



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**Influência do exercício físico no comportamento e
alterações neuroquímicas induzidas pela privação do
sono em camundongos**

THIAGO MEDEIROS DA COSTA DANIELE

Fortaleza

2017

THIAGO MEDEIROS DA COSTA DANIELE

**Influência do exercício físico no comportamento e
alterações neuroquímicas induzidas pela privação do
sono em camundongos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin

Fortaleza

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D185i Daniele, Thiago Medeiros da Costa.
Influência do exercício físico no comportamento e alterações neuroquímicas induzidas pela privação do sono em camundongos / Thiago Medeiros da Costa Daniele. – 2017.
158 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin.
1. Exercício. 2. Privação de sono. 3. Depressão. 4. Dopamina. 5. Serotonina. I. Título.

CDD 610

THIAGO MEDEIROS DA COSTA DANIELE

**Influência do exercício físico no comportamento e
alterações neuroquímicas induzidas pela privação do
sono em camundongos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Geanne Matos de Andrade Cunha

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Deuzilane Muniz Nunes

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr John Fontenele Araujo

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Prof. Dr. André Accioly Nogueira Machado

Universidade Estadual do Ceará (UECE)

DEDICATÓRIA

*A DEUS e a toda guiança espiritual, por sua misericórdia e amor infinito. Ao meu pai
João Alberto, à minha mãe Lúcia Medeiros e a Aquiles Caetano pelo amor e
companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

À Professora Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin, a minha admiração e agradecimento pela sua orientação e paciência, que muito me ensinou e contribuiu para o meu adiantamento profissional e pessoal e para a conclusão desse trabalho.

Ao Professor Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin, pela cooperação e orientação ao longo deste estudo.

Aos Professores Trevor Archer e ao Professor Danilo Garcia pelo apoio e recepção durante o período de doutorado sanduiche na Universidade de Gotemburgo (Suécia).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e disponibilidade durante o meu doutorado no Brasil e na Suécia.

À Srta. Ivone Mary Fontenele de Sousa pelo seu zelo e atenção permanentes aos assuntos pertinentes aos pós-graduandos.

Resumo

Introdução: O sono é essencial para a sobrevivência e a sua falta associa-se a doenças cardiovasculares, metabólicas e a redução da expectativa de vida. O exercício físico melhora o desempenho e a saúde em geral, incluindo a memória e a mobilidade física. De modo específico, a privação do sono (PS) associa-se a alterações do humor, da cognição e do desempenho funcional. O objetivo desse estudo é avaliar os efeitos do exercício físico aeróbio em camundongos submetidos à 6h de PS total (6hPST) e a 72h de PS REM (*Rapid Eye Movement*) (72h-PSREM). **Métodos:** O estudo envolveu camundongos submetidos à 6hPST através do protocolo *gentle handling* e à 72hPS-REM através do método das plataformas múltiplas (*flower pot*). Previamente à PS, os animais foram submetidos a exercício físico através de esteira rolante durante 8 semanas. Os grupos estudados foram: controle, 6hPST, 72hPS-REM, exercício físico, exercício físico prévio seguido de PS (6hPST e 72h-PSREM). Os testes comportamentais incluíram: labirinto em cruz elevado, campo aberto, *Y-maze* e teste de suspensão de cauda. Os níveis de dopamina (DA), serotonina (5-HT) e norepinefrina (NA) e seus metabólitos foram determinadas no corpo estriado através da cromatografia líquida de alta performance (HPLC). **Resultado:** O grupo submetido somente a exercício físico comparado ao controle apresentou aumento do desempenho da memória de trabalho. Em ambos os modelos de PS, observou-se um aumento do comportamento depressivo: o exercício prévio reduziu esse comportamento. Observou-se um aumento dos níveis de NA no grupo PS e no exercício. O exercício prévio a PS reduziu os níveis de NA. Observou-se um aumento do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) na PS e no exercício. O exercício prévio reduziu o *turnover* de 5-HT. A PS aumentou os níveis de ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) e diminuiu a relação DOPAC/Dopamina. O exercício isolado e prévio a PS reduziu os níveis de DOPAC. **Conclusão:** Exercício melhorou a memória de trabalho e os animais submetidos a 72h-PSREM mostraram o pior desempenho. Exercício prévio aumentou os níveis de 5-HT e reduziu os níveis de NE e DOPAC. Os achados atuais confirmam os efeitos do exercício sobre o comportamento e sobre as alterações neuroquímicas em associação com a PS. As modificações apresentadas fornecem elementos adicionais para uma compreensão sobre os efeitos do exercício.

Palavras-chaves: exercício; privação do sono; depressão; dopamina; norepinefrina; memória.

Abstract

Background: Sleep is essential for survival and its absence is associated with cardiovascular and metabolic diseases and early mortality. Exercise improves memory and mobility in conditions of health and disease. Conversely, sleep deprivation (SD) impairs mood, cognition and functional performance. The objective of this study is to evaluate the effects of exercise in mice submitted to total SD (6hTSD) and REMSD (72h-REMSD). **Methods:** Experimental groups were mice submitted to 6hTSD by gentle handling or 72h-REMSD by multiple platform method. Studied groups were controls (home cage), exercise (treadmill for 8 weeks); exercise followed by 6hTSD or 72h-REMSD. Behavioral tests included the elevated plus-maze, open field, Y-maze test and tail-suspension. Dopamine (DA), Serotonin (5-HT) and Norepinephrine (NE) and metabolites were determined in the striatum using high-performance liquid chromatography. **Results:** O grupo submetido somente a exercício físico comparado ao grupo com PS apresentou aumento do desempenho da memória de trabalho. In both models of SD (6hTSD or 72h-REMSD) depressive behavior was increased and previous exercise hindered it. Animals subjected to either, SD or exercise, showed high NA levels. Exercise previous to SD reduced NA levels. Animals subjected to either, SD or exercise, showed increased 5-HT *turnover* (5-HIAA/5-HT). Exercise previous to SD reduced 5-HT *turnover*. Sleep deprivation increased 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) e reduced the relation DOPAC/Dopamine. As compared to control, exercised animals showed less depressive symptoms and better working memory. Sleep deprivation increased depressive behavior and impaired working memory; previous exercise reversed these behaviors. Sleep deprivation and exercise groups presented high NE levels. Previous exercise reduced NA levels after SD. Exercise and SD were associated with increased 5-HT turnover. Exercise before SD reduced 5-HT turnover. Sleep deprivation increased 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid and e DOPAC/Dopamine ratio. Exercise only and exercise before SD reduced DOPAC levels. **Conclusion:** Exercise alone improved working memory and mice subjected to 72h-REMSD showed the worst performance. Previous exercise increased 5-HT and reduced striatal levels of NE and DOPAC. The present findings confirm the effects of exercise on behavior and neurochemical alterations associated with SD and provide avenues to understand the mechanistic of exercise.

Keywords: exercise; sleep deprivation; depression; dopamine; norepinephrine; memory.

Lista de Siglas e Abreviaturas

- 5-HT – Serotonina
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain derived Neurotrophic factor*)
- COMT - Catechol-O-Metil-Transferase
- DA- Dopamina
- DOPAC - Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
- EEG – Eletroencefalograma
- FGF - Fator de crescimento fibroblástico
- GABA – Ácido- gama aminobutírico
- IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina- 1
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de Massa Corporal
- LCE – labirinto em cruz elevado
- L-DOPA- L-3,4 dihidroxifenilalanina
- LID – Discinesia induzida por levodopa
- MAO - Monoamina oxidase
- MCP – Memória de curto prazo
- MFEL – Máxima Fase Estável de Lactato
- MLP – Memória de longo prazo
- M/s – Metro por segundo
- NA - Noradrenalina
- NEBA – Número de entradas no braço aberto
- NEBF – Número de entradas no braço fechado
- NREM – Sem Movimentos Oculares Rápidos (*Non Rapid Eye Movement*)
- NT – Neurotransmissor
- ON – Óxido nítrico
- PS – Privação e Sono
- PSREM – Privação de sono REM
- PST – Privação de sono total
- REM – Movimentos Oculares Rápidos (*Rapid Eye Movement*)

SRAA - Sistema Reticular Ativador Ascendente

SAOS – Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

SERT – Transportador de serotonina

SNC – Sistema Nervoso Central

SPI – Síndrome das Pernas Inquietas

TBA – Tempo de permanência nos braços abertos

TBF – Tempo de permanência nos braços fechados

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TSC – Teste da suspensão pela cauda

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

Lista de tabelas

1	Estudos experimentais que utilizaram o exercício físico de esteira rolante (<i>treadmill exercise</i>) no comportamento e nas alterações cerebrais (N=42)	45
2	Protocolo de familiarização e adaptação à esteira rolante	65
3	Protocolo de exercício físico em esteira rolante em camundongos	63
4	Dados descritivos dos controles, dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação do exercício com 6hPST através do teste de suspensão de cauda	71
5	Dados descritivos dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste do labirinto em cruz elevado	74
6	Dados descritivos dos controles, dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação do exercício com 6hPST através do teste de suspensão de cauda	78
7	Dados descritivos dos níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono	82
8	Dados descritivos dos níveis de 5-HT, 5-HIAA e do <i>turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono	90
9	Dados descritivos dos níveis de dopamina, DOPAC e do <i>turnover</i> de DA (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono	98
10	Dados descritivos da avaliação da memória em camundongos controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono	102
11	Dados descritivos da avaliação do comportamento depressivo em animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono através do teste de suspensão de cauda	106

12	Dados descritivos dos níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono	110
13	Dados descritivos dos níveis de 5-HIAA, 5-HT e do <i>turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono	118
14	Dados descritivos dos níveis de dopamina, DOPAC e do <i>turnover</i> de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado dos animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício e privação	126

Lista de figuras

1	Representação esquemática da via do sistema ativador reticular ascendente (SARA)	23
2	Ciclo humano típico na fase adulta jovem	24
3	Traçado eletroencefalográfico típico na vigília e durante os ciclos do sono	26
4	Fluxograma da síntese das monoaminas	32
5	Representação esquemática das vias noradrenérgicas no cérebro	34
6	Representação esquemática das vias serotoninérgicas no cérebro	37
7	Representação esquemática das vias dopaminérgicas no cérebro	38
8	Fluxograma referente aos grupos estudados e testes aplicados	55
9	Campo aberto utilizado em estudos para camundongos	57
10	Aparelho de Labirinto em Y utilizados em camundongos.	58
11	Labirinto em cruz elevada para camundongos	60
12	Comportamento animal no teste de suspensão de cauda	61
13	Esteira rolante para camundongos	62
14	Progressão da velocidade e do tempo de treino na esteira rolante (8 semanas)	65
15	Dissecação da área cerebral	65

16	Aparelho de HPLC	66
17	Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste campo aberto	70
18	Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste do labirinto em cruz elevado	73
19	Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e do exercício através do teste de suspensão de cauda	76
20	Efeitos da privação total de sono (6h) e a combinação exercícios físicos e privação de sono através do teste de suspensão de cauda	77
21	Níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	80
22	Níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	81
23	Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	84
24	Níveis de 5-HT no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	85
25	<i>Turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	86
26	Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	87
27	Níveis de 5-HT no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	88
28	<i>Turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	89
29	Níveis de dopamina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	92

30	Níveis de DOPAC no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	93
31	<i>Turnover</i> de dopamina (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos	94
32	Níveis de dopamina no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	95
33	Níveis de DOPAC no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	96
34	<i>Turnover</i> de dopamina (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono	97
35	Avaliação da memória em animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício (Teste Y- <i>maze</i>)	100
36	Avaliação da memória em camundongos submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício físico e privação de sono (Teste Y- <i>maze</i>)	101
37	Avaliação do comportamento depressivo em animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício através do teste de suspensão de cauda	104
38	Efeitos da privação de sono (72hPS-REM) e a combinação exercícios físicos e privação de sono através do teste de suspensão de cauda	105
39	Níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	104
40	Níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	108
41	Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	109
42	Níveis de 5-HT no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	112

43	<i>Turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	113
44	Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	115
45	Níveis de 5-HT no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	116
46	<i>Turnover</i> de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	117
47	Níveis de dopamina no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	120
48	Níveis de DOPAC no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	121
49	<i>Turnover</i> de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício	122
50	Níveis de dopamina no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	123
51	Níveis do DOPAC no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	124
52	<i>Turnover</i> de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono	125

Sumário

1. Considerações gerais	20
1.1. Bases neurobiológicas do ciclo sono-vigília	22
1.1.1. A vigília e os ciclos do sono	22
1.1.2. Ritmo circadiano	27
1.2. Privação do sono.....	27
1.2.1. Alterações cerebrais associadas à privação do sono.....	29
1.2.2. Modelos de privação de sono	30
1.3. Neurotransmissores: Sistema Nervoso Central	31
1.3.1. Sistema noradrenérgico	33
1.3.2. Sistema serotoninérgico	35
A sua ausência é responsável por transtornos do sono e sua produção é aumentada com a prática regular de exercícios físicos (BERNE et al., 2009; RANG et al., 2012).....	37
1.3.3. Sistema dopaminérgico.....	38
1.4.Exercício físico: estudos relatados em camundongos	40
1.5.Efeitos do exercício físico sobre o sistema nervoso.....	41
1.5.1. O exercício físico na privação do sono.....	49
2. Objetivos.....	51
2.1. Objetivos Gerais	51
2.2. Objetivos específicos	51
3. Materiais e métodos.....	52
3.1. Animais	52
3.2. Grupos experimentais estudados	52
3.3. Desenho do estudo	53
3.4. Protocolos de privação de sono	56
3.4.1. Privação de sono REM (72h)	56
3.4.2. Privação de sono total (6h)	56
3.5. Testes comportamentais	56
3.5.1. Avaliação da atividade locomotora - Teste do Campo Aberto (<i>Open Field</i>) 57	
3.5.2. Avaliação da memória de trabalho - Teste do labirinto em Y (<i>Y-maze</i>) ...	58

3.5.3. Modelo experimental de ansiedade - Labirinto em Cruz Elevado (<i>Elevated Plus-Maze</i>).....	59
3.5.4. Modelo experimental de depressão - Teste de suspensão pela cauda (<i>tail suspension</i>)	60
3.5.5. Protocolo de exercício físico em esteira rolante	61
3.5.6. Análises neuroquímicas	65
3.5.7. Análise Estatística	67
4. Resultados	69
4.1. Influência do exercício físico em camundongos privados de sono total por 6h ...	69
4.1.1. Os efeitos do exercício físico em esteira rolante na atividade locomotora através do teste de campo aberto	69
4.1.2. Efeitos do exercício físico realizado em esteira rolante no comportamento ansiolítico testado através do labirinto em cruz elevado	72
4.1.3. Os efeitos do exercício físico em esteira rolante no comportamento depressivo através de teste de suspensão de cauda em animais com 6 horas de privação total de sono.....	75
4.1.4. Efeitos de 6hPST e dos exercícios físicos em esteira rolante nos níveis das monoaminas e seus metabólitos	79
4.2. Segundo momento do estudo - Influência do exercício físico em camundongos submetidos à privação de sono paradoxal (72hPS-REM)	99
4.2.1. Efeitos de 72hPS-REM e do exercício físico na memória de trabalho (<i>Y maze test</i>)	99
4.2.2 Efeitos de 72hPS-REM e do exercício físico no teste de suspensão de cauda (<i>tail suspension test</i>)	103
4.2.3 Efeitos de 72hPS-REM e dos exercícios físicos em esteira rolante nas concentrações das monoaminas e seus metabólitos	107
5. Discussão	127
6. Conclusão	138
7. Referências.....	139

1. Considerações gerais

Atualmente, um número crescente de indivíduos apresenta redução das horas de sono com consequências graves para a saúde (COVASSIN; SINGH, 2016; FERRARA; DE GENNARO, 2001; JEON; REDEKER, 2016). Transtornos do sono como insônia, síndrome da apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e alterações circadianas, dentre outras, associam-se com redução das horas de sono (CIPRIANI et al., 2015).

Estudos epidemiológicos mostram que um número crescente de indivíduos apresentam redução das horas de sono com consequências potencialmente graves para a saúde (FERRARA; DE GENNARO, 2001). Transtornos do sono como insônia, síndrome da apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e alterações circadianas, entre outras, associam-se com redução das horas de sono (Cipriani (CIPRIANI et al., 2015).

De forma geral, a privação do sono (PS) potencialmente leva a alterações neurobiológicas secundárias tais como, comprometimento cardiovascular, metabólico e/ou cognitivo (DASHTI; SCHEER, 2015). Um conhecimento mais aprofundado sobre as alterações comportamentais e cerebrais associadas à PS e os fatores que a influenciam, pode esclarecer sobre os mecanismos biológicos envolvidos e orientar sobre as medidas preventivas e/ou terapêuticas.

A PS associa-se a alterações comportamentais, tais como, comprometimento da memória de curto e longo prazo, da locomoção e do humor. Tem sido descrito que a PS, seja ela parcial ou total (PATTI et al., 2010), desencadeia uma elevação no processo neuroinflamatório (VGONTZAS et al., 2004). Outras alterações biológicas descritas são a redução de neurotransmissores (NT), um comprometimento do sistema imunológico, a elevação de endotelinas e morte celular (BENCA et al., 1989; BERGMANN et al., 1989; DANIELE et al., 2013; HAVEKES; MEERLO; ABEL, 2015).

Especificamente, alterações cerebrais foram descritas em associação com a PS. Tais mudanças neuroquímicas na estrutura cerebral potencialmente afetam a função hormonal, a capacidade funcional e o desempenho psicológico e social do indivíduo (MILLER et al., 2008; ZHU et al., 2012).

Sabe-se que as diferentes áreas do cérebro apresentam ao mesmo tempo um grau de especificidade de função e um intrincado sistema de intercomunicação. Isso quer dizer que ao estudar-se uma área cerebral precisa ter-se em mente que tal área provavelmente influencia diversas outras. Tal complexidade torna difícil compreender a função específica de cada região cerebral. Por exemplo, em comparação com outras regiões cerebrais, o córtex frontal, responsável pelo envio de mensagens às demais regiões do cérebro, inclusive o corpo estriado, apresenta maiores quantidades de ondas lentas durante o sono (FINELLI et al., 2000). Esse fato indica que o sono influencia o córtex frontal e este é particularmente afetado pela PS. Previamente, foi demonstrado que a PS altera o sistema de projeções nervosas cortico-estriatal bilateralmente ocasionando mudanças neuroquímicas e comportamentais (JARBO; VERSTYNEN, 2015).

Entre os modelos de PS, o camundongo tem sido usado com frequência para avaliar comportamento e alterações cerebrais. Trata-se de animal de hábitos noturnos que dorme cerca de 62% do período diurno e 33% durante o período noturno. Na fase de vigília, usa a maior parte do tempo alimentando-se, explorando o ambiente, interagindo com os outros animais, procriando e formando ninho (ANDERSON et al., 2004).

Dentre as diversas alterações descritas em roedores submetidos à PS, relatam-se mudanças comportamentais como redução da locomoção e aumento dos sintomas depressivos, como também, aumento do processo inflamatório, redução de NT e desregulação na liberação de hormônios vitais para a homeostase cerebral (BAUM et al., 2014).

Os modelos de PS em roedores oferecem a oportunidade de examinar de forma detalhada, o comportamento e as estruturas cerebrais, permitindo avaliar a influência de fatores farmacológicos e não farmacológicos (SAADATI et al., 2015; SANDIR; BIGNOTTO; LIPP, 2010; ZAGAAR, M. et al., 2012).

O exercício físico, potencialmente, influencia de forma positiva o humor, a qualidade do sono e a memória (CHIEN et al., 2015; FULLAGAR et al., 2015). Recentemente, foi demonstrado que o exercício físico melhora a mobilidade e a cognição em pacientes com doença de Parkinson (DP) (CORCOS et al., 2013). Deve ser ressaltado que pacientes com DP, frequentemente apresentam alterações do ritmo vigília

sono (PROENCA et al., 2014). Essas evidências reforçam o conceito de que o sistema nigroestriatal, uma estrutura crucial para a função motora além de estar alterado na DP, provavelmente é influenciado pelo sono e pelo exercício físico. A regulação neurobioquímica cerebral e a formação de novas redes sinápticas são alguns dos benefícios relatados que podem estar envolvidos na prática regular de exercícios físicos (DING et al., 2006; DISHMAN et al., 2006; DURING; CAO, 2006; JACOBS, 2002; REYNOLDS et al., 2016; SAADATI et al., 2015).

1.1. Bases neurobiológicas do ciclo sono-vigília

1.1.1. A vigília e os ciclos do sono

O sono e a vigília contam com sistemas próprios, porém interconectados. Dessa forma, há um sistema de despertar/vigília e outro de adormecer/sono, que se alternam periodicamente, com mínima transição em condições normais (MIGNOT, 2008).

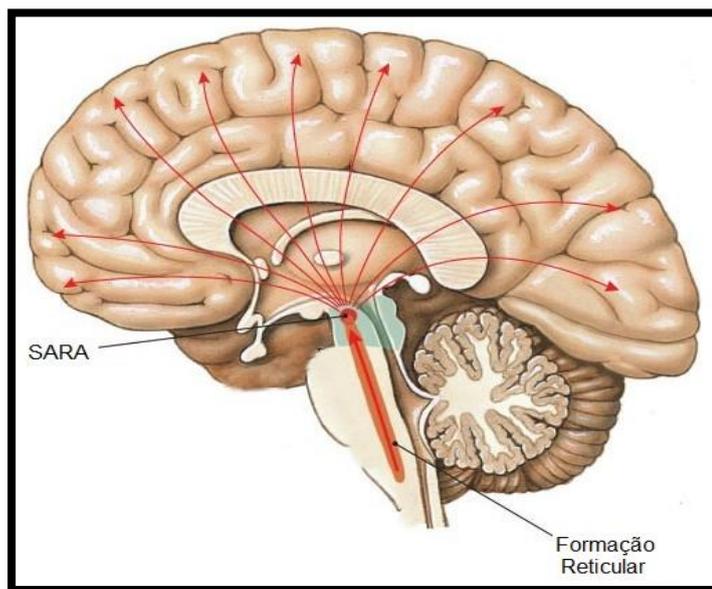
Vigília

A vigília é compreendida como o estágio onde a consciência está ativada e caracteriza-se pela estimulação cortical, sensorial e motora, observando-se a presença de ondas cerebrais dessincronizadas (Figura 2) (LENT, 2010). Diversos sistemas participam da manutenção do ciclo sono-vigília. O circuito tálamo-cortical e as projeções aminérgicas-colinérgicas são, em grande parte, responsáveis pela dessincronização das ondas cerebrais observadas no eletroencefalograma de seres humanos acordados (ALÓE; DE AZEVEDO; HASAN, 2005).

O Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA) participa na manutenção da vigília e é formado por agregados de neurônios heterogêneos que ocupam a região central do tronco encefálico e são separados por fibras nervosas (Figura 1). A partir do SARA partem redes neurais para diversas áreas corticais possibilitando a liberação de mediadores neuroquímicos inibitórios, tais como, o glutamato e o aspartato (MURILLO-RODRIGUEZ et al., 2009).

A atenção é uma função mental organizada de caráter seletivo aos estímulos percebidos pelo cérebro e esse processo complexo participa do controle da vigília (BRANDÃO, 2004).

Figura 1. Representação esquemática da via do sistema ativador reticular ascendente (SARA)



Fonte: www.abcdamedicina.com.br

Durante a vigília há ativação de neurônios mesopontinos na região do tálamo e do córtex. Esses NT são alguns dos importantes mediadores para a ativação da função cortical (ALLEBRANDT; ROENNEBERG, 2008).

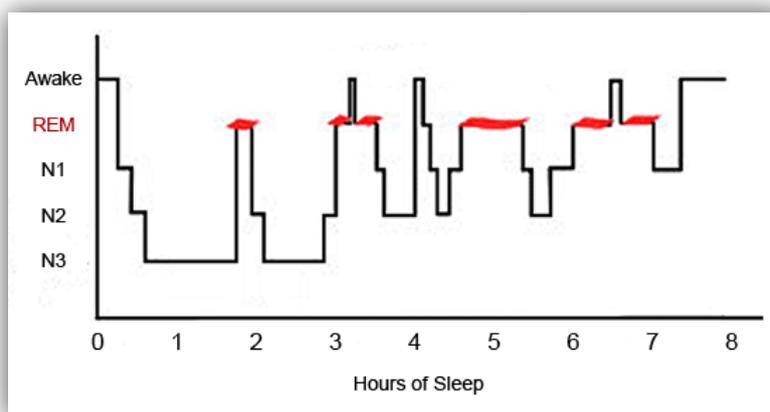
Neurônios monoaminérgicos, presentes no SARA, atuam para a manutenção do estado de vigília liberando neuromoduladores, tais como, a norepinefrina (NA) presente no *locus ceruleus* (núcleos da formação reticular), a dopamina (DA) no núcleo da área tegmentar ventral e a serotonina (5-HT) nos núcleos da *rafe*, sendo estes importantes núcleos cerebrais ativados durante a vigília (MCGINTY; SZYMUSIAK, 2003; MURILLO-RODRIGUEZ et al., 2009). Além destas ações neurais no tronco encefálico, autores relatam uma alça de ação bioquímica da vigília localizada no tálamo e no hipotálamo, atuando através da liberação de histamina (MCGINTY; SZYMUSIAK, 2003). Recentemente, um sistema envolvendo um neuropeptídeo denominado orexina e também hipocretina, secretado no hipotálamo lateral, foi identificado como responsável

pelo despertar e manutenção da vigília. A ausência ou redução desse NT é observada em associação com a narcolepsia (BOSS; ROCH, 2015).

Ciclos do sono

Fundamentalmente, o sono é constituído por dois estados biológicos distintos: sono com Movimentos Oculares Rápidos (*Rapid Eye Movement*, em inglês –REM), ou sono dessincronizado, e o sono NREM (*Non rapid Eye Movement*, em inglês – Sem movimentos oculares rápidos), ou sono sincronizado. Durante o período de sono, observa-se uma alternância de fases de sono REM e NREM. Há uma progressão da vigília para os estágios N1, N2 e N3; este último denominado sono de ondas lentas (ALLEBRANDT; ROENNEBERG, 2008). Este ciclo do sono REM/NREM repete-se entre 4 a 6 vezes durante a noite e tem duração aproximada entre 90 e 110 minutos (LENT, 2010) (Figura 2). Diversas estruturas cerebrais como o SRAA e o hipotálamo participam da regulação do ciclo sono-vigília. A área bulbo-talâmica, especificamente o núcleo do trato solitário, é uma região importante para promover o sono (STERIADE; SAKAI; JOUVET, 1984).

Figura 2. Ciclo humano típico na fase adulta jovem



Fonte: adaptado de Kandel et al. (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2003).

O sono NREM

O sono NREM caracteriza-se pela ausência de movimentos oculares rápidos. Durante o sono NREM, hormônios e neuromoduladores são secretados e estes promovem a reparação de funções fisiológicas ocorridas no período de vigília (KANDEL et al., 2003) (FLECK; KRAEMER, 2013).

No sono NREM, alterações importantes para a homeostase do sistema cardiovascular são observadas. Observa-se uma redução da atividade do sistema nervoso autônomo simpático e um aumento do tônus parassimpático (RECHTSCHAFFEN; KALES, 1968). De acordo com padrões eletroencefalográficos, o sono NREM divide-se em 3 estágios progressivos evoluindo de uma fase mais superficial (fase 1) para uma fase de sono mais profundo (fase 3). Nessa última há um aumento do limiar para o despertar (Figura 2):

- **Estágio 1:** o indivíduo se encontra numa transição entre o estado de vigília e o sono, com ondas no eletroencefalograma (EEG) de baixa voltagem;
- **Estágio 2:** presença de ondas no EEG de baixa voltagem, sendo interrompido por fusos e complexo K;
- **Estágio 3:** presença de ondas delta, que possuem baixa frequência e alta amplitude;

O sono REM

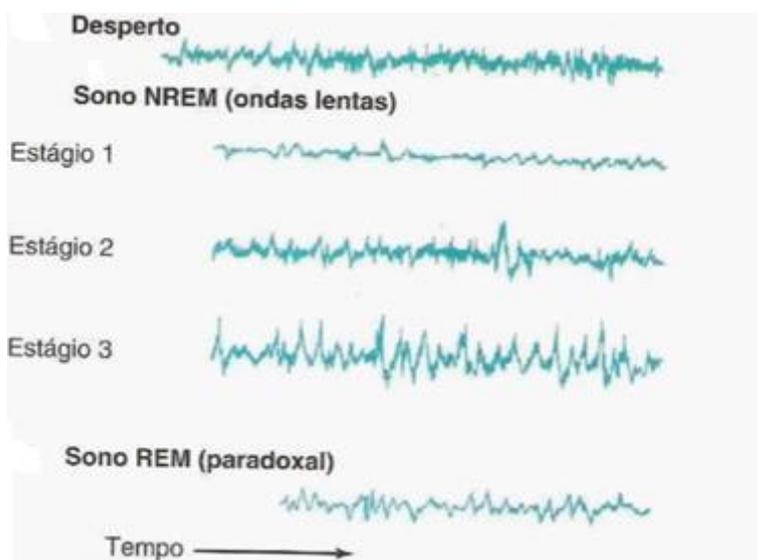
O sono REM é também chamado de paradoxal ou dessincronizado. Observa-se um potencial elétrico rítmico inibitório-excitatório. É gerado por neurônios talâmicos e corticais, formando ondas dessincronizadas de baixíssima amplitude e alta frequência (DOSSI; NUNEZ; STERIADE, 1992; STERIADE, 1992). Caracteriza-se por uma dessincronização eletroencefalográfica e atonia muscular (Figura 3). Ocorre ainda ativação do sistema nervoso autônomo simpático, com oscilações de frequência respiratória e cardíaca, fluxo sanguíneo, débito cardíaco e fluxo sanguíneo cerebral (LENT, 2010).

Durante o sono REM ocorre intensa atividade cerebral e mudanças que afetam a biologia corporal. Atualmente, sabe-se que nessa fase do sono, o cérebro desenvolve sua plasticidade através da liberação de agentes neurotróficos, ou seja, há um aumento na capacidade de desenvolver novas sinapses. Tais sinapses possivelmente contribuem para

o aprendizado reduzindo ansiedade, depressão e perdas cognitivas (ATKINSON; DAVENNE, 2007; LENT, 2010).

Xie et al. demonstraram que o sono apresenta-se como um “limpador de toxinas” acumuladas no cérebro durante a vigília. Tais toxinas são oriundas do próprio metabolismo do Sistema Nervoso Central (SNC). Ao dormir, um fluxo perivenoso flui da convexidade para o líquido cerebrospinal, executando uma verdadeira “lavagem”. Neste processo, descrito como sistema “glinfático”, placas de beta-amiloide, acumuladas no cérebro são excretadas (XIE et al., 2013). Tal evidência comprova a necessidade vital do sono.

Figura 3. Traçado eletroencefalográfico típico na vigília e durante os ciclos do sono



A supressão e geração dos ritmos do sono envolve a liberação de NT no tronco cerebral, hipotálamo, prosencéfalo basal e córtex cerebral e consequente ativação de circuitos reticulares talâmicos e tálamo-corticais. De uma maneira simplificada, pode-se dizer que o ciclo sono-vigília distingue-se pelo balanço de neuromoduladores, em que a vigília é um estado colinérgico e monoaminérgico, o sono REM é predominantemente colinérgico e o sono NREM é uma posição intermediária entre os dois estados precedentes (GOMES; QUINHONES; ENGELHARDT, 2010).

Diante do exposto, as alterações no ciclo sono-vigília envolvem modificações elétricas da atividade cerebral e flutuações de NT, particularmente relacionadas ao sistema catecolaminérgico.

Com relação aos roedores, de forma geral, são mamíferos placentários com preferência de hábitos noturnos e sono policíclico. Eles dormem relativamente as mesmas quantidades quando colocados em condições de água e comida ad libitum. [Anim. Behav., 1988, 36, 1407-1419]

1.1.2. Ritmo circadiano

O ritmo circadiano (do latim *circa*- cerca de + *diem*- dia) apresenta um período de, aproximadamente, 24 horas em todas as espécies. Também é identificado como sistema de temporização circadiana e apresenta seu centro regulador no núcleo supraquiasmático (KREIER et al., 2007). O núcleo supraquiasmático influencia as oscilações de temperatura relacionadas ao ciclo claro-escuro geofísico (ALLEBRANDT; ROENNEBERG, 2008). Em seres humanos normalmente, o período de sono ocorre durante a noite e geralmente, é único. Já em roedores, como característica inata destes animais, o período normal de sono ocorre durante o dia, sendo fragmentado (HORNE; OSTBERG, 1977). Estudos prévios demonstram a aplicabilidade da experimentação e uso do ciclo geofísico invertido para esses animais (BELISO et al., 2012).

1.2.Privação do sono

A PS é definida como a remoção total, ou parcial do sono (ANTUNES et al., 2008). É desencadeada por fatores exógenos e/ou endógenos, entre esses, excesso de barulho, carga excessiva de trabalho, drogas, estresse e ansiedade (FERRARA; DE GENNARO, 2001).

A PS em animais tem sido utilizada como um instrumento de investigação para esclarecer mecanismos relacionados a fisiologia do sono. Estudos mostram que a PS exerce efeitos negativos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HIPOLIDE et al., 2006), alterando a memória de curto e longo prazo (KUMAR; JHA, 2012), os níveis de endotelinas (PALMA et al., 2002), a cognição (VRIEND et al., 2015) e a atenção (GODOI; OLIVEIRA; TUFIK, 2005).

Na busca de entender os malefícios da restrição crônica de sono, um estudo avaliou 25 jovens saudáveis, sem diagnóstico prévio de problemas do sono, submetendo-os a restrições de duas horas de privação de sono total (PST) por noite. Após uma semana, os indivíduos apresentaram uma piora no desempenho da vigília psicomotora, além de um aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias de interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) (VGONTZAS et al., 2004). Outro estudo realizado por Kadi e Niki (2014), no qual voluntários foram submetidos à PST, os pesquisadores concluíram que 24 horas de PS foram suficientes para uma redução do desempenho psicomotor e uma piora do humor (KAIDA; NIKI, 2014). A restrição total de sono em humanos associou-se a um aumento da sonolência diurna, redução do desempenho, transtornos hormonais e alterações do humor (KAIDA; NIKI, 2014; MULLINGTON et al., 2009).

Em humanos, o sono NREM corresponde, em média, a 75% do sono total (GOMES et al., 2010). Enfatiza-se que durante o sono NREM ocorrem alterações graduais e relacionadas dos níveis de consciência, dos NT e da secreção hormonal (LENT, 2010). Sabe-se que durante o sono NREM há uma diminuição do metabolismo de glicose cerebral. De forma oposta, durante o sono REM ocorre um aumento de 16% no mesmo metabolismo (FENG et al., 2016).

As alterações bioquímicas durante a PS ainda não estão bem estabelecidas, no entanto as evidências sugerem que ocorre um decréscimo da atividade tireoidiana (GARY et al., 1996) e das concentrações do hormônio do crescimento (GH) (OBAL; KRUEGER, 2004).

Há controvérsias sobre o comportamento de ansiedade e depressão associado à PS. Aumento e redução do comportamento de ansiedade tem sido associado a PS (PIRES; TUFIK; ANDERSEN, 2012). A PS paradoxal (análoga à privação de sono REM) parece apresentar efeitos ansiolíticos na maioria dos casos (POKK; ZHARKOVSKY, 1997). A contradição de resultados podem ser, em parte, secundária a utilização de modelos experimentais diversos. Todavia, é oportuno que se investiguem os motivos pelos quais são relatadas algumas discrepâncias. Essa medida permitirá o refinamento das técnicas comportamentais em pesquisa básica, garantindo maior aplicabilidade dos dados obtidos. Deve-se ressaltar que os experimentos conduzidos em animais não mimetizam completamente o *déficit* de sono em seres humanos.

Durante a PS, ocorre uma desregulação da alternância dos ciclos REM/NREM. Em consequência, há uma incapacidade completa ou parcial da reparação das funções específicas de cada fase do sono. Autores evidenciam a necessidade de um adequado tempo e sequência de fases do sono para que ocorram os mecanismos de homeostase. Há evidências de que o sono acoplado a um ritmo circadiano apropriado é mais eficiente que uma dessincronização entre ritmo e sono (WEBER; DAN, 2016). Em particular, a restauração das conexões entre a rede neural de consolidação da memória, em especial, nas regiões do tálamo, hipocampo e corpo estriado são essenciais (ALKADHI et al., 2013; GRAVES, L.; PACK; ABEL, 2001; RIBEIRO et al., 2002).

Vários aspectos relacionados ao sono, vigília e função cerebral ainda não estão totalmente esclarecidos necessitando-se mais estudos e melhor elucidação. Novamente, a utilização de modelos experimentais contribui para essa investigação.

1.2.1. Alterações cerebrais associadas à privação do sono

Estudos mostram alterações variadas associadas a PS em animais. Após a PST em camundongos, uma elevação do estresse oxidativo no tecido cerebral, especialmente na região hipocampal, um aumento nas concentrações de citocina pró-inflamatória como a IL-6 e uma ativação microglial foram demonstrados (SILVA et al., 2004). As alterações neuroinflamatórias no hipocampo associaram-se a uma redução do aprendizado e da memória (ZHU et al., 2012). Achados similares foram encontrados após PSREM (ASHLEY et al., 2016).

De forma controversa, animais com lesão cerebral submetidos a 24 horas de PST demonstraram uma redução no dano morfológico, observando-se uma melhor recuperação dos roedores (MARTINEZ-VARGAS et al., 2012). Tal achado sugere que, em alguns casos, a PST pode possuir um efeito neuroprotetor. Achados semelhantes podem ser constatados na literatura como o estudo realizado por Zucconi et al. (2006) em que foi observado um aumento na neurogênese hipocampal (giro denteado) após PST de 24 horas.

A desregulação do sono afeta de modo bastante conciso o processo de biosíntese, liberação, recaptção e degradação dos NT. Um aumento da ação noradrenérgica leva a maior excitabilidade neuronal (MALLICK; SINGH, 2011). Os níveis aumentados de NA afetam a função neuromoduladora da serotonina (5-HT) que

junto a outros fatores hipnogênicos exercem um papel regulador no sono REM e NREM (GOMES et al., 2010).

Diante do exposto, entende-se que o sono exerce uma função essencial na regulação de mecanismos biológicos neurais. Alguns aspectos permanecem por serem elucidados. Agentes farmacológicos e não farmacológicos podem modificar o ritmo vigília-sono.

1.2.2. Modelos de privação de sono

Diversos modelos animais são utilizados para avaliar a PS. O uso de diferentes protocolos de PS, envolvendo vias neurobioquímicas e comportamentais distintas, dificulta a comparação entre os resultados obtidos acerca dos efeitos da PS (PIRES et al., 2016).

Os modelos de PS podem ser classificados em agudos ou crônicos, sendo a PS aguda àquela que ocorre por algumas horas (de 1 a 4 horas). Já a PS crônica caracteriza-se por uma longa duração, geralmente em um tempo igual ou superior a 5 horas contínuas. A literatura especializada nessa área vem apontando a utilização de dois principais modelos de privação de sono: privação de sono REM (PSREM) e PST.

Privação de sono REM (paradoxal)

Na PSREM ocorre uma maior restrição de sono paradoxal. Comumente utiliza-se o modelo de plataformas elevadas na água ou “*flower pot*” (MENDELSON et al., 1974). No Brasil, o trabalho pioneiro realizado por Tufik et al. constatou que os animais privados de sono REM foram mais responsivos à apomorfina, um antagonista dopaminérgico, do que os não privados, sugerindo que a PSREM induz uma supersensibilidade dos receptores dopaminérgicos no cérebro (TUFIK; LINDSEY; CARLINI, 1978). Tais achados possibilitaram a realização de vários outros estudos relacionando não apenas o sistema dopaminérgico, mas também o colinérgico o que ampliou o interesse e a melhor compreensão dos experimentos de PS com animais

(GODOI et al., 2005; GRAVES, L. A. et al., 2003; KUMAR; JHA, 2012; KUSHIDA; BERGMANN; RECHTSCHAFFEN, 1989; ZUCCONI et al., 2006).

Privação de sono total

A PST caracteriza-se pela privação de sono REM e NREM (PACE et al., 2015; PENG et al., 2016; WU et al., 2008). Em estudos com roedores o modelo de PST comumente utilizado é o protocolo *gentle handling*, realizado através de manipulações suaves para evitar o adormecimento do animal, por períodos variáveis, geralmente de 1 a 24 horas (LONGORDO et al., 2011).

1.3. Neurotransmissores: Sistema Nervoso Central

Os neurônios são as unidades básicas e apresentam alta especialização funcional. A comunicação entre as células nervosas no SNC dá-se em parte através de compostos químicos que agem como sinalizadores, os NT (STANFIELD, 2014). Agentes, farmacológicos e não farmacológicos, que agem no SNC são usados terapêuticamente para modular a atividade dos NT.

A rede neural entre os sistemas motor, sensorial e cognitivo interconecta-se através de diversos recursos que incluem o aumento ou diminuição dos níveis basais de hormônios, NT e atividade elétrica (PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977; TILLERSON et al., 2003). Tem sido demonstrado que durante o período de 24 horas, liberações e inibições de diversos NT ocorrem no SNC. Os NT influenciam a homeostasia do ciclo sono-vigília que se relaciona ao ciclo geofísico claro e escuro (BERGMANN et al., 1989; GANGWISCH, 2009; HORNE; OSTBERG, 1977; KREIER et al., 2007; KUMAR; JHA, 2012).

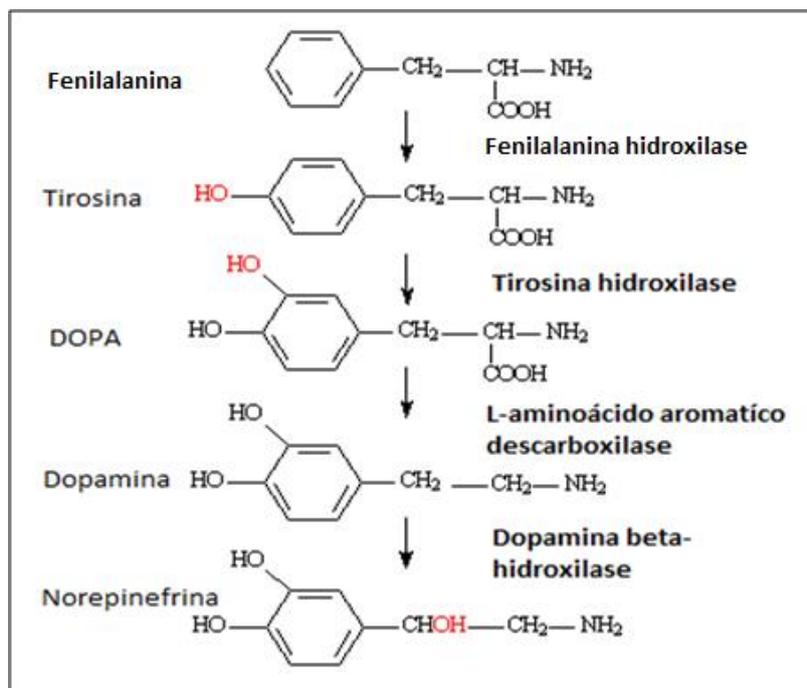
As monoaminas, derivados precursores proteicos (aminoácidos), também chamados de aminas biogênicas, são moléculas químicas, de pequeno tamanho (LENT, 2010). O processo de liberação e captação das monoaminas e sua importância como NT na fenda sináptica foi inicialmente descrita por AXELROD (1971). Os NT clássicos são

a acetilcolina, as catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) e, a serotonina (LAJTHA; VIZI, 2008).

Dentre as aminas biogênicas, as catecolaminas, substâncias formadas por um núcleo catecol (anel benzeno com dois grupamentos hidroxil) e uma cadeia lateral de etilamina ou um de seus derivados têm como elemento precursor a molécula de tirosina (FELDMAN; MEYER; QUENZER, 1997).

Para a transformação da tirosina em dopamina e noradrenalina ocorrem várias reações. Primeiramente, a enzima tirosina hidroxilase converte tirosina em L-3,4-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA). A tirosina hidroxilase é considerada a enzima limitante nesta síntese. Em um segundo momento, a DOPA passa por um processo de descarboxilação através da DOPA descarboxilase à DA. Por fim, a DA pode ser convertida em NA pela ação da dopamina-β-hidroxilase (FELDMAN et al., 1997) (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma da síntese das monoaminas



Após o processo de síntese, as catecolaminas são liberados na fenda sináptica podendo ser catabolizadas por duas enzimas de grande importância no metabolismo das monoaminas, são elas: monoamina oxidase (MAO) e catecol o-metil transferase (COMT). Tais compostos enzimáticos atuam de modo bastante difundido no SNC, e

também no SNP. Suas ações influenciam diversos processos neurofisiológicos (BERNE et al., 2009; GUYTON; HALL, 2006). As monoaminas são encontradas em algumas regiões cerebrais dos mamíferos, e de forma particular nos roedores (LAJTHA; VIZI, 2008).

A MAO localiza-se na região interna da membrana mitocondrial, tendo um papel estratégico na inativação das catecolaminas que estão livres na fenda sináptica. Já a COMT atua nas catecolaminas extraneuronais. Diversos estudos apontam para a importância dos metabólitos das monoaminas e suas relações com os processos neurofisiopatológicos (LAJTHA; VIZI, 2008). Os metabólitos produzidos pelas enzimas MAO e COMT são: o ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA).

Todo esse processo de captação neuromonoaminérgica ocorre através de um gasto energético dependente do gradiente de Na^+ e Cl^- . Alguns agentes farmacológicos podem atuar na inibição metabólica desse processo (FELDMAN et al., 1997).

1.3.1. Sistema noradrenérgico

A produção de NA ocorre nos neurônios noradrenérgicos localizados na região da ponte, especificamente no *locus coeruleus*. Outras regiões também atuam na produção de NA, contudo em uma menor quantidade, como no sistema reticular (núcleo do trato solitário) e no bulbo (núcleo motor dorsal do vago) (GRELINAS; NGUYEN 2007). Os axônios deixam o *locus coeruleus* e suas projeções alcançam todo o neuroeixo. Dessa forma, possibilitam uma ação noradrenérgica generalizada nos diversos centros cerebrais dentro e fora do SNC. O córtex cerebral, o tálamo, o hipotálamo, o bulbo olfatório, o cerebelo, o mesencéfalo e a medula espinhal representam, por exemplo, importantes locais de ação da NA (*NA-ergic input*) (Figura 5) (MAMMARELLA et al., 2016). Outras projeções neurais desempenham funções sensitivas e controlam funções autonômicas, como, atividade cardíaca e a via hormonal do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (ASTON-JONES; COHEN, 2005).

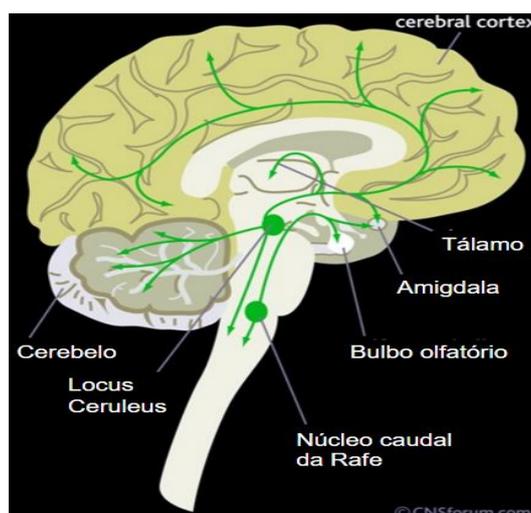
Os receptores adrenérgicos são classificados em duas categorias: alfa (α) e beta (β) e são divididos em subtipos, como por exemplo: α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . As duas categorias estão presentes no cérebro e pertencem à família dos receptores de proteína G. Dentre os receptores de NA, o tipo α_2 é o que apresenta maiores concentrações no SNC. Os

receptores β estimulam a adenilato-ciclase e aumentam os níveis intracelulares de AMPc. O receptor α_1 promove a liberação de Ca^{2+} intracelular, via fosfolipase C e a ativação dos receptores α_2 diminui a atividade da adenilato ciclase (LAJTHA; VIZI, 2008).

A NA tem sido relacionada às respostas estressoras (*fight or flight system*), motivação, ciclo sono/vigília e ao despertar. Disfunções no sistema noradrenérgico apresentam implicações na etiopatogenia de diversas disfunções mentais, como: esquizofrenia, depressão, ansiedade e distúrbio bipolar e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (LAJTHA; VIZI, 2008).

A NA modula o humor particularmente através da atividade dos receptores inibitórios α_2 -pré-sinápticos. Uma vez ativados, eles provocam um *downregulation* do tônus noradrenérgico no SNC causando disfunções cognitivas como os sintomas depressivos. Em virtude disso, os transportadores de NA são alvos no estudo de drogas antidepressivas e psicoestimulantes (MAMMARELLA et al., 2016). Níveis elevados de tirosina hidroxilase foram relatados na região do *locus coeruleus* em vítimas de suicídio e pacientes depressivos (CHANDLEY; ORDWAY, 2012). De forma importante, a PS causa elevação da NA no tecido cerebral (SOMARAJAN; KHANDAY; MALLICK, 2016).

Figura 5. Representação esquemática das vias noradrenérgicas no cérebro



Fonte: www.cnsforum.com

O *locus coeruleus* está envolvido no sistema vigília, sendo essencial para a atenção, além de manifestar uma ação na estimulação da PS REM, quando em concentrações adequadas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2012). Entretanto, o aumento da NA também pode induzir a redução quantitativa de sono REM. Isso pode ser obtido através da ação de fármacos inibidores da MAO, enzima que degrada a NA (RODRIGUES; CASTRO CALDAS; FERREIRA, 2016).

O sistema catecolaminérgico relaciona-se com o estresse crônico, em particular a ação noradrenérgica. A gravidade do estresse físico ou psicológico pode ser mensurada através da ativação hormonal do eixo HPA ou pela resposta no sistema adrenal. Estudos experimentais mostram que o estresse estimula a liberação noradrenérgica no *locus coeruleus*. Deve ser ressaltado que esse mecanismo de ação não está completamente elucidado (BOWE et al., 2008; KVETNANSKY et al., 2016; MILLER et al., 2008).

Provavelmente, o estresse proporcionado pelo exercício físico possibilita uma ação antidepressiva na medida em que ativa a alça bioquímica da via noradrenérgica e serotoninérgica no hipocampo. Tal constatação mostra que o exercício é uma medida não farmacológica que tem uma ação neuroprotetora, mimetizando os efeitos de drogas antidepressivas (LEE et al., 2013).

Exercícios físicos modulam as concentrações de NA em regiões cerebrais, como o corpo estriado e controlam a homeostase energética. Portanto, participam como importantes reguladores do sono (GUZMAN et al., 2013).

O sistema noradrenérgico, dada a sua larga distribuição, aparece como um ideal construtor para agir à distância em um vasto conjunto de neurônios. Tal sistema geraria efeitos de forma direta ou indireta em mediações fisiológicas diversas e atuaria como um potente neuromodulador dentro e fora do SNC (LAJTHA; VIZI, 2008).

1.3.2. Sistema serotoninérgico

A serotonina, também chamada de 5-hidroxitriptamina (5-HT), é sintetizada a partir do aminoácido triptofano nos neurônios do núcleo da rafe mediana mesencefálica (Figura 6). A serotonina não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica devido

ao caráter hidrofílico de suas moléculas, sendo dessa forma sintetizada no SNC (LAJTHA; VIZI, 2008).

Sua produção é realizada por meio da captação ativa do triptofano plasmático por carreadores de aminoácidos neutros na barreira hematoencefálica, deste modo a variação do triptofano plasmático influencia significativamente na produção de 5-HT nos núcleos da rafe (BLUNDELL, 1992).

O processo de síntese da serotonina ocorre pela hidroxilação na posição cinco do anel aromático do aminoácido triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) através da enzima triptofano hidroxilase presente nos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe. Posteriormente, o 5-HTP é descarboxilado pela enzima acidoamino-aromático decarboxilase (AADC), formando então a serotonina. A AADC também é encontrado em neurônios catecolaminérgicos onde é responsável pela conversão da 3,4-dihidroxifenilamina (DOPA) em DA sugerindo uma similaridade nos neurônios de formação destas monoaminas (LAJTHA; VIZI, 2008) (Figura 4).

A serotonina apresenta diversos tipos de receptores que são classificados em 7 famílias: 5-HT₁; 5-HT₂; 5-HT₃; 5-HT₄; 5-HT₅; 5-HT₆; 5-HT₇. Todos os receptores apresentam suas funções acopladas à proteína G, exceto o receptor 5-HT₃ que pertencente à família de receptores acoplados a canais iônicos seletivamente permeáveis a sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca²⁺) (LAJTHA; VIZI, 2008). Estudos apontam que receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃ estão envolvidos nos casos de depressão em modelos animais (ULAK et al., 2010).

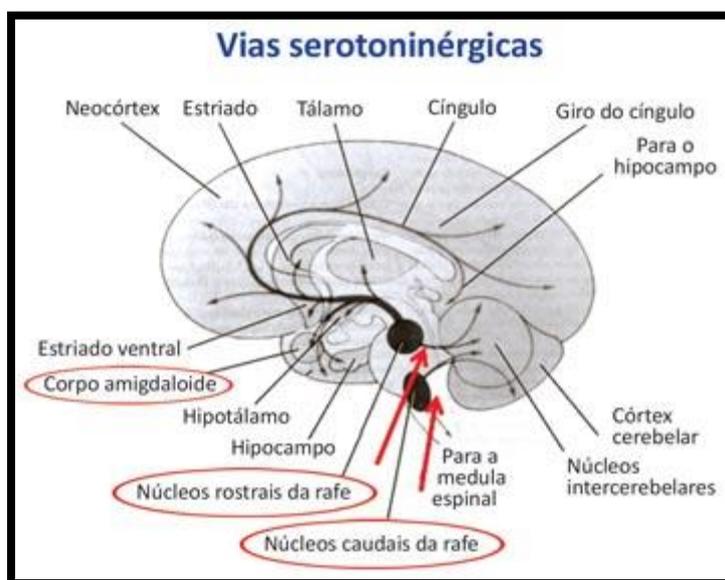
A 5-HT age na regulação de diversas funções: ciclo sono/vigília, humor, memória, cognição, desejo sexual, aprendizado, agressão e a saciedade. Relatos clínicos da fisiopatologia da serotonina demonstram que a depressão, ansiedade, esquizofrenia e transtorno de atenção e hiperatividade e são os principais distúrbios serotoninérgicos observados (STERNAT; KATZMAN, 2016).

A serotonina atua de forma importante na depressão. Diversas classes de drogas antidepressivas, como os inibidores da MAO e antidepressivos tricíclicos, atuam através do bloqueio da recaptação de NA e de 5-HT (HEIMING; SACHSER, 2010). A inibição da síntese e da recaptação seletiva de 5-HT atuam na contra regulação do humor (JACOBS, 2002). Estudos relatam que a inibição seletiva da recaptação de NA e 5-HT

apresenta uma forte e efetiva relação com ansiedade e com o comportamento depressivo (CHANDLEY; ORDWAY, 2012).

Outra ação valorosa para a finalização da molécula de serotonina é a sua degradação pela enzima MAO que se localiza no terminal pré-sináptico e na membrana mitocondrial. Os subtipos da enzima MAO, tipo A ou tipo B, convertem a serotonina em 5-hidroxiindolacetaldeído (5-HIAA) e este produto é oxidado por um NAD⁺-desidrogenase aldeído-dependente, formando ácido 5- hidroxiindoacético (5-HIAA) (LAJTHA; VIZI, 2008).

Figura 6. Representação esquemática das vias serotoninérgicas no cérebro



Fonte: www.cnsforum.com

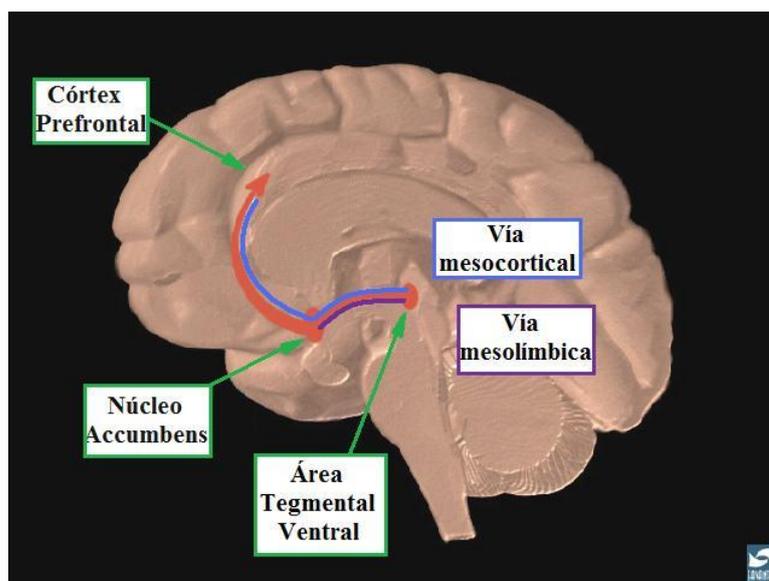
A latência do sono (tempo que se leva para iniciar o sono) é reduzida com a ingestão do aminoácido triptofano, molécula necessária para a síntese de 5-HT, sugerindo uma grande importância na indução do sono e regulação do ciclo circadiano, especialmente pela sua influência na regulação do sono de ondas lentas (BRANDÃO, 2004; LENT, 2010).

A sua ausência é responsável por transtornos do sono e sua produção é aumentada com a prática regular de exercícios físicos (BERNE et al., 2009; RANG et al., 2012).

1.3.3. Sistema dopaminérgico

A dopamina (3,4-dihidroxi-fenilalanina) é um NT monoaminérgico, da família das catecolaminas, formado por um anel benzênico e duas moléculas de hidroxila; originado do aminoácido fenilalanina que é convertido em tirosina (fenilalanina hidroxilase). A Tirosina é hidrolizada pela enzima tirosina hidroxilase (enzima responsável pelo controle na síntese de DA) à 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA). A DA é formada através da descarboxilação do L-DOPA (Figura 4). A ativação dos neurônios dopaminérgicos está envolvida no aumento da enzima tirosina hidroxilase desencadeando a liberação de DA (LAJTHA; VIZI, 2008).

Figura 7. Representação esquemática das vias dopaminérgicas no cérebro



Fonte: http://photos1.blogger.com/blogger/507/3025/1600/Neuro_path_SN.0.jpg

Inibidores da tirosina hidroxilase, como a Alfa-Metil-P-Tirosina (AMPT), desencadeiam a redução nos níveis de DA no núcleo de *accumbens* e no corpo estriado.

A DA apresenta funções de grande importância no SNC, responsável pela regulação de diversas funções fisiológicas, sua produção é de grande valia para a regulação da homeostasia corporal (DEUTCH; ROTH, 2004). Sua função envolve o controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, sensação de desejo, cognição, sono e memória (RANG et al., 2012) (Figura 7).

A desregulação na produção/liberação de DA está envolvida na patogênese do controle do movimento (Doença de Parkinson) e nos distúrbios psiquiátricos (esquizofrenia e déficit de hiperatividade e atenção) (CHOI et al., 2005).

Os receptores de DA são subdivididos em D1, D2, D3, D4 e D5 de acordo com localização no cérebro e suas respectivas funções (receptores D1 e D5 – excitatórios e receptores D2, D3 e D4- inibitórios) (FLECK; KRAEMER, 2013).

Estudos prévios apontam que a PS desencadeia o aumento nas concentrações de DA, devido a sua função no estado de alerta e nos casos de sonolência excessiva diurna. Estes resultados são consistentes com uma regulação negativa dos receptores D2/D3 no corpo estriado ventral após a PS que pode contribuir para a diminuição associada a vigília, o que é notado pela redução da motricidade (OLSON et al., 2006).

Degradação da dopamina

Duas principais enzimas fazem parte do processo da catabolização da DA: MAO e a Catechol-O-Metil-Transferase (COMT). A enzima MAO atua nos tecidos através de isoformas: MAO_A, e MAO_B, ambas as isoformas apresentam afinidades similares à DA (NAPOLITANO; CESURA; DA PRADA, 1995). A oxidação da DA pelas enzimas MAOs leva a produção de derivados de aldeídos (3,4-dihidroxifenilacetaldeído e 3-metoxi-4-hidroxifenilacetaldeído). Estes aldeídos podem ser catabolizados pela enzima aldeído desidrogenase em ácidos metabólicos, ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA).

A COMT atua como uma enzima não específica que transfere o grupamento metil para a meta-hidroxi das moléculas de catecol. A inibição enzimática de COMT desencadeia o aumento nos níveis de DA não alterando as sinapses dopaminérgicas e a ativação dos receptores de DA (LAJTHA; VIZI, 2008).

***Turnover* de Dopamina e seus metabólitos**

A relação de DOPAC/DA prediz a taxa do metabolismo dopaminérgico, enquanto que as mudanças nos níveis dos metabólitos de DA (DOPAC e HVA) refletem alterações da atividade da MAO (LAJTHA; VIZI, 2008).

A atividade dos neurônios dopaminérgicos pode ser estimada através de várias relações entre os metabólitos da DA, como por exemplo: DOPAC+HVA/DA, HVA/DA ou DOPAC/DA (LAJTHA; VIZI, 2008)

A relação entre os metabólitos de DA (*turnover*), indica alterações na sua taxa de produção, sendo utilizado como meio de avaliar condições patológicas, como parkinsonismo experimental e infarto do miocárdio (MEGYERI et al., 2007).

1.4.Exercício físico: estudos relatados em camundongos

Existem três variações de exercícios físicos que são mais comumente utilizados como ferramenta científica: exercícios aeróbios, resistidos e coordenativos (ANTUNES et al., 2008; ATKINSON; DAVENNE, 2007; CAPERUTO et al., 2009; DANIELE et al., 2012; ESTEVES, A.; BENEDITO-SILVA; TUFIK, 2011; PASSOS et al., 2011; TUOMILEHTO et al., 2009; YOUNGSTEDT, 2005).

Os exercícios físicos aeróbios, também denominados de cardiorrespiratórios, caracterizam-se por atividades que enfatizam o sistema bioenergético da ativação da cadeia transportadora de elétrons e da peroxidação lipídica. Nesse caso, faz-se uso da gordura corporal e do oxigênio no processo de geração de energia. Tal exercício é realizado entre 60 a 80% da frequência cardíaca máxima. Os exercícios contínuos e prolongados objetivam principalmente o desenvolvimento da capacidade cardiorrespiratória (ARORA; SHENOY; SANDHU, 2009; BALDUCCI et al., 2012; BERTOLI et al., 2003; JOHNSON et al., 1982).

Os exercícios físicos resistidos, que fazem uso do sistema anaeróbio corporal, são aqueles realizados com sobrecargas, com alto índice de esforço, em que são utilizados pelo sistema ATP– fosfocreatina e glicolítico. A energia empregada durante a prática de um exercício anaeróbico independe do oxigênio. e tem por objetivo principal o desenvolvimento da força muscular (FLECK; KRAEMER, 2013).

Por último, os exercícios de coordenação corporal em que o controle neuromuscular é definido como o harmonioso funcionamento dos músculos ou grupos de músculos e articulações na execução de um movimento (BOYKE et al., 2008). Os exercícios de coordenação motora podem auxiliar para que estes movimentos sejam

ainda mais desenvolvidos, especialmente durante o processo de envelhecimento. O exercício de coordenação motora possibilita a ação conjunta de diversos sistemas do corpo humano. Entre eles, estão o sistema esquelético, o sistema muscular e o sistema sensorial (BERNE et al., 2009).

As respostas neurofisiológicas ao exercício dependem do protocolo utilizado, de acordo com a duração, intensidade e frequência do esforço físico (NARATH; SKALICKY; VIIDIK, 2001)

Os efeitos crônicos do exercício físico são aqueles resultantes do treinamento frequente e regular, comumente observados após uma semana de prática. Já os efeitos agudos são aqueles que ocorrem de imediato após o exercício, seja de alguns minutos até 72 horas após a sessão de treinamento específico (NÓBREGA; ARAÚJO, 1988).

No que se refere aos exercícios com roedores, um fator que deve ser considerado refere-se a motivação, podendo ser voluntária ou forçada. Por exemplo, os exercícios físicos voluntários são aqueles realizados na roda de corrida, onde os animais têm livre acesso (MONDON et al., 1985; RUSSELL et al., 1987), e por ser uma atividade voluntária, o controle das variáveis de treinamento é dificultado (RAGLIN, 1990), em especial na condição de PS. Em contrapartida, o protocolo do treinamento em uma esteira rolante pode ser controlado com mais cuidado e precisão (DISHMAN et al., 2006). Os exercícios voluntários são aqueles realizados na roda de corrida (*running wheel*), em que os animais têm livre acesso para a prática (MONDON et al., 1985; RUSSELL et al., 1987). Entretanto, protocolos forçados como a corrida em esteira rolante (*treadmill exercise*) e de natação (*swimming activity*) demonstram maiores possibilidades de controle e precisão das variáveis em questão (DISHMAN et al., 2006).

1.5.Efeitos do exercício físico sobre o sistema nervoso

O exercício físico tornou-se um importante instrumento não farmacológico capaz de proporcionar uma melhora na qualidade de vida e na saúde. O exercício é potencialmente capaz de reverter ações deletérias no SNC, especialmente nos transtornos do sono, depressão, doença de Alzheimer, DP e outros distúrbios psiquiátricos (DISHMAN et al., 2006; MARQUES-ALEIXO et al., 2012; TILLERSON et al., 2003).

Relatos anteriores indicam que o exercício físico praticado regularmente tem um efeito protetor sobre a saúde, particularmente, efeitos neuroprotetores têm sido descritos (FALONE; D'ALESSANDRO; MIRABILIO; CACCHIO; et al., 2012; LIN et al., 2015; MARQUES-ALEIXO et al., 2012; REYNOLDS et al., 2016). O exercício físico promove a ativação do córtex motor, corpo estriado, tálamo e hipocampo. Possivelmente, a atividade física aumenta a plasticidade cerebral de tais regiões através da produção de agentes neurotróficos (CHENG et al., 2016; VISSING; ANDERSEN; DIEMER, 1996; YOUNGSTEDT, 2005; ZHANG et al., 2015).

Os efeitos do exercício físico variam em função do tempo e da intensidade utilizada. De forma geral, diferentes alças neurobioquímicas e mudanças celulares específicas ocorrem após o exercício físico. Alterações no perfil molecular e celular e nos padrões de lesão celular podem ser observados (RADLEY-CRABB et al., 2012).

Estudos indicam que o exercício aplicado de forma contínua propicia o desenvolvimento de novas redes sinápticas (sinaptogênese) no cérebro, aumentando a conectividade em regiões cerebrais menos ativas. Possivelmente, tais regiões podem realizar mais adequadamente maior número de funções (HERBST et al., 2015; KRAKOWIAK et al., 2015).

Os resultados observados variam de acordo com o protocolo de treinamento aplicado. A duração, intensidade, frequência e o tipo de exercício classificados como crônicos ou agudos são determinantes que influenciam os resultados (NARATH et al., 2001).

Especificamente, estudos relatam que o exercício físico beneficia a função cognitiva em roedores (KRAMER et al., 1999; VAN DER BORGHT et al., 2007). Tais achados podem, em parte, ser explicados pela teoria das catecolaminas. Nessa teoria, o exercício físico eleva as concentrações de NA e de adrenalina promovendo uma ativação dos receptores β -adrenérgicos no nervo vago. Observa-se também uma indução da expressão de C-Fos nos neurônios ventrolaterais da medula (MCMORRIS, 2016).

Tem sido postulado que os efeitos cerebrais relacionam-se a vários mecanismos como uma redução do estresse oxidativo (OGONOVSKY et al., 2005), aumento da neurogênese no hipocampo (DURING; CAO, 2006) e aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor* –BDNF). Todos

esses mecanismos reduzem a deterioração morfológica do cérebro (VAYNMAN, S. S. et al., 2006). Esses resultados são observados tanto em exercícios voluntários (*Wheel running*) (VAN PRAAG et al., 2005) quanto em exercícios controlados (*Treadmill exercise*) (VAN DER BORGHT et al., 2007). Foi também mostrado que o exercício físico reduz o dano neural induzido por isquemia parcial ou generalizada (WANG, R. Y.; YANG; YU, 2001).

Relatos anteriores mostram uma maior liberação de BDNF, principalmente nas primeiras horas após o exercício (VAYNMAN, S. S. et al., 2006). O BDNF é uma proteína, da família das neurotrofinas, que age no desenvolvimento e na sobrevivência dos neurônios existentes. O BDNF age na diferenciação de novos neurônios e de novas sinapses tanto no SNC quanto no sistema nervoso periférico (BERNE et al., 2009; VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, 2006).

Em camundongos, o treino de corrida (*treadmill exercise*) aumenta os fatores de crescimento endógeno (LIU, Y. F. et al., 2008). Autores relatam que os fatores de crescimento, como por exemplo: fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento semelhante à insulina- 1 (IGF-1) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são os responsáveis primários pelas modificações no SNC e sistema nervoso periférico observados após o exercício. Isso possivelmente ocorre através de um aumento da sinaptogênese e angiogênese. A administração exógena ou farmacológica de cada um desses fatores de crescimento estimula a neurogênese. Provavelmente, o exercício, um processo fisiológico, estimula a neurogênese *per se* (VAN PRAAG, 2008).

A PS reduz os níveis de AMP cíclico e de outros moduladores como a cálcio/calmodulina quinase IV (CaMKIV) e o BDNF no giro denteado do hipocampo. Por outro lado, o exercício físico regular previne a disfunção basal da P-CREB e da CAMKIV nos animais privados de sono (ZAGAAR, M. A. et al., 2015).

Com relação aos efeitos do exercício físico sobre o sistema nervoso, um dos pontos cruciais, ainda não esclarecido, é determinar qual o tipo e duração do exercício mais adequado e eficiente para melhorar a cognição e promover a saúde do cérebro. Estudos diversos relatam diferentes protocolos e seus efeitos sobre o comportamento e a função cerebral (Tabela 1).

Estudos anteriores realizados em camundongos e usando esteira rolante (*treadmill exercise*) mostram diversos efeitos do exercício físico sobre o cérebro. A Tabela 1 relaciona os estudos conduzidos nos últimos cinco anos sobre os efeitos do exercício físico, através de esteira rolante, no comportamento e nas alterações cerebrais de camundongos. A duração dos treinos e a intensidade dos exercícios variaram nos diversos estudos. Os modelos experimentais de exercício físico utilizados apresentavam uma duração que variava entre 24 horas a 36 semanas. A velocidade do treino oscilou entre 5m/minuto a 28m/min (protocolo de 24h). O tempo de treino por dia foi de 20 a 90 minutos. Os experimentos na sua maioria utilizaram camundongos machos e cinco estudos avaliaram somente as fêmeas. Dois estudos avaliaram conjuntamente machos e fêmeas. Cinco estudos avaliaram a memória (BO et al., 2014; ERION et al., 2014; FERREIRA-VIEIRA et al., 2014; KANG et al., 2013; KE et al., 2011), alguns a atividade motora (IMURA et al., 2013; OHIA-NWOKO et al., 2014) o equilíbrio (SUNG et al., 2012), a neuroinflamação (BORG et al., 2012; ENOS et al., 2013; FALONE; D'ALESSANDRO; MIRABILIO; PETRUCCELLI; et al., 2012; KIM, B. S.; KIM; LEEM, 2011; LAU et al., 2011; LEEM et al., 2011; LIU, H. L. et al., 2013; MA et al., 2012; PERVAIZ; HOFFMAN-GOETZ, 2012; SPECK et al., 2014; YI et al., 2012) e o comportamento depressivo (TUON et al., 2014). Efeitos diversos do exercício foram relatados. Melhora da memória e da aprendizagem foram comuns (LIN et al., 2015; LIU, H. L. et al., 2011; YIN et al., 2013). Diversos estudos relataram aumento dos níveis de BDNF no tecido cerebral (DI LORETO et al., 2014; KE et al., 2011; KIM, B. S. et al., 2011; KRAKOWIAK et al., 2015; LAU et al., 2011; LAWSON et al., 2014; LEZI; BURNS; SWERDLOW, 2014; LIU, H. L. et al., 2011; NAM et al., 2014; PARK; HOKE, 2014; PATKI; LAU, 2011; TUON et al., 2014).

Table 1 Estudos experimentais que utilizaram o exercício físico de esteira rolante (*treadmill exercise*) no comportamento e nas alterações (N=42).

Estudos	Espécie	Duração do treinamento	Distância percorrida	Tempo/dia	Sexo	comportamento	Fenótipo molecular
(LEEM et al., 2011)	Tg-NSE/htau23	12 semanas	19 metros/min	60 minutos	macho	Não avaliado	↑ ação dos astrócitos e da micróglia ↓ neuroinflamação
(SMITH, B. A.; GOLDBERG; MESHUL, 2011)	pré-tratamento com MPTP C57BL/6J	20 dias	10 metros/min	60 minutos	macho	↑ atividade motora	↑ transporte de DA ↑ tirosina hidroxilase ↑ neurônios na substância nigra
(KIM, B. S. et al., 2011)	C57BL/6J	8 semanas	19 metros/min	60 minutos	macho	Não avaliado	↑ plasticidade e sobrevivência neuronal ↓ níveis EROs
(PATKI; LAU, 2011)	pré-tratamento com MPTP C57BL/6J	18 semanas	15 metros/min	40 minutos	macho	Não avaliado	↓ degradação mitocondrial no corpo estriado
(LAU et al., 2011)	pré-tratamento com MPTP C57BL/6J	18 semanas	15 metros/min	40 minutos	macho	Não avaliado	↑ BDNF e GDNF ↓ neurônios dopaminérgicos ↓ oxidação de proteínas neurais
(KE et al., 2011)	APP/PS1 transgênicos	4 semanas	10 metros/min	60 minutos	macho	↑ memória espacial ↑ memória funcional ↓ ansiedade	↑ neurônios serotoninérgicos no núcleo da <i>Rafe</i> . ↑ neurônios colinérgicos no septo medial e diagonal
(LIU, H. L. et al., 2011)	APP/PS1 transgênicos	20 semanas	11 metros/min	30 minutos	macho	↑ memória e aprendizado	↑ plasticidade sináptica
(BORG et al., 2012)	C57BL/6	6 semanas	Não relatado	60 minutos	macho	Não avaliado	Lípidios hipotalâmicos não foram alterados após a prática de exercícios
(YI et al., 2012)	(<i>ldlr</i> ^{-/-})	26 semanas	5 metros/min	30 minutos	macho	Não avaliado	↓ inflamação hipotalâmica ↓ dano neural
(PERVAIZ; HOFFMAN-GOETZ, 2012)	C57BL/6	1 dia	28 metros/min	90 minutos	fêmea	Não avaliado	↓ TNF-alfa e ↑IL-6 no hipocampo

(MA et al., 2012)	G93A transgênicos	4 semanas	15 metros/min	45 minutos	Macho e fêmea	Não avaliado	↑ BDNF e neurogênese no hipocampo ↓ dano oxidativo no DNA ↑ Proliferação celular nos machos e ↓ sobrevivência celular comparado as fêmeas
(ENOS et al., 2013)	C57BL/6	5 dias	25 metros/min	90 minutos	macho	Não avaliado	↑ IL-1b e MCP-1 no cérebro quando combinado com drogas anti-inflamatórias não esteroidais
(FALONE; D'ALESSANDRO; MIRABILIO; CACCHIO; et al., 2012)	CD-1	16 e 32 semanas	13 metros/min	20 minutos	fêmea	Não avaliado	↓ estresse oxidativo e catabolismo mitocondrial
(SUNG et al., 2012)	pré-tratamento com MPTP C57BL/6J	4 semanas	12 metros/min	30 minutos	macho	↑ equilíbrio motor e coordenação	↑ DA na região nigroestriatal ↓ ativação da micróglia ↓ EROs
(LEZI et al., 2013)	C57BL/6	6 semanas	18 metros/min	45 minutos	macho	Não avaliado	↓ TNF-alfa
(TOY et al., 2014)	pré-tratamento com MPTP C57BL/6J	6 semanas	24 metros/min	60 minutos	macho	Não avaliado	↑ Neurogênese (densidade dendrítica) ↑ sinaptogênese Os níveis de DA estriatal se mantiveram inalteradas
(KWON et al., 2013)	C57BL/6J	12 semanas	19 metros/min	60 minutos	macho	↑aprendizado e memória	↑ BDNF ↓ EROs
(IMURA et al., 2013)	C57BL/6	35 dias	6 metros/min	20 minutos	macho	↑ equilíbrio motor e coordenação	↑ neurogênese ↑ sobrevivência e diferenciação neural

(LIU, H. L. et al., 2013)	APP/PS1 C57BL/6J	20 semanas	11 metros/min	30 minutos	macho	Não avaliado	↓ depósitos de placas beta-amilóide e fosforilação da Tau no hipocampo
(YIN et al., 2013)	C57BL/6	6 semanas	12 metros/min	60 minutos	macho	↑ aprendizado e memória espacial	↑ BDNF
(KANG et al., 2013)	PS2 transgênico	12 semanas	12 metros/min	60 minutos	macho	↑ memória espacial	↓ Depósitos de placas beta-amilóide ↓ PERK-eIF2a no hipocampo ↓ TNF- alfa e IL-1 alfa no hipocampo
(FERREIRA-VIEIRA et al., 2014)	Swiss	1 semana	11 metros/min	30 minutos	macho	↑ memória espacial	↑ Receptores CB ₁ ↑ BDNF no hipocampo
(LAWSON et al., 2014)	BALB/c	2 semanas	10 metros/min	60 minutos	macho	No evaluated	↑ BDNF
(LEZI et al., 2014)	C57BL/6	8 semanas	25 metros/min	40 minutos	macho	Não avaliado	↑ Proteína PGC-1 alfa ↑ VEGF-A Os níveis de BDNF, TNF-alfa não foram alterados
(BO et al., 2014)	APP/PS1 Transgênico	20 semanas	11 metros/min	30 minutos	macho	↑ memória de longo prazo ↑ memória de trabalho	↑ Função mitocondrial no hipocampo ↓ depósitos de placas beta-amilóide ↓ EROs
(OHIA-NWOKO et al., 2014)	P301S Tau Transgênico	12 semanas	20 metros/min	40 minutos	macho	↑ atividade locomotora e exploratória	↓ Fosforilação da Tau
(ERION et al., 2014)	C57BL/6/J <i>db/db</i> Transgênico	10 semanas	12 metros/min	45 minutos	macho	↑ memória espacial	↑ Plasticidade sináptica ↓ Reatividade da microglia ↓ Inflamação

(NAM et al., 2014)	C57BL/6 J	5 semanas	12 metros/min	60 minutos	macho	Não avaliado	↑ pCREB ↑ BDNF ↑ Neurogênese
(TUON et al., 2014)	6-OHDA C57BL/6	8 semanas	17 metros/min	50 minutos	macho	↓ comportamento depressivo	↑ BDNF ↑ TrkB
(DI LORETO et al., 2014)	Camundongos idosos CD-1	16 semanas	13 metros/min	30 minutos	fêmea	Não avaliado	↑ BDNF no córtex cerebral ↑ Expressão da NGF ↑ Neuroproteção (enzimas antioxidantes)
(SPECK et al., 2014)	Swiss	8 semanas	25 metros/min	50 minutos	macho	Não avaliado	↓ Dano oxidativo ↓ Peroxidação lipídica
(PARK; HOKE, 2014)	C57Bl/6J	6 semanas	10 metros/min	60 minutos	macho	Não avaliado	↑ Neurogênese ↑ BDNF ↑ IGF-1 ↑ GDNF
(KRAKOWIAK et al., 2015)	BDNF knockout C57BL/6J	2 semanas	20 metros/min	8 minutos	fêmea	Não avaliado	↑ Neurogênese ↑ Plasticidade sináptica
(LIN et al., 2015)	transgênico APP/PS1	10 semanas	12 metros/min	60 minutos	Macho e fêmea	↑ memória de curto e longo prazo ↑ aprendizado	↑ BDNF ↑ Neurogênese ↑ p-TrkB, p-AKT e p-PKC

Abreviações: BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; DA: Dopamina; EROs: Espécies reativas de oxigênio; NGF: Fator de crescimento do nervo;

Ldl: Lipoproteína de baixa densidade; Min: minutos; IGF-1: fator de crescimento similar à insulina-1; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa; VEGF-A: fator de crescimento endotelial vascular; IL-1b: interleucina 1b; IL-1 alfa: interleucina 1 alfa; GDNF: fator de crescimento neurotrófico glial.

1.5.1. O exercício físico na privação do sono

Previamente, foi demonstrado que a prática regular de exercícios físicos proporciona resultados positivos que refletem alterações fisiológicas, cognitivas, no humor, comportamentais e neurobioquímicas. Melhoras significativas na qualidade de vida e na modificação da arquitetura do sono em humanos foram relatadas. Experimentos animais têm sido amplamente utilizados para avaliar os efeitos do exercício físico na PS (CHENNAOUI et al., 2015; ESTEVES, A. M. et al., 2016; SAADATI et al., 2015).

O exercício físico é entendido pela *American Sleep Disorders Association* como uma intervenção não farmacológica para melhorar a regulação do sono (DRIVER; TAYLOR, 1996). Controvérsias sobre efeitos do exercício aeróbico e resistidos existem (YOUNGSTEDT, 2005).

O exercício físico promove um aumento do estágio 3 do sono NREM (WALKER et al., 1978). Através de modificações no EEG, foi relatado que corredores apresentam mais sono NREM e menos movimentos rápidos dos olhos durante o sono. Desde esse relato, a interação entre o exercício físico e a PS tornou-se uma importante linha de investigação. Até recentemente, os resultados sobre os efeitos do exercício na privação de sono eram oriundos de pesquisas militares (O'HARA et al., 2014). Atualmente, os atletas de elite que participam de provas de *endurance* tem sido estudados (FULLAGAR et al., 2015). Estudos epidemiológicos (COVASSIN; SINGH, 2016) e evidências de experimentação animal (ELLIOTT et al., 2014) também tem sido avaliados.

Há um consenso que os exercícios aeróbicos beneficiam a regulação do ciclo sono/vigília (ESTEVES, A. et al., 2011; PASSOS et al., 2011). Alguns estudos relatam que os exercícios resistidos, realizados com objetivo de desenvolver força muscular, também apresentam benefícios na melhora do sono.

Possivelmente, a prática de exercícios físicos reverte os efeitos deletérios associados com a PS. Isso pode relacionar-se com a produção de fatores neurotróficos derivado do cérebro (BDNF), especialmente na área CA1 do hipocampo (SAADATI et al., 2014). Estudos cognitivos e comportamentais apontam também para uma melhora da memória espacial, aprendizagem e do humor (HAVEKES; VECSEY; ABEL, 2012;

ZAGAAR, M. et al., 2012; ZIELINSKI et al., 2013), além de proporcionar um avanço ou retardo na hora do sono, a depender do horário, do dia e da intensidade em que é realizado (ANTUNES et al., 2008).

A presente tese de doutorado tem por objetivo avaliar os efeitos do exercício físico aeróbio sobre as alterações comportamentais e neuroquímicas no corpo estriado em dois modelos experimentais de PS.

2. Objetivos

2.1.Objetivos Gerais

Avaliar os efeitos da prática de exercícios físicos aeróbios sobre as alterações comportamentais e monoaminérgicas no corpo estriado em dois modelos experimentais de privação de sono: 72h de privação de sono REM (72PS-REM) e privação total de sono (6hPST).

2.2.Objetivos específicos

Em camundongos submetidos a exercício físico, 6hPST, 72PSREM, exercício físico prévio a 6hPST ou 72PSREM e controles, avaliar:

- ✓ A atividade locomotora
- ✓ O comportamento de ansiedade
- ✓ O comportamento depressivo
- ✓ Memória de trabalho
- ✓ Os níveis de monoaminas e seus metabólitos (NA, DA, 5-HT, 5-HIAA, DOPAC) no corpo estriado

3. Materiais e métodos

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com a orientação do *National Institutes of Health* (USA) referente à experimentação animal e o protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.1. Animais

Foram utilizados 120 camundongos adultos, com idade média de 100 dias, do tipo *Swiss*, machos, com peso entre 25 e 32g, provenientes do biotério central do *Campus* do Pici, da Universidade Federal do Ceará (UFC) e mantidos no Laboratório do Sono e Ritmos Biológicos na Faculdade de Medicina - UFC.

Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas de polipropileno (43x23x16 cm) apropriadas, contendo 10 animais por caixa, forradas com raspas de madeira, submetidos ao ciclo de claro/escuro de 12h/12h e alimentados com ração padrão e água à vontade.

Os procedimentos realizados com os animais seguiram todos os princípios éticos da experimentação animal, estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Os protocolos experimentais foram conduzidos em conformidade com as diretrizes estabelecidas pelos Princípios éticos e práticos para o Uso de Animais de Laboratório (ANDERSON et al., 2004) O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFC(CEPA-67-09).

3.2. Grupos experimentais estudados

Os animais foram distribuídos em seis grupos (N=7/10) cada, e foram submetidos aos modelos de PS, ao exercício físico ou a combinação de ambos (PS REM ou PST+exercício), conforme descrito logo abaixo e exemplificado na figura 8.

a) Grupo Controle: camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial sem nenhuma intervenção;

b) Grupo exercitado: camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial e submetidos a exercícios físicos (corrida em esteira rolante) dos 90 aos 150 dias de vida;

c) Grupo com privação de sono REM por 72 horas (72hPS-REM): camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial submetidos ao protocolo de 72 hPS-REM (3 dias);

d) Grupo exercitado com privação de sono REM por 72 horas (exercício+72hPS-REM): camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial e submetidos a exercícios físicos aeróbios por 8 semanas (corrida em esteira rolante) dos 90 aos 150 dias submetidos à privação de sono REM por 72 horas (3 dias);

e) Grupo com privação total de sono por 6 horas (6hPST): camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial e com PST por 6 horas;

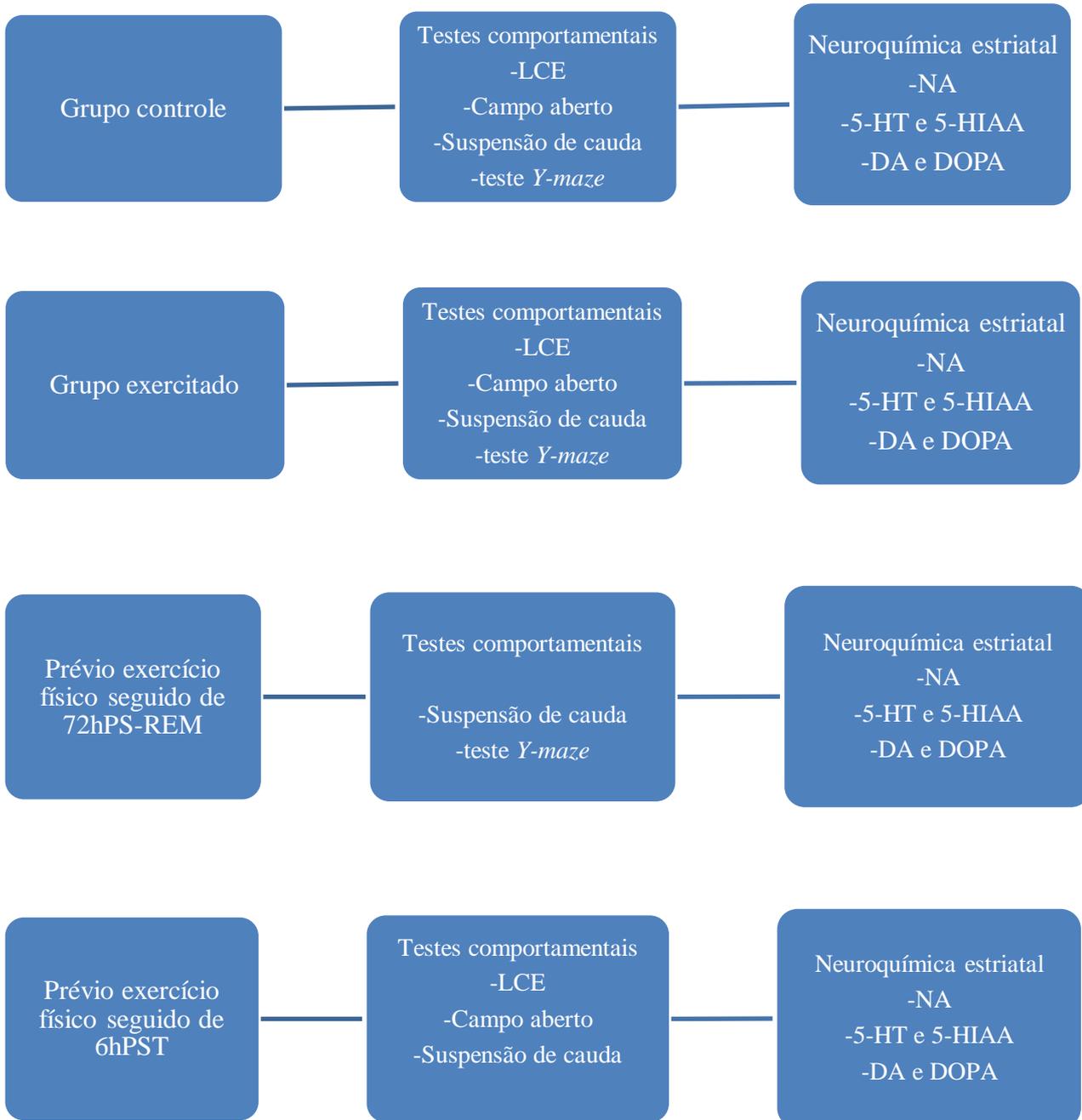
f) Grupo exercitado com privação total de sono por 6 horas (exercício+6hPST): camundongos alimentados do desmame (21 dias) até a idade adulta (150 dias) com ração comercial e submetidos a exercícios físicos aeróbios (corrida em esteira rolante) dos 90 aos 150 dias submetidos ao protocolo de PST por 6 horas (*gentle handling*).

3.3.Desenho do estudo

Como critério de confiabilidade, quanto à idade ideal para início do experimento, os animais tiveram sua procriação programada, sendo retirados do biotério e levados ao laboratório no período de desmame aos 21 dias de idade. Os animais foram ambientados as caixas e ao contato humano até o 90º dia de vida, nos períodos diurnos e noturnos. Após três meses completos de vida, os camundongos foram submetidos a exercício físico por um período de 8 semanas.

Com o objetivo de evitar efeitos conflitantes, os animais que não realizaram o protocolo de exercícios físicos (grupo controle e grupo privado de sono, isoladamente) foram submetidos aos testes comportamentais e às análises bioquímicas somente 8 semanas após a data de três meses de idade (Figura 4). Tal medida foi considerada em virtude do protocolo de exercícios físicos utilizado nesse estudo. Todos os testes (comportamentais e bioquímicos) foram realizados após o período previamente estabelecido para todos os grupos. Todos os protocolos foram realizados entre as 11AM e 13 PM (ZT 5 e ZT 7).

Figura 8. Fluxograma referente aos grupos estudados e testes aplicados



3.4. Protocolos de privação de sono

Foram realizados dois diferentes protocolos de PS; um grupo de animais privados de sono REM por 72 horas e outro grupo com privação total por 6 horas.

3.4.1. Privação de sono REM (72h)

O método de 72hPS-REM utilizado neste estudo foi uma adaptação do teste de plataformas múltiplas originalmente desenvolvido para ratos (NUNES; TUFIK, 1994). Um grupo de cinco camundongos foram colocados em tanques (41x34x16,5cm), circundados de água contendo 14 plataformas (3cm de diâmetro cada) com água até 1 cm abaixo da superfície por um período de 72 horas. Neste modelo, os animais são capazes de se mover no tanque pulando de uma plataforma para outra, evitando o isolamento social. Comida e água *ad libitum* durante todo o período da privação.

3.4.2. Privação de sono total (6h)

O protocolo de PST foi realizado através do método *gentle handling* como descrito por Fenzl et al. (2007) (FENZL et al., 2007) e Franken et al. (1993) (FRANKEN; TOBLER; BORBELY, 1993). O método consiste em manter os animais em estado de vigília tocando suavemente na gaiola e, se necessário, tocando os animais em casos de sinais comportamentais de sono, como, por exemplo, imobilidade e se os animais começarem a fechar os olhos.

Os animais foram submetidos à 6 horas de PST nas suas gaiolas de origem. Comida e água foram fornecidas *ad libitum* durante todo o período de privação.

3.5. Testes comportamentais

Os testes comportamentais foram realizados após os protocolos de PS e do treinamento físico e o grupo controle no 150^o dia de vida do camundongo. Os animais foram decapitados imediatamente após os testes comportamentais e o tecido cerebral congelado (*freezer* à -80^o Celsius) para análises posteriores. Os animais não privados de sono foram mantidos nas suas caixas na mesma sala.

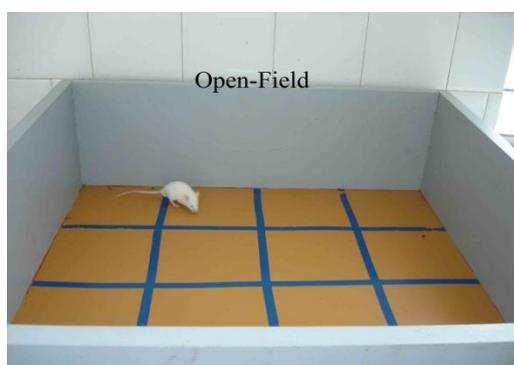
Os testes comportamentais realizados foram o teste de campo aberto (*Open Field*) para avaliação da atividade locomotora, o teste do labirinto em Y (*Y-maze*) para avaliação da memória de trabalho, labirinto em cruz elevado (*Elevated Plus-Maze*) para avaliação da ansiedade e teste de suspensão (*tail suspension*) pela cauda para depressão. Os experimentos foram conduzidos durante o dia entre as 11:00 AM-13:00 PM.

3.5.1. Avaliação da atividade locomotora - Teste do Campo Aberto (*Open Field*)

O teste do campo aberto foi inicialmente proposto por Hall (1934), que buscava avaliar o estado emocional de ratos (WALSH; CUMMINS, 1976).

O teste de campo aberto consiste de uma arena quadrada (30x30x15cm) de acrílico transparente com o piso dividido em nove quadrantes iguais (Figura 9). No teste o animal foi colocado na arena e deixado para explorar o ambiente por 5 minutos, durante este período deve ser registrado o número de quadrantes atravessados pelo animal (número de cruzamentos). Também foi avaliado o número de vezes que o animal se levantou para explorar o ambiente, mantendo-se suspenso apenas pelas patas traseiras, caracterizando o comportamento exploratório do tipo *rearing* e de o comportamento de ansiedade do tipo *grooming*. A arena foi limpa com álcool a 70% após cada animal deve ser retirado, para evitar interferência do cheiro de urina e fezes no teste. O teste objetiva aferir a capacidade locomotora dos animais, estados de ansiedade e capacidade exploratória vertical.

Figura 9. Campo aberto utilizado em estudos para camundongos



3.5.2. Avaliação da memória de trabalho - Teste do labirinto em Y (*Y-maze*)

A memória operacional, também conhecida como, memória de trabalho foi avaliada através do teste do labirinto em Y. Nesse teste o animal é colocado em um labirinto em forma de Y com os três braços iguais em que os animais apresentam forte tendência de alternar a entrada nos diferentes ambientes (BARBOSA et al., 2010; SARTER; BODEWITZ; STEPHENS, 1988).

O labirinto em Y é composto por 3 braços de madeira com 16 cm de altura, 5 cm de largura e 40 cm de comprimento (Figura 10).

Para a avaliação da memória os braços foram numerados (1,2 e 3). O animal foi colocado no aparelho e durante 8 minutos o número de cada braço que o animal entrou foi anotado. Foi considerado acerto cada vez que o animal entrou em 3 diferentes braços sem repetição.

Figura 10. Aparelho de Labirinto em Y utilizados em camundongos



O sucesso do teste pode ser indicado pela alta taxa de alternância nos grupos sugerindo que os animais podem recordar em qual braço entraram por último e dessa forma manter uma alternância coerente. Entre cada sessão, o labirinto foi higienizado com uma solução de álcool a 70% e secado com toalhas de papel.

3.5.3. Modelo experimental de ansiedade - Labirinto em Cruz Elevado (*Elevated Plus-Maze*)

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) é baseado no modelo proposto, em ratos, por Pellow e colaboradores (PELLOW et al., 1985) e validado por Lister (LISTER, 1987) para camundongos, e consiste de dois braços abertos opostos (30x5x25cm) e dois fechados (30x5x25cm), também opostos, em forma de cruz grega (Figura 11).

Os braços abertos e fechados estão conectados por uma plataforma central (5x5cm). Cada braço mede 30 cm de comprimento por 6 cm de largura, posicionados a uma altura de 31 cm do solo. O camundongo foi colocado na região central, de frente para um dos braços fechados, permitindo-se livre exploração do aparelho por um período de 5 minutos. Durante este tempo, registrou-se os tempos despendidos nas explorações dos braços abertos e fechados, bem como o número de entradas com as quatro patas em cada um dos braços. O LCE foi limpo com álcool etílico (70%) após cada sessão para remoção de pistas olfatórias. Os resultados são apresentados como a percentagem média de entradas em relação ao tempo total do experimento (300 segundos).

Como indicativos da avaliação do comportamento foram registrados os seguintes parâmetros:

- Número de entradas nos braços abertos: corresponde ao ato de o animal entrar nos braços abertos com as quatro patas;
- Tempo de permanência nos braços abertos: corresponde ao tempo de permanência neste braço, em segundos;

Estudos prévios apontam que os roedores privados de sono evitam os braços abertos do labirinto, restringindo a maioria de suas atividades aos braços fechados. Um aumento seletivo nos parâmetros correspondentes aos braços abertos (entradas e tempo) revela um efeito ansiolítico (PELLOW et al., 1985; PELLOW; FILE, 1986), e o inverso é verdade para compostos ansiogênicos (RODGERS; DALVI, 1997; RODGERS et al., 1996).

Figura 11. Labirinto em cruz elevada para camundongos

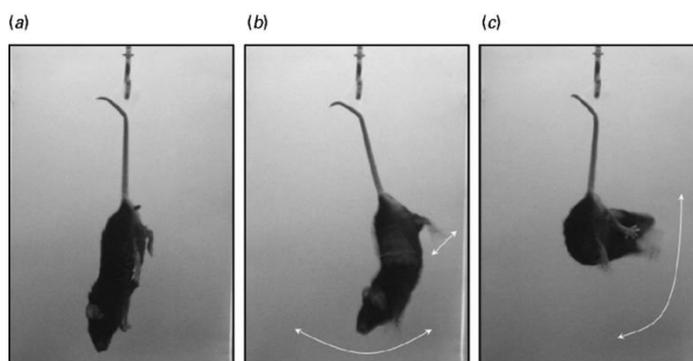


3.5.4. Modelo experimental de depressão - Teste de suspensão pela cauda (*tail suspension*)

O teste foi conduzido de acordo com a metodologia proposta por Steru et al. (STERU et al., 1985). O teste de suspensão de cauda é uma ferramenta comumente utilizada na prática de laboratório para identificar novos compostos com atividade antidepressiva (EL YACOUBI et al., 2001) (Figura 12).

Os camundongos foram suspensos, aproximadamente, 60 cm do piso por uma fita adesiva colocada a 1 cm da ponta da cauda. O tempo de imobilidade (segundos) foi considerado a quantidade total de tempo que cada animal permaneceu imóvel durante a sessão de 5 min. O teste é baseado no fato de que os animais sujeitos a um curto período de estresse inescapável, como a suspensão pela cauda, ficarão imóveis, uma vez que não podem sair da situação estressante.

Figura 12. Comportamento animal no teste de suspensão de cauda



3.5.5. Protocolo de exercício físico em esteira rolante

Teste prévio na seleção dos animais corredores (teste da máxima fase estável de lactato)

O protocolo de exercício físico baseia-se através do teste da máxima fase estável de lactato (MFEL). O teste da MFEL é considerado como o melhor marcador de capacidade aeróbica e aceito como procedimento de padrão ouro para o treinamento aeróbio. A MFEL é definida como a mais alta intensidade na qual o metabolismo aeróbio ainda prepondera sobre o anaeróbio (BENEKE; HUTLER; LEITHAUSER, 2000). A determinação da MFEL foi previamente determinada por Ferreira et al. em que os animais submetidos a testes com intensidades de carga de trabalho crescente demonstram capacidade na execução do protocolo de exercícios físicos em esteira rolante (FERREIRA et al., 2007).

Protocolo de exercício baseado no estudo de Ferreira et al. (2007)

O protocolo do treinamento de exercício físico em esteira rolante (*treadmill exercise*) será iniciado com uma semana de familiarização (5 minutos/dia) para eliminar efeitos adversos. Os animais irão correr em uma esteira motorizada com 8 faixas separadas (Modelo Insight[®]- Equipamentos de pesquisa e educação-, Brasil) (Figura 14).

Este protocolo consiste na realização de exercícios 5 dias por semana com aumento progressivo de 10 até 60 minutos por 8 semanas. O treinamento será conduzido sempre no mesmo horário (entre 11 AM e 13 PM). Os animais do grupo

controle serão deixados na esteira rolante desligada durante a mesma duração que o grupo de exercício.

Figura 13. Esteira rolante para camundongos



Objetivando minimizar o estresse associado ao exercício nenhum estimulante elétrico ou vocal será usado, somente um toque suave da cauda do animal será usado para induzir os camundongos a correr.

O protocolo mostrado no quadro 1 retrata os procedimentos iniciais para diminuir o estresse dos animais na esteira rolante. Durante a 1^a semana os animais realizarão o processo familiarização à esteira, a velocidade de 06 m/s por 5 a 10 minutos diariamente. Na 2^a semana, realiza-se o período de adaptação dos animais a esteira rolante, percorrendo velocidades de 06 m/s a 09 m/s durante 10 minutos diários (Table 2).

Familiarização	Velocidade	Tempo
1 ^a dia	06 m/s	5 min
2 ^a dia	06 m/s	5 min
3 ^a dia	06 m/s	5 min
4 ^a dia	06 m/s	10 min
5 ^a dia	06 m/s	10 min

Adaptação	Velocidade	Tempo
1 ^a dia	06 m/s	10 min
2 ^a dia	06 m/s	10 min
3 ^a dia	07m/s	10 min
4 ^a dia	08 m/s	10 min
5 ^a dia	09 m/s	10 min

Tabela 2. Protocolo de familiarização e adaptação à esteira rolante.

Durante o período de aplicação do exercício físico, os animais serão submetidos inicialmente a uma velocidade de 07 m/s, a qual deve ser aumentada progressivamente até atingir a velocidade final de 13 m/s durante todo o programa de treinamento por 6 semana. Encontra-se na tabela seguinte os períodos de aquecimento por 5 min e, em seguida, a velocidade progressiva de até 13 m/s por um tempo total de até 60 minutos (Tabela 3).

TESTE EXAUSTIVO												
Recuperação	Após o teste exaustivo os animais descasarão por dois dias antes de iniciar o protocolo de exercício											
Semanas e Dias	Tempo Total	Aquecimento			Endurance 50% máx.		Endurance 70% máx.		Recuperação			
		min			min	m/s	min	m/s	min			
Semana 1	min	1	2	2					min	m/s	min	m/s
		m/s			m/s							
Dia 1	30	6	7	8	15	9	05	10	8	7	6	5
Dia 2	30	6	7	8	10	9	10	10	8	7	6	5
Dia 3	35	6	7	8	10	9	15	10	8	7	6	5
Dia 4	35	6	7	8	10	9	15	10	8	7	6	5

Dia 5	40	6	7	8	10	9	20	10	8	7	6	5	
Semana 2													
Dia 1	40	6	7	8	10	9	20	10	8	7	6	5	
Dia 2	45	6	7	8	10	9	25	10	8	7	6	5	
Dia 3	45	6	7	8	10	9	25	10	8	7	6	5	
Dia 4	50	6	7	8	10	9	30	10	8	7	6	5	
Dia 5	50	6	7	8	10	9	30	10	8	7	6	5	
Semana 3													
Dia 1	55	6	7	8	10	9	35	11	8	7	6	5	
Dia 2	55	6	7	8	10	9	35	11	8	7	6	5	
Dia 3	60	6	7	8	10	9	40	11	8	7	6	5	
Dia 4	60	6	7	8	10	9	40	11	8	7	6	5	
Dia 5	60	6	7	8	05	9	45	11	8	7	6	5	
Semana 4		1	1	1	2								
Dia 1	60	6	7	8	9	05	9	45	12	8	7	6	5
Dia 2	60	6	7	8	9	00	9	50	12	8	7	6	5
Dia 3	60	6	7	8	9	00	9	50	12	8	7	6	5
Dia 4	60	6	7	8	9	00	9	50	12	8	7	6	5
Dia 5	60	6	7	8	9	00	9	50	12	8	7	6	5
Semana 5													
Dia 1	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 2	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 3	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 4	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 5	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Semana 6													
Dia 1	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 2	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 3	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 4	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5
Dia 5	60	6	7	8	9	00	9	50	13	8	7	6	5

Tabela 3. Protocolo de exercício físico em esteira rolante em camundongos

Figura 14. Progressão da velocidade e do tempo de treino na esteira rolante (8 semanas)

<u>adaptação e familiarização</u>	(5 m/min a 10 m/min)	- 10 minutos
<u>3a e 4a semana</u>	(10 m/min a 11m/min)	- 30 minutos
<u>5a e 6a semana</u>	(11 m/min a 13 m/min)	- 40 minutos
<u>7a e 8a semana</u>	(13 m/min)	- 60 minutos

3.5.6. Análises neuroquímicas

Dissecação cerebral

Os animais foram eutanziados por decaptação após os testes comportamentais com uma guilhotina e, em seguida o corpo estriado foi retirado (Figura 14). Estas áreas foram isoladas da estrutura cerebral e utilizados para preparar homogenatos a 10%.

Figura 15. Dissecação da área cerebral



O tecido cerebral foi sonificado em ácido perclórico (HClO_4) por 30 segundos e centrifugados por 15 minutos em centrífuga refrigerada a 21913 xg . Uma alíquota de 20 μl do sobrenadante foi injetada no equipamento de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Figura 16) com detecção eletroquímica, para a análise química. Para a análise das monoaminas foi utilizada uma coluna CLC-ODS (M) com comprimento de 25cm, calibre 4,6mm e diâmetro da partícula de 3 μm , da Shimadzu-Japão. A fase móvel utilizada foi composta por tampão ácido cítrico 0,163M, pH3,0, contendo ácido octanosulfônico sódico, 0,69 M (SOS), como reagente formador do par iônico, acetonitrila 4 % v/v e tetrahidrofurano 1,7 % v/v. NA, DA, DOPAC, 5-HT e 5-HIAA foram eletronicamente detectados usando um detector amperométrico (Modelo L-ECD-6A da Shimadzu, Japão) pela oxidação em um eletrodo de carbono vítreo fixado em 0,85 V relativo a um eletrodo de referência de Ag-AgCl. Os padrões foram preparados em uma concentração final de 4ng de NA, DA, DOPAC, 5-HT e 5-HIAA (Sigma, MO, EUA). A partir da altura ou área dos picos desses padrões, as amostras foram calculadas no programa *Microsoft Excel* e os resultados expressos em ng/g de tecido.

Figura 16. Aparelho de HPLC



Método de utilização do HPLC

Para determinação dos níveis de monoaminas, foi utilizado o equipamento de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Na cromatografia líquida clássica, um adsorvente (alumina ou sílica) é empacotado em uma coluna e é diluído por um líquido ideal (fase móvel). Uma mistura para ser separada é introduzida na coluna, e é

carregada através da mesma por líquido eluente. Se um composto da mistura (soluto) é adsorvido fracamente pela superfície da fase sólida estacionária, ele atravessará a coluna mais rapidamente que outro soluto que seja mais rapidamente adsorvido. Então, a separação dos solutos é possível se existem diferenças na adsorção pelo sólido. Os detectores eletroquímicos pedem a condutância de eluente, ou a corrente associada com a oxidação ou redução dos solutos. Para ser capaz de detectar, no primeiro caso os solutos devem ser iônicos, e no segundo caso os solutos devem ter a característica de serem relativamente fáceis de oxidarem ou reduzirem. Detectores eletroquímicos que medem corrente associada com a redução ou oxidação de soluto são chamados detectores amperométricos ou colorimétricos. Neste estudo, foi utilizado o tipo amperométrico que reage com uma quantidade muito menor de soluto, em torno de 1 %. Todas as técnicas eletroquímicas envolvem a aplicação de um potencial para um eletrodo (geralmente de carbono vítreo), oxidação da substância que está sendo estudada próximo à superfície do eletrodo, seguindo a amplificação e medida da corrente produzida. As catecolaminas são oxidadas nos grupos de anel hidroxil para conduzir em derivado ortoquinona com a liberação de dois elétrons. Uma coluna CLC-ODS(M) com comprimento de 15cm, calibre 4,6mm e diâmetro de partícula de 3 μ m. da Shimadzu-Japão, foi utilizada. A fase móvel foi utilizada em gradiente utilizando duas fases: A- NaH₂PO₄ (50mM) e metanol (20% v/v), em pH 5,5; B- metanol puro (100%). Ácido γ -aminobutírico (GABA), Glutamato (GLU), Glicina (GLI) e Taurina (TAU) foram detectados usando um detector de fluorescência (Modelo RF-535 da Shimadzu, Japão) com comprimento de ondas de EX-Wavelength (370nm) e EM-Wavelength (450nm). Os cromatogramas foram registrados e quantificados por um computador usando um software da Shimadzu. A quantidade dos aminoácidos foi calculada por comparação da altura dos picos obtidos com a média dos padrões e os resultados foram expressos em μ g/g de tecido.

3.5.7. Análise Estatística

Os dados foram apresentados como média (\pm erro padrão). Todos os dados foram testados através da distribuição de normalidade. A análise de variância (ANOVA) seguida do teste *pos-hoc* de Tukey foi realizado para comparar os resultados entre os

vários grupos e compará-los par a par. A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS para *Windows*, versão 21.0. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. Os dados serão apresentados na forma de tabelas e figuras.

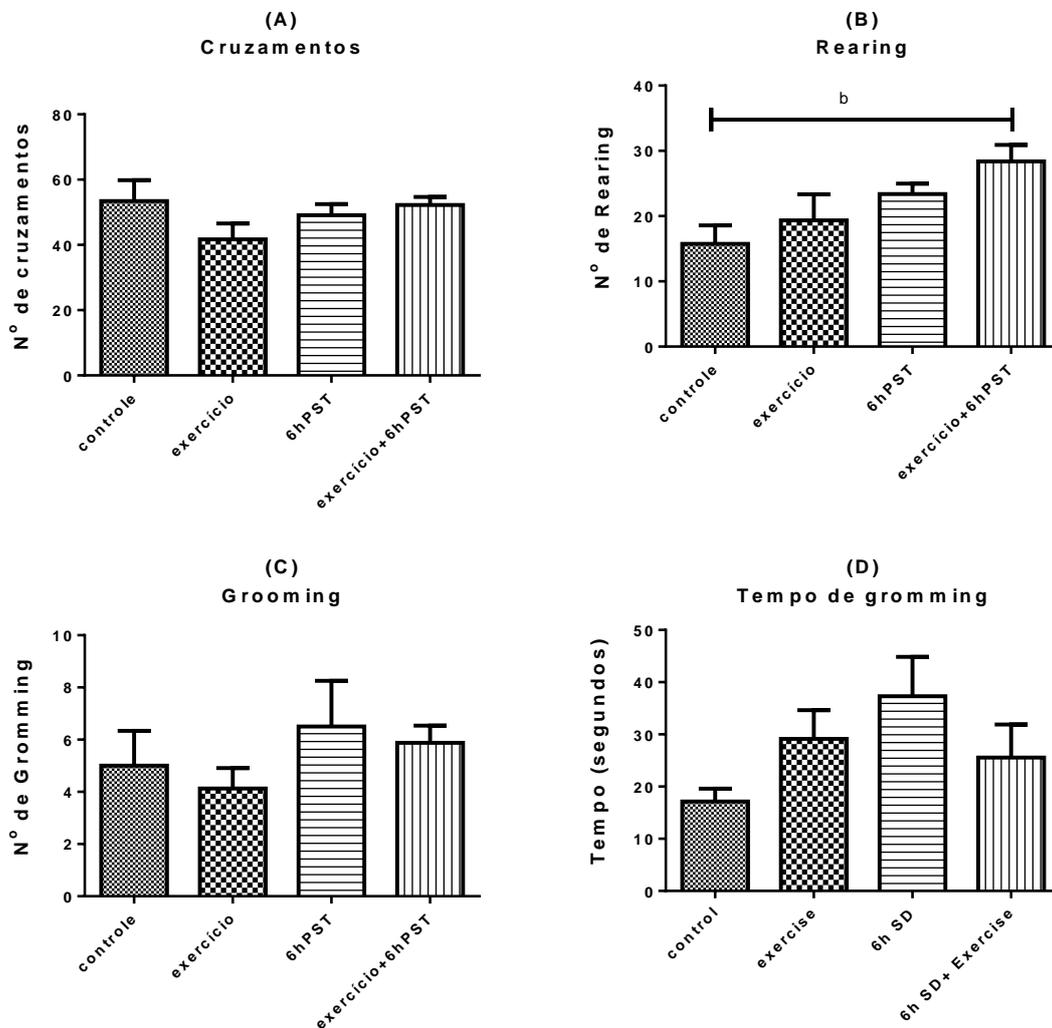
4. Resultados

4.1. Influência do exercício físico em camundongos privados de sono total por 6h

4.1.1. Os efeitos do exercício físico em esteira rolante na atividade locomotora através do teste de campo aberto

A figura 17 mostra a atividade em campo aberto dos animais conforme o grupo estudado. Os animais submetidos às 6hPST apresentaram um aumento no número de elevações verticais (*rearing*) comparadas aos camundongos do grupo controle ($p=0.008$) (Figura 17-B). O número de transições entre os quadrantes, o tempo e o número de autolimpeza (*grooming*) não apresentaram diferenças entre os grupos. A tabela 4 exhibe os números relativos ao teste de campo aberto.

Figura 17. Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste do campo aberto



^b p= 0,008 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST – 6 horas de privação de sono total.

Os animais foram submetidos a um protocolo de exercícios físicos (esteira rolante) durante 8 semanas; no último dia da oitava semana de treinamento os animais foram privados de sono total por 6 horas (6hPST). Os valores estão apresentados através de média (\pm erro padrão).

Tabela 4. Dados descritivos dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste de campo aberto

Grupos experimentais	Campo aberto			
	Cruzamentos	<i>Rearing</i>	<i>Grooming</i>	Tempo de grooming(s)
Controle	53,4(±20,2)	15,7(±2,1)	5,0(±1,5)	17,1(±1,4)
6hPST	49,1(±9,4)	^b 23,3(±5,1) *	6,5(±3,5)	37,3(±15,5)
Exercício físico	41,6(±14,7)	19,3(5,9)	4,1(±2,1)	29,1(±6,8)
Exercício físico +6hPST	52,2(±6,9)	28,3(±8,9)	5,8(±1,4)	25,5(±13,0)

^b p= 0,008 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

* p < 0,05 grupo controle vs. 6hPST

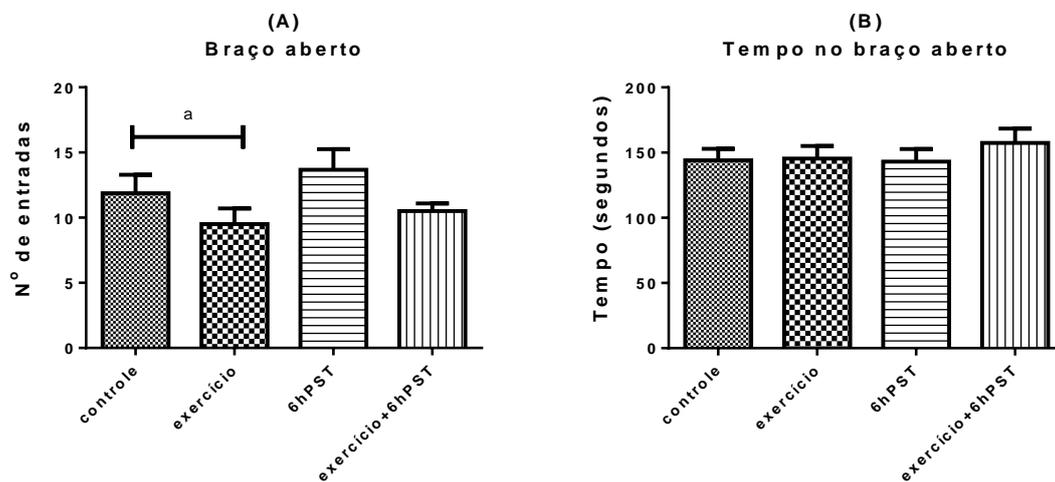
Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no ultimo da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (±erro padrão) das variáveis analisados no teste do campo aberto.

4.1.2. Efeitos do exercício físico realizado em esteira rolante no comportamento ansiolítico testado através do labirinto em cruz elevado

A figura 18-A apresentam os efeitos do exercício físico em esteira rolante em animais com PST por 6h. Os animais submetidos ao exercício físico isoladamente apresentaram uma redução no número de entradas no braço aberto quando comparados ao grupo controle ($p=0,03$), demonstrando um efeito ansiogênico. O tempo no braço aberto não foi diferente entre os grupos. A tabela 5 mostra os números relativos ao teste de Labirinto em Cruz Elevado.

Figura 18. Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste do labirinto em cruz elevado



^ap= 0,03 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST – 6 horas de privação de sono total.

Os animais foram submetidos a um protocolo de exercícios físicos (esteira rolante) durante 8 semanas; no último dia da oitava semana de treinamento os animais foram privados de sono total por 6 horas (6hPST). Os valores estão apresentados através de média (\pm erro padrão).

Tabela 5. Dados descritivos dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação exercício com 6hPST no teste do labirinto em cruz elevado

Grupos experimentais	Braço aberto	
	Número de entradas	Tempo (s)
Controle	11,8(±1,4)	144,0(±8,8)
6hPST	13,6(±1,5)	143,1(±9,5)
Exercício físico	^a 9,5(±0,5)*	145,3(10,9)
Exercício físico+6hPST	10,5(±1,2)	157,4(±9,5)

^ap= 0,03 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

* p < 0,05 grupo controle vs. exercício físico.

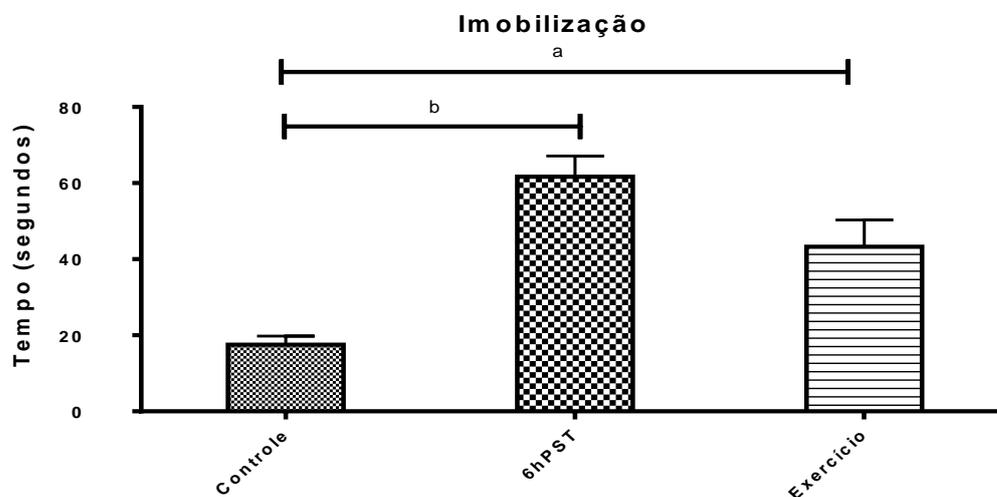
Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no ultimo da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (±erro padrão) do número de entradas e do tempo gasto no braço aberto do labirinto em cruz elevado.

4.1.3. Os efeitos do exercício físico em esteira rolante no comportamento depressivo através de teste de suspensão de cauda em animais com 6 horas de privação total de sono

Comparado ao grupo controle, os animais privados de sono (6hPST) e o exercício físico, isoladamente, apresentaram um aumento no tempo de imobilização ($p=0,01$ e $p=0,006$, respectivamente) (Figura 19). Os camundongos previamente exercitados demonstraram uma redução no tempo de imobilização após 6hPST ($p=0,04$) (Figura 20).

Figura 19. Efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e do exercício através do teste de suspensão de cauda



^ap= 0,006; ^bp=0,01 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

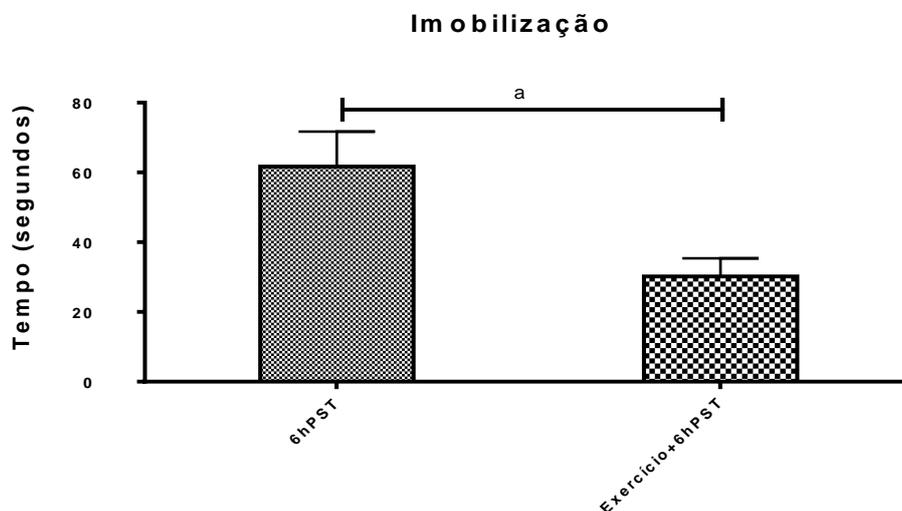
Abreviações: 6hPST- Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do tempo de imobilização dos camundongos.

^a p < 0,05 grupo controle vs exercício físico.

^b p < 0,05 grupo controle vs 6hPST.

Figura 20. Efeitos da privação total de sono (6h) e a combinação exercícios físicos e privação de sono através do teste de suspensão de cauda



^ap= 0,04 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 6hPST- Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do tempo de imobilização dos camundongos.

^a6hPST vs. exercício+ 6hPST.

Tabela 6. Dados descritivos dos controles, dos efeitos do exercício físico, da privação total de sono por 6 horas (6hPST) e da combinação do exercício com 6hPST através do teste de suspensão de cauda

Grupos experimentais	Tempo de imobilização (s)
Controle	17,5(±2,3)
6hPST	61,7(±5,4)
Exercício físico	^a 43,3(±7,0) [*]
Exercício físico +6hPST	^b 30,2(±5,1) ^y

^ap=0,04;^bp=0,006 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

.

* p < 0,05 grupo controle vs. exercício físico.

^y p < 0,05 6hPST vs. exercício+6hPST.

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (±erro padrão) do tempo de imobilização dos camundongos.

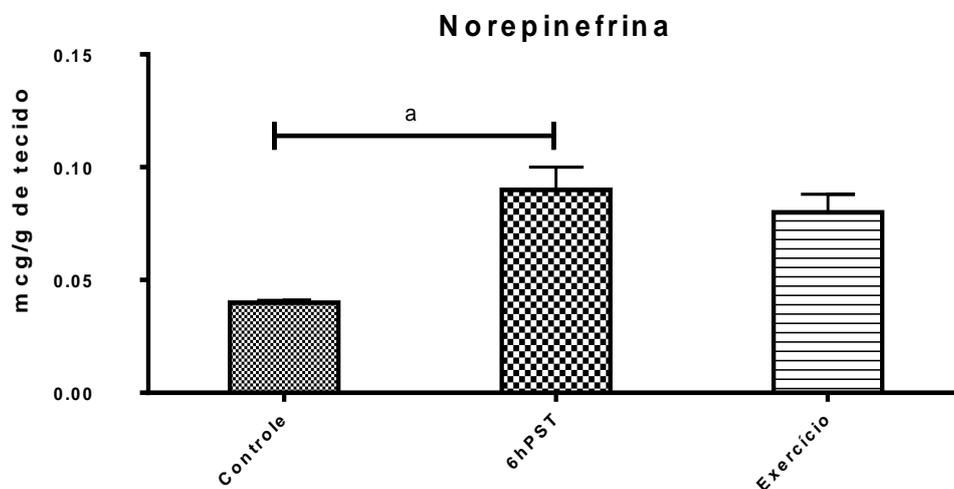
4.1.4. Efeitos de 6hPST e dos exercícios físicos em esteira rolante nos níveis das monoaminas e seus metabólitos

Monoaminas cerebrais

Níveis de Norepinefrina

Os animais submetidos à 6hPST apresentaram níveis elevados de NA (ANOVA, $F=3.460$; $p=0,04$) (Figure 21). O exercício previamente realizado à PS reduziu os níveis de NA (ANOVA_{two way}, $F= 6.092$; $p=0,006$) (Figure 22) . Os dados dos níveis de NA do corpo estriatal dos camundongos estão descritos na tabela 5.

Figura 21. Níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos

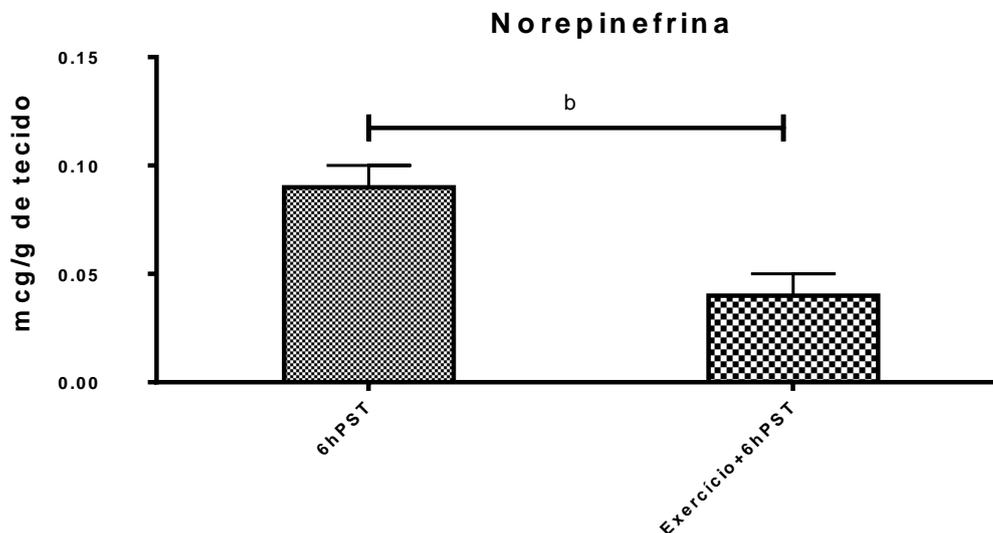


^ap=0,04 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de NA.

Figura 22. Níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono



^bp=0,006 (Teste T de Student).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de NA.

Tabela 7. Dados descritivos dos níveis de norepinefrina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono

Grupos experimentais	Norepinefrina (mgc)
Controle	0,04±0,001
6hPST	^a 0,09±0,01*
Exercício físico	0,08±0,008
Exercício físico +6hPST	^b 0,04±0,01 ^y

^ap=0,04; ^bp=0,006 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

*p < 0,05 grupo controle vs. 6hPST.

^y p < 0,05 grupo 6hPST vs. exercício físico+6hPST.

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (±erro padrão) dos níveis de NA.

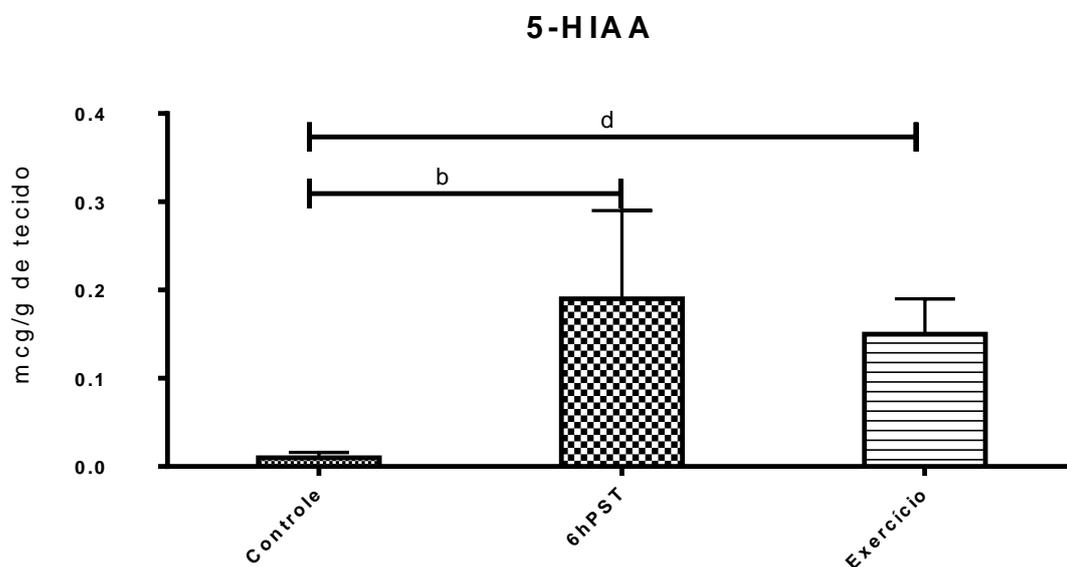
Níveis de 5-HIAA e de 5-HT

Os animais privados de sono apresentaram elevados níveis de 5-HIAA (ANOVA, $F= 4.673$; $p=0,04$) (Figura 23) e do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) (ANOVA, $F=4.121$; $p=0,04$) (Figura 25) quando comparados aos controles. Quanto aos níveis de 5-HT, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos: controle, exercício físico e 6hPST (Figura 24).

O prévio exercício físico não alterou os níveis de 5-HIAA (Figura 26). Apesar de ser observada uma diferença entre os níveis do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT), não foi relatada uma diferença estatisticamente significativa nos animais exercitados após as 6hPS (Figura 26). Os animais submetidos ao exercício físico isoladamente apresentaram um aumento nos níveis de 5-HIAA (ANOVA, $F= 4.675$, $p=0,02$) (Figura 23) e do *turnover* 5-HIAA/5-HT (ANOVA, $F= 9.854$; $p=0,003$) (Figura 25).

O prévio exercício físico demonstrou uma redução nos níveis de 5-HT comparados ao grupo privado de sono (ANOVA_{two way}, $F= 3.061$; $p=0,01$) (Figura 27). Os dados descritivos podem ser relacionados na tabela 8.

Figura 23. Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos

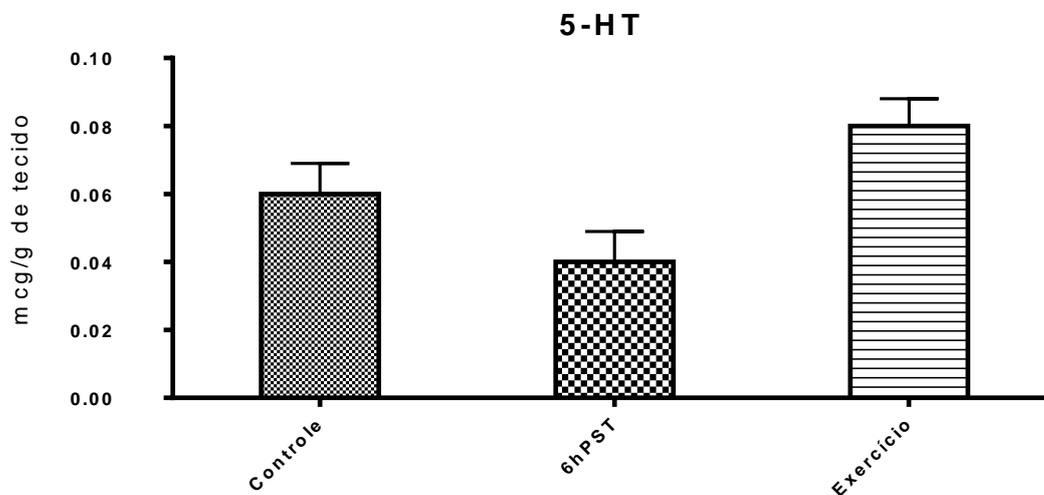


^bp=0,04; ^dp=0,02 (Teste ANOVA, seguida do teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HIAA.

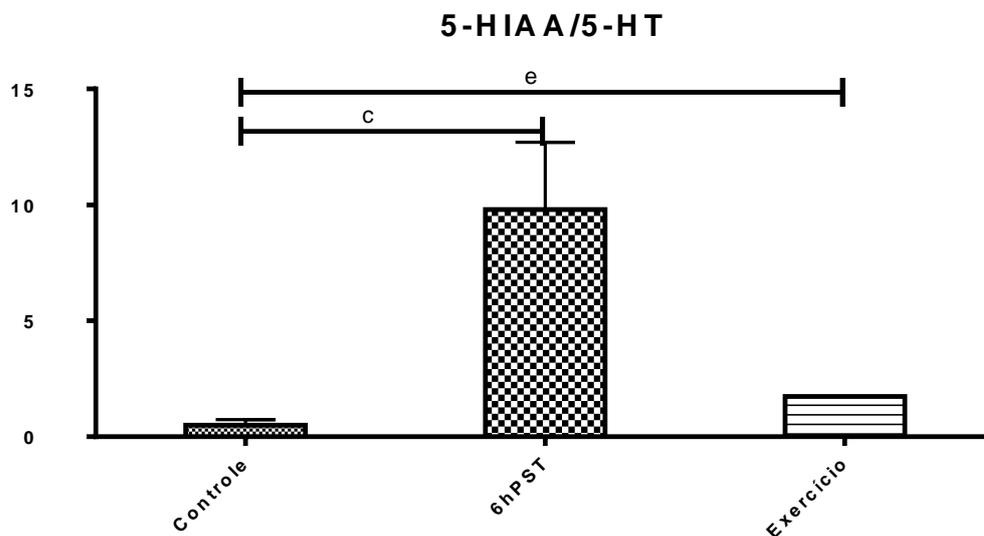
Figura 24. Níveis de 5-HT no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos



Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no ultimo da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HT.

Figura 25. Turnover de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos

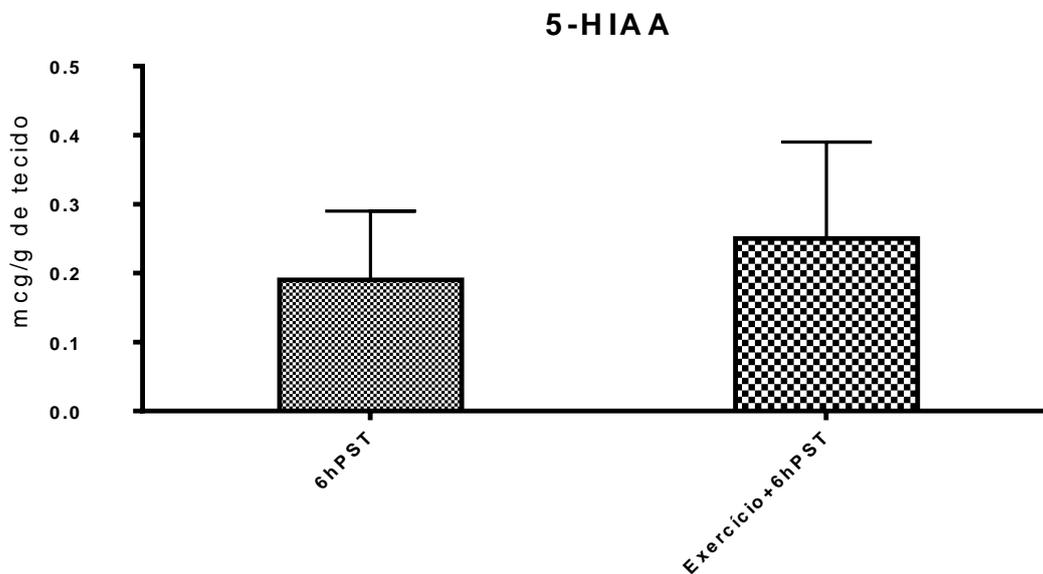


^cp=0,04; ^ep=0,003 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis do turnover de 5-HIAA/5-HT.

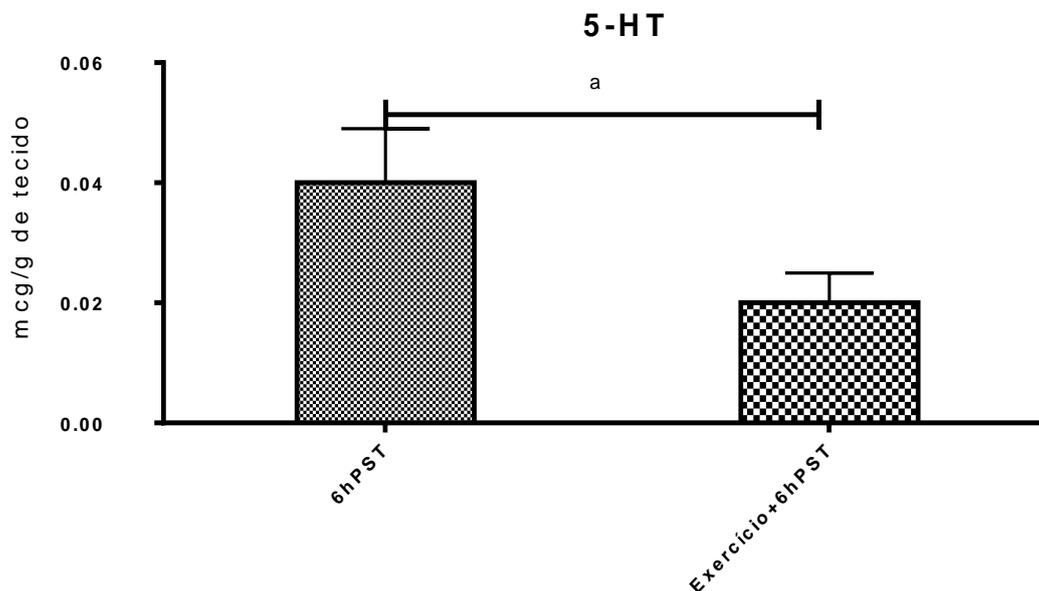
Figura 26. Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono



Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HIAA.

Figura 27. Níveis de 5-HT no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono

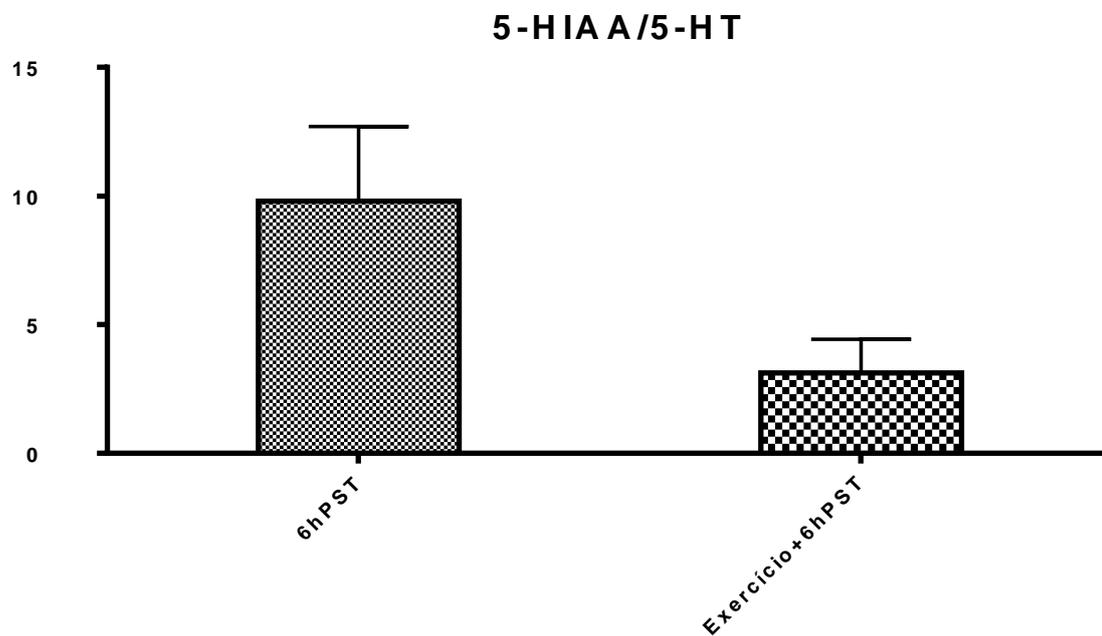


^ap=0,01 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HT.

Figura 28. *Turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono



Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis do *turnover* de 5-HIAA/5-HT.

Tabela 8. Dados descritivos dos níveis de 5-HT, 5-HIAA e do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono

Grupos experimentais	5-HT (mgc)	5-HIAA (mgc) (5-HIAA/5-HT)
Controle	0,06±0,009	0,01±0,006 (0,50±0,24)
6hPST	0,04±0,009	^b 0,19±0,10* ^c (9,8±5,3)*
Exercício físico	0,08±0,008	^d 0,15±0,04* ^e (1,74±0,001)*
Exercício físico+6hPST	^a 0,02±0,005 ^y	0,25±0,14 (3,13±1,3)

^ap=0,01; ^bp=0,04; ^cp=0,04; ^dp=0,02; ^ep=0,003.

*p < 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

^y p < 0,05 grupo 6hPST vs exercício físico+6hPST (Teste T de *Student*).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

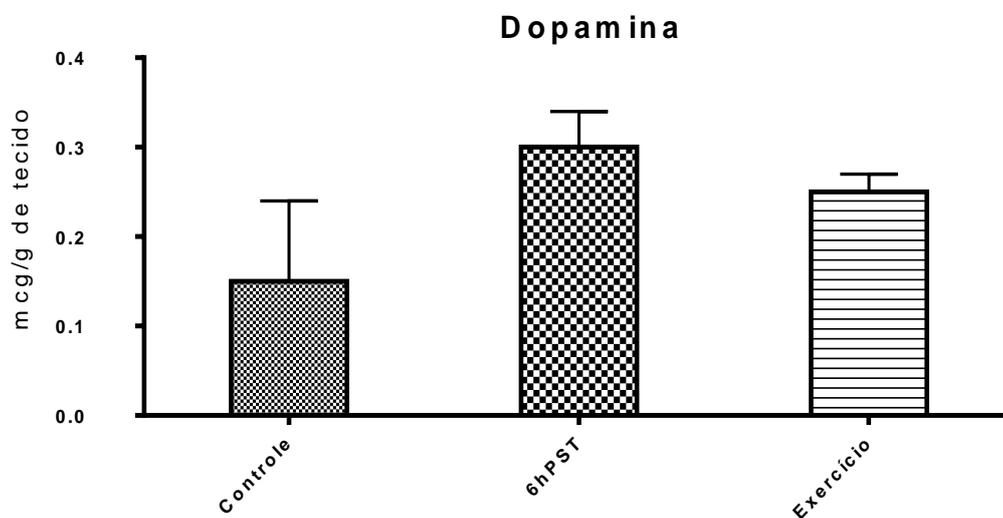
Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (±erro padrão) dos níveis de 5-HT, 5-HIAA e do *turnover* de 5HT (5-HIAA/5-HT).

Níveis de DOPAC e de dopamina

Os níveis de DA estriatal não apresentaram diferenças entre os grupos (Figura 29). Os animais submetidos à PS apresentaram um aumento no nível de DOPAC (ANOVA, $F=5.914$; $p=0,02$) comparados ao grupo controle (Figura 30). A relação DOPAC/DA não foi alterada após 6hPST (Figura 31). O exercício físico isoladamente reduziu os níveis de DOPAC (ANOVA, $F=7.814$; $p=0,007$) (Figura 33) e do *turnover* de DA (DOPAC/DA) (ANOVA, $F=5.602$; $p=0,01$) quando comparados ao grupo controle (Figura 31).

Os níveis de DA estriatal não apresentaram diferenças no grupo exercitado após 6hPST (Figura 32). O exercício prévio reduziu os níveis de DOPAC (Teste T, $p=0,04$) (Figura 33) e DOPAC/DA no grupo 6hPST (Teste T, $p=0,04$) (Figura 34) (tabela 9).

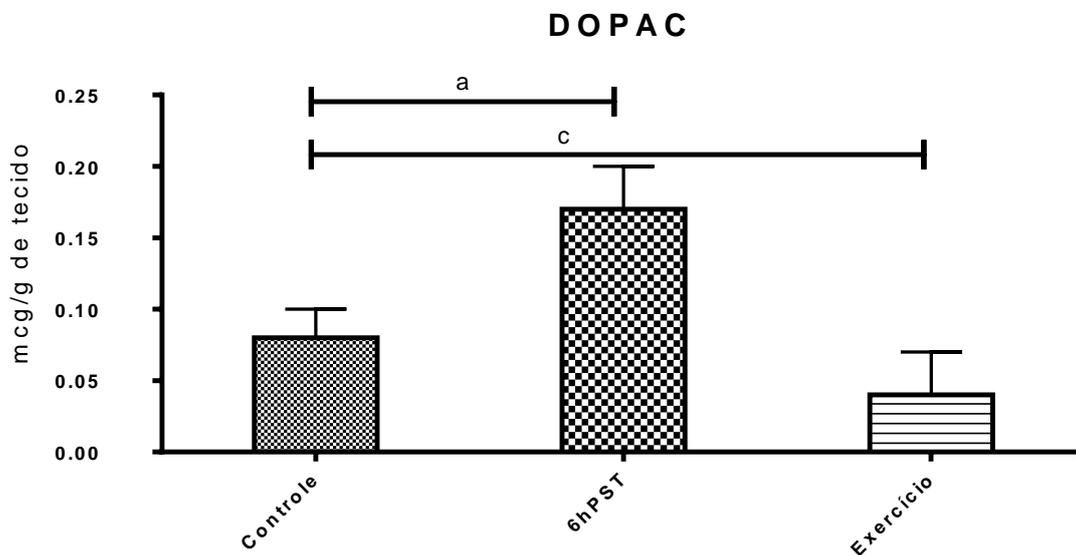
Figura 29. Níveis de dopamina no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos



Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de dopamina.

Figura 30. Níveis de DOPAC no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos

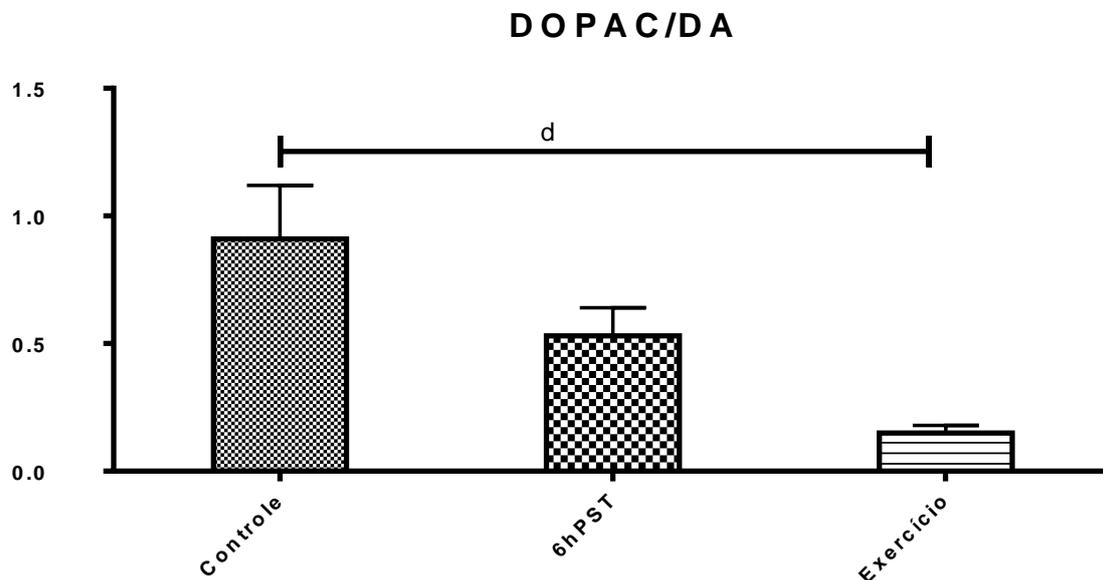


^ap=0,02; ^cp=0,007 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*Gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de DOPAC.

Figura 31. *Turnover* de dopamina (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h) e a exercícios físicos

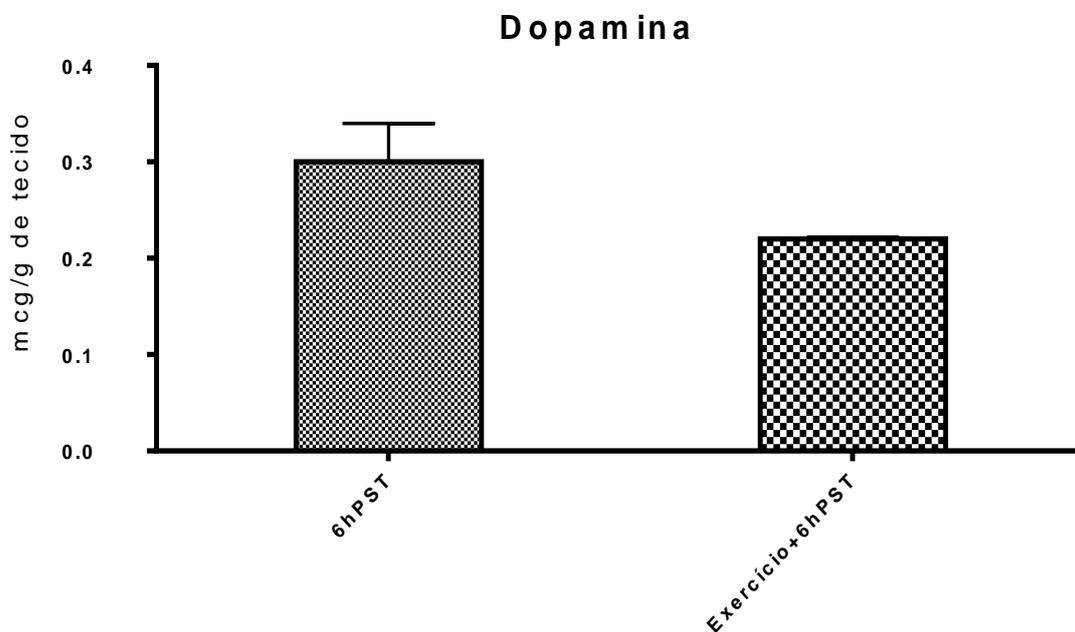


^dp=0,01 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do *turnover* de DA (DOPAC/Dopamina).

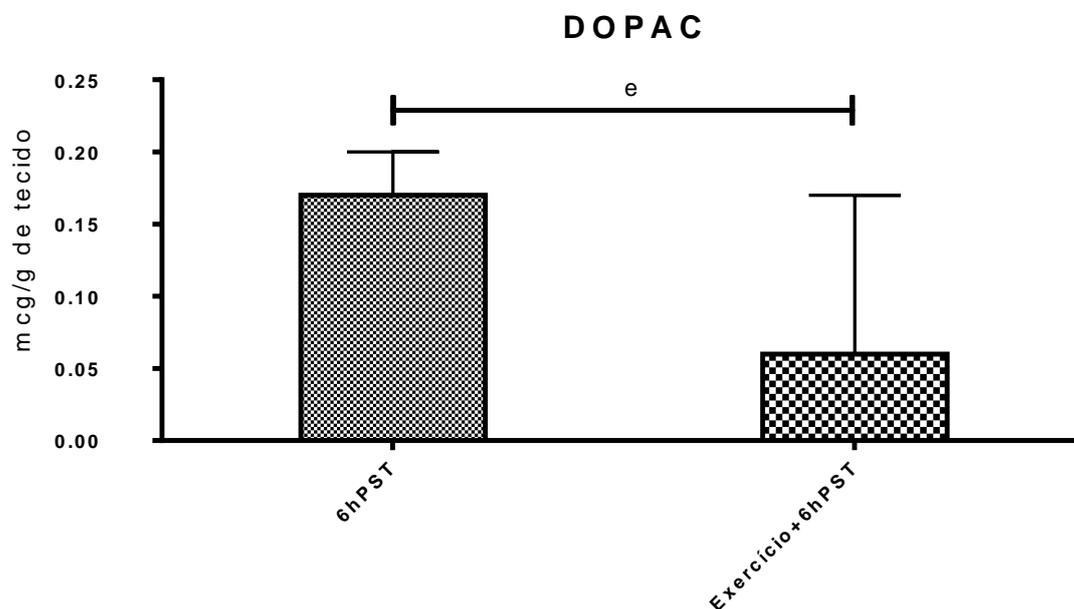
Figura 32. Níveis de dopamina no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono



Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de DA.

Figura 33. Níveis de DOPAC no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono

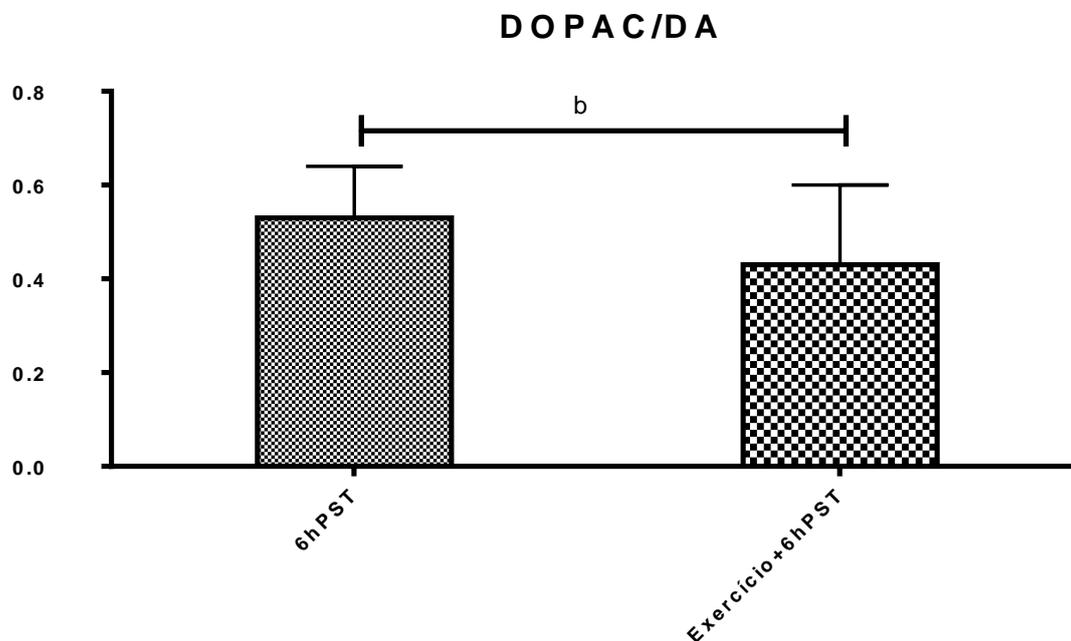


^ep=0,04 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de DOPAC.

Figura 34. *Turnover* de dopamina (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos submetidos à privação total de sono (6h) e a combinação exercício físico e privação de sono



^bp=0,04 (Teste T de Student).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis do *turnover* de DA (DOPAC/DA).

Tabela 9. Dados descritivos dos níveis de dopamina, DOPAC e do *turnover* de DA (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado de camundongos controle, submetidos à privação total de sono (6h), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono

Grupos experimentais	Dopamina	DOPAC (DOPAC/Dopamina)
Controle	0,15±0,09	0,08±0,02 (0,91±0,21)
6hPST	0,30±0,04	^a 0,17±0,03* (0,53±0,11)
Exercício físico+6hPST	0,22±0,05	^e 0,06±0,11 ^y ^b (0,43±0,17) ^y
Exercício físico	0,25±0,02	^c 0,04±0,01* ^d (0,15±0,03)*

^ap=0,01; ^bp=0,04; ^cp=0,04; ^dp=0,02; ^ep=0,003.

*p < 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

^y p < 0,05 grupo 6hPST vs exercício físico+6hPST (Teste T de *Student*).

Abreviações: 6hPST - Privação de sono total (6 horas).

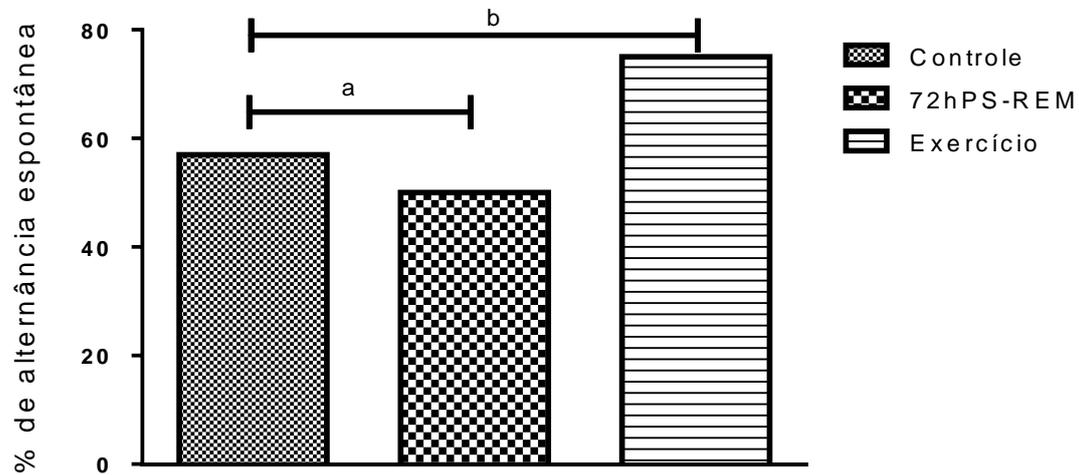
Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 6 horas de privação de sono total (*gentle handling*). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (±erro padrão) dos níveis de Dopamina, DOPAC e do *turnover* de DA (DOPAC/Dopamina).

4.2. Segundo momento do estudo - Influência do exercício físico em camundongos submetidos à privação de sono paradoxal (72hPS-REM)

4.2.1. Efeitos de 72hPS-REM e do exercício físico na memória de trabalho (Y maze test)

A figura 35 apresenta os efeitos de 72hPS-REM na memória de trabalho. Os animais submetidos à PS paradoxal demonstraram uma redução na memória de trabalho comparada ao grupo controle (ANOVA, $F=11.2$; $p= 0,001$). O exercício físico isoladamente melhorou a capacidade de memória de trabalho quando comparados ao grupo controle (ANOVA, $F=5.0$; $p=0,02$) (Figura 36). O prévio exercício físico levou ao aprimoramento da memória de trabalho nos animais submetidos a 72hPS-REM ($p=0,004$) (Figura 36). A tabela 10 apresenta os dados descritivos dos valores percentuais das alternâncias espontâneas do teste de memória Y maze.

Figura 35. Avaliação da memória em animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício (Teste Y-maze)

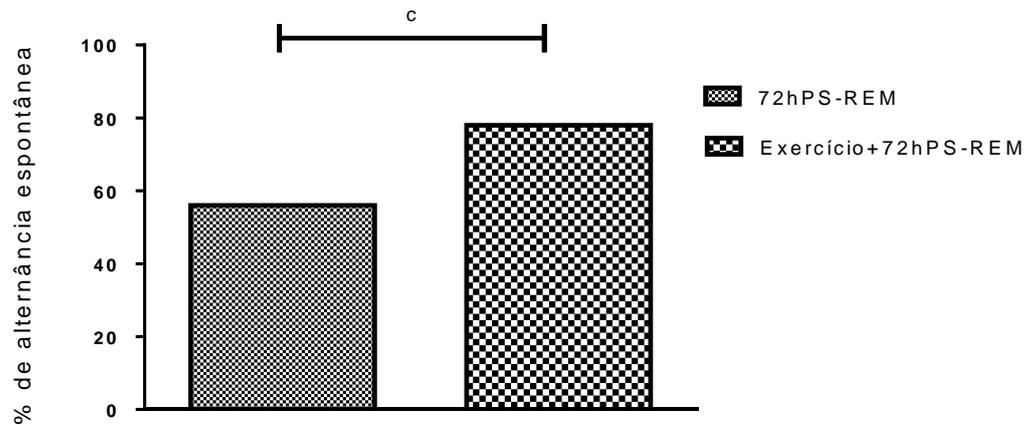


^ap=0,001; ^bp=0,02 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Em comparação com os controles, os animais com 72hPS-REM demonstraram um pior desempenho em testes de memória de trabalho (^ap=0,001) e uma melhora quando comparados ao grupo exercitado (^bp=0,02).

Figura 36. Avaliação da memória em camundongos submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício físico e privação de sono (Teste Y-maze)



$^c p = 0,004$ (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Animais privados de sono que foram previamente exercitados apresentaram melhor desempenho no teste de memória de trabalho em comparação com ao grupo privado de sono paradoxal ($^c p = 0,004$ – Teste t de Student).

Tabela 10. Dados descritivos da avaliação da memória em camundongos controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM), a exercícios físicos e a combinação exercício físico e privação de sono

Grupos experimentais	Y-maze (% de alternância espontânea)
Controle	57%
72hPS-REM	^a 49%*
Exercício físico+72hPS-REM	^c 78% ^y
Exercício físico	^b 75%*

^ap=0,001; ^bp=0,02; ^cp =0,004.

*p ≤ 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

^y p ≤ 0,05 grupo 72hPS-REM vs exercício físico+72hPS-REM (Teste T de *Student*).

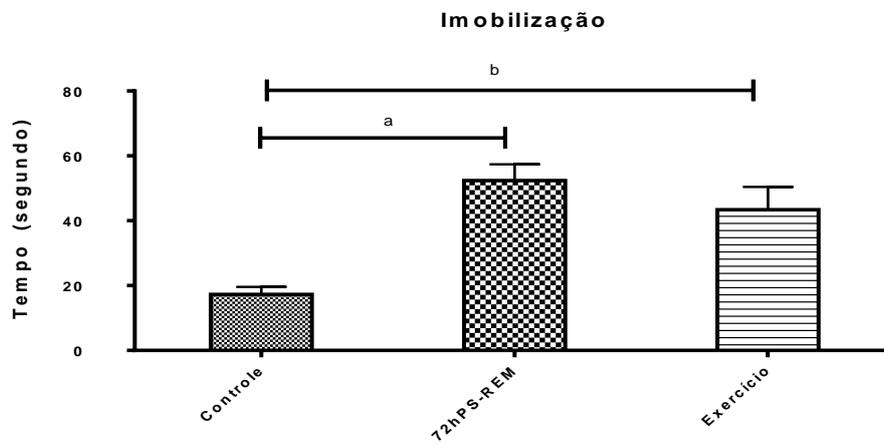
Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no ultimo da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 72 horas de privação de sono REM (protocolo das plataformas múltiplas). Os valores do desempenho da memória de trabalho foram apresentados através do percentual de acertos.

4.2.2 Efeitos de 72hPS-REM e do exercício físico no teste de suspensão de cauda (tail suspension test)

Comparados ao grupo controle, 72hPS-REM e a prática de exercício físico aumentaram o tempo de imobilização dos camundongos ($F=4.1$; $p=0,03$ e $F=8,4$; $p=0,006$, respectivamente; Figura 37). O exercício físico quando realizado previamente, reduz o tempo de imobilização após 72hPS-REM ($F=3.2$; $p=0,04$; Figura 38).

Figura 37. Avaliação do comportamento depressivo em animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício através do teste de suspensão de cauda



^ap=0,03; ^bp=0,006 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas ou privados de sono. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do tempo de imobilização do animal.

Figura 38. Efeitos da privação de sono (72hPS-REM) e a combinação exercícios físicos e privação de sono avaliados no teste de suspensão de cauda



^cp=0,04 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. A privação de sono REM consistiu em manter os animais em privação de sono por um período de 72h (método das plataformas múltiplas). Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) do tempo de imobilização do animal.

Tabela 11. Dados descritivos da avaliação do comportamento depressivo em animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono através do teste de suspensão de cauda

Grupos experimentais	Tempo de imobilização (s)
Controle	17,3±2,3
72hPS-REM	^a 53,4±5,0*
Exercício físico	^b 43,4±7,0*
Exercício físico+72hPS-REM	^c 30,2±5,2 ^y

^ap=0,03; ^bp=0,006; ^cp=0,04.

*p < 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

^y p < 0,05 grupo 72hPS-REM vs exercício físico+72hPS-REM (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 72 horas de privação de sono REM (protocolo das plataformas múltiplas). O tempo de imobilização do animal está apresentado em segundos.

4.2.3 Efeitos de 72hPS-REM e dos exercícios físicos em esteira rolante nas concentrações das monoaminas e seus metabólitos

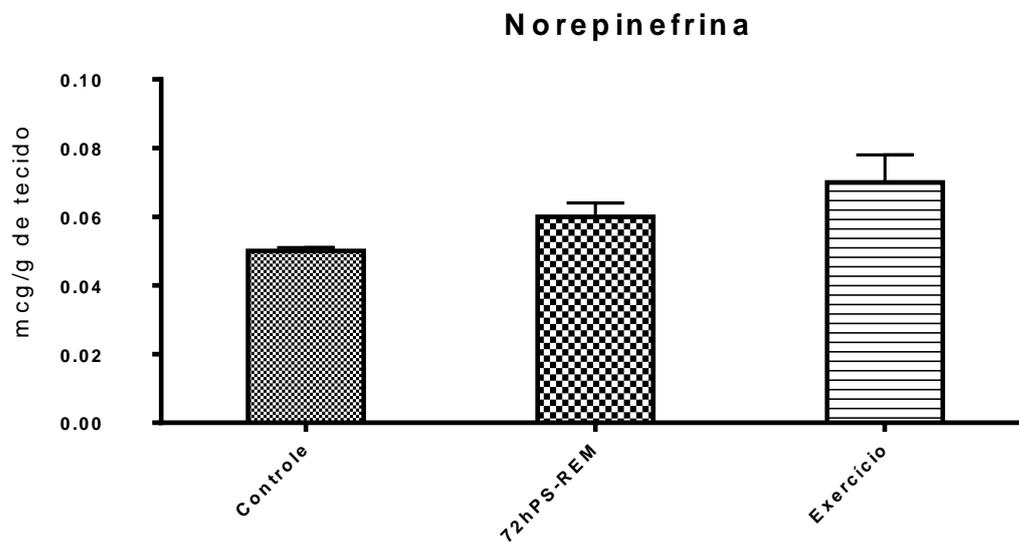
Monoaminas cerebrais

Níveis de norepinefrina

Quando comparados ao grupo controle, não foram observados aumentos estatisticamente significantes nos níveis de NA estriatal nos animais submetidos à 72hPS-REM e ao protocolo de exercício físico (Figura 39).

Oito semanas de exercício reduziu os níveis de NA nos camundongos submetidos à 72hPS-REM (Teste T; $p=0,04$; Figura 40). Na tabela 12 são observados os valores brutos dessa análise.

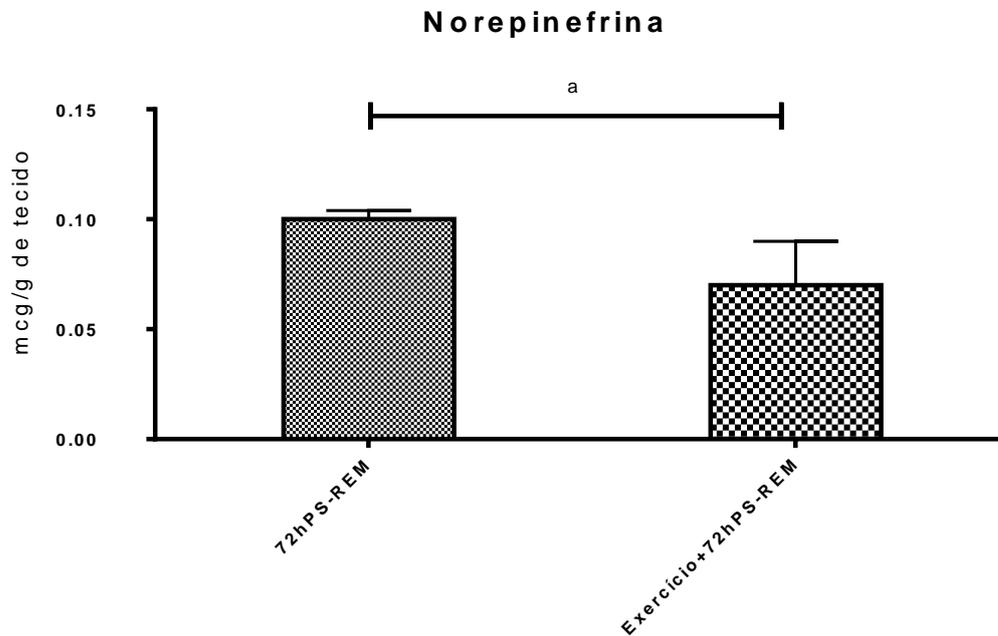
Figura 39. Níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício



Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas ou privados de sono. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de NA no corpo estriado do animal.

Figura 40. Níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono



^ap=0,04 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. A privação de sono REM consistiu em manter os animais em privação de sono por um período de 72h (método das plataformas múltiplas). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de NA no corpo estriado do animal.

Tabela 12. Dados descritivos dos níveis de norepinefrina no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono

Grupos experimentais	Norepinefrina
Controle	0,05±0,01
Exercício físico	0,08±0,04
72hPS-REM	0,06±0,02
Exercício físico+72hPS-REM	^a 0,09±0,04 ^y

Abreviações: 72hPS-REM - Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos a um protocolo de 72 horas de privação de sono REM (plataformas múltiplas). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de NA do corpo estriado.

^ap=0,04.

^y p < 0,05 grupo 72hPS-REM vs. exercício físico+72hPS-REM.

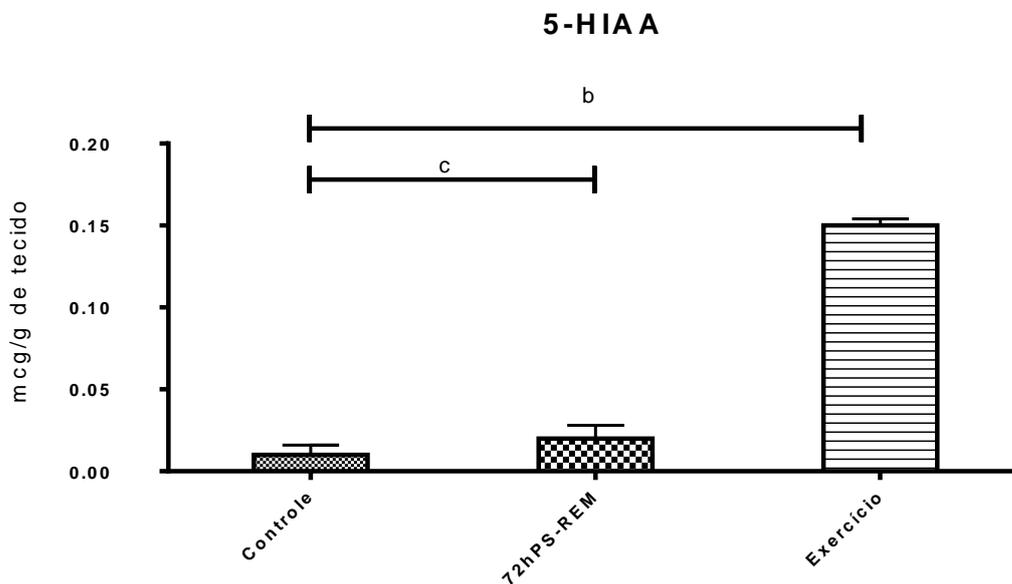
Níveis de 5-HT e de 5-HIAA

Comparados ao grupo controle, os camundongos submetidos ao exercício físico isoladamente (ANOVA, $F=10.5$; $p=0,02$; Figura 41) e após as 72hPS-REM, induziram a um aumento nos níveis de 5-HIAA no corpo estriado (ANOVA, $F=2.5$; $p=0,04$; Figura 41). Os valores absolutos estão relatados na tabela 13. Os níveis de serotonina não foram significativamente diferentes entre os grupos controle, exercício físico e privados de sono (Figura 42).

O prévio exercício físico aumentou os níveis de 5-HT estriatal ($p=0,03$; Figura 45) e de 5-HIAA após a PS paradoxal ($p=0,001$; Figura 44).

Os camundongos submetidos somente à PS ou ao protocolo de exercício físico em esteira rolante, apresentaram níveis elevados do *turnover* de 5-HIAA (5-HIAA/5-HT) quando comparados ao grupo controle (ANOVA, $F=8.0$; $p=0,02$ e $F=5.0$; $p=0,04$, respectivamente; Figura 43). Os dados descritivos estão expostos na tabela 13.

Figura 41. Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício

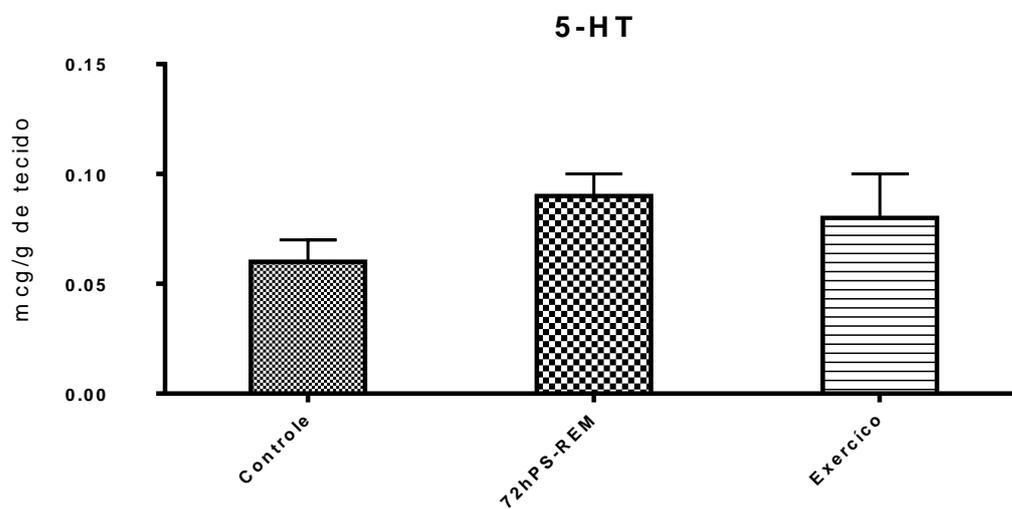


^bp=0,02; ^cp=0,04 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas ou privados de sono. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HIAA no corpo estriado do animal.

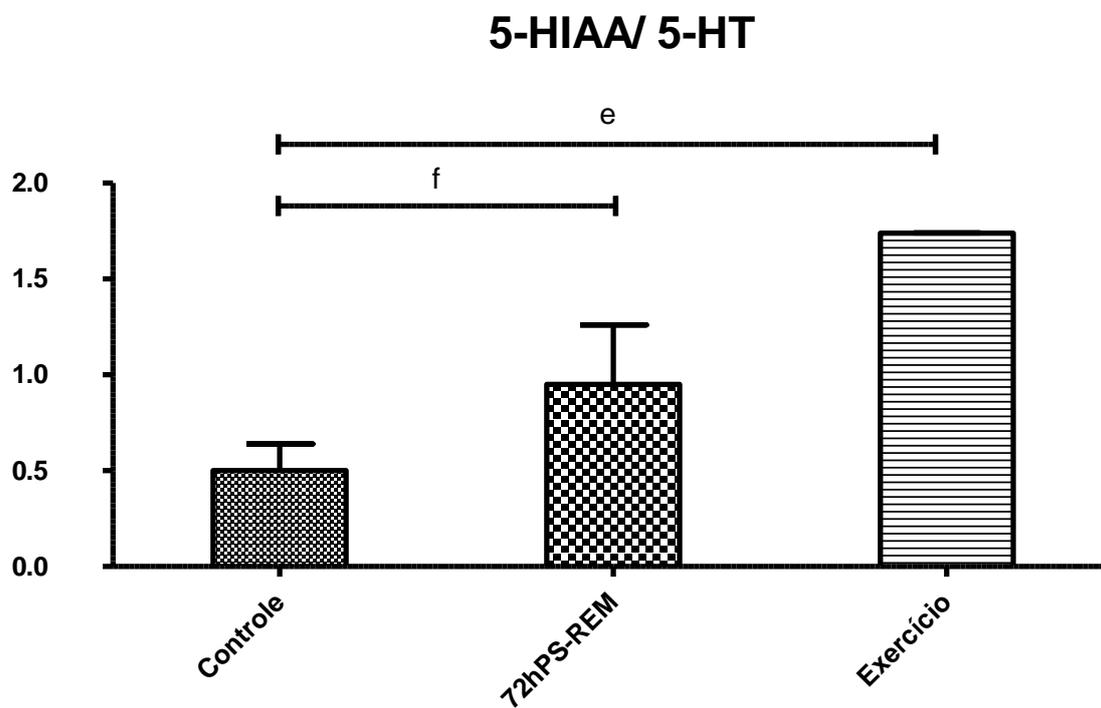
Figura 42. Níveis de 5-HT no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício



Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas ou privados de sono. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HT no corpo estriado do animal.

Figura 43. *Turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício

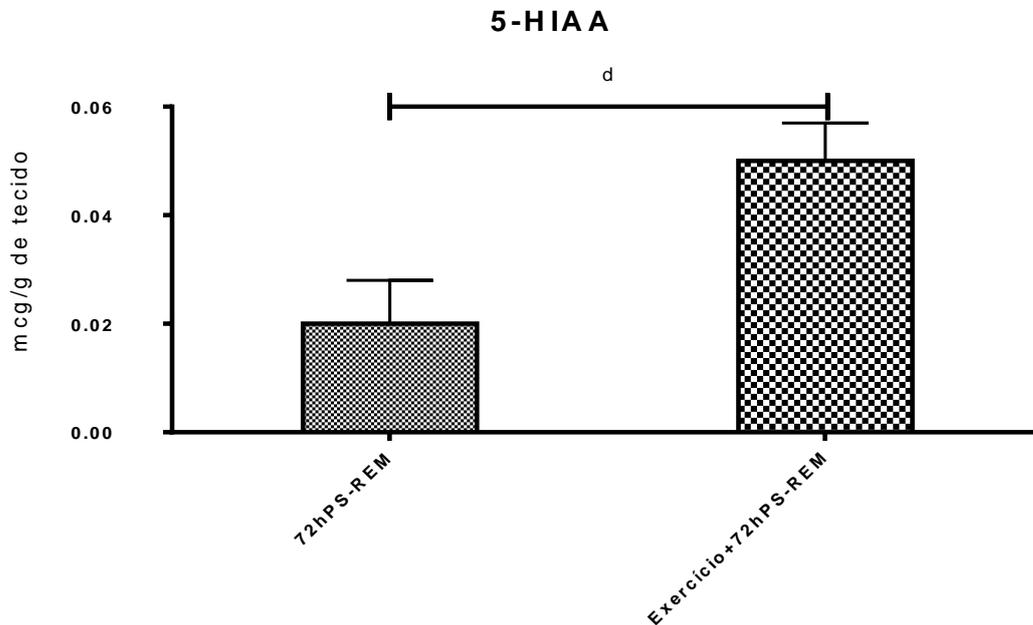


^ep=0,02; ^fp=0,04 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis do *turnover* de 5-HIAA/5-HT no corpo estriado do animal.

Figura 44. Níveis de 5-HIAA no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono

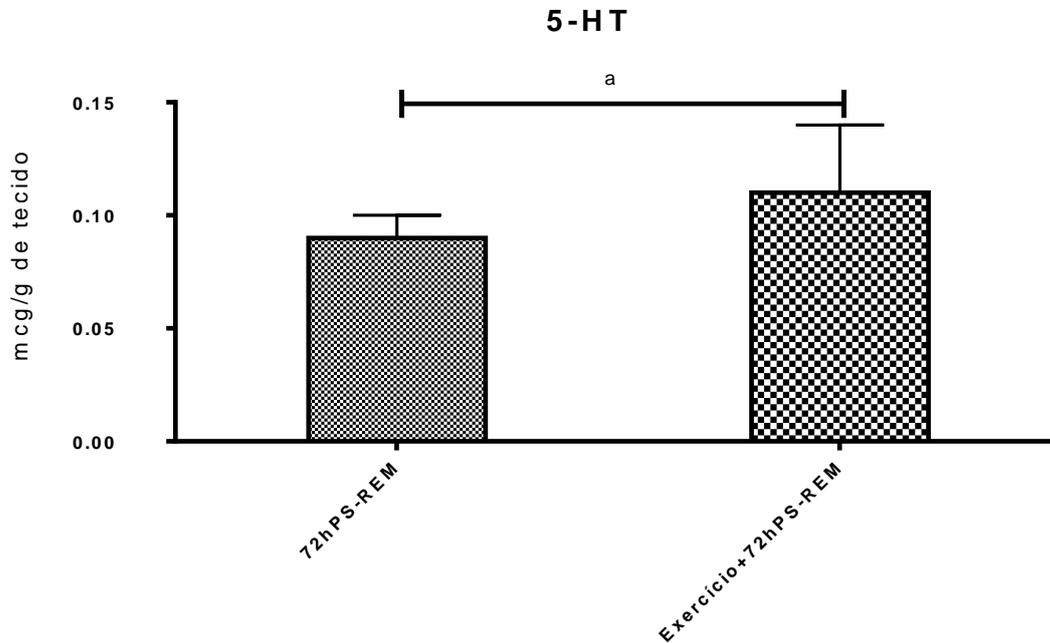


^dp=0,001 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. A privação de sono REM consistiu em manter os animais em privação de sono por um período de 72h (método das plataformas múltiplas). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HIAA no corpo estriado do animal.

Figura 45. Níveis de 5-HT no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono

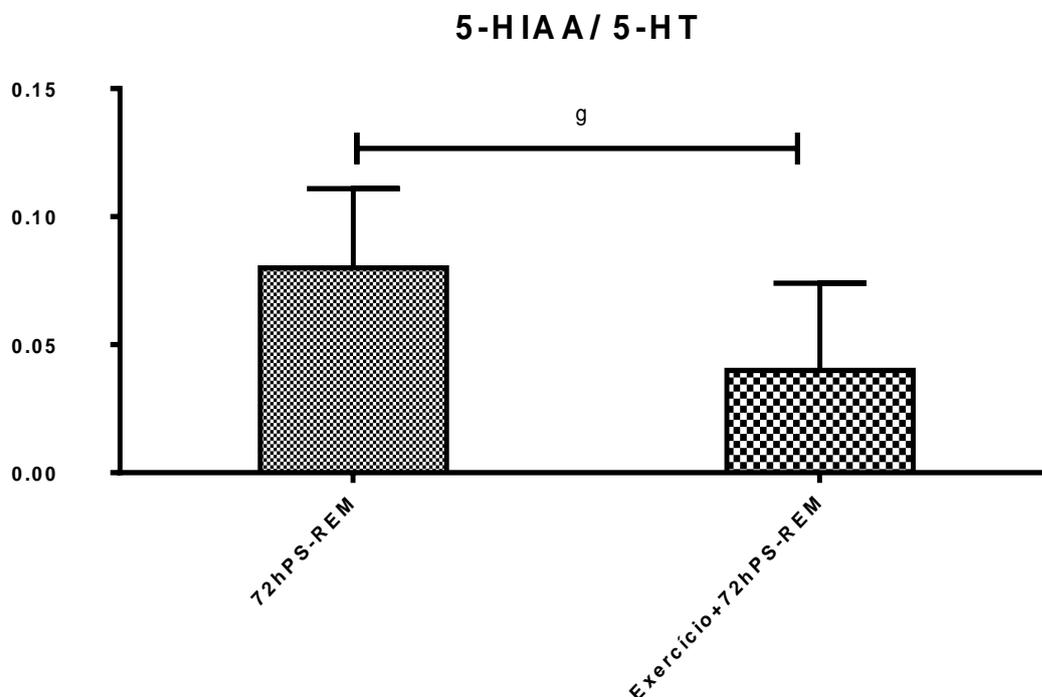


^ap=0,03 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. A privação de sono REM consistiu em manter os animais em privação de sono por um período de 72h (método das plataformas múltiplas). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de 5-HT no corpo estriado do animal.

Figura 46. *Turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono



[§]p=0,04 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. A privação de sono REM consistiu em manter os animais em privação de sono por um período de 72h (método das plataformas múltiplas). Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis do *turnover* de 5-HIAA/5-HT no corpo estriado do animal.

Tabela 13. Dados descritivos dos níveis de 5-HIAA, 5-HT e do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado de animais controle, submetidos a privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício com privação de sono

Grupos experimentais	5-HT	5-HIAA (5-HIAA/5-HT)
Controle	0,07±0,06	0,01±0,006 (0,5±0,02)
72hPS-REM	0,09±0,05	^b 0,03±0,10* (^f 0,9±0,10*)
Exercício físico	0,08±0,08	^c 0,15±0,04* (^e 0,17±0,0001*)
Exercício físico+72hPS-REM	^a 0,12±0,07*	^d 0,05±0,03* (^g 0,03±0,9 ^y)

^ap=0,03; ^bp=0,02; ^cp=0,04; ^dp=0,001; ^ep=0,02; ^fp=0,04; ^gp=0,04.

*p < 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

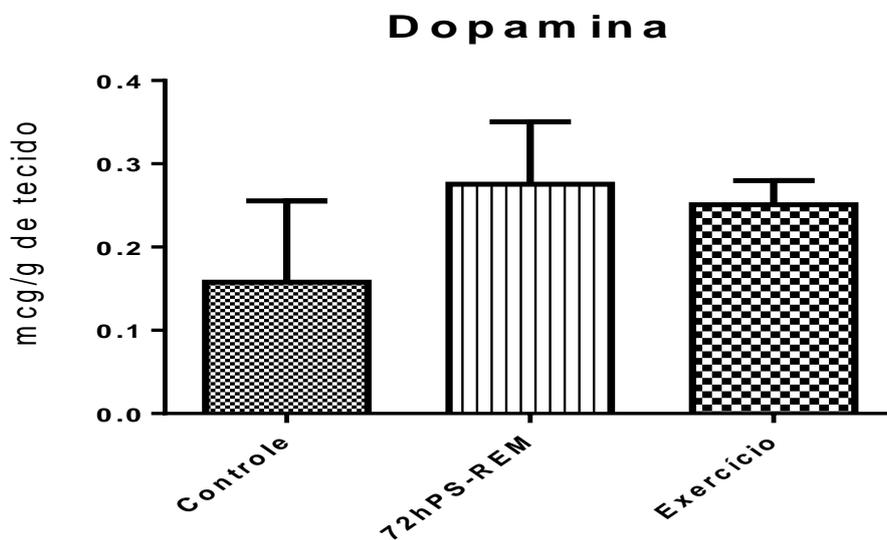
Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas ou privados de sono. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (±erro padrão) dos níveis de 5-HIAA, 5-HT e do *turnover* de 5-HT (5-HIAA/5-HT) no corpo estriado do animal.

Níveis de Dopamina e de DOPAC

Os níveis estriatais de DA não foram diferentes entre os grupos: controle, exercício físico e 72hPS-REM (Figura 47). Quando comparados ao grupo controle, os níveis de DOPAC aumentaram nos camundongos submetidos à 72hPS-REM (ANOVA, $F=3.0$; $p=0,03$; Figura 48).

O exercício físico, quando realizado isoladamente, reduziu os níveis de DOPAC (ANOVA, $F=2.3$; $p=0,04$; Figura 48) quando comparados aos animais do grupo controle. Além disso, a relação DOPAC/DA também foi reduzida nos animais exercitados quando comparados ao grupo controle (ANOVA, $F=8.0$; $p=0,01$; Figura 49). A PS por 72h não alterou o *turnover* de DA (ANOVA, DOPAC/DA; Figura 49). O prévio exercício físico aumentou o *turnover* de DA nos camundongos submetidos à 72hPS-REM (Teste T; $p=0,04$; Figure 52). Como observado nas figuras 50 e 51, não foram constatadas diferenças nos níveis de DA e de DOPAC nos animais exercitados após 72hPS-REM. Os dados descritivos podem ser observados na tabela 14.

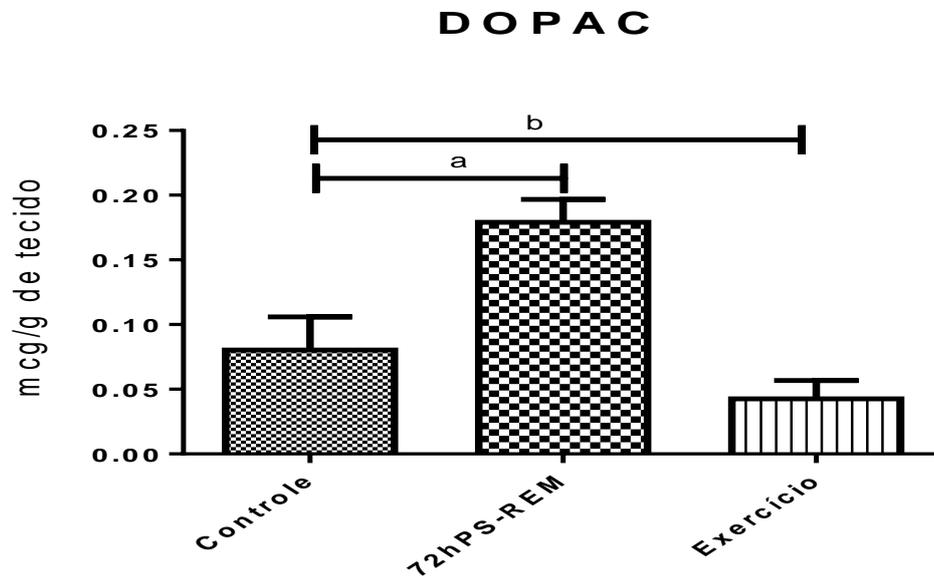
Figura 47. Níveis de dopamina no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício



Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo do teste de suspensão de cauda. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) os níveis de DA no corpo estriado do animal.

Figura 48. Níveis de DOPAC no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício

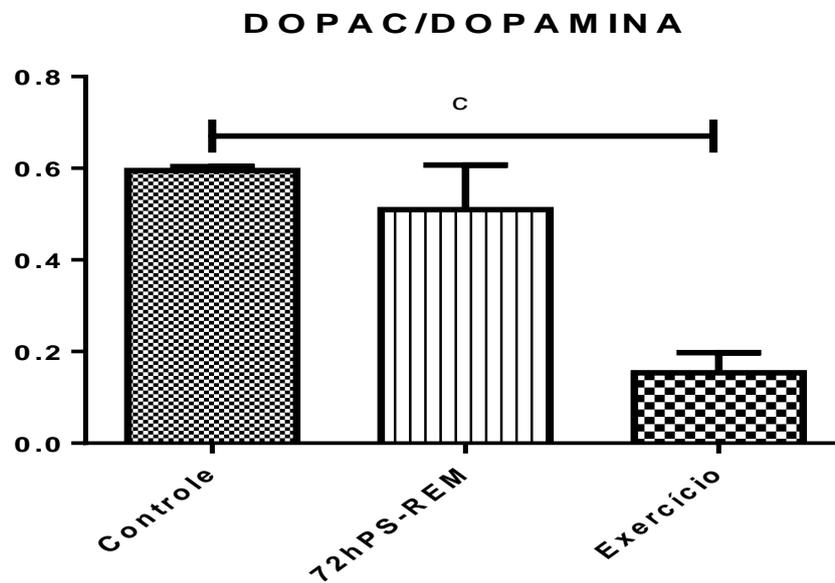


^a $p=0,03$; ^b $p=0,04$ (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo do teste de suspensão de cauda. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de DOPAC no corpo estriado do animal.

Figura 49. *Turnover* de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado de animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e exercício

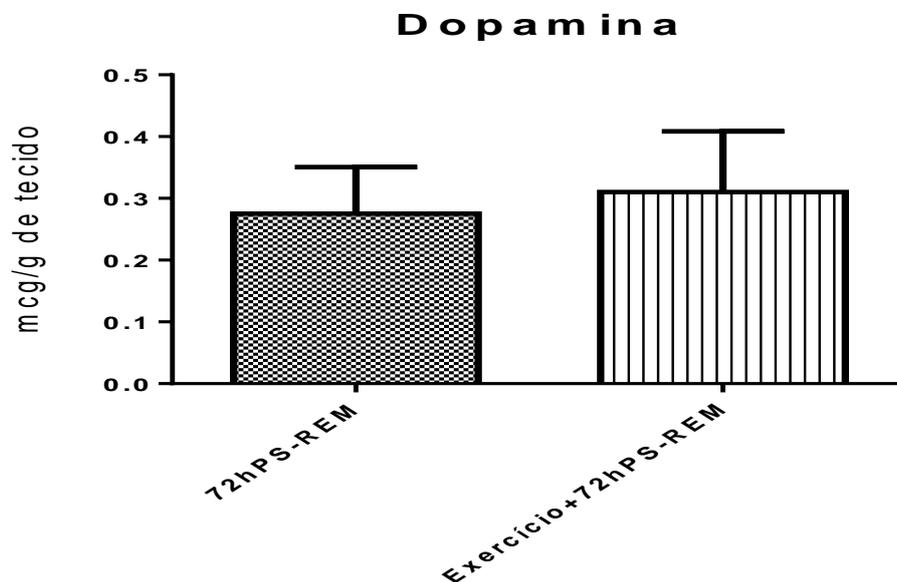


^cp=0,01 (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo do teste de suspensão de cauda. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do *turnover* de DA (DOPAC/DA) no corpo estriado do animal.

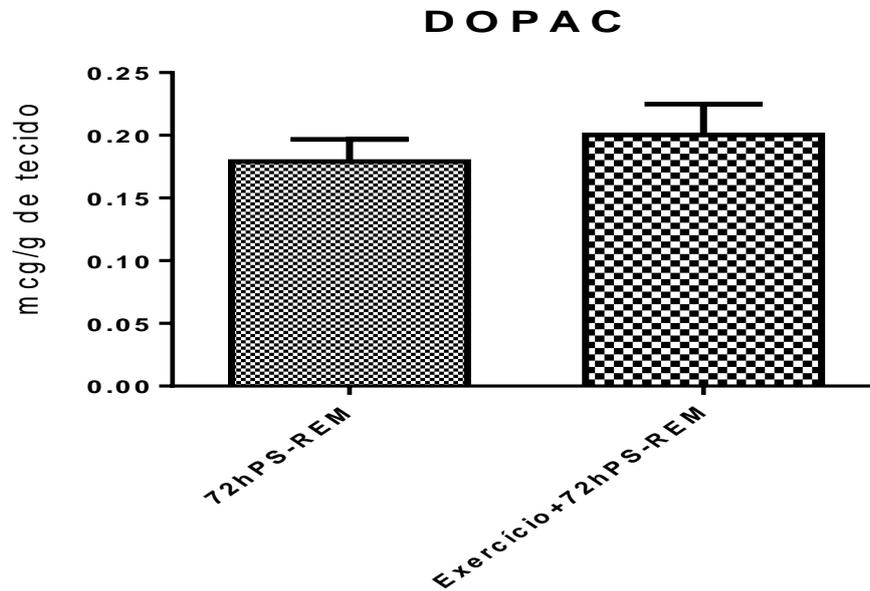
Figura 50. Níveis de dopamina no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono



Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de dopamina no corpo estriado do animal.

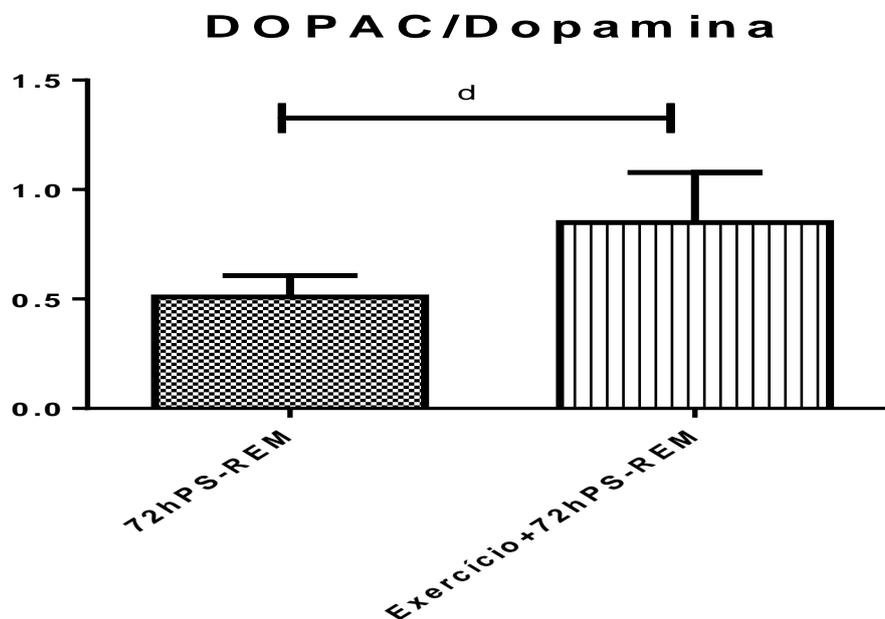
Figura 51. Níveis do DOPAC no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono



Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo de 72hPS-REM. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores foram apresentados através da média (\pm erro padrão) dos níveis de DOPAC no corpo estriado do animal.

Figura 52. *Turnover* de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado de animais submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM) e a combinação exercício com privação de sono



^dp=0,01 (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas; no último dia da oitava semana de treino foram submetidos ao protocolo do teste de suspensão de cauda. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (\pm erro padrão) do *turnover* de DA (DOPAC/Dopamina) no corpo estriado do animal.

Tabela 14. Dados descritivos dos níveis de dopamina, DOPAC e do *turnover* de dopamina (DOPAC/DA) no corpo estriado dos animais controle, submetidos à privação de sono REM (72hPS-REM), exercício e a combinação exercício e privação

Grupos experimentais	DA	DOPAC (DOPAC/DA)
Controle	0,15±0,6	0,09±0,05 (0,6±0,03)
72hPS-REM	0,21±0,10	^a 0,19±0,02* (0,5±0,02)
Exercício físico	0,19±0,04	^b 0,03±0,01* ^c (0,15±0,01)*
Exercício físico+72hPS-REM	0,30±0,05	0,21±0,03 (^d 0,09±0,05 ^y)

^a p=0,03; ^b p= 0,04; ^c p=0,01.

* p < 0,05 grupo controle (Teste ANOVA, seguido pelo teste post-hoc de Tukey).

^y p < 0,05 grupo 72hPS-REM vs. exercício físico+72hPS-REM (Teste T de *Student*).

Abreviações: 72hPS-REM- Privação de sono REM por 72 horas.

Os animais foram exercitados por um período de 8 semanas e posteriormente submetidos a um protocolo de 72hPS-REM. Os níveis estão expressos em mcg/g de tecido. Os valores estão apresentados através da média (±erro padrão) dos níveis de DA no corpo estriado do animal.

5. Discussão

O presente trabalho avalia os efeitos comportamentais e as alterações cerebrais em dois modelos de PS, 6hPST e 72hPSREM, após a realização de exercício aeróbio. Os resultados encontrados serão debatidos em função de cada modelo estudado, ressaltando-se as diferenças e semelhanças entre os dois protocolos experimentais e comparando-se com a literatura.

Somente no modelo de 6hPST, foram avaliadas a atividade locomotora e o comportamento de ansiedade. O comportamento depressivo e os níveis de monoaminas e seus metabólitos no corpo estriado dos camundongos foram estudados nos dois modelos de PS. Somente no modelo 72hPS- REM, adicionalmente, foi estudada a memória de trabalho.

A avaliação da atividade locomotora nos animais submetidos a 6hPST mostrou um aumento do *rearing*. O comportamento de *rearing* tem sido relacionado a um aumento da vigilância e da atividade dopaminérgica e gabaérgica (GILLIES; MYLECHARANE; JACKSON, 1996). Os resultados atuais sugerem que a PST teria induzido um aumento da vigilância nesses animais. Em concordância parcial, estudo anterior envolvendo um modelo de 48h de PSREM, mostrou que a PS reduziu a atividade locomotora e potencializou o comportamento de *rearing* após o estímulo com etanol (ARAUJO et al., 2006).

A avaliação do comportamento de ansiedade foi realizada através do teste do labirinto em cruz elevada. O tempo e o número de entradas no braço aberto no teste do labirinto em cruz elevada são utilizados como um índice de ansiedade (PELLOW et al., 1985). Quanto maior o nível de ansiedade, possivelmente menor será o número de entradas e o tempo de permanência no braço aberto.

No estudo atual a PS não alterou o comportamento de ansiedade. A PS em seres humanos quase sempre apresenta um efeito ansiogênico, mas o mesmo não se pode afirmar com relação aos estudos de experimentação animal. Resultados controversos são apresentados e estudos mostram tanto um aumento da ansiedade quanto uma redução após a PS em animais (PIRES; TUFIK; ANDERSEN, 2015). As causas de tais discrepâncias podem ser devidas a diferentes espécies utilizadas, aos diferentes protocolos de PS e os diferentes instrumentos usados para medir a ansiedade. De qualquer forma, essa discrepância entre os estudos animais usados e os resultados em

humanos configura um problema translacional, ou seja, a transferência dos resultados de experimentação básica para a prática clínica fica prejudicada.

Estudos anteriores confirmam o efeito ansiolítico do exercício (KIM, T. K.; HAN, 2016; NAKAMURA et al., 2016). Mecanismos diversos como aumento da neurogênese e acúmulo de lipídios bioativos no córtex cerebral foram implicados na redução da ansiedade após o exercício (SANTOS-SOTO et al., 2013). Um aumento da neurogênese em animais adultos pode não explicar a redução do comportamento de ansiedade nesse modelo (SCHOENFELD et al., 2016).

No estudo atual, avaliando-se o grupo submetido a 6hPST, os animais que fizeram exercício apresentaram uma redução não significativa do número de entradas no braço aberto. Sendo assim, nesse modelo, os animais exercitados apresentaram uma tendência para maiores níveis de ansiedade.

Tem sido demonstrado que, de forma antagônica aos efeitos ansiolíticos, o exercício forçado na esteira rolante pode aumentar uma resposta tipo estresse e elevar os níveis de corticosterona (SVENSSON et al., 2016). Isso seria um resultado desfavorável do ponto de vista da saúde. O uso do exercício obtido em roda giratória (*wheel running*) seria uma forma alternativa de realizar a atividade física com menor nível de estresse. No entanto, o modelo da roda giratória não permite padronizar a intensidade, duração e hora do exercício.

Deve ser considerado que o exercício aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício expõe as células endoteliais ao estresse resultando em aumento do óxido nítrico (ON). Um maior consumo de oxigênio ou hipóxia durante o exercício aumentam a produção de radicais superóxidos negativos (O₂⁻). O exercício de longo-prazo aumenta a biodisponibilidade do ON e foi demonstrada uma correlação direta entre a biodisponibilidade do ON e o *uptake* máximo de oxigênio (DJORDJEVIC et al., 2010). Parece que a compensação respiratória é crucial para os efeitos do exercício aeróbio e resistido (JAKOVLJEVIC et al., 2011). Recentemente, o uso de exercício aeróbio progressivo provou melhorar a cognição de pacientes com doença vascular cerebral (LIU-AMBROSE et al., 2016). Os mecanismos subjacentes aos efeitos do exercício ainda não estão totalmente esclarecidos, porém, sugere-se que o uso de atividade aeróbica progressiva, utilizada no estudo atual, vem a ser uma alternativa saudável.

O teste de suspensão da cauda mostrou que nos dois modelos utilizados, 6hPST e 72hPS-REM, observou-se um aumento do tempo de imobilização e portanto do comportamento depressivo. Em concordância com esses achados, experimentos anteriores mostram que a PS induzida em camundongos é um modelo de depressão. Tem sido sugerido que tal modelo pode ser utilizado para investigar as alterações neurobiológicas subjacentes a PS e a depressão (POPA et al., 2006).

Em seres humanos, de forma semelhante aos achados relatados em animais de experimentação, sono ruim e de curta duração associou-se ao aumento do risco de suicídio (MATSUMOTO et al., 2016). Foi mostrado também que, em uma população de veteranos de guerra, o exercício associou-se com uma redução dos sintomas depressivos e melhora do sono. Tais achados foram considerados um fator de melhora para o risco de suicídio (DAVIDSON et al., 2013).

A PS tende a agravar os sintomas depressivos (ROBERTS; DUONG, 2014). De maneira antagônica, a PS é também utilizada como um método cronoterapêutico para melhorar a depressão (DOPIERALA; RYBAKOWSKI, 2015). Portanto, a relação entre a PS e a depressão é algo contraditória. Por um lado sabe-se que o efeito mais comum da PS é um aumento do comportamento depressivo. Por outro lado, agudamente, os pacientes, após a PS, apresentam uma melhora transitória da depressão que é imediatamente revertida após um período de sono (DALLASPEZIA; BENEDETTI, 2015). Sabe-se que esses efeitos agudos da PS sobre a depressão são transitórios e não sustentados.

Mecanismos cronobióticos desempenham um papel importante na regulação do humor dado que manipulações cronoterapêuticas e o avanço da fase do sono afetam a depressão (BUNNEY; BUNNEY, 2013). No que concerne às alterações do SNC, desconhecem-se as bases biológicas que justificam como a PS pode tanto melhorar transitoriamente como, mais comumente, agravar os sintomas depressivos.

Estudos clínicos (MOTA-PEREIRA et al., 2011) e experimentais (ENSARI; MOTL; PILUTTI, 2014) confirmam que o exercício melhora o humor. No trabalho atual, nos animais submetidos a PS, a prática prévia de exercício físico reduziu de forma importante o comportamento depressivo. Relato anterior sugere que o efeito antidepressivo do exercício é justificado por um aumento da neuroplasticidade e da microglia no hipocampo (MUZIO et al., 2016). Um aumento dos níveis de BDNF foi também observado após o exercício (KIRSHENBAUM et al., 2014).

Foi demonstrado que alguns efeitos farmacológicos observados sobre o comportamento depressivo de camundongos relacionam-se com o envolvimento dopaminérgico (HAAS et al., 2011). Essas evidências indicam que uma interação entre NT e fatores neurobiológicos múltiplos podem estar envolvidos nos mecanismos que explicam os efeitos do exercício sobre a depressão.

Na presença de depressão maior, um aumento do *turnover* de serotonina foi observado. Também, o uso de agentes inibidores da recaptação de serotonina relaciona-se a uma redução do *turnover* de serotonina (BARTON et al., 2008). O aumento do *turnover* provavelmente ocorre em reação aos baixos níveis de serotonina disponíveis. A redução da disponibilidade da 5-HT no cérebro provocaria uma *up-regulation* e uma supersensibilidade do receptor. Agentes farmacológicos que inibem a recaptação de serotonina e, portanto, aumentam a sua oferta, são utilizados na terapia da depressão (PRETORIUS, 2004). Evidências clínicas e pré-clínicas sugerem que alterações da 5-HT, NA e DA no SNC ocorrem na depressão (MORET; BRILEY, 2011). Portanto, as bases biológicas da depressão provavelmente relacionam-se com o envolvimento de vários sistemas de neurotransmissão.

Apesar de todos os fatos indicarem uma associação entre a 5-HT e a depressão, há evidências de que os baixos níveis de serotonina não justificam totalmente o mecanismo da depressão (PEACOCK; SCHEIDERER; KELLERMANN, 2016). Alterações da homeostase cerebral da 5-HT junto a outros NT podem estar subjacentes. Um defeito primário do receptor ou uma alteração na transdução do sinal estariam envolvidos (FABBRI; SERRETTI, 2015). Alterações genéticas, da homeostase do tecido cerebral e/ou de mediadores químicos podem também estar simultaneamente implicados (HELTON; LOHOFF, 2015).

Até essa data, estudos que avaliam as alterações cerebrais induzidas pelo exercício em modelos de PS não foram relatados. No trabalho atual, em ambos os modelos experimentais submetidos à 6hPST e à 72PS-REM, o exercício reduziu o comportamento depressivo. Observou-se um aumento da 5-HIAA e do *turnover* da 5HT (5HIAA/5-HT) após a PS e após o exercício, isoladamente. Nesse estudo, o exercício prévio a privação de sono reduziu o *turnover* de 5-HT. A medida do *turnover* 5-HIAA/5-HT expressa a homeostase cerebral da 5-HT e sua redução associa-se a melhora do comportamento depressivo (LAJTHA; VIZI, 2008)

Não deve ser esquecido que uma interação entre a DA e 5-HT são subjacentes a funções diversas como cognição e memória. O corpo estriado é um núcleo fundamental onde tais interações acontecem (BOUREAU; DAYAN, 2011). Diante do exposto, e em concordância parcial com relato anterior, pode-se afirmar que o exercício melhora os sintomas depressivos e possivelmente isso apresenta relação com a função serotonérgica e dopaminérgica (ROH et al., 2016).

De forma geral, em um modelo de depressão, haveria uma desregulação na produção enzimática e degradação das catecolaminas, NT, hormônios e proteínas imunológicas. Um ciclo de interação entre esses diversos mediadores tem sido sugerido (PEACOCK et al., 2016). Uma interação entre estresse psicológico, inflamação e vias de estresse oxidativo explicariam em parte a conexão entre os sistemas neurológico e imunológico. Nesse contexto, novamente, a demonstração de alterações do tecido cerebral, relacionadas à PS e ao exercício, pode orientar sobre intervenções farmacológicas específicas.

Nos dois modelos estudados, a PS aumentou os níveis de NA no tecido cerebral. Evidências indicam que vários neurotransmissores e moléculas biológicas participam da regulação do ritmo sono-vigília. Em termos gerais, o sono REM funciona baseado em um mecanismo que usa as células *REM-Off* noradrenérgicas do locus ceruleus e as células colinérgicas *REM-On*. As células *REM-Off* provavelmente permanecem na maioria do tempo ativas graças a estimulação do SARA no mesencéfalo e as células orexinérgicas na área peri-fornical. Então durante o sono REM uma estimulação noradrenérgica é ativada e se estende alcançando todas as regiões do cérebro. Por outro lado, durante a privação de sono REM, o cérebro reduz a produção de MAO uma enzima degradante da NA e aumenta a tirosina hidroxilase, uma enzima sintetizadora de NA. O resultado da PSREM é uma elevação do teor de NA no cérebro (MALLICK; SINGH, 2011).

A PSREM e o aumento dos níveis de NA no cérebro (MALLICK; SINGH, 2011) estimulam a bomba neuronal de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, um fator fundamental que mantém a neuroexcitabilidade (MAJUMDAR et al., 2003). Considerando que a PSREM aumenta os níveis de NA cerebral, Mallick e Singh (2011) postularam que, possivelmente, o sono REM desempenha uma função de limpeza cerebral.

Além disso, os autores supracitados propuseram que os indivíduos que sofrem de perda de sono REM podem ser tratados, de forma eficaz, através da redução dos

níveis de NA ou da atividade de Na⁺-K⁺-ATPase no cérebro. De acordo com nossos dados, o exercício pode ser uma ferramenta alternativa na redução de NA no cérebro. Os presentes achados mostram que tanto a PST quanto a PSREM aumentam os níveis de NA no cérebro.

Tanto na PST quanto na PSREM, o exercício prévio reduziu os níveis de NA no tecido cerebral, após a PS e em concordância com relatos anteriores (MALLICK; SINGH, 2011). Considerando que um aumento da NA, um neuromodulador excitatório, é potencialmente desfavorável, o exercício poderia ser considerado um fator protetor. Atualmente, não se dispõe ainda de uma compreensão precisa sobre como o exercício reduz os níveis de NA nos animais privados de sono.

Estudos anteriores confirmam nossos achados ao afirmar que os modelos de PS paradoxal provoca uma ativação de neurônios noradrenérgicos sustentada por um aumento da enzima tirosina hidroxilase e uma diminuição na atividade da MAO. Ao mesmo tempo em que um aumento nas concentrações de NA cerebral pode ser benéfico, a estimulação contínua é potencialmente neurotóxica. Um estudo prévio apontou que o uso de antagonistas de adrenoceptores reduziu o tempo de imobilidade no teste de natação forçada indicando um efeito antidepressivo. Dessa forma, entende-se que a neurotransmissão noradrenérgica reduzida também é importante para a regulação dos processos emocionais relacionados ao estresse (NAGAI et al., 2013).

O trabalho atual mostra que o exercício melhorou a memória de trabalho tanto isoladamente quanto após a PS (72hPS-REM). Tais dados estão de acordo com vários estudos anteriores que comprovam os efeitos positivos do exercício sobre a memória (GIBBONS et al., 2014; LI et al., 2013; XIONG et al., 2015). Aumento da neurogênese e redução do estresse (LI et al., 2013), maior produção de BDNF (XIONG et al., 2015) e aumento dos potenciais de longa duração (*Long-term Potentiation*) (LIU, H. L. et al., 2011) associam-se aos mecanismos de melhora da memória após o exercício. Provavelmente, fatores múltiplos participam desse processo.

Estudos sugerem que alguns NT associam-se à melhora da memória após o exercício. Um aumento da NA foi demonstrado em animais com melhor desempenho (SKRIVER et al., 2014). Em um modelo experimental de DP obtido em camundongos, uma redução do *turnover* de DA e uma atenuação da hipersensibilidade do receptor dopaminérgico associaram-se ao exercício e a melhora da memória (AGUIAR et al., 2016). Um trabalho avaliando os efeitos da atividade física maternal mostrou que o

sistema noradrenérgico e serotoninérgico desempenham um papel importante na função cognitiva dos neonatos (AKHAVAN et al., 2008).

Deve ser considerado que os resultados investigados nesse estudo relacionam-se a memória de trabalho. A memória é uma função seletiva existindo a memória de curta ou de longa duração, a memória de retenção, a memória indesejável após o estresse pós-traumático, aquela associada a ameaça ou medo e a memória espacial entre outras. Tais funções parecem ser específicas e não se excluem mutuamente. Uma avaliação sobre o impacto do exercício nos diferentes tipos de memória em animais de experimentação ainda não foi extensamente realizada. Em concordância parcial com os resultados ora apresentados, benefícios do exercício sobre a memória de trabalho ou executiva (NOUCHI et al., 2014), memória espacial (CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2016), memória semântica (SMITH, J. C. et al., 2013) e memória de consolidação de longa duração (MCNERNEY; RADVANSKY, 2015), entre outras, foram relatadas.

Estudos mostram que o exercício melhora a cognição em idosos e os efeitos maiores são sobre a função executiva (Hillman 2008). Funções executivas envolvem a memória de trabalho, pensamento abstrato e planejamento entre outros (Lezak 1982). Estudo anterior confirma que o exercício afeta o striatum dorsolateral e isso tem relação com a melhora do aprendizado (EDDY; STANSFIELD; GREEN, 2014). De acordo com o apresentado, a função dopaminérgica e o corpo estriado estariam diretamente relacionados com o exercício e a cognição.

Recentemente foi demonstrado que o exercício físico melhora a função motora e cognitiva de pacientes com DP (ANGELUCCI et al., 2016; CANNING et al., 2015). De forma importante, as alterações do sono são proeminentes nessa doença e a parassonia REM pode anteceder as manifestações da doença (CANNING et al., 2015). O achado patológico mais importante na DP é a perda das células dopaminérgicas situadas na substância negra e que se projetam para o corpo estriado. Portanto, a DA, seus metabólitos, o corpo estriado, os transtornos do sono e as alterações induzidas pelo exercício físico são importantes para o conhecimento sobre a doença de Parkinson.

A complexa interação entre a função dopaminérgica e serotoninérgica é mostrada em alguns estudos. O trabalho atual mostrou um aumento do 5-HIAA no corpo estriado. Em concordância parcial com nossos achados, Blomstrand et al. relataram que o exercício físico aumentou os níveis de 5-HT e 5-HIAA no corpo estriado

(BLOMSTRAND et al., 1989). Outro estudo mostrou que ambos os níveis de DA e de 5-HT se apresentaram elevados no cérebro de ratos nas fases finais do exercício físico (HU; LIU; QIAO, 2015). Sugere-se uma relação bilateral entre a neurotransmissão de DA e 5-HT no estriado.

A interação entre a 5-HT e a DA é mostrada também pelo fato de que a ação agonista dos receptores de 5-HT diminuem a ligação da racloprida, um agonista dos receptores de DA (EGERTON et al., 2008). Ademais, o uso de antidepressivos aumenta os níveis de DA estriatal (DE OLIVEIRA et al., 2004). Por conseguinte, a serotonina influencia o neurocircuito estriatal e é considerada uma chave neuromoduladora para os distúrbios do humor e da atividade motora. Esses achados reforçam o conceito de uma interação entre a 5-HT e a função dopaminérgica.

Há evidências de que a DA influencia o estado de vigília. Drogas com propriedades monoaminérgicas que aumentam a transmissão dopaminérgica através do bloqueio da recaptação da dopamina, como o Metilfenidato e a Modafinila, ou que liberam a DA, como a Anfetamina, aumentam o grau de vigília (KILLGORE et al., 2008). Estudos mostram que a Modafinila estimula a histamina, NA, 5-HT e sistema de orexina no cérebro (ISHIZUKA; MUROTANI; YAMATODANI, 2012). Novamente mais de um NT pode estar envolvido nesse mecanismo.

Possivelmente, em indivíduos expostos a doenças associadas à PS, como insônia e apnéia obstrutiva do sono, o exercício exerce um efeito positivo através do aumento da serotonina e seus efeitos moduladores no cérebro. Um aumento associado na liberação de DA no estriado seria benéfico em situações clínicas em que os distúrbios do sono ocorrem e há uma depleção da DA, tal como ocorre na DP e na doença de Alzheimer (TAVORA et al., 2014).

Estudos anteriores avaliaram no tecido cerebral os receptores dopaminérgicos específicos. Os níveis teciduais da DA e seus metabólitos e as concentrações de NT em amostras obtidas por microdiálise não são coerentes com os fenômenos observados. Portanto, há dúvidas sobre o quanto esses resultados representam de forma fidedigna o que ocorre a nível celular ou na fenda sináptica. Além do mais, permanecem controversas as relações entre a dopamina, seus mecanismos de degradação e o papel tóxico dos seus metabólitos na gênese da alfa-sinucleína na doença de Parkinson. Pode-se dizer com um certo grau de segurança que os níveis teciduais de DA e seus

metabólitos, a autotoxicidade e a interação com outros NT ainda são objeto de controvérsias (ARCHER et al., 2014; CHOI et al., 2005; WANG, Y. et al., 2014).

Em princípio e de forma geral, a razão DOPAC/DA reflete o metabolismo da DA enquanto que os níveis dos metabólitos da DA, DOPAC e HVA, refletem a atividade da MAO. A atividade neuronal dopaminérgica pode ser estimada pela razão DOPAC+HVA/Dopamina (LAJTHA; VIZI, 2008).

Tendo sido feitas tais ressalvas, os resultados obtidos através de determinação por HPLC no corpo estriado serão discutidos. Nesse estudo, 6hPS aumentou os níveis de DOPAC e da relação DOPAC/DA, enquanto o exercício físico reduziu os níveis de DOPAC. Trabalhos anteriores relatam que a PS aumentou as concentrações dos metabólitos da DA no corpo estriado (FAROOQUI; BROCK; ZHOU, 1996). Tal aumento advem da forma metabolizada DOPAC, principal metabólito da DA no cérebro do roedor, via ativação da enzima MAO (FITOUSSI; DELLU-HAGEDORN; DE DEURWAERDERE, 2013); portanto, a razão DOPAC/DA também reflete a atividade da enzima MAO intraneuronal (HOLT; BAKER, 1996). Tem sido sugerido que os níveis de DOPAC não refletem necessariamente a atividade da MAO (LAJTHA; VIZI, 2008). Deve ser considerado que o DOPAC não envolve somente o metabolismo da DA mas também outras aminas como a NA. De forma importante, o metabólito 3,4-dihidroxifenilacetaldeído (DOPAL), que antecede o DOPAC, parece apresentar maior autotoxicidade e uma relação com a produção da alfa-sinucleína (JINSMAA et al., 2016).

Novamente como um conceito geral, os níveis teciduais de DOPAC refletem a atividade dopaminérgica nigroestriatal no cérebro de roedores (ROFFLER-TARLOV; SHARMAN; TEGERDINE, 1971); todavia, os níveis de DOPAC não refletem necessariamente os níveis endógenos de DA. O declínio do DOPAC pode refletir a privação do principal substrato da enzima MAO: a redução da DA intraneuronal de síntese recente (LAJTHA; VIZI, 2008).

Sugere-se que esses achados apoiam a hipótese de que uma grande parte do metabólito da DA, o DOPAC, deriva de um “*pool*” intraneuronal de DA recentemente sintetizada (ZETTERSTROM et al., 1988). De acordo com esse entendimento, nos camundongos privados de sono, os neurônios dopaminérgicos remanescentes são capazes de compensar essas alterações. Portanto, uma maior razão de DOPAC/DA se refere a uma expressão neuroquímica informativa relacionada à função de DA. Os

presentes achados alicerçam o conceito vital de alguns mecanismos de regulação desses sistemas neuromoduladores, enfatizando a importância dos terminais nervosos e seus neuromodulares (GLEICH et al., 2015).

Algumas limitações desse estudo precisam ser reconhecidas. Os protocolos de PS usados envolvem um certo grau de estresse associado. Infelizmente, quase todos os modelos experimentais de PS envolvem estresse. Da mesma forma, o exercício aeróbico prolongado com condicionamento progressivo também envolve um certo grau de estresse. Protocolos usando a roda giratória (*running wheel*) envolvem menor nível de estresse porém impedem a padronização e quantificação da atividade física. No trabalho atual, foram avaliadas apenas os níveis de monoaminas no tecido cerebral, particularmente, o corpo estriado. Estudos posteriores envolvendo recursos de microdiálise e determinações de receptores podem corroborar sobre as alterações dos NT observadas. Resultados relativos a outras áreas cerebrais como cortex cerebral, hipocampo e tálamo teriam sido bem-vindos e devem ser investigados posteriormente. Deve ser ressaltado que o corpo estriado é uma estrutura importante apresentando conexões extensas com o tálamo, córtex cerebral e hipocampo. Ademais, o corpo estriado é uma estrutura cerebral que apresenta alterações associadas a doenças degenerativas como a doença de Parkinson e doença de Alzheimer, nas quais ocorrem alterações do sono, perda da atividade locomotora e da memória e aumento da ansiedade. Portanto, um conhecimento sobre os efeitos da PS e do exercício sobre as alterações do corpo estriado são essenciais.

Em resumo, o estudo atual mostra que o exercício físico reduz o comportamento depressivo associado a PS, aumenta os metabólitos e reduz o *turnover* da 5-HT. A PS aumenta o conteúdo de NA no corpo estriado e o exercício reduz esses níveis. O exercício físico modifica os metabólitos da DA no corpo estriado e isso pode ter relação tanto com os níveis de DA quanto de NA.

Até onde conhecemos, este estudo é o primeiro a relatar os efeitos de exercício em dois modelos experimentais de PS. Os resultados relativos a PST (*gentle handling*) e a PSREM (método *flower pot*) apresentaram algumas vezes semelhanças e outras, um caráter particular. Deve ser reconhecido que 72hPS-REM é uma técnica de PS mais intensa associando-se a alterações comportamentais e cerebrais mais extremadas. O estudo atual acrescenta novo conhecimento sobre os efeitos da PS e sobre os efeitos do exercício, tanto isoladamente, como no modelo de PS. Resultados relativos ao

comportamento depressivo, ansiedade, memória e as alterações das monoaminas no corpo estriado contribuem para novas avenidas do conhecimento.

6. Conclusão

A privação de sono e o exercício não modificam a atividade locomotora. O aumento do *rearing* observado após o *gentle handling*, sugere um aumento da atividade dopaminérgica e gabaérgica e confirma a influência da privação do sono sobre o sistema dopaminérgico

A privação de sono não alterou o comportamento de ansiedade

A privação de sono associa-se a alterações comportamentais potencialmente nocivas a saúde como comportamento depressivo e redução da memória

A privação de sono afetou de forma negativa a memória de trabalho

O exercício físico apresentou efeito ansiogênico

O exercício físico prévio a privação do sono, de forma desejável para a saúde, foi capaz de reduzir o comportamento depressivo

O exercício físico melhorou de forma positiva a memória de trabalho

A privação do sono aumentou os níveis potencialmente excitotóxicos de noradrenalina no corpo estriado

O exercício aeróbio prévio foi capaz de reduzir os níveis cerebrais elevados de noradrenalina após a privação de sono

O *turnover* de serotonina foi reduzido pelo exercício prévio a privação de sono indicando de forma indireta um efeito benéfico sobre a depressão

A privação de sono aumentou os níveis de DOPAC e isso foi revertido pelo exercício prévio

Evidências indiretas de que o exercício é favorável a uma melhora da função dopaminérgica foram observadas na forma de uma alteração positiva dos níveis DOPAC/DA nos animais com exercício prévio à privação do sono

7. Referências

AGUIAR, A. S., JR. et al. Exercise Improves Cognitive Impairment and Dopamine Metabolism in MPTP-Treated Mice. **Neurotox Res**, v. 29, n. 1, p. 118-25, 2016.

AKHAVAN, M. M. et al. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. **Neuroscience**, v. 151, n. 4, p. 1173-83, 2008.

ALKADHI, K. et al. Neurobiological consequences of sleep deprivation. **Curr Neuropharmacol**, v. 11, n. 3, p. 231-49, 2013.

ALLEBRANDT, K. V.; ROENNEBERG, T. The search for circadian clock components in humans: new perspectives for association studies. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, n. 8, p. 716-21, 2008.

ALÓE, F.; DE AZEVEDO, A. P.; HASAN, R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. Supl I, p. 33-39, 2005.

ANDERSON, M. L. et al. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação**. São Paulo: UNIFESP, 2004.

ANGELUCCI, F. et al. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 94, n. 4, p. 455-61, 2016.

ANTUNES, H. K. M. et al. Privação de Sono e Exercício Físico. **Rev Med Esporte**, v. 4, n. 1, 2008.

ARAÚJO, N. P. et al. Sleep deprivation abolishes the locomotor stimulant effect of ethanol in mice. **Brain Res Bull**, v. 69, n. 3, p. 332-7, 2006.

ARCHER, T. et al. Neurodegenerative aspects in vulnerability to schizophrenia spectrum disorders. **Neurotox Res**, v. 26, n. 4, p. 400-13, 2014.

ARORA, E.; SHENOY, S.; SANDHU, J. S. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. **Indian J Med Res**, v. 129, n. 5, p. 515-9, 2009.

ASHLEY, N. T. et al. Novel environment influences the effect of paradoxical sleep deprivation upon brain and peripheral cytokine gene expression. **Neurosci Lett**, v. 615, p. 55-9, 2016.

ASTON-JONES, G.; COHEN, J. D. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. **Annu Rev Neurosci**, v. 28, p. 403-50, 2005.

ATKINSON, G.; DAVENNE, D. Relationships between sleep, physical activity and human health. **Physiol Behav**, v. 90, n. 2-3, p. 229-35, 2007.

BALDUCCI, S. et al. Changes in Physical Fitness Predict Improvements in Modifiable Cardiovascular Risk Factors Independently of Body Weight Loss in Subjects With Type 2 Diabetes Participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). **Diabetes Care**, v. 35, n. 6, p. 1347-1354, 2012.

BARBOSA, P. J. B. et al. Influência da Cor de Pele Auto-Referida na Prevalência da Síndrome Metabólica numa População Urbana do Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 33-39, 2010.

BARTON, D. A. et al. Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 1, p. 38-46, 2008.

BAUM, K. T. et al. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 55, n. 2, p. 180-90, 2014.

BELISO, A. S. et al. **Métodos Cronobiológicos aplicados a neurociência clínica e experimental**. Barueri: Manole, 2012.

BENCA, R. M. et al. Sleep deprivation in the rat: VII. Immune function. **Sleep**, v. 12, n. 1, p. 47-52, 1989.

BENEKE, R.; HUTLER, M.; LEITHAUSER, R. M. Maximal lactate-steady-state independent of performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 6, p. 1135-9, 2000.

BERGMANN, B. M. et al. Sleep deprivation in the rat: II. Methodology. **Sleep**, v. 12, n. 1, p. 5-12, 1989.

BERNE, R. M. et al. **Fisiologia. 6° ed.** . Elsevier. 2009.

BERTOLI, A. et al. Lipid profile, BMI, body fat distribution, and aerobic fitness in men with metabolic syndrome. **Acta Diabetol**, v. 40 Suppl 1, p. S130-3, 2003.

BLOMSTRAND, E. et al. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. **Acta Physiol Scand**, v. 136, n. 3, p. 473-81, 1989.

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

- BO, H. et al. Exercise-induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2014, p. 834502, 2014.
- BORG, M. L. et al. Consumption of a high-fat diet, but not regular endurance exercise training, regulates hypothalamic lipid accumulation in mice. **J Physiol**, v. 590, n. 17, p. 4377-89, 2012.
- BOSS, C.; ROCH, C. Recent trends in orexin research--2010 to 2015. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 25, n. 15, p. 2875-87, 2015.
- BOUREAU, Y. L.; DAYAN, P. Opponency revisited: competition and cooperation between dopamine and serotonin. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 74-97, 2011.
- BOWE, J. E. et al. The role of corticotrophin-releasing hormone receptors in the calcitonin gene-related peptide-induced suppression of pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. **Stress**, v. 11, n. 4, p. 312-9, 2008.
- BOYKE, J. et al. Training-induced brain structure changes in the elderly. **J Neurosci**, v. 28, n. 28, p. 7031-5, 2008.
- BRANDÃO, M. L. **As bases biológicas do comportamento. Introdução à neurociência.** 2004.
- BUNNEY, B. G.; BUNNEY, W. E. Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. **Biol Psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1164-71, 2013.
- CANNING, C. G. et al. Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial. **Neurology**, v. 84, n. 3, p. 304-12, 2015.
- CAPERUTO, E. C. et al. Effect of endurance training on hypothalamic serotonin concentration and performance. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 36, n. 2, p. 189-91, 2009.
- CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cell Mol Life Sci**, v. 73, n. 5, p. 975-83, 2016.
- CHANDLEY, M. J.; ORDWAY, G. A. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. 2012.
- CHENG, A. et al. Mitochondrial SIRT3 Mediates Adaptive Responses of Neurons to Exercise and Metabolic and Excitatory Challenges. **Cell Metab**, v. 23, n. 1, p. 128-42, 2016.
- CHENNAOUI, M. et al. Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced by total sleep deprivation in rats. **J Inflamm (Lond)**, v. 12, p. 56, 2015.

CHIEN, H. C. et al. Breathing exercise combined with cognitive behavioural intervention improves sleep quality and heart rate variability in major depression. **J Clin Nurs**, v. 24, n. 21-22, p. 3206-14, 2015.

CHOI, H. J. et al. Inhibition of vesicular monoamine transporter enhances vulnerability of dopaminergic cells: relevance to Parkinson's disease. **Neurochem Int**, v. 46, n. 4, p. 329-35, 2005.

CIPRIANI, G. et al. Sleep disturbances and dementia. **Psychogeriatrics**, v. 15, n. 1, p. 65-74, 2015.

CORCOS, D. M. et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 28, n. 9, p. 1230-40, 2013.

COVASSIN, N.; SINGH, P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. **Sleep Med Clin**, v. 11, n. 1, p. 81-9, 2016.

DALLASPEZIA, S.; BENEDETTI, F. Sleep deprivation therapy for depression. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 25, p. 483-502, 2015.

DANIELE, T. M. et al. Associations among physical activity, comorbidities, depressive symptoms and health-related quality of life in type 2 diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 1, p. 44-50, 2013.

DANIELE, T. M. et al. The relationship between physical activity, restless legs syndrome, and health-related quality of life in type 2 diabetes. **Endocrine**, v. 43 n. 3, 2012.

DASHTI, H. S.; SCHEER, F. A. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. v. 6, n. 6, p. 648-59, 2015.

DAVIDSON, C. L. et al. The impact of exercise on suicide risk: examining pathways through depression, PTSD, and sleep in an inpatient sample of veterans. **Suicide Life Threat Behav**, v. 43, n. 3, p. 279-89, 2013.

DE OLIVEIRA, R. A. et al. The effect of venlafaxine on behaviour, body weight and striatal monoamine levels on sleep-deprived female rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 79, n. 3, p. 499-506, 2004.

DEUTCH, A. Y.; ROTH, R. H. **Pharmacology and biochemistry of synaptic transmission: Classic transmitters. From molecules to network**. New York: Elsevier Academic Press, 2004.

- DI LORETO, S. et al. Regular and moderate exercise initiated in middle age prevents age-related amyloidogenesis and preserves synaptic and neuroprotective signaling in mouse brain cortex. **Exp Gerontol**, v. 57, p. 57-65, 2014.
- DING, Q. et al. Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. **Eur J Neurosci**, v. 24, n. 5, p. 1265-76, 2006.
- DISHMAN, R. K. et al. Neurobiology of exercise. **Obesity (Silver Spring)**, v. 14, n. 3, p. 345-56, 2006.
- DJORDJEVIC, D. et al. Coordination between nitric oxide and superoxide anion radical during progressive exercise in elite soccer players. **Open Biochem J**, v. 4, p. 100-6, 2010.
- DOPIERALA, E.; RYBAKOWSKI, J. Sleep deprivation as a method of chronotherapy in the treatment of depression. **Psychiatr Pol**, v. 49, n. 3, p. 423-33, 2015.
- DOSSI, R. C.; NUNEZ, A.; STERIADE, M. Electrophysiology of a slow (0.5-4 Hz) intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurones in vivo. **J Physiol**, v. 447, p. 215-34, 1992.
- DRIVER, S.; TAYLOR, S. R. Sleep disturbances and exercise. **Sports Med**, v. 21, n. 1, p. 1-6, 1996.
- DURING, M. J.; CAO, L. VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. **Curr Alzheimer Res**, v. 3, n. 1, p. 29-33, 2006.
- EDDY, M. C.; STANSFIELD, K. J.; GREEN, J. T. Voluntary exercise improves performance of a discrimination task through effects on the striatal dopamine system. **Learn Mem**, v. 21, n. 7, p. 334-7, 2014.
- EGERTON, A. et al. Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [¹¹C]raclopride PET studies in the rat. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 200, n. 4, p. 487-96, 2008.
- EL YACOUBI, M. et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A_{2A} receptor knockout mice. **Br J Pharmacol**, v. 134, n. 1, p. 68-77, 2001.
- ELLIOTT, A. S. et al. A review of sleep deprivation studies evaluating the brain transcriptome. **Springerplus**, v. 3, p. 728, 2014.
- ENOS, R. T. et al. Indomethacin in combination with exercise leads to muscle and brain inflammation in mice. **J Interferon Cytokine Res**, v. 33, n. 8, p. 446-51, 2013.

ENSARI, I.; MOTL, R. W.; PILUTTI, L. A. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. **J Psychosom Res**, v. 76, n. 6, p. 465-71, 2014.

ERION, J. R. et al. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. **J Neurosci**, v. 34, n. 7, p. 2618-31, 2014.

ESTEVEES, A.; BENEDITO-SILVA, A.; TUFIK, S. Impact of aerobic physical exercise on Restless Legs Syndrome. **Sleep Science**, v. 4, p. 45-48, 2011.

ESTEVEES, A. M. et al. Can physical exercise have a protective effect in an animal model of sleep-related movement disorder? **Brain Res**, 2016.

FABBRI, C.; SERRETTI, A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. **Curr Psychiatry Rep**, v. 17, n. 7, p. 50, 2015.

FALONE, S. et al. Late-Onset Running Biphasically Improves Redox Balance, Energy- and Methylglyoxal-Related Status, as well as SIRT1 Expression in Mouse Hippocampus. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e48334, 2012.

FALONE, S. et al. Long term running biphasically improves methylglyoxal-related metabolism, redox homeostasis and neurotrophic support within adult mouse brain cortex. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e31401, 2012.

FAROOQUI, S. M.; BROCK, J. W.; ZHOU, J. Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 54, n. 2, p. 385-91, 1996.

FELDMAN, R. S.; MEYER, J. S.; QUENZER, L. S. **Catecholamines, Principles of neuropsychopharmacology**. Sunderland, MA: 1997.

FENG, L. et al. Chronical sleep interruption-induced cognitive decline assessed by a metabolomics method. **Behav Brain Res**, v. 302, p. 60-8, 2016.

FENZL, T. et al. Fully automated sleep deprivation in mice as a tool in sleep research. **J Neurosci Methods**, v. 166, n. 2, p. 229-35, 2007.

FERRARA, M.; DE GENNARO, L. How much sleep do we need? **Sleep Med Rev**, v. 5, n. 2, p. 155-179, 2001.

FERREIRA-VIEIRA, T. H. et al. A role for the endocannabinoid system in exercise-induced spatial memory enhancement in mice. **Hippocampus**, v. 24, n. 1, p. 79-88, 2014.

FERREIRA, J. C. et al. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 34, n. 8, p. 760-5, 2007.

FINELLI, L. A. et al. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. **Neuroscience**, v. 101, n. 3, p. 523-9, 2000.

FITOUSSI, A.; DELLU-HAGEDORN, F.; DE DEURWAERDERE, P. Monoamines tissue content analysis reveals restricted and site-specific correlations in brain regions involved in cognition. **Neuroscience**, v. 255, p. 233-45, 2013.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fisiologia do Exercício - Teoria e Prática**. 2013.

FRANKEN, P.; TOBLER, I.; BORBELY, A. A. Effects of 12-h sleep deprivation and of 12-h cold exposure on sleep regulation and cortical temperature in the rat. **Physiol Behav**, v. 54, n. 5, p. 885-94, 1993.

FULLAGAR, H. H. et al. Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. **Sports Med**, v. 45, n. 2, p. 161-86, 2015.

GANGWISCH, J. E. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. **Obes Rev**, v. 10 Suppl 2, p. 37-45, 2009.

GARY, K. A. et al. Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. **Aviat Space Environ Med**, v. 67, n. 6, p. 513-9, 1996.

GIBBONS, T. E. et al. Voluntary wheel running, but not a diet containing (-)-epigallocatechin-3-gallate and beta-alanine, improves learning, memory and hippocampal neurogenesis in aged mice. **Behav Brain Res**, v. 272, p. 131-40, 2014.

GILLIES, D. M.; MYLECHARANE, E. J.; JACKSON, D. M. Effects of 5-HT₃ receptor-selective agents on locomotor activity in rats following injection into the nucleus accumbens and the ventral tegmental area. **Eur J Pharmacol**, v. 303, n. 1-2, p. 1-12, 1996.

GLEICH, T. et al. Prefrontal and Striatal Glutamate Differently Relate to Striatal Dopamine: Potential Regulatory Mechanisms of Striatal Presynaptic Dopamine Function? **J Neurosci**, v. 35, n. 26, p. 9615-21, 2015.

GODOI, F. R.; OLIVEIRA, M. G.; TUFIK, S. Effects of paradoxical sleep deprivation on the performance of rats in a model of visual attention. **Behav Brain Res**, v. 165, n. 1, p. 138-45, 2005.

GOMES, M. M.; QUINHONES, M. S.; ENGELHARDT, E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Rev. Bras. Neurol.**, v. 46, n. 1, p. 5-15, 2010.

GRAVES, L.; PACK, A.; ABEL, T. Sleep and memory: a molecular perspective. **Trends Neurosci**, v. 24, n. 4, p. 237-43, 2001.

GRAVES, L. A. et al. Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. **Learn Mem**, v. 10, n. 3, p. 168-76, 2003.

GRELINAS, J. N.; NGUYEN, P. V. Neuromodulation of Hippocampal Synaptic Plasticity, Learning, and Memory by Noradrenaline. **Cent Nerv Syst Agents Med Chem**, v. 7, p. 17-33, 2007.

GUYTON, A.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica. 11^o edição.** 2006.

GUZMAN, M. S. et al. Mice with selective elimination of striatal acetylcholine release are lean, show altered energy homeostasis and changed sleep/wake cycle. **J Neurochem**, v. 124, n. 5, p. 658-69, 2013.

HAAS, J. S. et al. The anti-immobility effect of hyperoside on the forced swimming test in rats is mediated by the D2-like receptors activation. **Planta Med**, v. 77, n. 4, p. 334-9, 2011.

HAVEKES, R.; MEERLO, P.; ABEL, T. Animal studies on the role of sleep in memory: from behavioral performance to molecular mechanisms. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 25, p. 183-206, 2015.

HAVEKES, R.; VECSEY, C. G.; ABEL, T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. **Cell Signal**, v. 24, n. 6, p. 1251-60, 2012.

HEIMING, R. S.; SACHSER, N. Consequences of serotonin transporter genotype and early adversity on behavioral profile - pathology or adaptation? **Front Neurosci**, v. 4, p. 187, 2010.

HELTON, S. G.; LOHOFF, F. W. Serotonin pathway polymorphisms and the treatment of major depressive disorder and anxiety disorders. **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 5, p. 541-53, 2015.

HERBST, E. A. et al. Chronic treadmill running does not enhance mitochondrial oxidative capacity in the cortex or striatum. **Metabolism**, v. 64, n. 11, p. 1419-25, 2015.

HIPOLIDE, D. C. et al. Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. **J Neuroendocrinol**, v. 18, n. 4, p. 231-8, 2006.

HOLT, A.; BAKER, G. B. Inhibition of rat brain monoamine oxidase enzymes by fluoxetine and norfluoxetine. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 354, n. 1, p. 17-24, 1996.

- HORNE, J. A.; OSTBERG, O. Individual differences in human circadian rhythms. **Biol Psychol**, v. 5, n. 3, p. 179-90, 1977.
- HU, Y.; LIU, X.; QIAO, D. Increased extracellular dopamine and 5-hydroxytryptamine levels contribute to enhanced subthalamic nucleus neural activity during exhausting exercise. **Biol Sport**, v. 32, n. 3, p. 187-92, 2015.
- IMURA, T. et al. Interactive effects of cell therapy and rehabilitation realize the full potential of neurogenesis in brain injury model. **Neurosci Lett**, v. 555, p. 73-8, 2013.
- ISHIZUKA, T.; MUROTANI, T.; YAMATODANI, A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. **Vitam Horm**, v. 89, p. 259-78, 2012.
- JACOBS, B. L. Adult brain neurogenesis and depression. **Brain Behav Immun**, v. 16, n. 5, p. 602-9, 2002.
- JAKOVLJEVIC, V. et al. The effects of progressive exercise on cardiovascular function in elite athletes: focus on oxidative stress. **Acta Physiol Hung**, v. 98, n. 1, p. 51-8, 2011.
- JARBO, K.; VERSTYNEN, T. D. Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum. **J Neurosci**, v. 35, n. 9, p. 3865-78, 2015.
- JEON, S.; REDEKER, N. S. Sleep Disturbance, Daytime Symptoms, and Functional Performance in Patients With Stable Heart Failure: A Mediation Analysis. **Nurs Res**, v. 65, n. 4, p. 259-67, 2016.
- JINSMAA, Y. et al. DOPAL is transmissible to and oligomerizes alpha-synuclein in human glial cells. **Auton Neurosci**, v. 194, p. 46-51, 2016.
- JOHNSON, C. C. et al. Diet and exercise in middle-aged men. **J Am Diet Assoc**, v. 81, n. 6, p. 695-701, 1982.
- KAIDA, K.; NIKI, K. Total sleep deprivation decreases flow experience and mood status. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 10, p. 19-25, 2014.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Princípios de neurociência**. 2003.
- KANG, E. B. et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during Abeta-induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. **Apoptosis**, v. 18, n. 11, p. 1332-47, 2013.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 2012.

KE, H. C. et al. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise. **Brain Res**, v. 1403, p. 1-11, 2011.

KILLGORE, W. D. et al. Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness. **J Sleep Res**, v. 17, n. 3, p. 309-21, 2008.

KIM, B. S.; KIM, M. Y.; LEEM, Y. H. Hippocampal neuronal death induced by kainic acid and restraint stress is suppressed by exercise. **Neuroscience**, v. 194, p. 291-301, 2011.

KIM, T. K.; HAN, P. L. Physical Exercise Counteracts Stress-induced Upregulation of Melanin-concentrating Hormone in the Brain and Stress-induced Persisting Anxiety-like Behaviors. **Exp Neurobiol**, v. 25, n. 4, p. 163-73, 2016.

KIRSHENBAUM, G. S. et al. Attenuation of mania-like behavior in Na(+),K(+)-ATPase alpha3 mutant mice by prospective therapies for bipolar disorder: melatonin and exercise. **Neuroscience**, v. 260, p. 195-204, 2014.

KRAKOWIAK, J. et al. Neuronal BDNF signaling is necessary for the effects of treadmill exercise on synaptic stripping of axotomized motoneurons. **Neural Plast**, v. 2015, p. 392591, 2015.

KRAMER, A. F. et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. **Nature**, v. 400, n. 6743, p. 418-9, 1999.

KREIER, F. et al. "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. **Exp Gerontol**, v. 42, n. 1-2, p. 22-7, 2007.

KUMAR, T.; JHA, S. K. Sleep deprivation impairs consolidation of cued fear memory in rats. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47042, 2012.

KUSHIDA, C. A.; BERGMANN, B. M.; RECHTSCHAFFEN, A. Sleep deprivation in the rat: IV. Paradoxical sleep deprivation. **Sleep**, v. 12, n. 1, p. 22-30, 1989.

KVETNANSKY, R. et al. Exaggerated phosphorylation of brain tau protein in CRH KO mice exposed to repeated immobilization stress. **Stress**, v. 19, n. 4, p. 395-405, 2016.

KWON, D. H. et al. Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 434, n. 2, p. 245-51, 2013.

LAJTHA, A.; VIZI, E. S. **Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neurotransmitter Systems**. 3rd Spring, 2008. 465

LAU, Y. S. et al. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. **Eur J Neurosci**, v. 33, n. 7, p. 1264-74, 2011.

LAWSON, E. C. et al. Aerobic exercise protects retinal function and structure from light-induced retinal degeneration. **J Neurosci**, v. 34, n. 7, p. 2406-12, 2014.

LEE, H. et al. Regular moderate or intense exercise prevents depression-like behavior without change of hippocampal tryptophan content in chronically tryptophan-deficient and stressed mice. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e66996, 2013.

LEEM, Y. H. et al. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 406, n. 3, p. 359-65, 2011.

LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos fundamentais de Neurociência**. 2a. 2010.

LEZI, E.; BURNS, J. M.; SWERDLOW, R. H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. **Neurobiol Aging**, v. 35, n. 11, p. 2574-83, 2014.

LEZI, E. et al. Lactate administration reproduces specific brain and liver exercise-related changes. **J Neurochem**, v. 127, n. 1, p. 91-100, 2013.

LI, H. et al. Regular treadmill running improves spatial learning and memory performance in young mice through increased hippocampal neurogenesis and decreased stress. **Brain Res**, v. 1531, p. 1-8, 2013.

LIN, T. W. et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. **Neurobiol Learn Mem**, v. 118, p. 189-97, 2015.

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

LIU-AMBROSE, T. et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 87, n. 20, p. 2082-2090, 2016.

LIU, H. L. et al. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. **Behav Brain Res**, v. 218, n. 2, p. 308-14, 2011.

LIU, H. L. et al. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. **Behav Brain Res**, v. 256, p. 261-72, 2013.

LIU, Y. F. et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. **Neurobiol Learn Mem**, v. 90, n. 1, p. 81-9, 2008.

LONGORDO, F. et al. Do mice habituate to "gentle handling?" A comparison of resting behavior, corticosterone levels and synaptic function in handled and undisturbed C57BL/6J mice. **Sleep**, v. 34, n. 5, p. 679-81, 2011.

MA, X. et al. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e36048, 2012.

MAJUMDAR, S. et al. Increased turnover of Na-K ATPase molecules in rat brain after rapid eye movement sleep deprivation. **J Neurosci Res**, v. 73, n. 6, p. 870-5, 2003.

MALLICK, B. N.; SINGH, A. REM sleep loss increases brain excitability: role of noradrenaline and its mechanism of action. **Sleep Med Rev**, v. 15, n. 3, p. 165-78, 2011.

MAMMARELLA, N. et al. Noradrenergic modulation of emotional memory in aging. **Ageing Res Rev**, v. 27, p. 61-6, 2016.

MARQUES-ALEIXO, I. et al. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: Evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. **Prog Neurobiol**, v. 99, n. 2, p. 149-62, 2012.

MARTINEZ-VARGAS, M. et al. Sleep deprivation has a neuroprotective role in a traumatic brain injury of the rat. **Neurosci Lett**, v. 529, n. 2, p. 118-22, 2012.

MATSUMOTO, Y. et al. Day workers suffering from a wider range of sleep problems are more likely to experience suicidality. **Sleep Biol Rhythms**, v. 14, n. 4, p. 369-376, 2016.

MCGINTY, D.; SZYMUSIAK, R. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. **Front Biosci**, v. 8, p. s1074-83, 2003.

MCMORRIS, T. Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. **Physiol Behav**, v. 165, p. 291-9, 2016.

MCNERNEY, M. W.; RADVANSKY, G. A. Mind racing: The influence of exercise on long-term memory consolidation. **Memory**, v. 23, n. 8, p. 1140-51, 2015.

MEGYERI, K. et al. Effects of 2,3-benzodiazepine AMPA receptor antagonists on dopamine turnover in the striatum of rats with experimental parkinsonism. **Brain Res Bull**, v. 71, n. 5, p. 501-7, 2007.

MENDELSON, W. B. et al. The flower pot technique of rapid eye movement (REM) sleep deprivation. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 2, n. 4, p. 553-6, 1974.

MIGNOT, E. Why we sleep: the temporal organization of recovery. **PLoS Biol**, v. 6, n. 4, p. e106, 2008.

MILLER, A. H. et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 6, p. 971-82, 2008.

MONDON, C. E. et al. Spontaneous running activity in male rats: effect of age. **J Appl Physiol**, v. 58, n. 5, p. 1553-7, 1985.

MORET, C.; BRILEY, M. The importance of norepinephrine in depression. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 7, n. Suppl 1, p. 9-13, 2011.

MOTA-PEREIRA, J. et al. Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. **J Psychiatr Res**, v. 45, n. 8, p. 1005-11, 2011.

MULLINGTON, J. M. et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 51, n. 4, p. 294-302, 2009.

MURILLO-RODRIGUEZ, E. et al. Mechanisms of sleep-wake cycle modulation. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 8, n. 4, p. 245-53, 2009.

MUZIO, L. et al. Increased neuroplasticity and hippocampal microglia activation in a mice model of rapid antidepressant treatment. **Behav Brain Res**, v. 311, p. 392-402, 2016.

NAGAI, M. M. et al. Noradrenergic neurotransmission within the bed nucleus of the stria terminalis modulates the retention of immobility in the rat forced swimming test. **Behav Pharmacol**, v. 24, n. 3, p. 214-21, 2013.

NAKAMURA, Y. et al. Effects of inducing exercise on growing mice by means of three-dimensional structure in rearing environment. **Exp Anim**, v. 65, n. 4, p. 403-411, 2016.

NAM, S. M. et al. Physical exercise ameliorates the reduction of neural stem cell, cell proliferation and neuroblast differentiation in senescent mice induced by D-galactose. **BMC Neurosci**, v. 15, p. 116, 2014.

NAPOLITANO, A.; CESURA, A. M.; DA PRADA, M. The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. **J Neural Transm Suppl**, v. 45, p. 35-45, 1995.

NARATH, E.; SKALICKY, M.; VIIDIK, A. Voluntary and forced exercise influence the survival and body composition of ageing male rats differently. **Exp Gerontol**, v. 36, n. 10, p. 1699-711, 2001.

NÓBREGA, A. C. L.; ARAÚJO, C. G. S. Medicina do exercício: o que é ensinado nos cursos de graduação médica brasileiros. **Rev Bras Educ Méd**, v. 12, n. 69-72, 1988.

NOUCHI, R. et al. Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: evidence from a randomized controlled trial. **Age (Dordr)**, v. 36, n. 2, p. 787-99, 2014.

NUNES, G. P.; TUFIK, S. Validation of the modified multiple platform method (MPM) of paradoxical sleep deprivation in rats. **Sleep Research**, v. 23, p. 419, 1994.

O'HARA, R. et al. Operational stressors on physical performance in special operators and countermeasures to improve performance: a review of the literature. **J Spec Oper Med**, v. 14, n. 1, p. 67-78, 2014.

OBAL, F., JR.; KRUEGER, J. M. GHRH and sleep. **Sleep Med Rev**, v. 8, n. 5, p. 367-77, 2004.

OGONOVSKY, H. et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. **Neurochem Int**, v. 46, n. 8, p. 635-40, 2005.

OHIA-NWOKO, O. et al. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. **Mol Neurodegener**, v. 9, p. 54, 2014.

OLSON, V. G. et al. Role of noradrenergic signaling by the nucleus tractus solitarius in mediating opiate reward. **Science**, v. 311, n. 5763, p. 1017-20, 2006.

PACE, M. et al. Identification of Sleep-Modulated Pathways Involved in Neuroprotection from Stroke. **Sleep**, v. 38, n. 11, p. 1707-18, 2015.

PALMA, B. D. et al. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 1, p. 75-9, 2002.

PARK, J. S.; HOKE, A. Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e90245, 2014.

PASSOS, G. S. et al. Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. **Sleep Med**, v. 12, n. 10, p. 1018-27, 2011.

PATKI, G.; LAU, Y. S. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 505, n. 3, p. 268-72, 2011.

PATTI, C. L. et al. Effects of sleep deprivation on memory in mice: role of state-dependent learning. **Sleep**, v. 33, n. 12, p. 1669-79, 2010.

PEACOCK, B. N.; SCHEIDERER, D. J.; KELLERMANN, G. H. Biomolecular aspects of depression: A retrospective analysis. **Compr Psychiatry**, v. 73, p. 168-180, 2016.

PELLOW, S. et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J Neurosci Methods**, v. 14, n. 3, p. 149-67, 1985.

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

PENG, Y. et al. Maternal sleep deprivation at different stages of pregnancy impairs the emotional and cognitive functions, and suppresses hippocampal long-term potentiation in the offspring rats. **Mol Brain**, v. 9, p. 17, 2016.

PERVAIZ, N.; HOFFMAN-GOETZ, L. Immune cell inflammatory cytokine responses differ between central and systemic compartments in response to acute exercise in mice. **Exerc Immunol Rev**, v. 18, p. 142-57, 2012.

PIRES, G. N. et al. Effects of experimental sleep deprivation on anxiety-like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 68, p. 575-89, 2016.

PIRES, G. N.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Relationship between sleep deprivation and anxiety--experimental research perspective. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 10, n. 4, p. 519-23, 2012.

_____. Sleep deprivation and anxiety in humans and rodents--translational considerations and hypotheses. **Behav Neurosci**, v. 129, n. 5, p. 621-33, 2015.

POKK, P.; ZHARKOVSKY, A. The effects of flumazenil, Ro 15-4513 and beta-CCM on the behaviour of control and stressed mice in the plus-maze test. **J Physiol Pharmacol**, v. 48, n. 2, p. 253-61, 1997.

POPA, D. et al. Homeostatic regulation of sleep in a genetic model of depression in the mouse: effects of muscarinic and 5-HT_{1A} receptor activation. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 8, p. 1637-46, 2006.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, v. 229, n. 2, p. 327-36, 1977.

PRETORIUS, E. Corticosteroids, depression and the role of serotonin. **Rev Neurosci**, v. 15, n. 2, p. 109-16, 2004.

PROENCA, M. B. et al. Dopaminergic D2 receptor is a key player in the substantia nigra pars compacta neuronal activation mediated by REM sleep deprivation. **Neuropharmacology**, v. 76 Pt A, p. 118-26, 2014.

RADLEY-CRABB, H. et al. A single 30 min treadmill exercise session is suitable for 'proof-of-concept studies' in adult mdx mice: a comparison of the early consequences of two different treadmill protocols. **Neuromuscul Disord**, v. 22, n. 2, p. 170-82, 2012.

RAGLIN, J. S. Exercise and mental health. Beneficial and detrimental effects. **Sports Med**, v. 9, n. 6, p. 323-9, 1990.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 2012.

RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. **Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects**. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968.

REYNOLDS, G. O. et al. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 31, n. 1, p. 23-38, 2016.

RIBEIRO, S. et al. Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. **J Neurosci**, v. 22, n. 24, p. 10914-23, 2002.

ROBERTS, R. E.; DUONG, H. T. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. **Sleep**, v. 37, n. 2, p. 239-44, 2014.

RODGERS, R. J.; DALVI, A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 21, n. 6, p. 801-10, 1997.

RODGERS, R. J. et al. Plus-maze retest profile in mice: importance of initial stages of trail 1 and response to post-trail cholinergic receptor blockade. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 54, n. 1, p. 41-50, 1996.

RODRIGUES, T. M.; CASTRO CALDAS, A.; FERREIRA, J. J. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord**, 2016.

ROFFLER-TARLOV, S.; SHARMAN, D. F.; TEGERDINE, P. 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid in the mouse striatum: a reflection of intra- and extra-neuronal metabolism of dopamine? **Br J Pharmacol**, v. 42, n. 3, p. 343-51, 1971.

ROH, J. H. et al. Treadmill exercise ameliorates intracerebral hemorrhage-induced depression in rats. **J Exerc Rehabil**, v. 12, n. 4, p. 299-307, 2016.

RUSSELL, J. C. et al. Induction of voluntary prolonged running by rats. **J Appl Physiol**, v. 63, n. 6, p. 2549-53, 1987.

SAADATI, H. et al. Exercise improves learning and memory impairments in sleep deprived female rats. **Physiol Behav**, v. 138, p. 285-91, 2015.

SAADATI, H. et al. Prior regular exercise reverses the decreased effects of sleep deprivation on brain-derived neurotrophic factor levels in the hippocampus of ovariectomized female rats. **Regul Pept**, v. 194-195, p. 11-5, 2014.

SANDIR, M. A.; BIGNOTTO, M. M.; LIPP, M. E. N. Stress e qualidade de vida: Influência de algumas variáveis pessoais. **Paidéia**, v. 20, p. 73-81, 2010.

SANTOS-SOTO, I. J. et al. Voluntary running in young adult mice reduces anxiety-like behavior and increases the accumulation of bioactive lipids in the cerebral cortex. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81459, 2013.

SARTER, M.; BODEWITZ, G.; STEPHENS, D. N. Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 94, n. 4, p. 491-5, 1988.

SCHOENFELD, T. J. et al. Anxiolytic Actions of Exercise in Absence of New Neurons. **Hippocampus**, v. 26, n. 11, p. 1373-1378, 2016.

SILVA, R. H. et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. **Neuropharmacology**, v. 46, n. 6, p. 895-903, 2004.

SKRIVER, K. et al. Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. **Neurobiol Learn Mem**, v. 116, p. 46-58, 2014.

SMITH, B. A.; GOLDBERG, N. R.; MESHUL, C. K. Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. **Brain Res**, v. 1386, p. 70-80, 2011.

SMITH, J. C. et al. Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment. **J Alzheimers Dis**, v. 37, n. 1, p. 197-215, 2013.

SOMARAJAN, B. I.; KHANDAY, M. A.; MALLICK, B. N. Rapid Eye Movement Sleep Deprivation Induces Neuronal Apoptosis by Noradrenaline Acting on Alpha1 Adrenoceptor and by Triggering Mitochondrial Intrinsic Pathway. **Front Neurol**, v. 7, p. 25, 2016.

SPECK, A. E. et al. The dose-dependent antioxidant effects of physical exercise in the hippocampus of mice. **Neurochem Res**, v. 39, n. 8, p. 1496-501, 2014.

STANFIELD, C. L. **Fisiologia humana**. São Paulo: 2014.

STERIADE, M. Basic mechanisms of sleep generation. **Neurology**, v. 42, n. 7 Suppl 6, p. 9-17; discussion 18, 1992.

STERIADE, M.; SAKAI, K.; JOUVET, M. Bulbo-thalamic neurons related to thalamocortical activation processes during paradoxical sleep. **Exp Brain Res**, v. 54, n. 3, p. 463-75, 1984.

STERNAT, T.; KATZMAN, M. A. Neurobiology of hedonic tone: the relationship between treatment-resistant depression, attention-deficit hyperactivity disorder, and substance abuse. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 12, p. 2149-64, 2016.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985.

SUNG, Y. H. et al. Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice. **Life Sci**, v. 91, n. 25-26, p. 1309-16, 2012.

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

TAVORA, D. G. et al. The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease. **Sleep Sci**, v. 7, n. 1, p. 13-8, 2014.

TILLERSON, J. L. et al. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 119, n. 3, p. 899-911, 2003.

TOY, W. A. et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. **Neurobiol Dis**, v. 63, p. 201-9, 2014.

TUFIK, S.; LINDSEY, C. J.; CARLINI, E. A. Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain? **Pharmacology**, v. 16, n. 2, p. 98-105, 1978.

TUOMILEHTO, H. et al. Sleep duration, lifestyle intervention, and incidence of type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 11, p. 1965-71, 2009.

TUON, T. et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. **Brain Res Bull**, v. 108, p. 106-12, 2014.

ULAK, G. et al. Involvement of serotonin receptor subtypes in the antidepressant-like effect of TRIM in the rat forced swimming test. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 95, n. 3, p. 308-14, 2010.

- VAN DER BORGHT, K. et al. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: relationship with hippocampal neurogenesis. **Behav Neurosci**, v. 121, n. 2, p. 324-34, 2007.
- VAN PRAAG, H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. **Neuromolecular Med**, v. 10, n. 2, p. 128-40, 2008.
- VAN PRAAG, H. et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **J Neurosci**, v. 25, n. 38, p. 8680-5, 2005.
- VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F. Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. **J Neurosci Res**, v. 84, n. 4, p. 699-715, 2006.
- VAYNMAN, S. S. et al. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. **Brain Res**, v. 1070, n. 1, p. 124-30, 2006.
- VGONTZAS, A. N. et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 5, p. 2119-26, 2004.
- VISSING, J.; ANDERSEN, M.; DIEMER, N. H. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 16, n. 4, p. 729-36, 1996.
- VRIEND, J. et al. Emotional and Cognitive Impact of Sleep Restriction in Children. **Sleep Med Clin**, v. 10, n. 2, p. 107-15, 2015.
- WALKER, J. M. et al. Effects of exercise on sleep. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 44, n. 6, p. 945-51, 1978.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The Open-Field Test: a critical review. **Psychol Bull**, v. 83, n. 3, p. 482-504, 1976.
- WANG, R. Y.; YANG, Y. R.; YU, S. M. Protective effects of treadmill training on infarction in rats. **Brain Res**, v. 922, n. 1, p. 140-3, 2001.
- WANG, Y. et al. L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease is associated with the fluctuational release of norepinephrine in the sensorimotor striatum. **J Neurosci Res**, v. 92, n. 12, p. 1733-45, 2014.
- WEBER, F.; DAN, Y. Circuit-based interrogation of sleep control. **Nature**, v. 538, n. 7623, p. 51-59, 2016.

WU, H. et al. Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men. **Brain Res Bull**, v. 77, n. 5, p. 241-5, 2008.

XIE, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. **Science**, v. 342, n. 6156, p. 373-7, 2013.

XIONG, J. Y. et al. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APP^{swe}/PS1^{dE9} mice by regulation of BDNF expression and microglia activation. **Biol Sport**, v. 32, n. 4, p. 295-300, 2015.

YI, C. X. et al. Exercise protects against high-fat diet-induced hypothalamic inflammation. **Physiol Behav**, v. 106, n. 4, p. 485-90, 2012.

YIN, M. M. et al. Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memory related to hippocampus among male offspring. **Behav Brain Res**, v. 253, p. 297-304, 2013.

YOUNGSTEDT, S. D. Effects of exercise on sleep. **Clin Sports Med**, v. 24, n. 2, p. 355-65, xi, 2005.

ZAGAAR, M. et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. **Neurobiol Dis**, v. 45, n. 3, p. 1153-62, 2012.

ZAGAAR, M. A. et al. Prevention by Regular Exercise of Acute Sleep Deprivation-Induced Impairment of Late Phase LTP and Related Signaling Molecules in the Dentate Gyrus. **Mol Neurobiol**, 2015.

ZETTERSTROM, T. et al. In vivo measurement of extracellular dopamine and DOPAC in rat striatum after various dopamine-releasing drugs; implications for the origin of extracellular DOPAC. **Eur J Pharmacol**, v. 148, n. 3, p. 327-34, 1988.

ZHANG, Y. X. et al. Treadmill exercise enhances therapeutic potency of transplanted bone mesenchymal stem cells in cerebral ischemic rats via anti-apoptotic effects. **BMC Neurosci**, v. 16, p. 56, 2015.

ZHU, B. et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. **Neurobiol Dis**, v. 48, n. 3, p. 348-55, 2012.

ZIELINSKI, M. R. et al. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. **Behav Brain Res**, v. 250, p. 74-80, 2013.

ZUCCONI, G. G. et al. 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. **Brain Res Bull**, v. 69, p. 375-81, 2006.