jan. 1998.

WATERS, Elizabeth M. *et al.* Estrogen and aging affect the synaptic distribution of estrogen receptor β -immunoreactivity in the CA1 region of female rat hippocampus. **Brain Research**, v. 1379, p. 86–97, 16 mar. 2011.

WATKINS, Bruce A.; LI, Yong; SEIFERT, Mark F. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, n. 4, p. 282–289, abr. 2006.

WEGORZEWSKA, Iga N. *et al.* Postovariectomy weight gain in female rats is reversed by estrogen receptor α agonist, propylpyrazoletriol. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 199, n. 1, p. 67.e1-67.e5, 1 jul. 2008.

WROBLEWSKI LISSIN, Lynette; COOKE, John P. Phytoestrogens and cardiovascular health. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 6, p. 1403–1410, 1 maio 2000.

XU, X.-L. *et al.* Estrogen Biosynthesis and Signal Transduction in Ovarian Disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

YADAV, B. *et al.* Integrated omics approaches for flax improvement under abiotic and biotic stress: Current status and future prospects. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, 2022.

YANG, J. *et al.* The composition, extraction, analysis, bioactivities, bioavailability and applications in food system of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) oil: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 118, p. 252–260, 1 dez. 2021.

YANG, Xiaolan; YANG, Lei; ZHENG, Haiying. Efeitos hipolipidêmicos e antioxidantes da amoreira (*Morus alba* L.) em ratos hiperlipidêmicos. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 8, p. 2374–2379, 1 ago. 2010.

YEO, G. S. H.; HEISLER, L. K. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 10, p. 1343–1349, out. 2012.

YOKOTA-NAKAGI, Naoko *et al.* Estradiol replacement improves high-fat diet-induced insulin resistance in ovariectomized rats. **Physiological Reports**, v. 10, n. 5, p. e15193, 3 mar. 2022.

YOO, Eun-Seon; YU, Jieun; SOHN, Jong-Woo. Neuroendocrine control of appetite and metabolism. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 53, n. 4, p. 505–516, abr. 2021.

ZA'ABI, Mohammed Al; ALI, Haytham; ALI, Badreldin H. Effect of flaxseed on systemic inflammation and oxidative stress in diabetic rats with or without chronic kidney disease. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258800, 19 out. 2021.

ZACARÍAS-FLORES, Mariano *et al.* Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in metabolic syndrome women's. **Ginecología y Obstetricia de México**, v. 82, n. 12, p. 796–806, 2014.

ZARE, Zohreh *et al.* Neuroprotective Effects of Treadmill Exercise in Hippocampus of Ovariectomized and Diabetic Rats. **Neuroscience**, v. 496, p. 64–72, 1 ago. 2022.

ZHU, Jing *et al.* Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 14, p. 20420188231199359, 15 set. 2023a.

ZHU, Jing *et al.* Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 14, p. 20420188231199359, 15 set. 2023b.

ZHU, H. *et al.* Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: Protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury. **FEBS Letters**, v. 579, n. 14, p. 3029–3036, 6 jun. 2005.

ZHANG, W. *et al.* Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1301–1309, jun. 2008.