



Anelise Bavaresco

**EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA SOBRE A
NEUROINFLAMAÇÃO INDUZIDA POR LPS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de mestre em Educação Física.

Orientadora: Prof^a Dr^a Alexandra Susana Latini
Coorientador: Prof Dr Aderbal Silva Aguiar Junior

FLORIANÓPOLIS, FEVEREIRO DE 2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Bavaresco, Anelise

Efeitos da atividade física voluntária sobre a
neuroinflamação induzida por LPS / Anelise Bavaresco ;
orientador, Alexandra Susana Latini ; coorientador,
Aderbal Silva Aguiar Junior. - Florianópolis, SC, 2015.
63 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Desportos. Programa de Pós-Graduação em
Educação Física.

Inclui referências

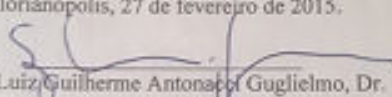
1. Educação Física. 2. Neuroinflamação. 3. LPS. 4.
Atividade Física. 5. Monoaminas. I. Latini, Alexandra
Susana. II. Aguiar Junior, Aderbal Silva. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Educação Física. IV. Título.

Anelise Bavaresco


**EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA SOBRE A
NEUROINFLAMAÇÃO INDUZIDA POR LPS**

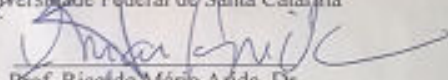
Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de "Mestre", e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física.


Florianópolis, 27 de fevereiro de 2015.

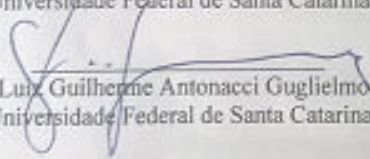

Prof. Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:


Prof. Aderbal Silva Aguiar Junior, Dr.
Coorientador - Presidente da Banca
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof. Ricardo Mário Arida, Dr.
Membro externo - Universidade Federal de São Paulo


Prof. Fernando Diefenthaler, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina


Prof. Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esta dissertação aos meus pais
Aquilino e Edi Bavaresco.

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

Roger Von Oech

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Aquilino e Edi, que me deram incondicional incentivo para sempre prosseguir com os meus estudos e aos meus irmãos Cacildo, Naldivana, Delair e Jaqueline pelo apoio constante.

À minha orientadora, Prof^ª. Alexandra Latini que me deu a oportunidade de ingressar no mestrado, acreditando na minha determinação e força de vontade de alcançar meu objetivo.

Ao meu coorientador, Prof. Aderbal Aguiar, o verdadeiro idealizador deste trabalho e quem me oportunizou um grande crescimento científico e pessoal.

Ao Prof. Rui Daniel Prediger e o Laboratório de Doenças Neurodegenerativas do Departamento de Farmacologia pela importante colaboração na realização deste trabalho.

À Prof^ª. Anabel Sonia Fernández Constenla e toda a equipe do departamento de Neuroanatomia Comparada do Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable de Montevideu – UY, onde realizei meu estágio sanduíche.

À Prof^ª. Ana Lucia De Paul e todo Departamento de Microscopia Eletrônica da Universidad Nacional de Córdoba - AR, muito obrigada pela recepção e dedicação prestada nos dias em que tive o prazer de estar aí e aprender um pouco com vocês.

Aos amigos de laboratório, Renata, Débora, Aline, Ana Júlia, Lucila, Karina, Priscila, Roberta, Rodrigo, Viviane, Karine, Dandara e Pedro que me ensinaram absolutamente tudo na bancada, pelo companheirismo e amizade. Vocês são os grandes responsáveis pelo meu crescimento científico.

Ao Programa de Pós Graduação em Educação Física e aos seus secretários pela ajuda sempre que necessária e aos grandes mestres que me proporcionaram a oportunidade de compartilhar do seu imenso conhecimento.

Aos colegas do mestrado que compartilharam comigo muitos momentos bons e ruins, pelos aprendizados, pelo companheirismo e pelas inúmeras risadas.

A todos meus amigos que são o grande tesouro da minha vida, que incondicionalmente sempre me apoiaram, me deram força para prosseguir e contribuíram para minha formação profissional e pessoal, meu muito obrigada a todos. Amo vocês de coração.

Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

A inflamação é uma resposta biológica que ocorre em tecidos que sofreram algum tipo de lesão ou estresse celular. A resposta inflamatória é induzida para evitar lesões adicionais e/ou para remover tecidos danificados, com objetivo final de regeneração tecidual. Quando ocorre no sistema nervoso central (SNC) esse mecanismo é denominado neuroinflamação e está envolvido em diversas doenças neurológicas como Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e a depressão. Neste sentido, a atividade física tem sido utilizada na modulação da função imune durante os processos de neuroinflamação, visto que possui papel neuroprotetor por estimular a produção de substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias no cérebro. Sendo assim, este estudo investigou os efeitos da atividade física voluntária sobre a resposta inflamatória e o comportamento doente em um modelo de neuroinflamação induzido pela administração de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) em camundongos. Para tanto, 50 camundongos Suíços machos com 3 meses de idade e com massa corporal variando entre 45-50g foram divididos em dois grupos: um que realizou atividade física voluntária em rodas de correr durante seis semanas (Grupo Roda de Corrida - RC) e um grupo que não realizou atividade física (Grupo Sedentário - SED). No último dia do protocolo experimental, pela manhã, foi induzida a neuroinflamação nos animais através da administração intraperitoneal (i.p.) de LPS na dose de 0,33 mg/kg (Grupos RC + LPS e SED + LPS). Após 4 horas da administração do LPS, foram realizados os testes comportamentais, seguidos da eutanásia para dissecação das estruturas cerebrais e do músculo quadríceps. Observou-se que os animais expostos à atividade física voluntária demonstraram aumento crescente da quantidade de corrida diária e tiveram consumo de ração e taxa de consumo de ração/massa muscular maiores que os animais sedentários. Também, pode ser observado que a atividade física exerceu efeito antidepressivo, o qual foi verificado através dos testes comportamentais de campo aberto e suspensão pela cauda. Ainda, a atividade física voluntária restaurou as concentrações de dopamina e seu metabólito DOPAC no córtex pré-frontal dos animais tratados com LPS. A atividade física também reduziu significativamente a taxa DOPAC/DA nos grupos exercitados e as concentrações de DOPAC no estriado dos animais do grupo RC + SAL. Em conjunto, nossos resultados demonstraram a atenuação do comportamento tipo-doença nos animais submetidos à atividade física voluntária tratados com LPS, acompanhado do aumento das concentrações de DA e DOPAC no

córtex pré-frontal dos mesmos. Este estudo sugere que os mecanismos desencadeados pela neuroinflamação podem ser atenuados pela prática da atividade física.

Palavras-chave: Neuroinflamação; LPS; Atividade física; Exercício Físico; Monoaminas.

ABSTRACT

Inflammation is a biological response that occurs after tissue injury or cellular stress. The inflammatory response is induced to prevent additional injury and/or to remove damaged tissue. In the central nervous system (CNS), this mechanism is called neuroinflammation, and it is involved in various neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. In this sense, physical activity has been widely used in modulation of immune function during the neuroinflammation processes, since it has a neuroprotector role on antioxidant and anti-inflammatory substances production in the brain. In this perspective, this study aimed to investigate the effects of voluntary physical activity on inflammatory response and the sickness behavior in a model of neuroinflammation induced by lipopolysaccharide (LPS) administration in mice. Therefore, 50 Swiss male mice with 3 months of age with corporal mass of 45-50g were divided in two groups: one performed voluntary physical activity in running wheel for six weeks (Running wheel group - RC), and one that not performed physical activity (Sedentary group - SED). In the last day of experimental protocol, at the morning, the neuroinflammation was induced by intraperitoneal (i.p) administration of LPS at a dose of 0,33 mg/kg (RC + LPS and SED + LPS groups). After 4 hours of LPS administration, the behavioral tests was performed, followed by euthanasia and brain structures and quadriceps muscle dissection. It was observed that exposed animals to voluntary physical activity showed increased the amount of daily running and had food intake and rate food intake/body mass higher than sedentary animals. Through behavioral tests of open field and suspension tail, was observed that physical activity exerted antidepressant effects. Further, voluntary physical activity restored the concentrations of dopamine and its metabolite DOPAC in the prefrontal cortex of LPS treated animals. Physical activity also reduced the rate DOPAC/DA in the exercised groups and DOPAC concentrations in the striatum of animals RC + SAL group. Taken together, our results demonstrated the attenuation of like-disease behavior in animals trained treated with LPS, together with the increase in DA and DOPAC concentrations in the prefrontal cortex, suggesting that the mechanisms triggered by neuroinflammation may be attenuated by the physical activity practice.

Keywords: Neuroinflammation; LPS; Physicalactivity; Physical Exercise; Monoamines.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina
5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético
BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro
CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais
CoQ: Coenzima Q
CPF: Córtex pré-frontal
CTE: Cadeia de transporte de elétrons
DA: Dopamina
DA: Doença de Alzheimer
DOPAC: Ácido 3,4-diidroxifenilacético
DP: Doença de Parkinson
EDTA: Ácido etileno diamino tetra-acético
EGTA: Ácido etileno glicol tetra-acético
ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica
EROs: Espécies reativas de oxigênio
EST: Estriado
FADH₂: Dinucleótido de flavina e adenina
HIP: Hipocampo
HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência
IL-1 β : Interleucina 1 β
IL-6: Interleucina 6
LPS: Lipopolissacarídeo bacteriano
NADPH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NADH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida
SNC: Sistema nervoso central
TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TNF- α : Fator de necrose tumoral
TSC: Teste de suspensão pela cauda
VO₂ max: Consumo máximo de oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Papel do LPS na neuroinflamação aguda.....	22
Figura 2	Modelo experimental de atividade física em roda de correr utilizado no Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo – LABOX – CCB/UFSC.....	25
Figura 3	Gaiolas com rodas de correr acopladas utilizadas no protocolo experimental.....	30
Figura 4	Distância percorrida na roda de correr pelos animais do grupo RC e massa corporal, consumo de ração e taxa consumo ração/massa corporal dos animais dos grupos SED e RC.....	35
Figura 5	Efeito da atividade física voluntária no campo aberto após administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg).....	36
Figura 6	Efeito da atividade física voluntária no teste comportamental de suspensão pela cauda em modelo de neuroinflamação induzido pela administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg).....	37
Figura 7	Atividade do Complexo I em modelo de neuroinflamação induzido pela administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg).....	38
Figura 8	Efeito do exercício físico voluntário sobre as concentrações das aminas biogênicas dopamina (DA) e serotonina (5-HT) e de seus metabólitos, ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) após a administração intraperitoneal de LPS (0,33 mg/kg).....	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Representação esquemática do desenho experimental do projeto.....	32
------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Concentrações de aminas biogênicas que não apresentaram diferença significativa entre os grupos	40
-----------------	---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
1.1	MODELOS EXPERIMENTAIS DE ATIVIDADE FÍSICA E NEUROINFLAMAÇÃO.....	22
1.2	ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA EM RODA DE CORRER.....	24
1.3	ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA E SEUS EFEITOS NO SNC.....	26
2	HIPÓTESE.....	28
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1	ANIMAIS.....	30
4.2	GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	31
4.3	ATIVIDADE FÍSICA.....	31
4.4	TRATAMENTO COM LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS): MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO.....	31
4.5	ANÁLISE COMPORTAMENTAL.....	32
4.5.1	Teste de campo aberto.....	32
4.5.2	Teste de suspensão pela cauda.....	33
4.6	DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DO COMPLEXO I.....	33
4.7	QUANTIFICAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE DA E DOPAC, 5-HT, 5-HIAA.....	33
4.8	DOSAGEM DE PROTEÍNA.....	34
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5	RESULTADOS.....	35
5.1	DISTÂNCIA PERCORRIDA NAS RODAS DE CORRER, MASSA CORPORAL E CONSUMO DE RAÇÃO DURANTE AS SEIS SEMANAS DE ATIVIDADE FÍSICA.....	35

5.2	OS EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA E DO LPS NOS TESTES COMPORTAMENTAIS: CAMPO ABERTO E SUSPENSÃO PELA CAUDA.....	36
5.3	A ATIVIDADE FÍSICA NÃO MODIFICOU O PREJUÍZO MITOCONDRIAL MUSCULAR INDUZIDO PELO LPS.....	37
5.4	EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA E DO LPS SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE AMINAS BIOGÊNICAS E SEUS METABÓLITOS NO SNC DE CAMUNDONGOS.....	38
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	47
8	REFERÊNCIAS	48
9	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

A neuroinflamação é um mecanismo conhecido na patologia das doenças neurológicas, como a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP) e a depressão (HOTAMISLIGIL, 2010; CUNNINGHAM, 2013). Este mecanismo é acionado quando algum estímulo é prejudicial ao organismo, sendo mediado por vários fatores imunes, particularmente citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , a IL-6 e o TNF – α (CACQUEVEL et al., 2004) e as quimiocinas (UBOGU; COSSOY; RANSOHOFF, 2006), que atuam como importantes sinalizadores para as células nervosas durante a resposta inflamatória (CUNNINGHAM, 2013).

As citocinas pró-inflamatórias ainda prejudicam a função de áreas do SNC, envolvidas na coordenação motora e memória, (DAVIS; BAILEY, 1997). Os animais tratados com LPS demonstram uma resposta exagerada às citocinas pró-inflamatórias no SNC e exibem prejuízos comportamentais, incluindo anorexia (GODBOUT et al., 2005), comportamento tipo-depressivo e disfunção cognitiva (GODBOUT et al., 2008). Ainda, estas citocinas iniciam cascatas bioquímicas que contribuem para o comportamento tipo doentio (do inglês *sickness behavior*)¹, um conjunto de alterações comportamentais como anedonia, anorexia, fadiga e isolamento social (DANTZER; KELLEY, 2007; DANTZER et al., 2008).

Dentro do laboratório, a neuroinflamação pode ser induzida experimentalmente através do Lipopolissacarídeo Bacteriano (LPS), um componente da membrana plasmática de bactérias gram-negativas que contribui para a proteção e integridade estrutural da bactéria (TUIN et al., 2006). O LPS é um agente inflamatório comum reconhecido por receptores Toll-like receptor 4 (TLR4) que sinaliza mecanismos inflamatórios celulares (Figura 1). No sistema nervoso central (SNC), o LPS desencadeia um conjunto de modificações microgliais e a produção de mediadores pró-inflamatórios para induzir um estado neuroinflamatório (MENG; LOWELL, 1997; WEN et al., 2007; CHUNG et al., 2010).

¹O comportamento tipo-doentio é uma tradução livre do inglês *sicknessbehavior*. Esta terminologia ainda não foi padronizada para o português.

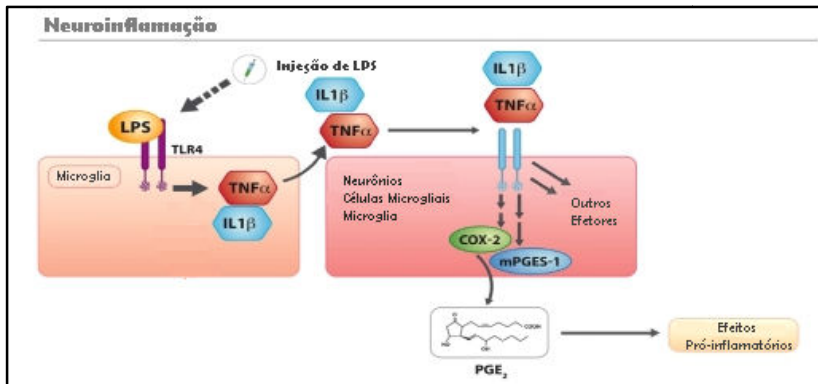


Figura 1: Papel do LPS na neuroinflamação. (BRENNEIS et al., 2011).

A neuroinflamação também desempenha um importante papel no comportamento animal, como os estados de humor e depressão (FAROOQ et al., 2012). As desordens do estado de humor são frequentemente acompanhadas de tristeza, irritabilidade e mudanças psico-fisiológicas, como distúrbios do sono, do apetite e do desejo sexual, constipação, perda de interesse nas atividades rotineiras ou eventos com amigos, choro e pensamentos suicidas em pacientes depressivos (BELMAKER; AGAM, 2008). As evidências têm revelado um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias no SNC desses pacientes, compatível com neuroinflamação (HOWREN; LAMKIN; SULLS, 2009; DOWLATI et al., 2010; HANNESTAD; DELLAGIOIA; BLOCH, 2011).

1.1 MODELOS EXPERIMENTAIS DE ATIVIDADE FÍSICA E NEUROINFLAMAÇÃO

A atividade física e o exercício físico têm sido utilizados com objetivos anti-inflamatórios (ERICKSON; KRAMER, 2009), mas também possui propriedades antioxidantes, neuroprotetoras e neuroplásticas (O'DELL et al., 2012; TUON et al., 2012). Existem diferenças entre os conceitos de atividade física e exercício físico. Atividade Física, segundo Caspersen e colaboradores (1985), é qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético maior do que os níveis de repouso, ou seja, são movimentos básicos executados no nosso dia a dia como, por exemplo: andar, descer e subir escadas, correr para pegar o ônibus. Já o exercício físico, segundo o mesmo autor, é a forma planejada, estruturada,

repetitiva e intencional da atividade física que possui o objetivo de melhora ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física e do desempenho esportivo.

De acordo com esses conceitos podemos sugerir que quando os animais são submetidos à corrida em esteira em protocolos experimentais pré-definidos, eles estão realizando exercício físico. Já a atividade física na roda de corrida é voluntária e não estruturada, diferente do exercício físico. Entretanto, estes conceitos ainda não foram padronizados para os animais de laboratório. A literatura muitas vezes é contraditória, pois muitos trabalhos utilizam o termo exercício físico para animais expostos às rodas de corrida (SWALLOW et al., 2001; WATERS et al., 2004; VAN PRAAG et al., 2005; O'DELL et al., 2012). Por exemplo, o volume e as velocidades máxima e média de corrida aumentam progressivamente em animais expostos à roda de correr (AGUIAR et al., 2013). Isto pode ser considerado um aumento na sobrecarga de trabalho dos animais, uma característica do treinamento físico. Finalmente, este ainda é um debate em aberto para os modelos animais de exercício físico.

Utilizando-se do exercício físico, Criswell et al., (2004) demonstraram que doze semanas de corrida em esteira (3 dias/semana em sessões de 15-25 min a 22-25 m/min) diminuíram significativamente as concentrações de TNF- α em ratos naïve². Wu et al., (2007) demonstrou que cinco semanas de corrida moderada (5 dias/semana em sessões 10 min a 9 m/min) em esteira aumentaram as concentrações hipocámpais de BDNF e reduziram o prejuízo cognitivo induzido pelo LPS. Tanaka et al., (2010) utilizaram um protocolo de exercício agudo de corrida em esteira até a exaustão, com aumento gradual da velocidade a partir de 9 m/min, e demonstraram uma redução nas concentrações do TNF- α periférico induzido pelo LPS.

A atividade física também é uma potencial intervenção para melhorar o desempenho cognitivo e retardar a progressão de doenças neurológicas (ARCHER; FREDRIKSSON; JOHANSSON, 2011). Choi et al (2014) demonstraram que a atividade física exerce efeitos neuroprotetores no sistema dopaminérgico de ratos Parkinsonianos e ainda efeitos neurogênicos (VAN PRAAG et al., 1999; VAN PRAAG; KEMPERMANN; GAGE, 1999; COTMAN; BERCHTOLD, 2002), bem como contribui para a recuperação funcional por outros mecanismos, incluindo a força muscular ou a melhora da velocidade de

² Modelo animal ou sujeito de estudo nunca exposto a manipulações farmacológicas ou ambientais.

resposta. Ainda, em diversos estudos, a implementação de programas de exercício físico em indivíduos nas fases iniciais da DP tem resultado na melhora das AVDs, desempenho motor, ambulação e independência funcional global (AYAN; CANCELA, 2012).

Em roedores, a corrida voluntária proporciona melhoras em algumas deficiências neurológicas e facilita a recuperação funcional pela redução da perda neuronal (CARRO et al., 2001). O estudo de Cunha et al., (2013) mostra que a atividade física voluntária em roda de corrida produz efeitos antidepressivos, assim como outros trabalhos (DUMAN et al., 2008; AGUIAR et al., 2014b). Dessa forma, a atividade física está associada com a diminuição do risco de prejuízos cognitivos, melhora do aprendizado e da memória através da melhora da função hipocampal, estabilização do humor e facilitação da recuperação de funções neurológicas (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; TILLERSON et al., 2003; VAN PRAAG, 2009)

1.2 ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA EM RODA DE CORRER

As rodas de corrida têm sido amplamente usadas como medida de atividade física em roedores de laboratório (Figura 2). A maioria dos roedores facilmente corre nas rodas e (SHERWIN, 1998) e por esse motivo a roda de corrida é frequentemente usada para acessar os níveis de atividade física geral ou então para modular os efeitos do exercício (PATTERSON; LEVIN, 2008; HASKELL-LUEVANO et al., 2009). Comumente, quando a roda de corrida é introduzida, os níveis de atividade são aumentados e a quantidade de corrida na roda realizada pelos roedores demonstra alguma variabilidade intra e entre-espécies (FRIEDMAN; GARLAND; DOHM, 1992).

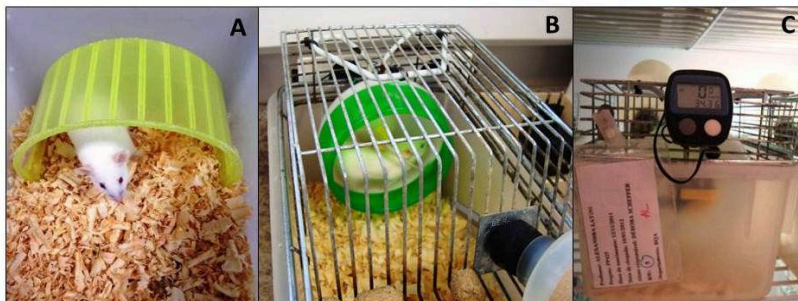


Figura 2: Modelo experimental de atividade física em roda de correr utilizado no Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo – LABOX – CCB/UFSC. (A) Gaiola com roda de correr bloqueada. (B) Gaiola com roda de correr livre. (C) Contador da distância (SCHEFFER, 2013).

A atividade nas rodas é costumeiramente usada para medir a atividade dos ritmos circadianos em todas as subordens de roedores (KATONA; SMALE, 1997). Além disso, existe uma relação entre as quantidades de corrida na roda e o consequente aumento no gasto energético, que pode resultar no aumento do consumo de comida (COUTINHO et al., 2006). Segundo o estudo de Coutinho et al., (2006) a gordura corporal pode diminuir nesses animais, demonstrando que, mesmo com o aumento do consumo de comida o balanço energético negativo é alcançado. Similarmente, quando ratos possuem livre acesso à roda de corrida eles irão mostrar altos níveis de atividade física e aumentar o seu consumo de comida comparado a ratos sedentários (DIXON; ACKERT; ECKEL, 2003). Essas modificações assemelham-se ao exercício físico.

Um grande número de estudos tem reportado também alterações comportamentais após o acesso às rodas de corrida, tanto em ratos como em camundongos. Frequentemente essas mudanças são atribuídas ao exercício e muitos desses efeitos dependem da duração da exposição à roda de corrida. Oito semanas de corrida voluntária na roda aumentam as medidas de comportamento defensivo e as avaliações de risco em ratos (BURGHARDT et al., 2004). Da mesma forma, a roda de corrida também altera o comportamento tipo-depressivo em roedores. Estes comportamentos são avaliados usando testes como a suspensão pela cauda o teste de campo aberto. Nestes testes, a imobilidade é considerada uma medida de comportamento tipo-depressivo (CRYAN; VALENTINO; LUCKI, 2005). Comumente, tem sido descritas diminuições na imobilidade nos testes comportamentais após a

submissão dos animais à roda de correr (BJORNEBEKK; MATHE; BRENE, 2005; AGUIAR et al., 2014a).

A grande vantagem do exercício em roda de corrida é que ele pode ser conduzido sem um período de aclimação e não necessita da presença constante do pesquisador, visto que as rodas permanecem nas caixas dos animais durante todo o período experimental.

1.3 ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA E SEUS EFEITOS NO SNC

A atividade física voluntária produz mudanças estruturais e moleculares no SNC, bem descritas no hipocampo, onde são consistentes com a melhora da sua função (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; VAN PRAAG, 2009). Ratos e camundongos com livre acesso às rodas de corrida melhoram a plasticidade sináptica do hipocampo (FARMER et al., 2004) e aumentam a expressão e as concentrações de neurotrofinas (RUSSO-NEUSTADT; BEARD; COTMAN, 1999). A atividade física voluntária na roda de corrida ainda promove angiogênese, neurogênese (VAN PRAAG et al., 2005) e a plasticidade neuronal no giro dentado (REDILA; CHRISTIE, 2006). Em humanos, a melhora da função hipocampal pode contribuir para os efeitos benéficos do exercício no aprendizado e na memória (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; KRAMER; ERICKSON; COLCOMBE, 2006).

No SNC, o exercício modifica os sistemas de neurotransmissão das monoaminas: dopamina, noradrenalina e serotonina (MEEUSEN; DE MEIRLEIR, 1995). A sua importância em distúrbios do SNC foi inicialmente relatada em estudos post mortem de tecido cerebral e líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP a partir dos anos 60 (JOHANSSON; ROOS, 1967; BERNHEIMER et al., 1973). Os autores demonstraram redução das concentrações de monoaminas em sujeitos sedentários, e maiores concentrações em sujeitos exercitados.

Posteriormente estudos demonstraram que 30 minutos de corrida voluntária na roda aumentaram o metabolismo da DA no estriado de camundongos (BLISS; AILION, 1971) e que 8 semanas de corrida voluntária na roda resultam em elevadas concentrações de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) no SNC (DE CASTRO; HILL, 1988). Além disto, recentemente foram relatadas alterações no sistema dopaminérgico no mesencéfalo basal após 6 semanas de corrida voluntária na roda (GREENWOOD et al., 2011), sugerindo que este modelo de atividade física modula o metabolismo das monoaminas no SNC. De modo geral, este efeito tem-se demonstrado benéfico para as funções neurológicas, como anteriormente descrito.

As monoaminas estão envolvidas em diversas funções neurológicas, como os processos cognitivos e o estado de humor. Os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos estão envolvidos em funções cognitivas como fluência verbal, vigilância e excitação (BLIER; BRILEY, 2011). O prejuízo da neurotransmissão dopaminérgica pode, por exemplo, prejudicar a ativação dos gânglios da base e reduzir a estimulação do córtex motor levando a fadiga central, que por sua vez pode influenciar a capacidade de exercício (FOLEY; FLESHNER, 2008; SCHEFFER, 2013).

A atividade física também exerce efeitos benéficos a curto e longo prazo nos sintomas da depressão (BABYAK et al., 2000), além disso, a inatividade física está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de várias doenças, como a diabetes mellitus tipo-2, doenças cardiovasculares e câncer colorretal (LAMPINEN; HEIKKINEN; RUOPPILA, 2000). Um estudo longitudinal com estudantes da Universidade de Harvard nos Estados Unidos mostrou uma baixa prevalência de depressão nos fisicamente ativos (PAFFENBARGER; LEE; LEUNG, 1994). Doses adequadas de exercício aeróbico apresentaram-se como uma terapia efetiva para depressão leve a moderada, enquanto uma dose baixa foi equivalente ao placebo (DUNN et al., 2005). Trabalhos básicos demonstraram efeitos ansiolíticos e antidepressivos da atividade física voluntária em roedores (BINDER et al., 2004; DUMAN et al., 2008; CUNHA et al., 2013; AGUIAR et al., 2014a). As diferentes formas de ativação em diferentes espécies de roedores podem contribuir para diferentes respostas neuroquímicas e comportamentais à corrida voluntária (BJORNEBEKK; MATHE; BRENE, 2006). Finalmente, estudos epidemiológicos apoiam este trabalho, relacionando positivamente atividade física e saúde mental (GALPER et al., 2006)³.

³*Mens sana in corpore sano* ("uma mente sã num corpo são") é uma famosa citação latina, derivada da Sátira X do poeta romano Juvenal.

2 HIPÓTESE

O exercício físico apresenta efeitos ansiolíticos, antidepressivos e anti-inflamatórios em vários modelos animais de doenças neurológicas ou envelhecimento. A partir dessas evidências elaboramos a seguinte hipótese: a atividade física voluntária pode amenizar o comportamento doentio induzido pelo tratamento sistêmico com LPS através de modificações no metabolismo de monoaminas no SNC.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da atividade física voluntária sobre o comportamento tipo-doentio e o metabolismo das aminas biogênicas DA e 5-HT e seus metabólitos DOPAC e 5-HIAA em um modelo de neuroinflamação induzido pela administração de LPS em camundongos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i) Mensurar a quantidade de atividade física realizada através da distância diária percorrida na roda de corrida, o consumo de ração e a massa corporal dos animais;

ii) Avaliar os efeitos da atividade física sobre o comportamento doentio dos camundongos, através dos testes comportamentais de suspensão pela cauda e campo aberto;

iii) Avaliar os efeitos da atividade física sobre as concentrações de dopamina (DA) e serotonina (5-HT), e de seus metabólitos ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC), ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado dos animais;

iv) Avaliar os efeitos do exercício físico na atividade do Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial da musculatura esquelética dos animais;

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram utilizados 50 camundongos Suíços machos adultos com 3 meses de idade e massa corporal variando entre 45 e 50 gramas, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina e mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Bioquímica do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (CCB/Bloco C/UFSC). Os animais foram isolados em gaiolas com temperatura controlada a $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, ciclo de luz de 12 horas claro/escuro (liga 7 horas AM) e alimentação/água ad libitum (Figura 3). Durante todos os procedimentos foram seguidos os princípios básicos do uso de animais em toxicologia (adotados pela Sociedade de Toxicologia em Julho de 1989), minimizando o número de animais bem como seu sofrimento. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Catarina com número de protocolo CEUA N° PP00760.



Figura 3: Gaiolas com rodas de correr acopladas utilizadas no protocolo experimental. (Fonte: Arquivos do autor).

4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os camundongos foram divididos randomicamente e isolados individualmente em gaiolas de biotério (28 x 17 x 13 cm), conformando quatro grupos experimentais:

- 1) Sedentário (SED + SAL)
- 2) Sedentário + LPS (SED + LPS)
- 3) Roda de correr (RC + SAL)
- 4) Roda de correr + LPS (RC + LPS)

4.3 ATIVIDADE FÍSICA

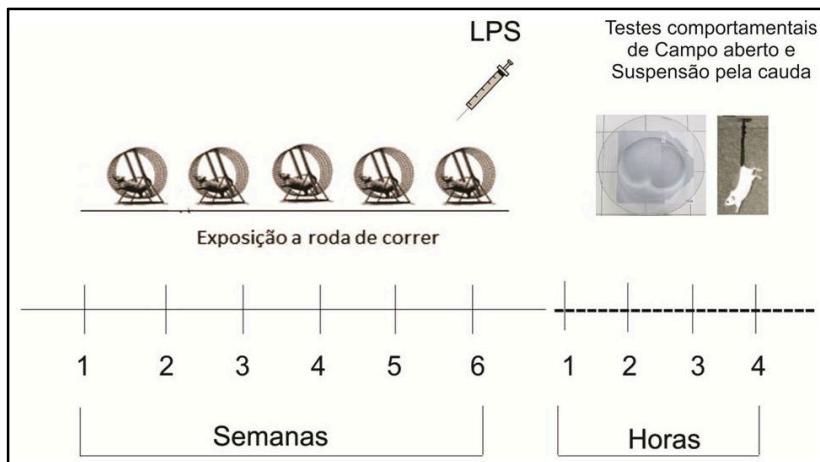
O protocolo de atividade física voluntária teve duração de seis semanas (AGUIAR et al., 2014b). Os animais do grupo SED foram expostos a rodas bloqueadas, para evitar o viés de enriquecimento ambiental (Figura 2A) (SCHEFFER, 2013). Os animais do grupo RC + SAL tiveram livre acesso à roda de correr (12.7 cm de diâmetro) anexada dentro das gaiolas (Figura 2B) e a distância percorrida pelos animais durante a atividade física foi mensurada diariamente através de contadores digitais (Figura 2C) (AGUIAR et al., 2013; AGUIAR et al., 2014a). O consumo de ração e a massa corporal foram registrados semanalmente.

4.4 TRATAMENTO COM LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS): MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO

Após as seis semanas de atividade física (42° dia), a neuroinflamação foi induzida através da administração intraperitoneal (i.p.) de LPS na dose 0,33 mg/kg (DUTRA et al., 2002; CASTRO, J. P. et al., 2006) no período da manhã. Após 4 horas da administração de LPS nesta mesma dose ocorre o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias no SNC, resultando em um comportamento tipo-doentio transitório leve em camundongos adultos (BERG et al., 2004; GODBOUT et al., 2005). O veículo LPS foi NaCl 0,9% (salina). As injeções foram realizadas no volume 0,1mL/10g de massa corporal. O grupo SED + SAL foi tratado com solução salina.

Após 4 horas do tratamento LPS, foram realizados os testes comportamentais, seguidos da eutanásia para dissecação das estruturas cerebrais (córtex pré-frontal, estriado e hipocampo) e músculo quadríceps (Esquema 1). As amostras foram armazenadas a -80°C para

posteriores análises bioquímicas. Os testes comportamentais e análises bioquímicas estão descritas no item 4.6 a seguir.



Esquema 1: Representação esquemática do desenho experimental do projeto. Os animais tiveram livre acesso à roda de correr, durante seis semanas. No último dia, pela manhã, receberam uma dose de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS - 0,33 mg/Kg) e quatro horas após foram realizadas as avaliações comportamentais e a coleta de amostras cerebrais e musculares para posteriores análises. (Fonte: Arquivos do autor).

4.5 ANÁLISE COMPORTAMENTAL

Os animais foram habituados ao ambiente durante 1 hora antes dos testes comportamentais. Os testes foram realizados durante a fase clara do ciclo (10 às 17h).

4.5.1 Teste de campo aberto

Este teste avalia a atividade motora dos animais através da exploração de uma arena, ou campo aberto (BASSO; BEATTIE; BRESNAHAN, 1995). Neste trabalho, os animais foram colocados individualmente em uma arena circular (60 cm de diâmetro, 50 cm de altura) durante 10 minutos. A distância percorrida (m) e o número de levantamentos sobre as patas traseiras foram avaliados automaticamente

e manualmente, respectivamente, através da plataforma ANY-maze™ versão 4.99 (Stoelting Inc., Wood Dale, IL, USA).

4.5.2 Teste de suspensão pela cauda

O teste de suspensão pela cauda (TSC) foi utilizado inicialmente em 1985 para medir a eficácia de drogas antidepressivas (STERU et al., 1985; CRYAN; MOMBÉREAU; VASSOUT, 2005) e o seu uso vem crescendo substancialmente a fim de avaliar em roedores a eficácia de drogas antidepressivas. Neste teste os animais foram suspensos 50 cm acima do chão através de uma fita adesiva colocada aproximadamente 1 cm da ponta da cauda. Tipicamente, os roedores suspensos imediatamente demonstram grande agitação na tentativa de escape, seguidos do desenvolvimento da postura imóvel (CRYAN; MOMBÉREAU; VASSOUT, 2005). O tempo de imobilidade foi avaliado durante 6 minutos, de acordo com o método descrito por Steru et al. (1985). Os camundongos foram considerados imóveis somente quando eles estiveram completamente parados, à exceção dos movimentos respiratórios. Os parâmetros de imobilidade foram avaliados manualmente através do software ANY-maze™ versão 4.99 (Stoelting Inc., Wood Dale, IL, USA).

4.6 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DO COMPLEXO I

Para a mensuração das atividades enzimáticas do complexo I da cadeia respiratória as amostras foram homogeneizadas em dez volumes de tampão fosfato de potássio 5 mM, pH 7,4, contendo sacarose 300 mM, MOPS 5 mM, EGTA 1 mM e albumina sérica bovina 0,1%. Posteriormente, o homogeneizado foi centrifugado a 3.000 x g durante 10 minutos a 4°C e o sobrenadante foi utilizado para a realização das análises. A atividade do Complexo I foi mensurada através da redução do ferrocianeto dependente de NADH em um comprimento de 420 nm, como descrito previamente por Cassina e Radi (1996). A atividade do complexo I da cadeia respiratória foi calculada como μmol ou nmol . min^{-1}mg de proteína e mensurada utilizando-se de um espectrofotômetro.

4.7 QUANTIFICAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE DA, DOPAC, 5-HT E 5-HIAA.

As amostras de córtex pré-frontal, estriado e hipocampo foram obtidas através do método de dissecação cerebral, tratadas com ácido perclórico e posteriormente sonicadas e centrifugadas a 16.000 x g por 10 min a 4°C (CASTRO, A. A. et al., 2012). Os metabólitos presentes no sobrenadante foram quantificados por HPLC (Alliance e2695, Waters, Milford, USA). Vinte microlitros do sobrenadante foram injetados no sistema de HPLC. O sistema esteve constituído por coluna C18 (120 x 2,0 mm) (Synergi Hydro, Califórnia, USA), fase móvel contendo fosfato de sódio 90 mM, ácido cítrico 50 mM, sódio 1-heptano sulfonato 1,7 mM, ácido etilenodiaminotetracético 50 µM, 10% de acetonitrila, pH 3,0, fluxo de 0,3 mL/min, e por um detector eletroquímico (Waters 2465). As concentrações de dopamina (DA), ácido 3,4-dihidroxiifenilacético (DOPAC), serotonina (5-HT) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) foram calculadas em ng/g de tecido ou µmol/L.

4.8 DOSAGEM DE PROTEÍNA

O conteúdo protéico das amostras foi mensurado empregando o método de Lowry (LOWRY et al., 1951), utilizando albumina sérica bovina como padrão.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição dos resultados foi considerada normal de acordo com o teste Kolmogorov-Smirnov.

Os resultados foram descritos como média ± erro padrão da média (SEM). A inferência foi realizada através de teste t de Student ou análise da variância (ANOVA) de duas vias ou repetição, seguidos do teste post hoc de Fischer, quando aplicável. O nível de significância escolhido foi $\alpha = 0,05$.

O tratamento estatístico foi realizado através da plataforma STATISTICA (versão 7.0, Stat Soft, Inc.). Os gráficos foram construídos na plataforma GraphPad Prism (versão 5.03, GraphPad Software, Inc.).

5 RESULTADOS

5.1 DISTÂNCIA PERCORRIDA NAS RODAS DE CORRER, MASSA CORPORAL E CONSUMO DE RAÇÃO DURANTE AS SEIS SEMANAS DE ATIVIDADE FÍSICA.

A Figura 4A mostra o aumento significativo da distância percorrida durante o período experimental [$F_{(41,451)} = 4,22$; $P < 0,05$]. A massa corporal dos animais não diferiu entre os grupos (Figura 4B). A Figura 4C mostra o consumo semanal de ração dos animais, que foi significativamente maior no grupo RC em relação ao grupo SED [$F_{(1,45)} = 26,4$; $P < 0,05$] a partir da terceira semana do experimento, assim como a taxa consumo de ração/massa corporal do mesmo grupo [$F_{(1,44)} = 15,6$; $P < 0,05$] (Figura 4D).

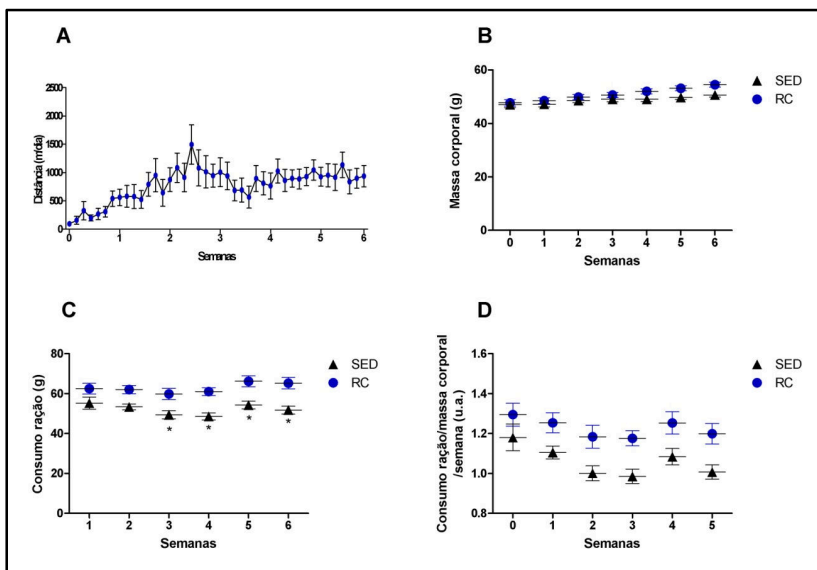


Figura 4: Distância percorrida na roda de correr pelos animais do grupo RC e massa corporal, consumo de ração e taxa consumo ração/massa corporal dos animais dos grupos SED e RC. A distância diária percorrida pelos camundongos Suíços machos adultos do grupo RC (n=11) durante seis semanas aumentou significativamente durante o experimento (A). A massa corporal não diferiu significativamente entre os grupos SED (n=24) e RC (n=23) (B) e o consumo semanal de ração (C) e a taxa consumo ração/massa corporal semanal (D) foi

significativamente maior no grupo RC. Os dados representam a média \pm EPM. * $P < 0,05$ (ANOVA de repetição seguido pelo *post hoc* de Fischer).

5.2 OS EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA E DO LPS NOS TESTES COMPORTAMENTAIS: CAMPO ABERTO E SUSPENSÃO PELA CAUDA

As Figuras 5 A-C mostram a distância percorrida, o número de levantamentos sobre as patas traseiras e a velocidade máxima, respectivamente, no teste de campo aberto ao final das seis semanas de experimento. O LPS diminuiu a distância percorrida [$F_{(1,28)} = 20,75$; $P < 0,05$] (Figura 5A) e o número de levantamentos [$F_{(1,23)} = 58,88$; $P < 0,05$] (Figura 5B) no grupo SED + LPS e a atividade física atenuou esse prejuízo no grupo RC + LPS (Fischer *post hoc*). Podemos considerar que atividade física também melhorou a velocidade média dos animais na arena. A velocidade média é a primeira função derivada da distância (Figura 5A) em relação ao tempo, neste caso, fixo em 10 min (dados não demonstrados). Entretanto, o LPS prejudicou a velocidade máxima desempenhada na arena. A atividade física não reverteu este prejuízo (Figura 5C).

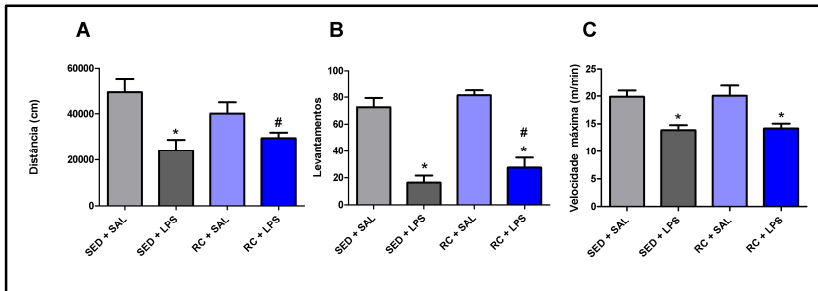


Figura 5: Efeito da atividade física voluntária no campo aberto após administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg). As análises foram realizadas nos grupos SED + SAL (n=9), SED + LPS (n=9), RC + SAL (n=7), e RC + LPS (n=7). O LPS diminuiu a distância percorrida (A) e o número de levantamentos (B) no grupo SED + LPS e a atividade física reverteu esse prejuízo no grupo RC + LPS. O LPS também diminuiu a velocidade máxima desempenhada no teste (C), porém a atividade física não reverteu esse prejuízo. Os dados representam a média \pm EPM. * $P < 0.05$ vs SAL e # $P < 0.05$ vs LPS (ANOVA de 2 vias seguida do *post hoc* de Fischer).

A Figura 6 mostra os resultados do teste de suspensão pela cauda. Não foi observada diferença entre os grupos na latência para o primeiro episódio imóvel (Figura 6A). Os animais do grupo RC + SAL apresentaram um tempo significativamente menor de imobilidade [$F_{(1,28)} = 5,40$; $P < 0,05$] quando comparados com o grupo SED + SAL (Figura 6B) demonstrando os efeitos antidepressivos da atividade física, anulados pelo LPS. A Figura 6C reforça o efeito antidepressivo da atividade física, pois o número de episódios imóveis diminuiu nos grupos RC + SAL e RC + LPS em relação ao grupo SED + SAL e SED + LPS, respectivamente [$F_{(1,28)} = 3,22$; $P < 0,05$].

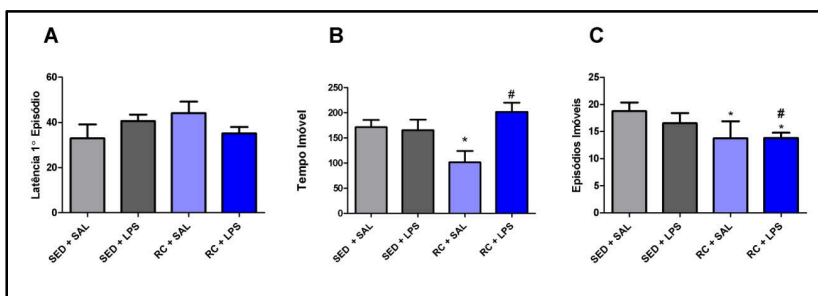


Figura 6: Efeito da atividade física voluntária no teste comportamental de suspensão pela cauda em modelo de neuroinflamação induzido pela administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg). A análise foi feita nos grupos SED + SAL (n=9), SED + LPS (n=9), RC + SAL (n=8), e RC + LPS (n=6). Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de latência para o primeiro episódio (A). O exercício foi antidepressivo, pois diminuiu o tempo de imobilidade (B) e o número de episódios imóveis (C) no grupo RC + SAL. Os dados representam a média \pm EPM. * $P < 0,05$ vs SAL e # $P < 0,05$ vs LPS (ANOVA de 2 vias seguida do *post hoc* de Fischer)

5.3 A ATIVIDADE FÍSICA NÃO MODIFICOU O PREJUÍZO MITOCONDRIAL MUSCULAR INDUZIDO PELO LPS

A atividade do complexo I da cadeia respiratória foi avaliada em amostras de quadríceps. O LPS reduziu significativamente a atividade do complexo I [$F_{(1,25)} = 5,51$; $P < 0,05$] e a atividade física não modificou este prejuízo (Figura 7).

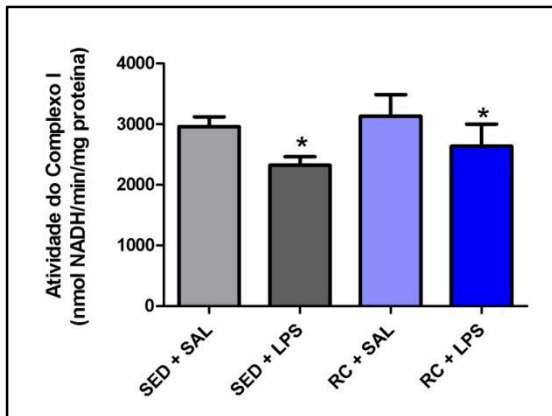


Figura 7: Atividade do Complexo I em modelo de neuroinflamação induzido pela administração intraperitoneal (i.p.) de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS 0,33 mg/Kg). A atividade do Complexo I foi avaliada em amostras de músculo quadríceps de camundongos Suíços machos adultos dos grupos SED + SAL (n=10), SED + LPS (n=9), RC + SAL (n=5), e RC + LPS (n=6). O LPS diminuiu a atividade do complexo I e a atividade física não reverteu este prejuízo. Os dados representam a média \pm EPM. * $P < 0,05$ vs SAL (ANOVA de 2 vias).

5.4 EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA E DO LPS SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE AMINAS BIOGÊNICAS E SEUS METABÓLITOS NO SNC DE CAMUNDONGOS

A Figura 8 e a Tabela 1 mostram as concentrações de dopamina (DA) e serotonina (5-HT), assim como de seus metabólitos, ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) em amostras de córtex pré-frontal, estriado e hipocampo de camundongos Suíços adultos após administração de LPS (0,33 mg/kg).

O LPS reduziu significativamente as concentrações de DA no córtex pré-frontal dos animais sedentários (SED + LPS) quando comparados ao respectivo grupo controle (SED + SAL) [$F_{(1,24)} = 5,43$; $P < 0,05$] (Figura 8A) e a atividade física preveniu parcialmente este dano (*post hoc* de Fischer). Similarmente, o LPS também reduziu significativamente as concentrações de DOPAC no córtex pré-frontal dos animais do grupo SED + LPS quando comparados ao respectivo grupo controle (SED + SAL) [$F_{(1,27)} = 11,22$; $P < 0,05$] (Figura 8B) e a atividade física voluntária foi capaz de restabelecer essas concentrações no grupo RC + LPS.

O LPS aumentou significativamente a taxa DOPAC/DA das amostras de córtex pré-frontal de animais do grupo SED + LPS em relação ao grupo RC + SAL (Figura 8C) [$F_{(1, 25)} = 5,90$; $P < 0,05$] e a atividade física significativamente reduziu essas concentrações em ambos os grupos exercitados. A atividade física diminuiu significativamente as concentrações do metabólito DOPAC no estriado dos animais que realizaram atividade física voluntária (RC + SAL) [$F_{(1, 26)} = 3,94$; $P < 0,05$] quando comparados ao grupo de animais sedentários (SED + SAL). No grupo RC + LPS essas concentrações foram semelhantes as do grupo controle SED + SAL (Figura 8D).

As concentrações das aminas biogênicas que não diferiram significativamente entre os grupos experimentais estão apresentadas na tabela 1.

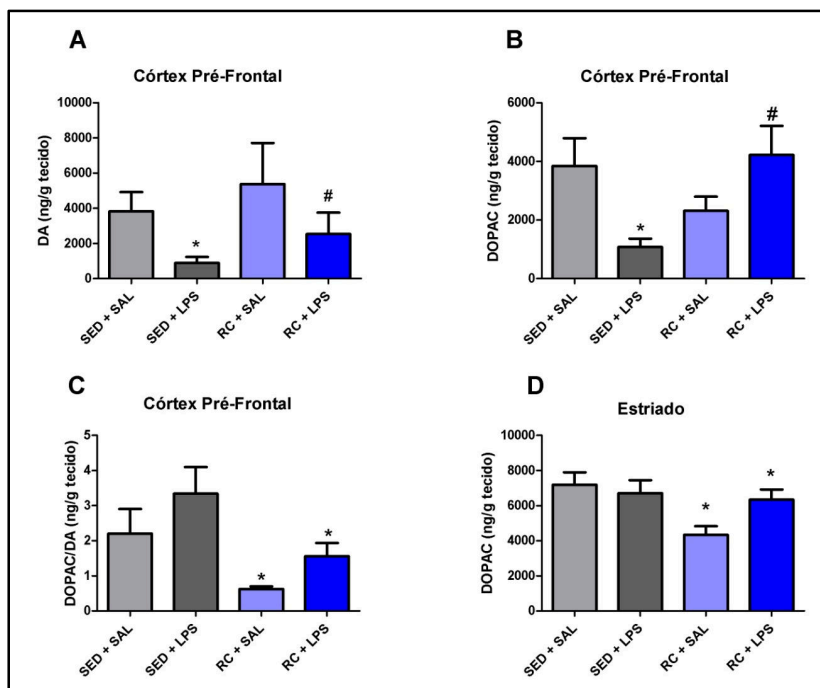


Figura 8: Efeito do exercício físico voluntário sobre as concentrações das aminas biogênicas dopamina (DA) e serotonina (5-HT) e de seus metabólitos, ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) após a administração intraperitoneal de LPS (0,33 mg/kg). A produção dos referidos neurotransmissores foi avaliada em diferentes estruturas cerebrais: córtex

pré-frontal (A, B, C) e estriado (D) de camundongos Suiços machos adultos dos grupos SED + SAL (n=9), SED + LPS (n=9), RC + SAL (n=5), e RC + LPS (n=6). O LPS reduziu significativamente as concentrações de DA (A) e de DOPAC (B) no córtex pré-frontal dos animais do grupo SED + LPS e a atividade física atenuou parcialmente esta depleção. O LPS aumentou significativamente a taxa DOPAC/DA no córtex pré-frontal do grupo SED + LPS (C) e a atividade física reduziu significativamente essas concentrações em ambos os grupos exercitados. A atividade física também diminuiu significativamente as concentrações de DOPAC no estriado dos animais do grupo RC + SAL (D). Os dados representam a média \pm EPM * $P < 0.05$ vs SAL e # $P < 0.05$ vs LPS (ANOVA de 2 vias seguida do *post hoc* de Fischer).

Tabela 1: Concentrações de aminas biogênicas que não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Grupo	SED		RC		F	P
	SAL	LPS	SAL	LPS		
Amina/ Metabólito						
5-HT Hipocampo	540 \pm 73,5	574 \pm 83,9	451 \pm 67,1	612 \pm 136,5	1,228	0,276
5-HIAA Hipocampo	138 \pm 152	150 \pm 154	106 \pm 145	127 \pm 233,2	1,228	0,276
DA Estriado	104 \pm 141,1	108 \pm 184,1	992 \pm 397,1	121 \pm 173,5	0,428	0,518
5-HIAA/ 5-HT Córtex pré-frontal	1,38 \pm 0,12	1,12 \pm 0,07	1,18 \pm 0,05	0,75 \pm 0,19	3,13	0,08

6 DISCUSSÃO

A neuroinflamação é um mecanismo patológico das doenças neurodegenerativas (FRANK-CANNON et al., 2009) e psiquiátricas, como a depressão (WALKER et al., 2014), DA (PIMPLIKAR, 2014), DP (HIRSCH; VYAS; HUNOT, 2012), Doença de Huntington (MOLLER, 2010) e ELA (FROHMAN; RACKE; RAINE, 2006). Destacam-se os prejuízos cognitivos (GODBOUT et al., 2005; SPARKMAN; JOHNSON, 2008). A neuroinflamação também está relacionada com o comportamento de doença, caracterizado por sintomas como humor deprimido, falta de energia, perda do prazer (anedonia), sono e apetite desregulados e sentimentos de culpa e/ou suicídio (KESSLER et al., 2005).

Além do tratamento farmacológico, algumas estratégias ambientais são utilizadas para prevenir ou atenuar a inflamação prolongada e o comportamento doentio, auxiliando na recuperação de episódios infecciosos. O exercício físico figura como uma dessas estratégias, principalmente quanto às propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias relacionadas ao envelhecimento, à obesidade ou a doenças neurodegenerativas (KEYLOCK et al., 2008). Quando praticado regularmente, figura como uma alternativa de tratamento da depressão através da melhora dos sintomas acima citados (SJOSTEN; KIVELA, 2006).

Em roedores, a roda de corrida voluntária é um dos modelos de atividade física mais utilizados (SHERWIN, 1998; PATTERSON; LEVIN, 2008) e o seu uso nas ciências básicas tem aumentado devido às respostas benéficas do exercício na saúde e na doença (LEE et al., 2012). Nossos resultados demonstraram que a atividade física voluntária foi caracterizada pelo aumento progressivo do volume diário, o que está em conformidade com os achados de outros estudos (ALLEN et al., 2001; IKEDA et al., 2006). O comportamento dos roedores na roda de correr segue um padrão consistente, aumentando por algumas semanas até atingir um platô.

Existe uma variabilidade de comportamento nas rodas intraspecíficas, devido à capacidade do animal de desempenhar um comportamento acoplado à quantidade de recompensa das experiências do animal na roda de correr, bem como outros fatores ambientais (NOVAK; BURGHARDT; LEVINE, 2012). Ou seja, a roda de correr é uma atividade recompensadora para os animais, do ponto de vista neurobiológico. A curva de distância de corrida é típica deste tipo de comportamento, caracterizado pelo aumento da busca pela atividade,

alimento, drogas. A visão predominante é que existe mais do que um fator determinante (SHERWIN, 1998). Explicações existentes são de que a roda de corrida é um comportamento consumatório que satisfaz uma motivação, como por exemplo, a fuga (SHERWIN, 1998) ou que está ligada ao sistema metabólico como uma resposta motora à fome ou estímulos internos relacionados ao forrageamento (GARLAND et al., 2011) que é a busca ou exploração de recursos alimentares.

Alguns autores investigaram a volição dos animais quanto às rodas de correr, pois os animais ficam confinados num ambiente estéril, sem nenhum estímulo além das rodas. Para isso, Meijer e Robbers (2014) dispuseram rodas de correr num jardim próximo a um bosque selvagem e observaram que os animais procuravam as rodas mesmo na ausência de recompensas (chocolate). Este foi o primeiro estudo demonstrando a atividade física nas rodas de correr em animais selvagens os autores sugerem que a atividade física foi realmente realizada voluntariamente pelos animais. Curiosamente, outros animais também utilizaram as rodas, como sapos e até mesmo lesmas permitindo sugerir que a atividade física é uma atividade implícita da vida.

Em geral, a atividade na roda aumenta até um platô. Este comportamento ocorre associado ao aumento no consumo de comida, presumivelmente pelo aumento da demanda energética (PHAM; BRENE; BAUMANS, 2005; HICKEY et al., 2008; ENGEL et al., 2009; MURRAY et al., 2010). Nós observamos este perfil nos animais do nosso estudo. Os animais do grupo RC mostraram consumo de comida e taxa consumo ração/massa corporal superior aos animais do grupo SED, corroborando os achados de Swallow (2001) e Novak (2012). Mesmo com a variação observada entre as espécies e os indivíduos na magnitude dos efeitos, a roda de corrida tem a tendência geral a aumentar a atividade e o gasto de energia em roedores (NOVAK; BURGHARDT; LEVINE, 2012), como já está descrito em alguns estudos. Por exemplo, hamsters Sírios exibem grandes quantidades de corrida na roda e um conseqüente aumento no gasto energético e no consumo de comida (COUTINHO et al., 2006). Similarmente, quando ratos são expostos à rodas de corrida eles apresentam altos níveis de atividade e aumento no consumo de comida comparados a ratos não expostos à rodas (DIXON; ACKERT; ECKEL, 2003). Assim, o comportamento dos animais de nosso trabalho nas rodas de correr correspondeu às evidências descritas na literatura.

Em nosso estudo, nós avaliamos o efeito da atividade física em um modelo animal de neuroinflamação, através do tratamento com LPS. O LPS desencadeia uma resposta neuroinflamatória seguida de

neurodegeneração através da sinalização TLR-4 das células imunitárias do hospedeiro, como os macrófagos. O LPS então sinaliza a expressão de genes pró-inflamatórios, resultando em prejuízo cognitivo e exacerbando os comportamentos tipo-doentio e tipo-depressivo, que são mecanismos de sobrevivência primitivos de todos os organismos (MARTIN et al., 2013).

Para a verificação destes parâmetros, nós realizamos os testes comportamentais de suspensão pela cauda e de campo aberto, que são baseados na premissa de que o comportamento depressivo nos camundongos está associado com resignação e impotência (PORSOLT, 2000). No teste de campo aberto, a locomoção e o levantar possuem características exploratórias e motoras, horizontal e vertical, respectivamente (IRAVANI et al., 2002). O campo aberto foi empregado para verificar os efeitos agudos do LPS no comportamento dos animais, como também para avaliar os efeitos antidepressivos da atividade física.

O LPS diminuiu a exploração no teste de campo aberto, expressa pelo número de levantamentos na arena e a locomoção dos animais, expressa pela distância percorrida. Resultado semelhante havia sido descrito recentemente por Silva e Giusti-Paiva (2014) em animais após 2 horas do tratamento com LPS. A atividade física atenuou os prejuízos comportamentais causados pelo LPS na locomoção e no número de levantamentos sobre as patas traseiras dos animais no teste de campo aberto e estes dados estão em conformidade com os achados de Martin et al (2013) que observou resultados semelhantes após 10 semanas de rodas de corrida em animais que receberam LPS. A velocidade máxima no teste de campo aberto não diferiu significativamente entre os grupos, da mesma forma que no estudo de Goes et al (2014).

O teste de suspensão pela cauda é um teste comportamental que fornece um forte fator motivacional para a tentativa de fuga, pois o animal fica pendurado de cabeça para baixo, uma posição muito desconfortável. O efeito antidepressivo da atividade física também foi observado neste teste através do menor tempo de imobilidade e da redução do número de episódios imóveis. Estes resultados estão em linha com os achados de Goes et al (2014), corroborando os efeitos antidepressivos do exercício nas rodas de correr. Enquanto diversos estudos têm mostrado que o exercício agudo exaustivo ou prolongado pode reduzir a resposta inflamatória do LPS em camundongos (TANAKA et al., 2010) ou humanos (STARKIE et al., 2003), os efeitos da atividade física voluntária na inflamação e no comportamento

doentio induzido pelo LPS ainda são controversos e de difícil interpretação, devido a diferenças em numerosas variáveis, incluindo a espécie animal, a dose e a forma de administração do LPS e a modalidade e a duração do exercício (MARTIN et al., 2013).

Nossos resultados demonstram esses efeitos os quais se somam aos poucos registros já existentes na literatura. Dessa forma destacamos nesta dissertação que a atividade física voluntária realizada pelos camundongos exerceu efeito antidepressivo nos animais tratados com LPS, comprovados pelos resultados dos testes comportamentais acima descritos. Nosso grupo já havia demonstrado recentemente resultados semelhantes sugerindo este efeito da atividade física através da redução do tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda e da locomoção no teste do campo aberto em animais naïve (AGUIAR et al., 2014a).

A administração de LPS resulta também na inibição da respiração mitocondrial (GREER; MILAZZO, 1975; MC GIVNEY; BRADLEY, 1980). Mitocôndrias são as organelas celulares responsáveis pela produção aeróbica de ATP, portanto, a fisiologia mitocondrial é essencial para o funcionamento celular. A abundância e as características funcionais da mitocôndria dentro de um órgão influenciam a sua função fisiológica (MENSHIKOVA et al., 2006; LARSEN et al., 2009; PORTER et al., 2014). Estas características podem inclusive estar associadas com a capacidade de exercício que é conhecido como um potente regulador da capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos (HOLLOSZY, 1967; VARNAUSKAS et al., 1970).

A cadeia de transporte de elétrons (CTE) é composta por cinco complexos enzimáticos multiproteicos distribuídos de forma especial na membrana mitocondrial interna. Os elétrons oriundos do NADH e do FADH₂ do ciclo de Krebs da matriz mitocondrial e de outras reações catalisadas por desidrogenases são transferidos para a CTE, tendo o oxigênio molecular como acceptor final. Junto a este processo ocorre a translocação de prótons através da membrana mitocondrial interna e a síntese endergônica de ATP, empregando como força motriz a energia armazenada como gradiente eletroquímico de prótons (BABCOCK; WIKSTROM, 1992). Os elétrons que provém principalmente da glicólise e do ciclo de Krebs são doados através do NADH e entram pelo complexo I, que transfere estes elétrons para a coenzima Q (CoQ), também chamada de ubiquinona. Este complexo é o maior componente protéico presente na membrana mitocondrial (DI DONATO, 2000; SIVITZ; YOREK, 2010).

Neste estudo as análises da atividade do complexo I da cadeia respiratória foram realizadas em amostras de músculo esquelético e mostraram que o LPS reduziu significativamente a sua atividade, resultado este que está em conformidade com estudos com modelos animais que também mostraram este mesmo prejuízo após a administração de LPS, bem como no declínio da atividade dos complexos I e III da cadeia de transporte de elétrons (JOSHI et al., 2000; TRUMBECKAITE et al., 2001; VANASCO et al., 2008). Aguiar e colaboradores (2014b) demonstraram que o exercício não reverte a inibição do complexo I mitocondrial em mitocôndrias isoladas do SNC de camundongos e tratados com o íon 1-metil-4-fenilpiridina. A atividade física não foi capaz de reverter estes prejuízos, mesmo assim, os animais que realizaram atividade física voluntária na roda de corrida apresentaram índices maiores de locomoção e velocidade média no teste comportamental de campo aberto, resultados que podem estar relacionado com as adaptações glicolíticas musculares relacionadas à prática da atividade física.

A capacidade neuroprotetora e antidepressiva da atividade física (ESLER et al., 1990) também pode ser observada através de modificações no sistema de neurotransmissão dopaminérgica, que possui um importante papel na redução do comportamento tipo-depressivo por meio do aumento de DA e 5-HT em diferentes áreas do cérebro, modulando positivamente a função cerebral em níveis fisiológicos, comportamentais e psicológicos (SUTOO; AKIYAMA, 1996).

A dopamina é um membro da família das catecolaminas dos neurotransmissores cujos corpos celulares estão localizados na parte compacta da substância negra, uma área implicada na iniciação do movimento (FREED; YAMAMOTO, 1985; MEEUSEN; PIACENTINI; DE MEIRLEIR, 2001). Nesta dissertação, a atividade física atenuou a depleção de DA e DOPAC no córtex pré-frontal dos animais tratados com LPS. A modulação das monoaminas pela atividade física depende da velocidade e da direção postural do animal (FREED; YAMAMOTO, 1985), do estado de treinamento (LIM et al., 2001; MEEUSEN; PIACENTINI; DE MEIRLEIR, 2001), da duração e do tipo de exercício (FREED; YAMAMOTO, 1985; BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993) e ainda do sexo do animal (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993). Mark Davis, Steven Bailey e colaboradores têm defendido a hipótese da interação da DA com a 5-HT durante a atividade física (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993).

Outro achado importante desta dissertação é a diminuição da taxa DOPAC/DA no córtex pré-frontal dos animais que realizaram atividade física voluntária. A taxa DOPAC/DA é utilizada como um índice de turnover de DA e reflete a atividade dos terminais de DA do trato nigroestriatal (COOPER, 1991), o qual está implicado direta e indiretamente com os padrões de controle do movimento. Esta diminuição significa que a atividade física está reduzindo a degradação da DA extracelular nas sinapses dopaminérgicas, implicando em um maior tempo de ação da mesma no SNC. Isto aumenta a probabilidade de ligação da dopamina extracelular aos seus receptores dopaminérgicos, sem a necessidade de aumentar a síntese do neurotransmissor. É uma economia de dopamina, semelhante à economia de glicogênio muscular em sujeitos treinados.

Além dos efeitos observados no controle de movimento, a atividade dos neurônios dopaminérgicos também é associada com a motivação para a corrida (RHODES; GARLAND; GAMMIE, 2003; KRAVITZ; KREITZER, 2012). Esta dissertação sugere que a economia de DA influencia a redução do comportamento doentio observada nos animais exercitados. Nós havíamos observado esta economia de DA e diminuição do comportamento de doença em animais tratados com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, um modelo animal de DP (AGUIAR JR, 2011). Isto está de acordo com a literatura, camundongos que apresentam grandes volumes de corrida voluntária na roda apresentam também altos níveis basais de DA e DOPAC no SNC (MATHES et al., 2010).

7 CONCLUSÃO

O principal achado deste estudo é a atenuação do comportamento tipo-doença nos animais que exercitados tratados com LPS, acompanhado do aumento das concentrações de DA e DOPAC no córtex pré-frontal dos mesmos, ou seja, economia de DA.

Este trabalho sugere que os mecanismos desencadeados pela neuroinflamação podem ser atenuados pela prática da atividade física, demonstrado aqui em modelos experimentais de atividade física e neuroinflamação.

8 REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. S., JR.; MOREIRA, E. L.; HOELLER, A. A.; OLIVEIRA, P. A.; CORDOVA, F. M.; GLASER, V.; WALZ, R.; CUNHA, R. A.; LEAL, R. B.; LATINI, A.; PREDIGER, R. D. Exercise attenuates levodopa-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned mice. *Neuroscience*, v. 243, n., p. 46-53, 2013.

AGUIAR, A. S., JR.; STRAGIER, E.; DA LUZ SCHEFFER, D.; REMOR, A. P.; OLIVEIRA, P. A.; PREDIGER, R. D.; LATINI, A.; RAISMAN-VOZARI, R.; MONGEAU, R.; LANFUMEY, L. Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxio-depressive behavior of mice. *Neuroscience*, v. 271, n., p. 56-63, 2014a.

AGUIAR, A. S., JR.; TRISTAO, F. S.; AMAR, M.; CHEVARIN, C.; GLASER, V.; DE PAULA MARTINS, R.; MOREIRA, E. L.; MONGEAU, R.; LANFUMEY, L.; RAISMAN-VOZARI, R.; LATINI, A.; PREDIGER, R. D. Six weeks of voluntary exercise don't protect C57BL/6 mice against neurotoxicity of MPTP and MPP(+). *Neurotox Res*, v. 25, n. 2, p. 147-152, 2014b.

AGUIAR JR, A. S. O exercício físico como agente modificador da doença de Parkinson e das discinesias induzidas por L-DOPA – evidências obtidas em modelos experimentais. *Farmacologia*, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011. 161 p.

ALLEN, D. L.; HARRISON, B. C.; MAASS, A.; BELL, M. L.; BYRNES, W. C.; LEINWAND, L. A. Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* (1985), v. 90, n. 5, p. 1900-1908, 2001.

ARCHER, T.; FREDRIKSSON, A.; JOHANSSON, B. Exercise alleviates Parkinsonism: clinical and laboratory evidence. *Acta Neurol Scand*, v. 123, n. 2, p. 73-84, 2011.

AYAN, C.; CANCELA, J. Feasibility of 2 different water-based exercise training programs in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 93, n. 10, p. 1709-1714, 2012.

BABCOCK, G. T.; WIKSTROM, M. Oxygen activation and the conservation of energy in cell respiration. *Nature*, v. 356, n. 6367, p. 301-309, 1992.

BABYAK, M.; BLUMENTHAL, J. A.; HERMAN, S.; KHATRI, P.; DORAISWAMY, M.; MOORE, K.; CRAIGHEAD, W. E.; BALDEWICZ, T. T.; KRISHNAN, K. R. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*, v. 62, n. 5, p. 633-638, 2000.

BAILEY, S. P.; DAVIS, J. M.; AHLBORN, E. N. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *Int J Sports Med*, v. 14, n. 6, p. 330-333, 1993.

BASSO, D. M.; BEATTIE, M. S.; BRESNAHAN, J. C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*, v. 12, n. 1, p. 1-21, 1995.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

BERG, B. M.; GODBOUT, J. P.; KELLEY, K. W.; JOHNSON, R. W. Alpha-tocopherol attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior in mice. *Brain Behav Immun*, v. 18, n. 2, p. 149-157, 2004.

BERNHEIMER, H.; BIRKMAYER, W.; HORNYKIEWICZ, O.; JELLINGER, K.; SEITELBERGER, F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J NeurolSci*, v. 20, n. 4, p. 415-455, 1973.

BINDER, E.; DROSTE, S. K.; OHL, F.; REUL, J. M. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. *Behav Brain Res*, v. 155, n. 2, p. 197-206, 2004.

BJORNEBEKK, A.; MATHE, A. A.; BRENE, S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 8, n. 3, p. 357-368, 2005.

BJORNEBEKK, A.; MATHE, A. A.; BRENE, S. Running has differential effects on NPY, opiates, and cell proliferation in an animal

model of depression and controls. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 2, p. 256-264, 2006.

BLIER, P.; BRILEY, M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 7, n. Suppl 1, p. 15-20, 2011.

BLISS, E. L.; AILION, J. Relationship of stress and activity to brain dopamine and homovanillic acid. *Life Sci I*, v. 10, n. 20, p. 1161-1169, 1971.

BURGHARDT, P. R.; FULK, L. J.; HAND, G. A.; WILSON, M. A. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res*, v. 1019, n. 1-2, p. 84-96, 2004.

CACQUEVEL, M.; LEBEURRIER, N.; CHEENNE, S.; VIVIEN, D. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease. ***Curr Drug Targets***, v. 5, n. 6, p. 529-534, 2004.

CARRO, E.; TREJO, J. L.; BUSIGUINA, S.; TORRES-ALEMAN, I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*, v. 21, n. 15, p. 5678-5684, 2001.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985.

CASSINA, A.; RADI, R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys*, v. 328, n. 2, p. 309-316, 1996.

CASTRO, A. A.; GHISONI, K.; LATINI, A.; QUEVEDO, J.; TASCA, C. I.; PREDIGER, R. D. Lithium and valproate prevent olfactory discrimination and short-term memory impairments in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) rat model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*, v. 229, n. 1, p. 208-215, 2012.

CASTRO, J. P.; FRUSSA-FILHO, R.; FUKUSHIRO, D. F.; SILVA, R. H.; MEDRANO, W. A.; RIBEIRO RDE, A.; ABILIO, V. C. Effects of

baclofen on reserpine-induced vacuous chewing movements in mice. *Brain Res Bull*, v. 68, n. 6, p. 436-441, 2006.

CHOI, D. H.; KWON, I. S.; KOO, J. H.; JANG, Y. C.; KANG, E. B.; BYUN, J. E.; UM, H. S.; PARK, H. S.; YEOM, D. C.; CHO, I. H.; CHO, J. Y. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *J Exerc Nutrition Biochem*, v. 18, n. 2, p. 225-233, 2014.

CHUNG, D. W.; YOO, K. Y.; HWANG, I. K.; KIM, D. W.; CHUNG, J. Y.; LEE, C. H.; CHOI, J. H.; CHOI, S. Y.; YOUN, H. Y.; LEE, I. S.; WON, M. H. Systemic administration of lipopolysaccharide induces cyclooxygenase-2 immunoreactivity in endothelium and increases microglia in the mouse hippocampus. *Cell Mol Neurobiol*, v. 30, n. 4, p. 531-541, 2010.

COOPER, J. R., BLOOM, F.E., ROTH, R.H. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, New York., v., n., p., 1991.

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

COUTINHO, A. E.; FEDIUC, S.; CAMPBELL, J. E.; RIDDELL, M. C. Metabolic effects of voluntary wheel running in young and old Syrian golden hamsters. *Physiol Behav*, v. 87, n. 2, p. 360-367, 2006.

CRISWELL, D. S.; HENRY, K. M.; DIMARCO, N. M.; GROSSIE, V. B., JR. Chronic exercise and the pro-inflammatory response to endotoxin in the serum and heart. *Immunol Lett*, v. 95, n. 2, p. 213-220, 2004.

CRYAN, J. F.; VALENTINO, R. J.; LUCKI, I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 29, n. 4-5, p. 547-569, 2005.

CRYAN, J. F.; MOMBЕРЕАU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of

pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 29, n. 4-5, p. 571-625, 2005.

CUNHA, M. P.; OLIVEIRA, A.; PAZINI, F. L.; MACHADO, D. G.; BETTIO, L. E.; BUDNI, J.; AGUIAR, A. S., JR.; MARTINS, D. F.; SANTOS, A. R.; RODRIGUES, A. L. The antidepressant-like effect of physical activity on a voluntary running wheel. *Med Sci Sports Exerc*, v. 45, n. 5, p. 851-859, 2013.

CUNNINGHAM, C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation. *Glia*, v. 61, n. 1, p. 71-90, 2013.

DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, v. 21, n. 2, p. 153-160, 2007.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G.; JOHNSON, R. W.; KELLEY, K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, v. 9, n. 1, p. 46-56, 2008.

DAVIS, J. M.; BAILEY, S. P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, v. 29, n. 1, p. 45-57, 1997.

DE CASTRO, J. M.; HILL, J. O. Exercise and brain catecholamine relationships with brown adipose tissue and whole-body oxygen consumption in rats. *Physiol Behav*, v. 43, n. 1, p. 9-12, 1988.

DI DONATO, S. Disorders related to mitochondrial membranes: pathology of the respiratory chain and neurodegeneration. *J Inherit Metab Dis*, v. 23, n. 3, p. 247-263, 2000.

DIXON, D. P.; ACKERT, A. M.; ECKEL, L. A. Development of, and recovery from, activity-based anorexia in female rats. *Physiol Behav*, v. 80, n. 2-3, p. 273-279, 2003.

DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K.; LANCTOT, K. L.A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, v. 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

DUMAN, C. H.; SCHLESINGER, L.; RUSSELL, D. S.; DUMAN, R. S. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res*, v. 1199, n., p. 148-158, 2008.

DUNN, A. L.; TRIVEDI, M. H.; KAMPERT, J. B.; CLARK, C. G.; CHAMBLISS, H. O. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*, v. 28, n. 1, p. 1-8, 2005.

DUTRA, R. C.; ANDREAZZA, A. P.; ANDREATINI, R.; TUFIK, S.; VITAL, M. A. Behavioral effects of MK-801 on reserpine-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 26, n. 3, p. 487-495, 2002.

ENGEL, S. R.; CRESON, T. K.; HAO, Y.; SHEN, Y.; MAENG, S.; NEKRASOVA, T.; LANDRETH, G. E.; MANJI, H. K.; CHEN, G. The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol Psychiatry*, v. 14, n. 4, p. 448-461, 2009.

ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med*, v. 43, n. 1, p. 22-24, 2009.

ESLER, M.; JENNINGS, G.; LAMBERT, G.; MEREDITH, I.; HORNE, M.; EISENHOFER, G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*, v. 70, n. 4, p. 963-985, 1990.

FARMER, J.; ZHAO, X.; VAN PRAAG, H.; WODTKE, K.; GAGE, F. H.; CHRISTIE, B. R. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, v. 124, n. 1, p. 71-79, 2004.

FAROOQ, R. K.; ISINGRINI, E.; TANTI, A.; LE GUIQUET, A. M.; ARLICOT, N.; MINIER, F.; LEMAN, S.; CHALON, S.; BELZUNG, C.; CAMUS, V. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res*, v. 231, n. 1, p. 130-137, 2012.

FOLEY, T. E.; FLESHNER, M. Neuroplasticity of dopamine circuits afterexercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Med*, v. 10, n. 2, p. 67-80, 2008.

FRANK-CANNON, T. C.; ALTO, L. T.; MCALPINE, F. E.; TANSEY, M. G. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener*, v. 4, n., p. 47, 2009.

FREED, C. R.; YAMAMOTO, B. K. Regional brain dopamine metabolism: a marker for the speed, direction, and posture of moving animals. *Science*, v. 229, n. 4708, p. 62-65, 1985.

FRIEDMAN, W. A.; GARLAND, T., JR.; DOHM, M. R. Individual variation in locomotor behavior and maximal oxygen consumption in mice. *Physiol Behav*, v. 52, n. 1, p. 97-104, 1992.

FROHMAN, E. M.; RACKE, M. K.; RAINE, C. S. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*, v. 354, n. 9, p. 942-955, 2006.

GALPER, D. I.; TRIVEDI, M. H.; BARLOW, C. E.; DUNN, A. L.; KAMPERT, J. B. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc*, v. 38, n. 1, p. 173-178, 2006.

GARLAND, T., JR.; SCHUTZ, H.; CHAPPELL, M. A.; KEENEY, B. K.; MEEK, T. H.; COPES, L. E.; ACOSTA, W.; DRENOWATZ, C.; MACIEL, R. C.; VAN DIJK, G.; KOTZ, C. M.; EISENMANN, J. C. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. *J Exp Biol*, v. 214, n. Pt 2, p. 206-229, 2011.

GODBOUT, J. P.; CHEN, J.; ABRAHAM, J.; RICHWINE, A. F.; BERG, B. M.; KELLEY, K. W.; JOHNSON, R. W. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J*, v. 19, n. 10, p. 1329-1331, 2005.

GODBOUT, J. P.; MOREAU, M.; LESTAGE, J.; CHEN, J.; SPARKMAN, N. L.; J, O. C.; CASTANON, N.; KELLEY, K. W.; DANTZER, R.; JOHNSON, R. W. Aging exacerbates depressive-like

behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, n. 10, p. 2341-2351, 2008.

GOES, A. T.; SOUZA, L. C.; FILHO, C. B.; DEL FABBRO, L.; DE GOMES, M. G.; BOEIRA, S. P.; JESSE, C. R. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*, v. 256, n., p. 61-71, 2014.

GREENWOOD, B. N.; FOLEY, T. E.; LE, T. V.; STRONG, P. V.; LOUGHRIDGE, A. B.; DAY, H. E.; FLESHNER, M. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res*, v. 217, n. 2, p. 354-362, 2011.

GREER, G. G.; MILAZZO, F. H. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: an uncoupler of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Can J Microbiol*, v. 21, n. 6, p. 877-883, 1975.

HANNESTAD, J.; DELLAGIOIA, N.; BLOCH, M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 12, p. 2452-2459, 2011.

HASKELL-LUEVANO, C.; SCHAUB, J. W.; ANDREASEN, A.; HASKELL, K. R.; MOORE, M. C.; KOERPER, L. M.; ROUZAUD, F.; BAKER, H. V.; MILLARD, W. J.; WALTER, G.; LITHERLAND, S. A.; XIANG, Z. Voluntary exercise prevents the obese and diabetic metabolic syndrome of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *FASEB J*, v. 23, n. 2, p. 642-655, 2009.

HICKEY, M. A.; KOSMALSKA, A.; ENAYATI, J.; COHEN, R.; ZEITLIN, S.; LEVINE, M. S.; CHESSELET, M. F. Extensive early motor and non-motor behavioral deficits are followed by striatal neuronal loss in knock-in Huntington's disease mice. *Neuroscience*, v. 157, n. 1, p. 280-295, 2008.

HIRSCH, E. C.; VYAS, S.; HUNOT, S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, v. 18 Suppl 1, n., p. S210-212, 2012.

HOLLOSZY, J. O. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*, v. 242, n. 9, p. 2278-2282, 1967.

HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 900-917, 2010.

HOWREN, M. B.; LAMKIN, D. M.; SULS, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, v. 71, n. 2, p. 171-186, 2009.

IKEDA, S.; KAWAMOTO, H.; KASAOKA, K.; HITOMI, Y.; KIZAKI, T.; SANKAI, Y.; OHNO, H.; HAGA, S.; TAKEMASA, T. Muscle type-specific response of PGC-1 alpha and oxidative enzymes during voluntary wheel running in mouse skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 188, n. 3-4, p. 217-223, 2006.

IRAVANI, M. M.; KASHEFI, K.; MANDER, P.; ROSE, S.; JENNER, P. Involvement of inducible nitric oxide synthase in inflammation-induced dopaminergic neurodegeneration. *Neuroscience*, v. 110, n. 1, p. 49-58, 2002.

JOHANSSON, B.; ROOS, B. E. 5-hydroxyindoleacetic and homovanillic acid levels in the cerebrospinal fluid of healthy volunteers and patients with Parkinson's syndrome. *Life Sci*, v. 6, n. 13, p. 1449-1454, 1967.

KATONA, C.; SMALE, L. Wheel-running rhythms in *Arvicanthisniloticus*. *Physiol Behav*, v. 61, n. 3, p. 365-372, 1997.

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; MERIKANGAS, K. R.; WALTERS, E. E. Life time prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, v. 62, n. 6, p. 593-602, 2005.

KEYLOCK, K. T.; VIEIRA, V. J.; WALLIG, M. A.; DIPIETRO, L. A.; SCHREMENTI, M.; WOODS, J. A. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 294, n. 1, p. R179-184, 2008.

KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I.; COLCOMBE, S. J. Exercise, cognition, and the aging brain. *J ApplPhysiol* (1985), v. 101, n. 4, p. 1237-1242, 2006.

KRAVITZ, A. V.; KREITZER, A. C. Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology (Bethesda)*, v. 27, n. 3, p. 167-177, 2012.

LAMPINEN, P.; HEIKKINEN, R. L.; RUOPPILA, I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up. *Prev Med*, v. 30, n. 5, p. 371-380, 2000.

LARSEN, S.; ARA, I.; RABOL, R.; ANDERSEN, J. L.; BOUSHEL, R.; DELA, F.; HELGE, J. W. Are substrate use during exercise and mitochondrial respiratory capacity decreased in arm and leg muscle in type 2 diabetes? *Diabetologia*, v. 52, n. 7, p. 1400-1408, 2009.

LEE, I. M.; SHIROMA, E. J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S. N.; KATZMARZYK, P. T.; LANCET PHYSICAL ACTIVITY SERIES WORKING, G. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, v. 380, n. 9838, p. 219-229, 2012.

LIM, B. V.; JANG, M. H.; SHIN, M. C.; KIM, H. B.; KIM, Y. J.; KIM, Y. P.; CHUNG, J. H.; KIM, H.; SHIN, M. S.; KIM, S. S.; KIM, E. H.; KIM, C. J. Caffeine inhibits exercise-induced increase in tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett*, v. 308, n. 1, p. 25-28, 2001.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951.

MARTIN, S. A.; PENCE, B. D.; GREENE, R. M.; JOHNSON, S. J.; DANTZER, R.; KELLEY, K. W.; WOODS, J. A. Effects of voluntary wheel running on LPS-induced sickness behavior in aged mice. *Brain Behav Immun*, v. 29, n., p. 113-123, 2013.

MATHES, W. F.; NEHRENBERG, D. L.; GORDON, R.; HUA, K.; GARLAND, T., JR.; POMP, D. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity. *Behav Brain Res*, v. 210, n. 2, p. 155-163, 2010.

MC GIVNEY, A.; BRADLEY, S. G. Action of bacterial lipopolysaccharide on the respiration of mouse liver mitochondria. *Infect Immun*, v. 27, n. 1, p. 102-106, 1980.

MEEUSEN, R.; DE MEIRLEIR, K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med*, v. 20, n. 3, p. 160-188, 1995.

MEEUSEN, R.; PIACENTINI, M. F.; DE MEIRLEIR, K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med*, v. 31, n. 14, p. 965-983, 2001.

MEIJER, J. H.; ROBBERS, Y. Wheel running in the wild. *Proc Biol Sci*, v. 281, n. 1786, p., 2014.

MENG, F.; LOWELL, C. A. Lipopolysaccharide (LPS)-induced macrophage activation and signal transduction in the absence of Src-family kinases Hck, Fgr, and Lyn. *J Exp Med*, v. 185, n. 9, p. 1661-1670, 1997.

MENSHIKOVA, E. V.; RITOV, V. B.; FAIRFULL, L.; FERRELL, R. E.; KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 61, n. 6, p. 534-540, 2006.

MOLLER, T. Neuroinflammation in Huntington's disease. *J Neural Transm*, v. 117, n. 8, p. 1001-1008, 2010.

MURRAY, P. S.; GROVES, J. L.; PETTETT, B. J.; BRITTON, S. L.; KOCH, L. G.; DISHMAN, R. K.; HOLMES, P. V. Locus coeruleusgalanin expression is enhanced after exercise in rats selectively bred for high capacity for aerobic activity. *Peptides*, v. 31, n. 12, p. 2264-2268, 2010.

NOVAK, C. M.; BURGHARDT, P. R.; LEVINE, J. A. The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy

balance, general activity, and reward. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 36, n. 3, p. 1001-1014, 2012.

O'DELL, S. J.; GALVEZ, B. A.; BALL, A. J.; MARSHALL, J. F. Running wheel exercise ameliorates methamphetamine-induced damage to dopamine and serotonin terminals. *Synapse*, v. 66, n. 1, p. 71-80, 2012.

PAFFENBARGER, R. S., JR.; LEE, I. M.; LEUNG, R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, v. 377, n., p. 16-22, 1994.

PATTERSON, C. M.; LEVIN, B. E. Role of exercise in the central regulation of energy homeostasis and in the prevention of obesity. *Neuroendocrinology*, v. 87, n. 2, p. 65-70, 2008.

PHAM, T. M.; BRENE, S.; BAUMANS, V. Behavioral assessment of intermittent wheel running and individual housing in mice in the laboratory. *J Appl Anim Welf Sci*, v. 8, n. 3, p. 157-173, 2005.

PIMPLIKAR, S. W. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: from pathogenesis to a therapeutic target. *J Clin Immunol*, v. 34 Suppl 1, n., p. S64-69, 2014.

PORSOLT, R. D. Animal models of depression: utility for transgenic research. *Rev Neurosci*, v. 11, n. 1, p. 53-58, 2000.

PORTER, C.; HERNDON, D. N.; BORSHEIM, E.; CHAO, T.; REIDY, P. T.; BORACK, M. S.; RASMUSSEN, B. B.; CHONDRONIKOLA, M.; SARAF, M. K.; SIDOSSIS, L. S. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severely burned adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 307, n. 5, p. E462-467, 2014.

REDILA, V. A.; CHRISTIE, B. R. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, v. 137, n. 4, p. 1299-1307, 2006.

RHODES, J. S.; GARLAND, T., JR.; GAMMIE, S. C. Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. *Behav Neurosci*, v. 117, n. 6, p. 1243-1256, 2003.

RUSSO-NEUSTADT, A.; BEARD, R. C.; COTMAN, C. W. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*, v. 21, n. 5, p. 679-682, 1999.

SCHEFFER, D. L. O papel da dopamina no desenvolvimento de fadiga em modelo experimental da doença de Parkinson. Departamento de Educação Física, Universidade Federal de Santa Catarina, Biblioteca Universitária UFSC, 2013b. 97 p.

SHERWIN, C. M. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav*, v. 56, n. 1, p. 11-27, 1998.

SILVA, V. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Sickness behavior is delayed in hypothyroid mice. *Brain Behav Immun*, v., n., p., 2014.

SIVITZ, W. I.; YOREK, M. A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, v. 12, n. 4, p. 537-577, 2010.

SJOSTEN, N.; KIVELA, S. L. The effects of physical exercise on depressive symptoms among the aged: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 21, n. 5, p. 410-418, 2006.

SPARKMAN, N. L.; JOHNSON, R. W. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*, v. 15, n. 4-6, p. 323-330, 2008.

STARKIE, R.; OSTROWSKI, S. R.; JAUFFRED, S.; FEBBRAIO, M.; PEDERSEN, B. K. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J*, v. 17, n. 8, p. 884-886, 2003.

STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

SUTOO, D. E.; AKIYAMA, K. The mechanism by which exercise modifies brain function. *Physiol Behav*, v. 60, n. 1, p. 177-181, 1996.

SWALLOW, J. G.; KOTEJA, P.; CARTER, P. A.; GARLAND, T., JR. Food consumption and body composition in mice selected for high wheel-running activity. *J Comp Physiol B*, v. 171, n. 8, p. 651-659, 2001.

TANAKA, Y.; KAWANISHI, N.; SHIVA, D.; TSUTSUMI, N.; UCHIDA, M.; KITAMURA, H.; KATO, Y.; YANO, H. Exhaustive exercise reduces tumor necrosis factor-alpha production in response to lipopolysaccharide in mice. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, n. 4, p. 279-286, 2010.

TILLERSON, J. L.; CAUDLE, W. M.; REVERON, M. E.; MILLER, G. W. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, v. 119, n. 3, p. 899-911, 2003.

TUIN, A.; HUIZINGA-VAN DER VLAG, A.; VAN LOENEN-WEEMAES, A. M.; MEIJER, D. K.; POELSTRA, K. On the role and fate of LPS-dephosphorylating activity in the rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v. 290, n. 2, p. G377-385, 2006.

TUON, T.; VALVASSORI, S. S.; LOPES-BORGES, J.; LUCIANO, T.; TROM, C. B.; SILVA, L. A.; QUEVEDO, J.; SOUZA, C. T.; LIRA, F. S.; PINHO, R. A. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, v. 227, n., p. 305-312, 2012.

UBOGU, E. E.; COSSOY, M. B.; RANSOHOFF, R. M. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. **Trends Pharmacol Sci**, v. 27, n. 1, p. 48-55, 2006.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, v. 2, n. 3, p. 266-270, 1999.

VAN PRAAG, H.; CHRISTIE, B. R.; SEJNOWSKI, T. J.; GAGE, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 96, n. 23, p. 13427-13431, 1999.

VAN PRAAG, H.; SHUBERT, T.; ZHAO, C.; GAGE, F. H. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*, v. 25, n. 38, p. 8680-8685, 2005.

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

VARNAUSKAS, E.; BJORNTORP, P.; FAHLEN, M.; PREROVSKY, I.; STENBERG, J. Effects of physical training on exercise blood flow and enzymatic activity in skeletal muscle. *Cardiovasc Res*, v. 4, n. 4, p. 418-422, 1970.

WALKER, A. K.; KAVELAARS, A.; HEIJNEN, C. J.; DANTZER, R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*, v. 66, n. 1, p. 80-101, 2014.

WATERS, R. E.; ROTEVATN, S.; LI, P.; ANNEX, B. H.; YAN, Z. Voluntary running induces fiber type-specific angiogenesis in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, v. 287, n. 5, p. C1342-1348, 2004.

WEN, L. L.; CHIU, C. T.; HUANG, Y. N.; CHANG, C. F.; WANG, J. Y. Rapid glia expression and release of proinflammatory cytokines in experimental *Klebsiella pneumoniae* meningoencephalitis. *Exp Neurol*, v. 205, n. 1, p. 270-278, 2007.

WU, C. W.; CHEN, Y. C.; YU, L.; CHEN, H. I.; JEN, C. J.; HUANG, A. M.; TSAI, H. J.; CHANG, Y. T.; KUO, Y. M. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *J Neurochem*, v. 103, n. 6, p. 2471-2481, 2007.

9 ANEXOS

Resultado de Solicitação de Protocolo

Protocolo

PP00760

Título

Modulação do metabolismo cerebral das pterinas como ferramenta neuroprotetora em doenças neurodegenerativas

Data de Entrada

06/05/2012

Resultado:

Aprovado

Data/Prazo

02/10/2012

Considerações

Ofício nº 83/CEUA/PRPE/2012

Do: Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA

Ao(à): Prof(a) Dr(a) Alexandra Susana Latini, Departamento de Bioquímica - CCB

Prezado(a) Professor(a),

Em relação ao protocolo de pesquisa sob sua responsabilidade a CEUA deliberou o seguinte:

-- APROVADO ad referendum, por quatro anos, para a utilização de seiscentos e trinta e seis camundongos (*Mus musculus*) e trezentos e quatorze ratos (*Rattus Norvegicus*).

- Procedência do animal: Biotério Central da UFSC

Por ocasião do término desse protocolo, DEVERÁ SER APRESENTADO RELATÓRIO detalhado relacionando o uso de animais no Projeto desenvolvido aos resultados obtidos, conforme formulário ON LINE CEUA.

Atenciosamente,

Relatório Final previsto para (90 dias após término da vigência do protocolo ou no momento da apresentação de um novo protocolo)

Data 02/01/2017

Data 02/10/2012

Parecer(es):



Prof. Assoc. Carlos Rogério Tonussi, D.Sc.
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – PRPE – UFSC
PRESIDENTE