

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO

**FUNÇÃO TIREOIDEA DE RATOS MACHOS E FÊMEAS SUBMETIDOS AO
EXERCÍCIO ISOMÉTRICO E À PRIVAÇÃO DE SONO PARADOXAL**

JOYCE MATTOS DE OLIVEIRA

2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**FUNÇÃO TIREOIDEA DE RATOS MACHOS E FÊMEAS SUBMETIDOS AO
EXERCÍCIO ISOMÉTRICO E À PRIVAÇÃO DE SONO PARADOXAL**

JOYCE MATTOS DE OLIVEIRA

Sob a orientação da professora
Michelle Porto Marassi

e Co-orientação da professora
Alba Cenélia Matos da Silva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Fisiológicas**, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

Seropédica, RJ
Março, 2016



599.35

O48f

T

Oliveira, Joyce Mattos de, 1985-

Função tireoidea de ratos machos e fêmeas submetidos ao exercício isométrico e à privação de sono paradoxal / Joyce Mattos de Oliveira - 2016.

80 f.: il.

Orientador: Michelle Porto Marassi.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

Bibliografia: f. 64-81.

1. Rato - Fisiologia - Teses. 2. Rato - Exercícios - Teses. 3. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos - Teses. 4. Sono - Aspectos fisiológicos - Teses. 5. Privação do sono - Teses. 6. Glândula tireóide - Teses. I. Marassi, Michelle Porto, 1981-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. III. Título.

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

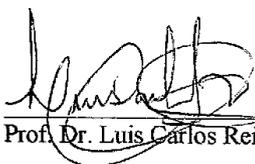
JOYCE MATTOS DE OLIVEIRA

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

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 31/03/2016



Prof.^a Dr.^a Michelle Porto Marassi (Membro interno – PPGCF/UFRRJ, Orientadora)



Prof. Dr. Luis Carlos Reis (Membro interno – PPGCF/UFRRJ)



Prof. Dr. Rodrigo Soares Fortunato (Membro externo – UFRJ)

AGRADECIMENTOS

Se você está lendo essa página de agradecimento é porque eu consegui. E digo que não foi fácil. Da preparação para o processo seletivo, passando pela aprovação até a conclusão do mestrado, foi um longo e árduo caminho percorrido. “A sola do pé conhece toda a sujeira da estrada” (provérbio africano).

Não tenho como não agradecer a algumas pessoas especiais que estiveram ao meu lado, fisicamente e em pensamento, durante todo esse período.

Agradeço aos meus pais antes de qualquer coisa, pelo apoio, incentivo e dedicação ao meu estudo. Mesmo sem compreender muito bem o porquê de eu me submeter a esse estudo intenso e que me afastava de todos, ainda assim, eles me apoiaram. Minha eterna gratidão a vocês.

A minha irmã Hellen pelo apoio e palavras de encorajamento quando nem eu mesma acreditava mais em mim. Ao meu avô Egydio que por muitas vezes deixava de ver sua televisão para não me atrapalhar a estudar. A minha tia e madrinha Cristina que sempre me compreendeu com os meus estresses e falta de tempo. A minha tia Selma, que sempre se mostrou interessada com o meu trabalho de pesquisa. Obrigada pelo incentivo.

Ao meu amigo Felipe por estar ao meu lado grande parte do meu mestrado, aturando os momentos de FIFA, me dando abraços apertados nos momentos mais difíceis e me mostrando que todo mundo que resolve fazer uma pós-graduação, passa por isso. Obrigada pela consultoria em estatística, sem você o que seria de mim?

As amigas para sempre (APS), por entenderem que eu precisava me distanciar fisicamente um pouco. Obrigada a todas pelo encorajamento, palavras de força e risadas nos poucos momentos de descontração que tive com vocês nesse período turbulento. Aqui está meninas, a prova de todo o meu desespero e falta de tempo. Obrigada por entenderem.

As minhas Fifetes, Débora, Lívia e Gabi, pelo companheirismo, risadas e troca de experiências. O período de FIFA foi muito difícil, mas em vocês encontrei apoio, amizade e pude ver que eu não estava tão sozinha quanto achei no início. Adorei ter passado esse período do mestrado ao lado de vocês. Ganhei experiência e amizades para a vida toda. Obrigada!

A minha orientadora Michelle Porto Marassi, por me aceitar no programa sem me conhecer e sem ter referências sobre mim. Obrigada pela confiança depositada quando nem eu mesma sabia que era capaz de caminhar só.

A minha companheira de laboratório Nayana Rodrigues por me ensinar tudo que sei da prática da privação de sono e rotinas do laboratório da Rural. Obrigada pelos ensinamentos no bendito prisma e por toda paciência nesse tempo todo. Não posso deixar de agradecer também as risadas nas viagens a congressos, das datas comemorativas trabalhando no laboratório até altas horas. Pelo teto concedido das vezes que sai tarde da Rural. Por ter me amparado na análise dos dados com o Miguelzinho com 4 dias de vida... Minha eterna gratidão!

A minha eterna IC, Beatriz Chaves. Por toda ajuda e ensinamento trocado. Senti muito a sua falta quando me “abandonou”. Mas, obrigada por sempre me socorrer quando precisei, mesmo não sendo mais a minha IC oficialmente. Ah! E obrigada por aquele dia que tivemos que guardar em segredo. O que teria sido de mim sem você aquele dia? Rrsrs...

As meninas da Iniciação Científica: Kloss, Lima, Dutra, Bruna, Damáris, Manu, Erika, Juliana Menezes, Mayara, Thamires, Carol e Jéssica Corrêa. Uau! Quanta progesterona nesse laboratório! Rs. Valeu meninas pela ajuda e comprometimento de cada uma com esse trabalho. Contem comigo sempre!

A professora Alba, pelos ensinamentos trocados, pela revisão da minha dissertação e pela confiança depositada em mim. Obrigada pelas broncas e elogios nesses anos.

A Raquel Nascimento, por ter se mostrado uma grande amiga no momento que achei que tudo estava perdido. Nossa amizade não terminará com a Rural. Espero que possamos rir disso tudo um dia... O mestrado seria mais pesado sem você. Obrigada por tudo.

Obrigada ao amigo Tiago, que embora não seja da área de fisiologia, sempre me ajudou quando precisei. A Marissinha também, pelos dias do “trabalho sujo” rs e pelas risadas durante os momentos de tensão.

A todos os alunos do departamento de Ciências Fisiológicas, que me mostraram que mesmo não trabalhando exatamente com as mesmas coisas, a união prevalece. Vi em vocês que um pode ajudar o outro e isso é algo muito bom pra nós que vivemos na área acadêmica. Aos professores, pelos ensinamentos e exemplos mostrados. Tenho cada um de vocês guardado em minha memória. Cada um com um jeito particular de compartilhar o saber se tornou único nessa caminhada. Um divisor de águas para mim. Obrigada a todos, sem excessão.

Agradeço também a Deus por ter me sustentado até aqui. Com força e sabedoria. Só Ele sabe o quanto foi difícil em alguns momentos.

Por último, mas não menos importante, agradeço a fábrica do Red Bull (rsrs), pois sem essa bebida, muitos seminários deixariam de ser apresentados!

RESUMO

OLIVEIRA, Joyce Mattos. **Função tireoidea em ratos machos e fêmeas submetidos ao exercício isométrico e a privação de sono paradoxal.** 2016. 90 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas), Instituto de ciências biológicas e da saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 2016.

A vida moderna tem diminuído o tempo de sono da maioria da população e as consequências dessa redução têm sido estudadas em humanos e modelos animais. Já o papel da tireóide na privação de sono associada com exercícios de força não está bem estabelecido, pois não tem sido estudado. Este estudo, no entanto, tem como objetivo avaliar o efeito protetor do exercício de força sobre a função tireoidiana em ratos após a privação de sono paradoxal (PSP) por 24 e 96 horas assim como o sono rebote de 24 horas. Para a realização deste trabalho, foram utilizados ratos machos e fêmeas Wistar (200-250g) submetidos a privação de sono pela metodologia das plataformas múltiplas modificadas e o exercício isométrico foi feito pela metodologia da caixa invertida proposta por Lac & Cavalie (1999). Os animais machos foram distribuídos em 6 grupos: Controle (C n=8 machos; fêmeas, n=13); Treinado (T=8 machos; fêmeas, n=13); Treinado com Privação de sono paradoxal por 24 horas e 96 horas (TPSP24 e TPSP96 n=10, machos; fêmeas, n=13); Treinado com Privação de sono paradoxal por 24 horas e 96 horas mais período de sono rebote por 24 horas (TPSP24R e TPSP96R n=10, machos; fêmeas, n=13). Os animais foram adaptados ao exercício de força por 5 dias, onde era constituído por 5 séries de 30 segundos de força com intervalos de descanso por 25 segundos entre as séries. Após a adaptação, foi adicionado um peso extra na cauda desses animais. Todos os animais foram eutanasiados no mesmo dia, o sangue coletado para análise de T3 ng/dL, T4 µg/dL, e TSH ng/mL pela técnica de Radioimunoensaio. Aprovação pelo comitê de ética da UFRRJ N°003/2015. Após análise, observamos perda do peso corporal tanto nas fêmeas quanto nos machos e uma diminuição no peso relativo da hipófise apenas nos machos do grupo T. Por outro lado, o peso relativo da adrenal se manteve reduzido no grupo T dos machos e aumentado no grupo T e TP24 das fêmeas. Os níveis séricos de TSH nos machos aumentaram com o exercício nos grupos T, normalizando com a privação de 24 horas e retornando ao aumento no grupo TP24R. A PSP foi capaz de provocar um aumento nos níveis de T3 nos grupos TP24 e TP96 dos machos, e nas fêmeas não foi observado alterações significativas. Quanto aos valores de T4 nos machos, não foi constatado alterações significativas e nas fêmeas a PSP foi capaz de elevar tais valores. Sugerimos que o exercício de força esteja contribuindo para a proteção dos impactos agressivos causados pela privação de sono paradoxal na fisiologia endócrina tanto em machos quanto em fêmeas.

Paravras-chave: Tireoide, Exercício de força, Privação de sono paradoxal.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Joyce Mattos. **Thyroid function in male and female rats submitted to isometric exercise training and paradoxical sleep deprivation.** 2016. 90 p. Dissertation (Master Science in Physiology Science), Instituto de ciências biológicas e da saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 2014.

Modern life has diminished the sleep time for the majority of the population, and the consequences of this reduction have been studied both in humans and animal models. In spite of this, only a few studies elucidate the effect sleep deprivation has on the thyroid function, as well as studies on any role exercise might have in the prevention of such alterations. The objective of this study is to assess the protective effect of the strength exercise on the thyroid function in rats that went through paradoxical sleep deprivation for 24 and 96 hours, as well as a rebound sleep for 24 hours. For this study male and female Wistar rats were used (200-250g), submitted to sleep deprivation using the modified multiple platforms, and the isometric exercise was offered by the inverted box proposed by Lac & Cavalie (1999). The animals were distributed in 6 groups: Control (C, males n=8, females = 13); Trained (T, males n=8; females n=13), Trained, with Sleep Deprivation of the paradoxical sleep for 24 and 96 hours (respectively TPSP24 e TPSP96 males n=10; females n=13); Trained with Sleep Deprivation for 24 and 96 hours, plus a rebound sleep for 24 hours (TPSP24R e TPSP96R males n=10; females n=13). All animals went through and adaptation to the strength exercise for 5 days, enduring 5 series of 30 seconds of strength with rest periods of 25 seconds between each series. After adaptation, an extra weight was added to the animal's tail. All animals were killed on the same day and their blood was collected for analysis of T3 (ng/dL), T4 (ug/dL), e TSH (ng/mL) using the radioimmunoassay technique. Ethics committee approval was granted by number UFRRJ N°003/2015. After the statistical analysis we observed a significant body weight loss, both in females and males, and a relative loss in hypophysis weight in males from group T. On the other hand, the relative weight of the adrenal was reduced in the T group of males, and increased in both the T and TP24 groups of females. In males, seric TSH levels have risen with the exercise, normalizing after the deprivation of 24 and 96 hours, and the rebound in the PS96 group. The PSP was able to induce a raise in the T3 level in the groups TP24 and TP96 in males – no significant alterations were observed in females. As for the seric T4 in males, there was no alteration, although in females the 24 hours PSP was able to rise those values. This study indicates a protective effect by the isometric exercise, preventing TSH and seric T4 and T3 alterations induced by deprivation of the paradoxical sleep. As such more studies are necessary to clarify the mechanisms involved in such protection

Key words: Thyroid, strength exercise, sleep deprivation

LISTA DE ABREVIATURAS

µg.....	micrograma
ACTH.....	corticotropina (<i>do inglês, adrenocorticotropic hormone</i>)
CRH	hormônio liberador de corticotropina (<i>do inglês, corticotropin-releasing hormone</i>)
D1.....	desiodase tipo 1
D2.....	desiodase tipo 2
D3.....	desiodase tipo 3
DIT	diiodotirosina
dL	decilitro
DMH.....	núcleo dorsomedial
DNA.....	ácido desoxirribonucléico (<i>do inglês, deoxyribonucleic acid</i>)
EEG	eletroencefalograma
EOG.....	eletrooculograma
EMG.....	eletromiograma
FSA.....	hormônio folículo estimulante (<i>do inglês, follicle-stimulating hormone</i>)
g.....	grama
GH.....	hormônio do crescimento (<i>do inglês, growth hormone</i>)
GHRH.....	hormônio liberador do hormônio do crescimento (<i>do inglês, growth hormone releasing hormone</i>)
HDL.....	lipoproteína de alta densidade
HHT.....	eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
HPA.....	eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HT.....	hormônio tireoideo
LDL.....	lipoproteína de baixa densidade
LDT.....	núcleo tegmental latero-dorsal
LH.....	hormônio luteinizante
MCT.....	monocarboxilato
mg.....	miligrama
MIT.....	monoiodotirosina
Não-REM.....	não movimento rápido dos olhos
ng.....	nanograma
NIS.....	co-transportador Na^+/I^- (<i>do inglês, Natrium Iodide Symporter</i>)
NQS.....	núcleo supraquiasmático
PPT.....	neurônios colinérgicos do pedúnculo pontino
PSP.....	privação de sono paradoxal
PTU.....	6n-propil-2-tiouracil
REM.....	movimento rápido dos olhos (<i>do inglês, rapid eye movement</i>)
RIE.....	radioimunoensaio
RNAm.....	ácido ribonucléico mensageiro
rT3.....	triiodotironina reverso
SEC.....	selenocisteína
SNC.....	sistema nervoso central
T2.....	diiodotironina

T3.....triiodotironina
T4.....tiroxina
TAM.....tecido adiposo marrom
TG.....tireoglobulina
TPO.....tireoperoxidase
TRH.....hormônio liberador de tireotrofina (*do inglês, thyrotropin-releasing hormone*)
TSH.....hormônio estimulante da tireoide (*do inglês, thyroid-stimulating hormone*)
UFRRJ.....Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
VLPO.....área pré óptica ventro lateral

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Representação esquemática do ciclo vigília/sono..... 18
- Figura 2:** Padrões das ondas de eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) e eletroencefalograma (EEG) durante a vigília, nas quatro fases do sono não REM e no sono REM. Adaptado de Kandel 4ª edição..... 19
- Figura 3:** Esquema demonstrativo dos diferentes estágios do sono que ocorrem ao longo do ciclo vigília-sono e as alterações observadas em humanos durante a infância até a fase adulta. Adaptado de Kandel, 4ª edição..... 21
- Figura 4:** Regulação da síntese e secreção dos hormônios da tireoide..... 26
- Figura 5:** Representação esquemática da síntese dos hormônios tireoidianos. Adaptado de Pardo, 2007..... 27
- Figura 6:** Metabolismo periférico dos HTs, através da atuação das desidases. Adaptado de Kelly, 2000..... 29
- Figura 7:** Formas competitivas que utilizam o treinamento de força (Adaptado de e Ratamess, 2004)..... 32
- Figura 8:** Primeiro modelo de treinamento isométrico desenvolvido por Hettinger & Muller (1953)..... 33
- Figura 9:** Valores de Estrogênio (E2), Progesterona (prog), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) representados nas quatro etapas do ciclo estral..... 36
- Figura 10:** Fotomicrografia ótica demonstrando as diferentes fases do ciclo estral de ratas Wistar: diestro I (A), diestro II (B), proestro (C) e estro (D). (Adaptado de Vilela, 2007) 42
- Figura 11:** Foto representativa da metodologia das plataformas múltiplas modificada utilizada para a privação de sono paradoxal em nosso estudo..... 43
- Figura 12:** Modelo de treinamento de força proposto por Lac e Cavalie (1999)..... 44
- Figura 13:** Foto do modelo do treinamento de força utilizado em nosso estudo..... 45
- Figura 14:** Esquema representativo do protocolo experimental de exercício isométrico e privação de sono paradoxal realizado neste estudo..... 45
- Figura 15:** Ganho de peso corporal (g) dos machos nos grupos Controle ($n=8$), Treinado com sono normal (T) ($n=8$); Treinado e Privado de sono paradoxal por 24 horas (TP24, $n= 10$) e 96 horas (TP96, $n=10$); e seus respectivos rebotes (TP24R, $n=10$ e TP96R, $n=10$). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$). 47

Figura 16: Peso absoluto (mg) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=8); Treinado (T n=8); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=10 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=10 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).....	50
Figura 17: Peso relativo (µg/g) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=8); Treinado (T n=8); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=10 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=10 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).....	51
Figura 18: Concentração sérica total de T3 e T4 nos grupos Controle (C, n=8), Treinado (T, n=8), Treinados e privados de sono por 24 horas (TP24, n=10) e 96 horas (TP96, n=10) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=10 e TP96R, n=10). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).	52
Figura 19: Concentração sérica total de TSH nos grupos Controle (n=5), Treinado (T, n=5), Treinado e privado de sono por 24 horas (TP24, n= 5) e 96 horas (TP96, n=5) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=5 e TP96R, n=5). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).	53
Figura 20: Ganho de peso corporal (g) das fêmeas nos grupos Controle (n=13), Treinado com sono normal (T) (n=13); Treinado e Privado de sono paradoxal por 24 horas (TP24, n= 13) e 96 horas (TP96, n=13); e seus respectivos rebotes (TP24R, n=10 e TP96R, n=10). Letras indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).	54
Figura 21: Peso absoluto (mg) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=13 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).....	55
Figura 22: Peso relativo (µg/g) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=13 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=13 cada) Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).....	56
Figura 23: Concentração sérica de T3 e T4 nos grupos Controle (C, n=13), Treinado (T, n=13), Treinados e privados de sono por 24 horas (TP24, n=13) e 96 horas (TP96, n=13) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=13 e TP96R, n=13). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).	57

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Hormônios e suas variações de acordo com o sono24
- Tabela 2:** Ganho de peso corporal (gramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TPP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....47
- Tabela 3:** Peso absoluto da tireoide (miligrama, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TPP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....48
- Tabela 4:** Peso absoluto da Hipófise (miligramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TPP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....48
- Tabela 5:** Peso absoluto da adrenal (miligramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TPP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....49
- Tabela 6:** Concentração sérica total de T4 e T3 nos grupos Controle (C, n=8); Treinado (T n=8); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=10 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=10 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....52
- Tabela 7:** Concentração sérica total de TSH nos grupos Controle (C, n=5),); Treinado (T n=5); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=5 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=5 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....53
- Tabela 8** Ganho de peso corporal (gramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TPP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).....54
- Tabela 9:** Peso relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (C, n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96, n= 13 cada); e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R, n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).57
- Tabela 10:** Peso relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (C, n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96, n= 13 cada); e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R, n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Sono.....	18
2.2 Vigília.....	19
2.3 Sono Não-REM.....	19
2.4 Sono REM.....	20
2.5 Neurofisiologia do sono	21
2.6 Sono e regulação hormonal.....	23
2.7 Dimorfismo sexual no padrão do sono.....	25
2.8 Hormônios tireoideos	25
2.8.1 Síntese dos hormônios tireoideos	25
2.8.2 Controle da concentração dos hormônios tireoideos	28
2.8.3 Iodotironina desiodase Tipo 1 (D1)	29
2.8.4 Iodotironina desiodase Tipo 2 (D2)	30
2.9 Treinamento de força muscular.....	31
2.9.1 Treinamento de força isométrico	32
2.9.2 Treinamento de força em ratos	33
2.10 Privação de sono e ciclo estral.....	35
2.11 Privação de sono e sistema endócrino	36
2.12 Privação de sono e exercício físico.....	38
2.13 Hormônio tireoidiano e treinamento de força.....	39
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo geral.....	41
3.2 Objetivos específicos	41
4 MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1 Animais	42
4.2 Citologia Vaginal	42
4.3 Protocolo de privação de sono	43
4.4 Protocolo de treinamento de força	43
4.5 Protocolo experimental	44
4.6 Concentração sérica total de T3 e T4.....	45
4.7 Concentração sérica de TSH	46
4.8 Análise estatística.....	46
5 RESULTADOS	47
5.1 Resultado dos machos	47
5.1.1 Peso corporal.....	47
5.1.2 Peso absoluto e relativo da tireoide, hipófise e adrenal	48
5.1.3 Concentração sérica total de T3, T4 e TSH	51
5.2 Resultado das Fêmeas	54
5.2.1 Peso corporal.....	54

5.2.2	Peso Absoluto e Relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal	55
5.2.3	Concentração sérica total de T3 e T4.....	57
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	65
8	REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico primordial para a revitalização das funções fisiológicas de seres humanos e animais. É dividido em duas etapas sendo estas o sono REM (do inglês, *rapid eye movement*) ou sono paradoxal e o sono de ondas lentas, ou Não-REM (do inglês, *non-rapid eye movement*) que é dividido em quatro fases distintas que se alternam durante a noite de sono.

Diversas mudanças na rotina da população vêm diminuindo drasticamente o tempo de sono, seja por excesso de trabalho, estudo ou entretenimento. Esse impacto é evidenciado quando avaliamos as respostas fisiológicas de diversos eixos e mecanismos homeostáticos após períodos de privação de sono crônica ou aguda, além de outras complicações como níveis de ansiedade elevados, dificuldade de memorização, queda nas funções cognitivas, alterações no comportamento sexual e imunológico dentre outros.

Infelizmente, ainda há escassez de estudos abordando o tema do impacto da privação de sono sobre a glândula tireoide, e os raros trabalhos sobre o assunto são realizados sob diferentes metodologias, o que dificulta a estabilidade na comparação entre os resultados. Outro problema encontrado é a preferência por machos, tendo em vista a complexidade do trabalho com fêmeas devido à interferência do ciclo estral. O sistema nervoso e endócrino são responsáveis pela manutenção da homeostase e atuam promovendo respostas adequadas no organismo diante das alterações ambientais. A privação de sono é considerada um estresse e estudos em animais demonstram que a privação de sono consegue intensificar os principais eixos do estresse ocasionando alterações fisiológicas principalmente pelo impacto sobre a dinâmica de liberação dos hormônios tireoideos.

Os hormônios tireoideos (HT) são de extrema importância para a manutenção das funções dos seres vivos, uma vez que exercem efeitos em praticamente todas as células do organismo. A glândula tireoide é responsável pela síntese e secreção de Tiroxina (T4), e em menor quantidade de Triiodotironina (T3), que exercem um papel importante no metabolismo, desenvolvimento e no crescimento. O hormônio biologicamente ativo, T3, é encarregado pela ação biológica dos HT, sendo assim de grande importância para a ação normal desses hormônios nos tecidos. Seu controle pode ser feito através das enzimas iodotironinas desidases do tipo 1 e 2 presentes no organismo em diferentes locais nos humanos e animais. Seu papel no organismo é inativar ou ativar os HT através de desidiação do anel externo ou interno dando origem ao HT T3, sendo este o hormônio ativo, rT3 ou T2 que são biologicamente inativos no organismo. Assim, fica evidenciada sua importância no estudo uma vez que os níveis circulantes de HT dependem da ação dessas enzimas no organismo.

Devido a importância dos HT no metabolismo dos seres vivos, acredita-se que interferências externas como atividade física de alguma forma pode interferir na dinâmica da regulação ou até mesmo na função desses hormônios fisiologicamente.

Estudos recentes evidenciam os benefícios da prática constante do exercício físico, tanto isotônico ou aeróbico quanto isométrico. Os do tipo isotônicos são aqueles em que o indivíduo produz contrações com movimentos articulares, ou seja, movimentam o corpo. Por outro lado, os isométricos provocam contrações que embora aumentem a tensão muscular interna, não levam a contração articular e não movimentam o corpo. Embora tão distintos entre si, ambos atuam promovendo a melhora nas funções respiratórias, humoral, muscular, cardiovascular, além de ser vantajoso para a qualidade do sono. Pouco se sabe sobre a privação de sono e os efeitos do exercício físico sobre o organismo desses indivíduos, uma

vez que há grande dificuldade na associação destes dois modelos. Além disso, os poucos estudos na literatura dão ênfase às respostas do exercício aeróbico e não ao exercício isométrico. Acredita-se que existe uma relação benéfica entre a privação de sono e o exercício físico, um provável mecanismo de proteção ao sistema fisiológico e a manutenção da homeostase.

Apesar dos dados escassos na literatura acerca das respostas do organismo ao exercício isométrico, a utilização desse tipo de atividade (também chamado de exercício de força ou resistido) vem crescendo largamente nos últimos anos tanto em seu uso recreacional quanto esportivo, o que tem levado a vários questionamentos em relação à prática tradicional e sua possível incorporação aos órgãos de saúde.

Neste trabalho, desenvolvemos um protocolo que nos permitiu estudar a interação entre a privação de sono paradoxal e os efeitos do exercício de resistência no organismo desses animais além de nos possibilitar um maior entendimento da interação entre os hormônios tireoideos e dos hormônios gonadais, uma vez que o protocolo abrangeu tanto animais machos quanto fêmeas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sono

Dois estados fisiológicos definidos por sono e vigília são determinados por diferentes padrões eletroencefalográficos estabelecidos por processos circadianos e homeostáticos (Borbély, 1982).

O sono dessincronizado foi descrito em 1953 por Aserinsky & Kleitman, mas apenas em 1957, Kleitman & Dement correlacionaram o termo REM com os sonhos dando um grande avanço no entendimento sobre a fisiologia do sono.

O padrão eletroencefalográfico parecido ao da vigília foi designado como sono paradoxal em 1959 por Jouvent e colaboradores e associado à diminuição do tônus muscular. A outra fase de sono é chamada de sono não-REM que compreende a etapa de sono restante.

A estrutura responsável pela geração dos ritmos biológicos como o ciclo vigília/sono é o núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior. O ritmo circadiano é sincronizado pela presença de luz que auxilia tanto seres humanos compreendendo a fase ativa no período claro como em ratos e camundongos definindo a fase inativa no período escuro (Kandel, 2000)(Figura 1).

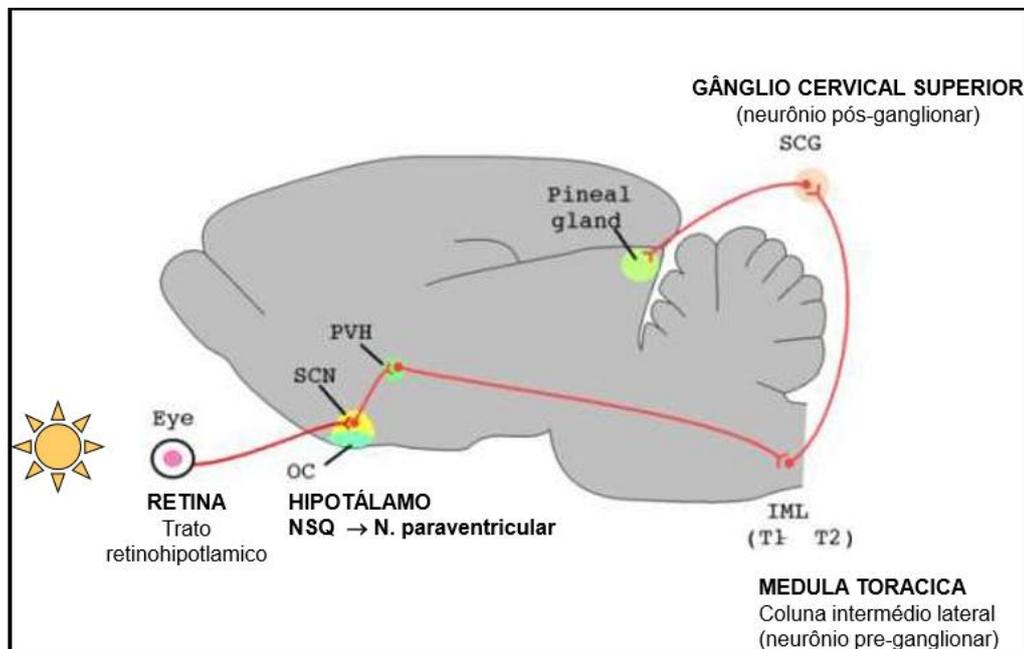


Figura 1: Representação esquemática do ciclo vigília/sono.

Fonte: Fundamental neuroscience 4ª edição, 2012.

A temperatura corporal também sofre interferência desses ritmos, pois durante o dia a temperatura é maior do que à noite. Uma diminuição da produção de calor e aumento da perda de calor ocorre consideravelmente nesse período. Algumas horas antes de acordar, é possível constatar um aumento da temperatura do corpo, pois o cérebro envia sinais que aumentam e retomam a produção de calor, com isso suspendendo o sono e permitindo o despertar (Szymusiak, 2005).

O sono é dividido em duas etapas, sendo elas a fase de sono REM e não-REM que se alternam entre si durante o período de sono (Figura 2). O sono não-REM por sua vez, é subdividido em fases: 1, 2, 3 e 4 (Loomis *et al.*, 1937; Dement & Kleitman, 1957). O primeiro ciclo de sono é evidenciado pela oscilação entre o sono não-REM e REM. O sono não-REM tem em média 70 a 100 minutos de duração enquanto os ciclos posteriores duram de 90 – 120 minutos (Carskadon & Dement, 2005).



Figura 2: Padrões das ondas de eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) e eletroencefalograma (EEG) durante a vigília, nas quatro fases do sono não REM e no sono REM. Adaptado de Kandel 4ª edição.

A alternância entre esses dois ciclos não é bem compreendida, mas afirma-se que a presença de ciclos irregulares e/ou ausência de ciclos representa um distúrbio do sono (Zepelin *et al.*, 2005).

Alguns fatores como idade, ritmo circadiano, ingestão de drogas, temperatura ambiente ou até mesmo algumas doenças podem alterar a distribuição dos estágios que] compõem o sono. Normalmente o sono não-REM predomina na primeira etapa do período noturno, enquanto o sono REM predomina na segunda etapa (Instituto do sono, 2014).

2.2 Vigília

O eletroencefalograma (EEG) durante o período de vigília apresenta exclusivamente ondas de alta frequência e de baixa amplitude dentro de uma faixa de 14-30 Hz, caracterizando ondas dessincronizadas do tipo beta, refletindo em diferenças no tempo de processamento motor, cognitivo e na percepção (Steriade, 2003).

Durante a fase clara os seres humanos encontram-se no período de vigília enquanto que em roedores este mesmo período caracteriza a fase escura (Timo-Laria, 1970).

2.3 Sono Não-REM

O sono não-REM é determinado pela redução das atividades neurais, temperatura corporal, atividade simpática, taxa metabólica, pressão arterial e da frequência cardíaca, contudo não se observa atonia muscular (Rechtschaffen e Siegel, 2000).

Este sono é marcado por ondas sincronizadas no EEG, pelo aumento da amplitude das ondas, refletindo um maior disparo cortical, e por sua vez na diminuição da frequência

(Steriade *et al.*, 2003). Por ser conhecido pelo sincronismo, apresenta 4 fases: 1, 2, 3 e 4 que intercalam entre si durante a noite de sono (Rechtschaffen e Siegel, 2000).

Durante a fase 1, a percepção do meio externo desaparece e os sinais do EEG diminuem de frequência com oscilações presentes na faixa de 4-7 Hz (ondas theta). Em roedores, esta fase apresenta ritmo irregular de frequência mais baixa. A fase 2, é caracterizada pela ausência de consciência, com ondas na faixa de 12-14 Hz e ondas bifásicas de alta voltagem chamadas de complexo K no EEG. Nos estágios 3 e 4, o sono é classificado como profundo ou reparador, pois o EEG é marcado com o surgimento de ondas delta na faixa de 1-3 Hz, também chamado de ondas lentas (*Slow-wave sleep*). Ocorre também um aumento da potência, amplitude e da incidência destas ondas (Timo-Laria, 1970; Kandel, 2000; Steriade, 2003).

Nesta etapa do sono, mais precisamente na fase 4, o hormônio do crescimento (GH) é sintetizado e liberado, enquanto outros hormônios obrigatoriamente estão reduzidos nesta fase, como corticotropina (ACTH) e cortisol. Assim que esta fase termina e inicia-se a fase de sono REM, há uma inversão. O cortisol e ACTH aumentam ao passo que o GH diminui (Steiger, 2003).

2.4 Sono REM

O sono REM ou sono paradoxal é evidenciado por apresentar ondas de alta frequência e baixa amplitude, sendo assim dessincronizado quando observado por EEG. O padrão de ondas presentes é do tipo Theta variando entre 8-5 Hz. Em humanos e alguns animais este sono possui intensa atividade cortical equivalente ao estado de vigília e ao estágio 1 do sono não-REM, com a diferença da presença da atonia no músculo esquelético (Kocsis & Kaminski, 2006; Timo-Laria *et al.*, 1970; Bergmann *et al.*, 1989;) com exceção dos músculos orbitais. Em humanos, ondas theta também foram detectadas durante o sono REM, porém a atividade theta não é contínua durante esta fase (Cantero *et al.*, 2003) e a perda da percepção do meio externo também está presente neste sono REM (Van Derwolf, 2000).

O sono não-REM e REM se repete de quatro a seis vezes por noite, e no decorrer do sono a duração das fases 3 e 4 do sono não-REM diminui, e o tempo de permanência do sono paradoxal aumenta (Kandel, 2000).

Nesta fase de sono é característico o aumento da atividade neural e da taxa metabólica, assim como a diminuição da temperatura corporal (Steriade & Carley, 1990). Segundo Steiger (2003), nesta fase alguns hormônios como a prolactina e renina são sintetizados e liberados, já outros têm a sua liberação reduzida como o hormônio luteinizante (LH), enquanto outros sofrem inibição, como a grelina, contribuindo para a manutenção da homeostase. Sendo assim, a privação de sono causa um grande impacto na função endócrina, assim como nas taxas metabólicas levando, a longo prazo, ao surgimento de complicações fisiopatológicas (Spiegel *et al.*, 2000).

O tempo total de sono REM é de 20 a 25% enquanto o sono não-REM constitui cerca de 75 a 80% do tempo (Kandel, 2000; Carskadon & Dement, 2005). As oscilações entre os diferentes estágios do sono estão demonstradas na Figura 3.

Mudanças no padrão de sono são observadas ao longo da vida dos seres humanos. O sono diário regride consideravelmente de 17-18 horas no recém-nascido a 10-12 horas aos 4 anos de idade, após esse período permanece estável de 7-8 horas aos 20 anos (Kandel, 2000).

Os idosos apresentam diminuição do tempo do sono assim como diminuição da qualidade, ao que tudo indica devido à progressiva redução do sono de ondas lentas (Dijk *et al.*, 2000; Ancoli-Israel, 2005; Reynolds *et al.*, 1985).

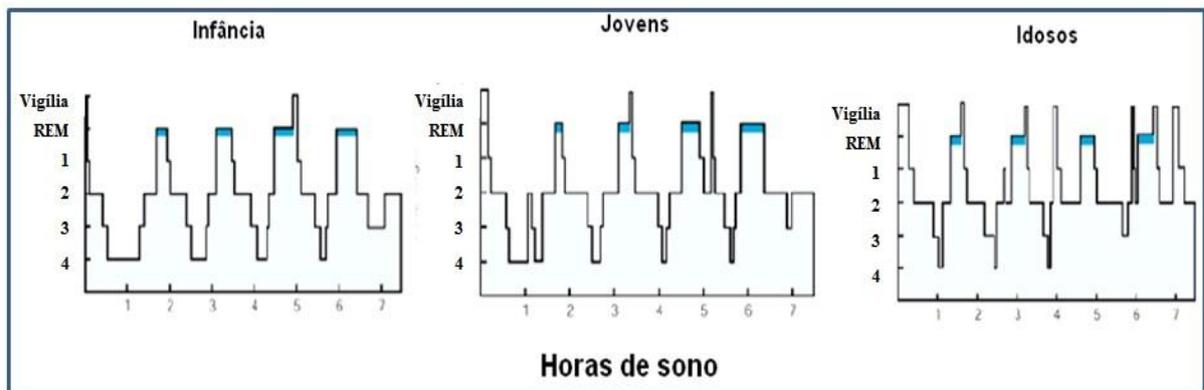


Figura 3: Esquema demonstrativo dos diferentes estágios do sono que ocorrem ao longo do ciclo vigília-sono e as alterações observadas em humanos durante a infância até a fase adulta. Adaptado de Kandel, 4ª edição.

2.5 Neurofisiologia do sono

Com o avanço da pesquisa sobre o sono, foram descobertos mecanismos neurais envolvidos na geração e manutenção do ciclo vigília-sono, possibilitando a conquista de grandes progressos no entendimento dos mecanismos responsáveis pela vigília, sono não-REM e REM (Hipólide, 2007).

O sono e a vigília são sistemas distintos, porém interconectados, pois se alternam entre si ciclicamente, em condições normais (Mignot, 2008).

Sabe-se que o ritmo circadiano controla o ciclo sono-vigília e que tal controle está ligado ao fotoperiodismo decorrente da oscilação dia-noite sob regimento do núcleo supraquiasmático (NQS) do hipotálamo. O NQS, portanto, é responsável pela organização temporal e periódica do organismo e do ciclo sono-vigília. Desta maneira, a luz do ambiente interfere no NQS via feixe retino-hipotalâmico e através do hormônio melatonina que é secretado pela glândula pineal durante o período da noite. Tal hormônio tem sua liberação máxima neste período e sua atividade no NQS tem sido associada ao início do sono assim como sua manutenção. Essa influência do dia e da noite é transmitida para áreas hipotalâmicas adjacentes zona supra-paraventricular e núcleo dorsomedial (DMH), que ajudam na regulação do ciclo circadiano do sono. O DMH remete projeções do tipo GABAérgicas para a área pré-óptica ventrolateral (VLPO), que é estimulada especificamente durante o sono além de projeções glutamatérgicas e de hormônio de liberação de tireotropina para a área hipotalâmica lateral (McCarley *et al.*, 2008).

Estudos comprovam que existem várias populações neuronais que medeiam a ativação cortical durante a vigília (sistemas ativadores da vigília) por meio de projeções para o tálamo, prosencéfalo basal, hipotálamo lateral e córtex cerebral (Saper *et al.*, 2005; Saper, 1984). Entre os componentes mais importantes desse sistema encontram-se os neurônios colinérgicos do pedúnculo pontino (PPT) e o núcleo tegmental latero-dorsal (LDT) da porção lateral do tegmento pontino (Levey *et al.*, 1987). Esse sistema monoaminérgico inclui neurônios noradrenérgicos do lócus coeruleus, neurônios dopaminérgicos da substância cinzenta periaquedutal ventral, neurônios serotoninérgicos dos núcleos dorsal e medial da rafe mesencefálica e neurônios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar (Saper *et al.*, 2005).

Tais neurônios possuem mais atividade durante a vigília do que durante o sono não-REM enquanto que durante o sono REM praticamente não apresentam ação alguma, mostrando a importância destas regiões para a ativação cortical presente na vigília (Chemelli *et al.*, 1999; Mochizuki *et al.*, 2004).

Deste modo, os neurônios monoaminérgicos, colinérgicos e orexinérgicos do hipotálamo lateral trabalham de forma coordenada para manter o período de vigília e, para que o sono aconteça esse processo deve ser interrompido. A importância do VLPO tem sido descrita durante a inibição destes circuitos de excitação durante o sono (Sherin *et al.*, 1996) já que seus neurônios são ativos durante a fase de sono (Lu *et al.*, 2000). Assim, neurônios GABAérgicos conduzem sinais inibitórios aos neurônios que estão relacionados a vigília (Steininger *et al.*, 2001).

Durante o sono REM, que é evidenciado pela intensa atividade elétrica e metabólica, a área responsável pelos eventos fisiológicos que acontecem nessa etapa é a região dorsal da formação reticular mesencefálica e pontina (núcleos tegmental látero-dorsal e pedúnculo pontino) e a área ventral do locus coeruleus. Sabe-se que há uma alta taxa de disparo neuronal durante essa etapa de sono na área reticular pontina lateral e bulbar medial, enquanto que no sono não-REM e na vigília, esses sinais encontra-se baixos ou sem atividade (Henley & Morrison, 1974).

Mesmo com as alterações nas funções biológicas que acontecem durante todo o ciclo vigília-sono, os vários mecanismos que estão envolvidos nesses processos ainda requerem mais investigações. Acredita-se que o controle do ciclo seja realizado por mais de uma região.

2.6 Sono e regulação hormonal

Segundo Andersen & Bittencourt (2007), a maioria dos componentes do sistema endócrino são modulados de forma importante pelo sono e padrões distintos na liberação de diversos hormônios são evidenciados ao longo deste período.

Sabe-se também que a avaliação da atividade endócrina é atualmente um dos métodos mais utilizados para o estudo do sono em muitas espécies, sobretudo em humanos, juntamente com o uso do EEG, ressaltando assim a importância dos hormônios no ciclo vigília-sono (Steiger, 2003).

Nas primeiras horas da manhã (4-8 horas) a concentração de cortisol atinge os valores máximos, diminuindo ao longo do dia apresentando assim os menores níveis no início do sono (Follenius *et al.*; 1992). Na etapa do sono REM, compreendido na segunda metade da noite, há um aumento modesto dos níveis deste hormônio atingindo o seu pico pela manhã (Friess *et al.*, 1995).

Durante os estágios 3 e 4 do sono de ondas lentas (sono não-REM) em seres humanos a concentração plasmática de GH atinge seu pico 90 minutos após o início do sono (Takahashi *et al.* 1968; Parker *et al.*, 1969; Van Cauter *et al.*, 1992; Van Cauter & Copinschi, 1998). Quanto ao gênero, estudos demonstram dimorfismo sexual na liberação de GH e em mulheres os pulsos de liberação são frequentes ao longo do ciclo circadiano além do período de sono, enquanto que em homens o pulso ocorre após o sono ser iniciado sendo este o maior e às vezes o único pulso secretório em 24 horas (Van Cauter, 2005).

O hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) é o principal fator modulador da secreção de GH durante o sono em humanos assim como em roedores (Obal *et al.*, 1991). Diferentemente do que ocorre em humanos, os trabalhos em roedores quanto à secreção de GH são conflitantes. Segundo Kimura & Kawakami (1981) a secreção de GH está relacionada ao sono de ondas lentas enquanto que Willoughby (1976) não fizeram esta correlação. A grelina, que é um importante secretagogo de GH em humanos e roedores, também pode atuar promovendo o sono (Arvat *et al.*, 2001).

Durante o sono a secreção de prolactina está aumentada e reduzida na vigília, mostrando assim um padrão sono-dependente. Apesar da relação com sono, a secreção não está associada a nenhum estágio especificamente (Van Cauter, 2005).

Um ritmo circadiano distinto tem sido associado para a tireotrofina ou hormônio estimulante da tireoide (TSH). As concentrações de TSH estão diminuídas durante o período do dia e a noite encontra-se aumentadas, atingindo valores máximos ao início do sono. Uma inibição do sono sobre a secreção de TSH é vista pela redução gradativa de TSH durante o período de sono, alcançando valores mínimos no início da manhã (Luck *et al.*, 1976; Brabant *et al.*, 1990; Van Cauter & Tasali, 2011).

Podemos observar em relação aos hormônios gonadais durante as fases de sono, que as concentrações de testosteronas em homens são reduzidas durante o período inicial do sono e possuem níveis máximos nas primeiras horas da manhã (Evans *et al.*, 1971; Lejeune *et al.*, 1987).

A progesterona e seus metabólitos em altas doses demonstram efeito sedativo tanto em humanos quanto em animais (Smith *et al.*, 1999) reduzindo a vigília, aumentando a fase de sono não-REM e diminuindo a quantidade de sono REM (Friess *et al.*, 1997).

Outro hormônio que pode influenciar o sono em roedores e humanos é o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Em ratos que receberam injeções intracerebrovestibular houve uma diminuição do sono de ondas lentas (Ehlers *et al.*, 1986) e depois de 72h de

privação de sono, o CRH reduziu o sono de ondas lentas, também prolongou o período de latência do sono e aumentou o tempo de sono REM (Marrosu *et al.*, 1990). A administração intravenosa de forma pulsátil em humanos diminuiu o sono de ondas lentas e do sono REM, com elevados níveis de cortisol (Holsboer *et al.*, 1988).

Segundo Hall e colaboradores (2005) os hormônios sexuais influenciam o sono e o ciclo circadiano modulando assim diferenças no padrão de sono entre animais e humanos, homens e mulheres.

Em ratas, a fase de proestro (fase em que ocorre concentração máxima de β -estradiol), o sono REM é drasticamente diminuído (Colvin *et al.*, 1968) no entanto, tal efeito decorre no período escuro indicando assim que os efeitos do estrogênio dependem em algum grau dos ritmos circadianos e/ou ultradianos (Fang & Fishbein, 1996). Em ratas ovariectomizadas, o período de sono REM aumenta e são suprimidos com a exposição ao estradiol (Matsushima, 1990; Matsushima & Takeichi, 1990). Já em mulheres, o estrógeno aumenta o tempo de sono REM e o mecanismo pelo qual este hormônio influencia especificamente esta fase de sono não é, até o momento, totalmente compreendido.

Mulheres de meia-idade exibem mais sono de ondas lentas quando comparadas com homens de mesma idade (Reynolds *et al.*, 1985) no entanto, os homens demandam mais tempo na fase 1 do sono (Bixler *et al.*, 1984) e despertam mais que as mulheres (Kobayashi *et al.*, 1998) (Tabela1).

Tabela 1: Hormônios e suas variações de acordo com o sono

Hormônios	Varição de acordo com a fase de sono
Cortisol	Pico pela manhã e levemente aumentado no sono REM
GH	Pico nos estágios 3 e 4
Prolactina	Elevada no sono REM e N-REM
TSH	Alto no início do sono
Testosterona	Reduzidas no início do sono e altos no período da manhã
Progesterona	Aumenta a fase de sono N-REM e diminui fase de sono REM
CRH	Em altos níveis diminui sono de ondas lentas e aumenta o tempo de sono REM
Estradiol	Diminui o tempo de sono REM

2.7 Dimorfismo sexual no padrão do sono

De acordo com a literatura, o sono entre os gêneros sexuais possui diferenças marcantes entre si. Em homens o sono é prejudicado muitas vezes por problemas respiratórios, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono, acarretando a sonolência excessiva durante o dia. Já as mulheres exibem mais dificuldades e até mesmo transtornos do sono, como a insônia, devido à influência da variação hormonal (Krishnan *et al.*, 2006).

Mulheres costumam ter duas vezes mais prevalência de pesadelos que homens (Ohayon *et al.*, 1997) e a latência do sono REM costuma ser maior que em homens, fato este que tem sido atribuído às variações hormonais durante o período menstrual devido à queda nos níveis de progesterona endógena (Hachul *et al.*, 2006; Antunes *et al.*, 2007).

Tais influências hormonais entre os sexos têm sido demonstradas por diversos estudos e podem ocorrer tanto durante o desenvolvimento quanto na idade adulta. As diferenças comportamentais entre homens e mulheres assim como a diferenciação do sistema nervoso dependem da exposição perinatal aos andrógenos e as diferenças sexuais no sono paradoxal podem ser controladas por eles durante o desenvolvimento (Anderson *et al.*, 1986; Beatty, 1979; Goy & McEwen, 1985; Ward, 1984; Weisz, 1982).

Em camundongos, a secreção de testosterona no período perinatal é influenciada pelo estresse pré-natal provocando alterações no comportamento sexual e no cérebro do macho adulto (Anderson *et al.*, 1986; Beatty, 1979; Goy & McEwen, 1985; Ward, 1984; Weisz, 1982) e tal interferência influencia na inversão do padrão de sono dos machos para o padrão feminino, mas nenhum efeito foi visto sobre o padrão de sono nas fêmeas (Fishbein & Bright, 1987).

Em camundongos machos castrados durante o período neonatal notou-se um aumento do período do sono paradoxal, embora tal efeito fosse revertido com a administração neonatal de testosterona, o que não ocorreu quando a administração foi realizada na idade adulta. Em fêmeas, a administração neonatal de testosterona diminuiu o tempo de sono paradoxal (Yang & Fishbein, 1995).

2.8 Hormônios tireoideos

2.8.1 Síntese dos hormônios tireoideos

Os HTs são produzidos por um dos maiores órgãos endócrinos presentes no corpo humano, a glândula tireoide. Esta é constituída por dois lobos unidos por um istmo de parênquima e apresenta em sua morfologia uma grande quantidade de folículos que são considerados a unidade morfofuncional da glândula. Esses folículos são preenchidos pelo coloide, uma substância gelatinosa rica na glicoproteína tireoglobulina, onde os hormônios tireoideos são sintetizados (Kirsten, 2000; Yen, 2001).

A tireoide é responsável pela síntese e secreção da 3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina ou T4) e, em menor quantidade, de 3,5,3'-triiodotironina (T3). Tais hormônios desempenham papel de extrema importância para o metabolismo, além de serem necessários para a função normal de quase todos os tecidos (Yen, 2001). O T3 é considerado o hormônio biologicamente ativo devido a maior afinidade pelos receptores de hormônio tireoideos (TR). O mecanismo molecular dos HT ocorre através de sua ligação a estes receptores nucleares que, por sua vez, se ligam ao DNA, alterando a expressão gênica de diferentes genes nas células alvos e, conseqüentemente, modificando funções nos diversos tecidos (Lazar, 2003).

A regulação da síntese e secreção dos HTs é realizada por feedback negativo que envolve o eixo hipotálamo, hipófise e tireoide (HHT) (Olson & Koenig, 1997). Tal regulação é feita pelo núcleo paraventricular no hipotálamo que sintetiza o hormônio liberador de tireotrofina (TRH); esse hormônio atua nas células tireotróficas estimulando a secreção do TSH. O TSH é o principal mediador da síntese e liberação dos HTs, além disso, é ele que influencia no crescimento e no desenvolvimento da glândula tireoide, estimulando a expressão de genes como o do cotransportador Na^+/I^- (NIS), tireoglobulina (Tg) e tireoperoxidase (TPO) (Dumont *et al.*, 1992). Devido a atuação do feedback negativo, os níveis de T4 e T3 plasmáticos inibem a síntese e liberação de TRH no hipotálamo e TSH na hipófise (Figura 4).

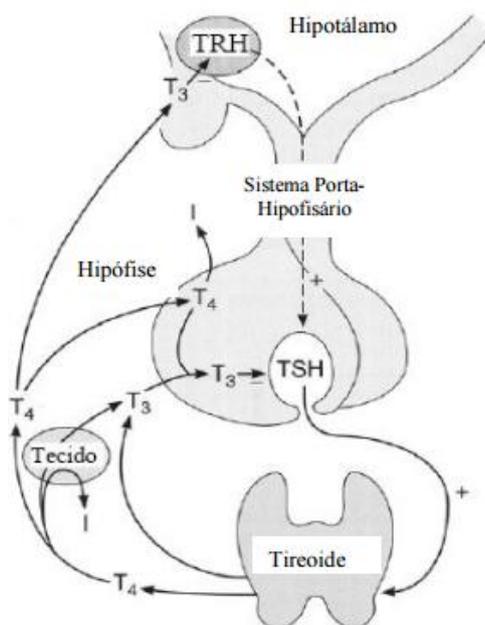


Figura 4: Regulação da síntese e secreção dos hormônios da tireoide. Eixo hipotálamo-hipofise-tireoide. Fonte: Rodrigues, 2004.

Os HTs atuam na transcrição e regulação de genes-alvos na maioria dos tecidos, destacando o coração, tecido adiposo marrom (TAM), tecido adiposo branco, ossos, fígado, hipófise e cérebro (Yen *et al.*, 2001), além de atuar na taxa metabólica basal (Danforth, 1983). No sistema cardiovascular esses hormônios atuam reduzindo a resistência arterial sistêmica uma vez que foi descoberto o papel vasodilatador que o T3 exerce sobre a musculatura lisa do sistema vascular (Ojamaa *et al.*, 1996).

Segundo Kahaly e colaboradores (2000), os HTs estão intrinsecamente relacionados com a tolerância ao esforço, uma vez que, indivíduos com disfunções tireoidianas atingem a exaustão mais facilmente quando comparados a indivíduos eutireoideos. Tal intolerância ao esforço pode estar associada às disfunções oxidativas mitocondriais e até mesmo ao suporte cardiovascular inadequado.

A síntese dos HTs é dependente da presença de iodo (Li & Carayanniotis, 2007) e envolve algumas etapas. A primeira etapa é a absorção do iodo pela dieta e seu transporte por proteínas da membrana basal das células foliculares para o citoplasma fazendo assim com que as concentrações desse íon no meio intracelular se mantenham mais elevadas que no meio

extracelular (Gluzman & Niepomniszcz, 1983). O iodo em forma de iodeto deve passar por processo de oxidação antes que possa exercer seu papel como agente ionizante. A tireoperoxidase (TPO) presente na membrana apical das células foliculares, utilizando como co-fator o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxida o iodeto permitindo assim a ligação do iodo aos resíduos tirosil da TG e posteriormente o acoplamento das iodotirosinas (monoiodotirosina, MIT e diiodotirosina, DIT) (De Deken *et al.*, 2000; Grasberger & Refetoff, 2006) conforme demonstrado na figura 5. A formação de uma molécula de T3 ou rT3 é originada quando uma molécula de MIT é acoplada com uma de DIT, enquanto o acoplamento de duas moléculas de DIT dá origem ao T4. A ligação do hormônio TSH ao seu receptor nas células foliculares é de fundamental importância para que a síntese hormonal ocorra de forma efetiva (Larsen *et al.*, 1998) (Figura 5).

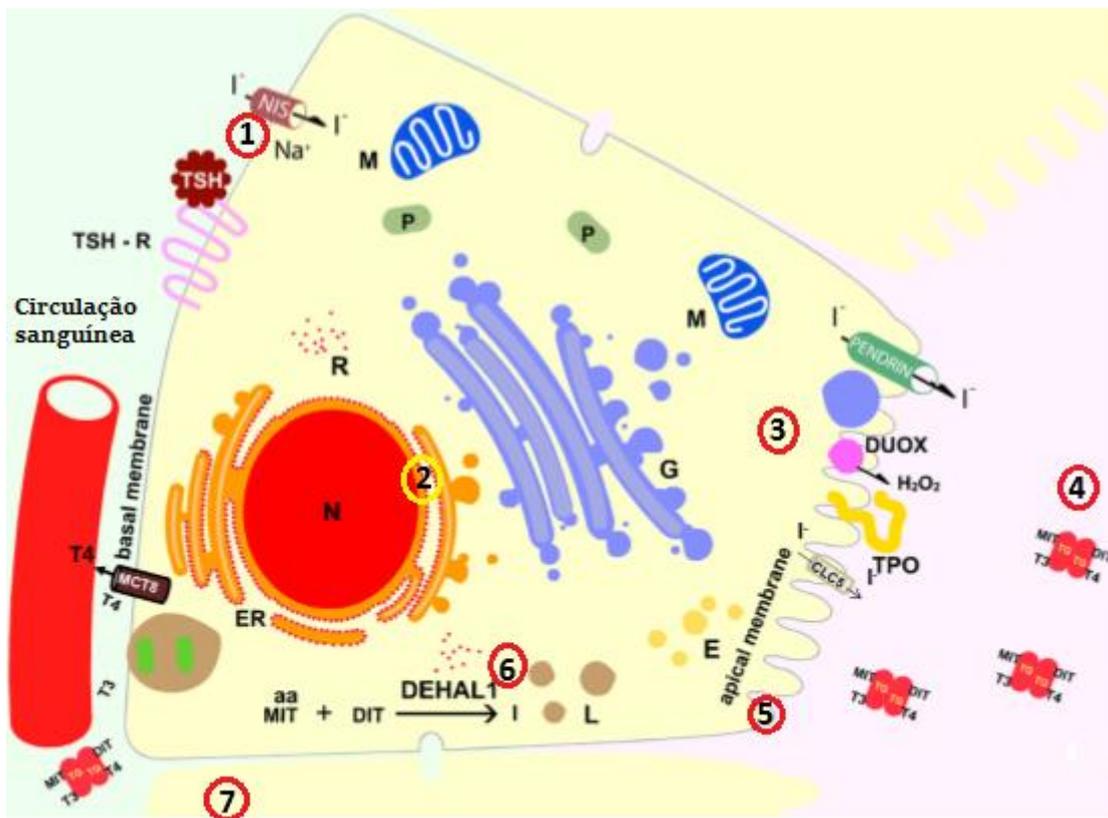


Figura 5: Representação esquemática da síntese dos hormônios tireoidianos. 1) Transporte do iodeto proveniente da dieta para o interior da célula pelo NIS; 2) Transporte do iodeto até o lúmen celular; 3) Oxidação dos íons iodeto pela TPO e H_2O_2 ; 4) Ligação do iodeto aos resíduos tirosil e formação dos hormônios tireoidianos; 5) Proteólise das moléculas TG-hormônio; 6) Desalogenação de MIT e DIT; 7) Liberação dos hormônios T3 e T4 e moléculas de TG. L: lisossomo; M: mitocôndria; R: ribossomos; P: peroxissomo; G: complexo de Golgi; ER: retículo endoplasmático rugoso; N: núcleo; E: endossomo. Adaptado de Pardo, 2007.

Os transportadores de membranas das células captam os HTs após sua síntese. Alguns transportadores específicos foram identificados como o monocarboxilato 8 (MCT 8), MCT 10 que transportam T3, T4, rT3 e T2, e polipeptídeos transportadores de ânions

orgânicos, 1C1 (OATP1C1) expresso predominantemente no cérebro e preferencialmente transportando T4 (Heuer & Visser, 2009).

2.8.2 Controle da concentração dos hormônios tireoideos

Desde 1997, sabe-se que diferentemente do T4 que é sintetizado exclusivamente pela glândula tireoide, grande parte do T3 é produzido pela desiodação periférica do T4 circulante. Tal afirmação surgiu após a detecção de T3 no plasma de pacientes tireoidectomizados que fizeram reposição de T4, confirmando assim a existência de um processo periférico de desiodação (T4→T3) (Germain & Galton, 1997). A afinidade dos receptores tireoideos ao T3 é 15 vezes mais alta que ao T4, embora a concentração de T4 seja 4 vezes maior que a do T3, assim sendo o T4 é considerado um pró-hormônio (Bianco & Kim, 2006). Esta desiodação é realizada pelas enzimas iodotironinas desiodases, presente em todos os animais vertebrados. Essas enzimas podem tanto ativar o T4 como inativar o T4 e T3, dependendo do local de desiodação da molécula, anel fenólico ou tirosílico. Este processo de ativação ou inativação, realizado por estas enzimas indicam que a desiodação é um componente intrínseco da homeostase dos HTs (Bianco, *et al.*, 2002).

A desiodação do T4 é marcada pela retirada do átomo de iodo do anel externo ou interno, (fenólico e tirosílico, respectivamente). Devido a rotação do anel fenólico nas moléculas de iodotironina, as monodesiodações nas posições 3' ou 5' do anel fenólico são semelhantes. A via bioativadora, como é conhecida, é a desiodação do anel externo que dá origem ao T3 (Braverman *et al.*, 1970; Kohrle, 2000). Ao mesmo tempo em que a monodesiodação nas posições 3 ou 5 do anel tirosílico é conhecida como via inativadora, pois origina rT3 e T2 a partir de T4 e T3, respectivamente (Kohrle *et al.*, 1994; Bianco *et al.*, 2002)

As desiodases apresentam um aminoácido, selenocisteína (Sec), codificado pelo códon UGA possuindo um átomo de Selênio no lugar do Enxofre, sendo fundamental para a atividade catalítica da enzima (Berry *et al.*, 1991; Kohrle, 2000; St. Germain, 2001). Baseado em alguns fatores, como análise cinética e inibição por certas substâncias, como o 6n-propil-2-tiouracil (PTU), três enzimas com atividades foram identificadas: as desiodases tipo 1, tipo 2 e tipo 3 (D1, D2 e D3 respectivamente) (Bianco *et al.*, 2002). A D2 tem como função quase que exclusivamente a conversão de T4 a T3 (reação de ativação), a D3 produz metabólitos inativos a partir de T4 e T3 (rT3 e T2) (Rosenberg, 1991), porém a D1 é capaz de catalisar tanto ativação quanto inativação (Rosenberg, 1991; Toyoda *et al.*, 1997) (Figura 6)

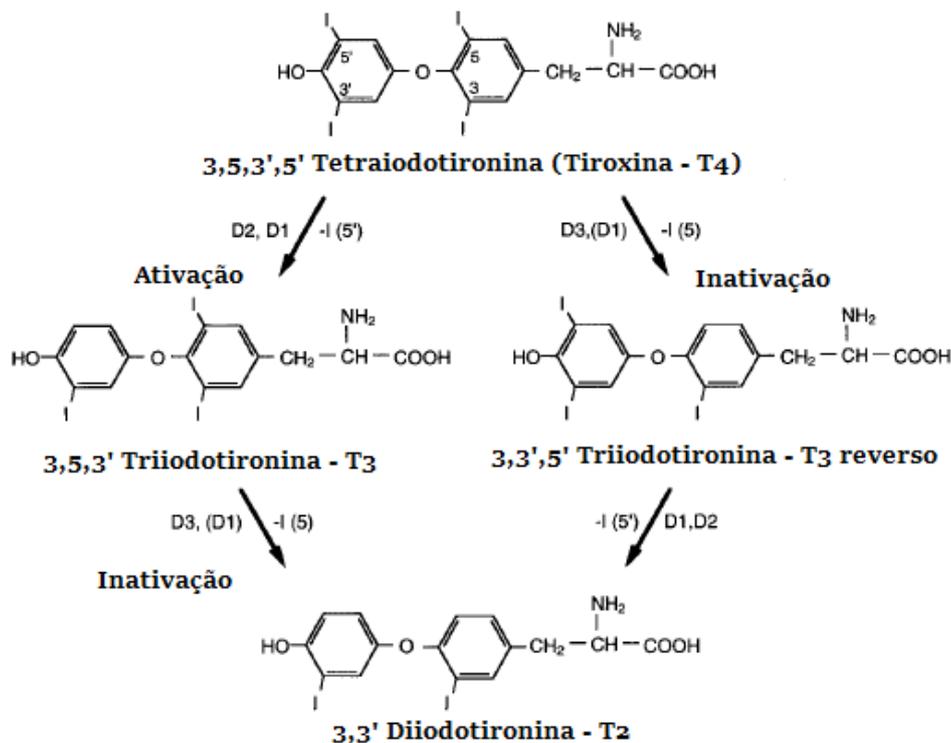


Figura 6: Metabolismo periférico dos HTs, através da atuação das desidases. Adaptado de Kelly, 2000.

Acredita-se que a contribuição da D1 e da D2 é extremamente importante para a síntese de T3 plasmático em humanos, uma vez que, dois terços da produção deste hormônio é resultado do processo de 5' desiodação extratireoidiana, (Schneider *et al.*, 2006; Maia *et al.*, 2005), resultando assim em ações variadas nos diferentes tecidos.

Diversos estudos afirmam que o estresse e os hormônios sexuais podem influenciar alterações nos níveis séricos de HT e estas alterações podem ou não estar ligadas ao metabolismo das desidases (Lima *et al.*, 2006; Marassi *et al.*, 2007; Pantaleão *et al.*, 2010; Lisbôa *et al.*, 1997; Bianco *et al.*, 1987)

2.8.3 Iodotironina desidase Tipo 1 (D1)

Os hormônios tireoidianos são ativados ou inativados através da desiodação do anel fenólico ou tirosílico por enzimas que compõem a família das selenoenzimas, as chamadas iodotironinas desidases (Meyer, 2007).

Apesar do T4 ter sido descoberto em 1915 por Edward C. Kendall, o T3 foi identificado em humanos somente em 1952 por Gross e Pitt-Rivers (Gross e Pitt, 1952), evidenciando a ideia de que a desiodação era uma via fisiológica em vertebrados.

O primeiro sequenciamento foi da desidase tipo 1 (D1) em ratos. A sequência completa com cDNA foi determinada em ratos, camundongos, cachorros, galinha, tilápia e humanos (Berry *et al.*, 1999; Maia *et al.*, 2005). Em humanos, a D1 pode ser encontrada no fígado, rim, tireoide (Ishii *et al.*, 1982), hipófise (Koenig, 2005) dentre outros tecidos

enquanto em ratos, pode ser encontrado no fígado, rim, sistema nervoso central (SNC), hipófise, intestino, tireoide, tecido adiposo marrom (TAM), músculo esquelético e placenta (Köhrle, 1994; Leonard & Köhrle, 1996; Bianco *et al.*, 2002).

Sua expressão é regulada positivamente ao nível transcricional pelo hormônio tireoideano. Diversos estudos evidenciaram que o T3 estimula a síntese da D1 através de efeito direto sobre a taxa de transcrição gênica da enzima, induzindo aumento nos níveis de RNA mensageiro e da proteína (Meyer *et al.*, 2007). A D1 localiza-se na membrana plasmática e apresenta uma taxa de renovação (turnover) lenta; ela é ancorada na membrana plasmática por meio de um único domínio transmembrana, com o seu domínio globular de frente para o citosol (Bianco *et al.*, 2006). A D1 tireoidea parece ter modulação diferenciada, uma vez que neste tecido é o TSH representa o principal estímulo para a atividade desta enzima.

A partir de 1982, Erickson e colaboradores detectaram que a D1 na tireoide é regulada positivamente pelo TSH, fato que foi confirmado anos depois por Leonard & Visser (1986) e Köhrle (1999). Dados na literatura demonstraram que outros hormônios como estrogênio, testosterona e até mesmo glicocorticoides mostraram ser capazes de aumentar a síntese e/ou atividade da D1 (Gereben *et al.*, 2008).

Em casos de hipertireoidismo, foi possível observar o aumento da atividade da D1 hepática, renal e hipofisária, enquanto que em casos de hipotireoidismo, foram observadas diminuição de tais atividades e aumento da atividade D1 na glândula tireoide (Leonard & Visser, 1986).

A D1, com a ajuda do pH, origina a maior parte de T3 circulante no plasma a partir de T4 fazendo a desiodação do anel externo. E a desiodação do anel interno é capaz de gerar rT3, inativando-o (Leonard & Visser, 1986).

Estudos com inibidores de síntese proteicas mostram que o tempo de meia-vida dessa enzima em células intactas é superior a 12 horas (Gereben *et al.*, 2008). A inativação e posterior degradação de D1 é reforçada por substratos, como o ácido iopanoico e rT3 (St. Germain, 1988). Uma importante característica é que a D1 é extremamente sensível ao PTU (Schneider *et al.*, 2006).

Acreditava-se que maior parte da geração de T3 a partir de T4 pela D1 ocorresse no fígado e no rim (Chopra, 1996), porém vários estudos demonstraram que os níveis plasmáticos de T3 se mantiveram em camundongos com deficiência de D1 (Berry *et al.*, 1993; Streckfuss *et al.*, 2005; Schneider *et al.*, 2006). Estudos posteriores tanto em roedores quanto em humanos sugeriram fortemente que uma parte significativa do T3 plasmático é gerado por atividade da enzima desiodase tipo 2 (D2) (Nguyen *et al.*, 1998; Maia *et al.*, 2005).

2.8.4 Iodotironina desiodase Tipo 2 (D2)

A atividade da D2 em ratos é encontrada basicamente na hipófise, cérebro e tecido adiposo marrom; sendo também expressa em gônadas, timo, glândula pineal, útero de ratas grávidas e glândula mamária de camundongos (Germain & Galton, 1997; Bianco *et al.*, 2002). Já em humanos, a atividade da D2 foi identificada na tireoide, cérebro (fetal e adulto), coração, medula espinhal, placenta, rins e pâncreas, embora em quantidade reduzida (Tanaka *et al.*, 1986; Croteau *et al.*, 1996; Salvatore *et al.*, 1996; Bianco *et al.*, 2002).

Foi demonstrado que a atividade da D2 é cerca de cinco vezes maior nas fibras de contração lenta (tipo I) quando comparadas com a fibra de contração rápida (Tipo IIa e IIb) Tais fibras possuem alta capacidade oxidativa, explicando assim em partes a necessidade de

uma atividade maior da D2 para a conversão de T4 a T3, o hormônio biologicamente ativo (Marsili *et al.*, 2010).

Devido à elevada afinidade pelo T4, a D2 é, portanto considerada a principal enzima ativadora deste hormônio. Tal produção ocorre no interior da célula, devido à porção NH₂ terminal da D2 se encontrar no lúmen do retículo endoplasmático, enquanto o terminal COOH (correspondente ao sítio ativo) está no citosol, levando a síntese de aproximadamente 70% de toda a produção que ocorre fora da tireoide (Bianco *et al.*, 2002; Gereben *et al.*, 2008).

Vários estudos confirmaram que a produção de T3 no TAM é catalisada principalmente pela D2, sendo essencial na regulação da termogênese em ratos expostos ao frio (Bianco e Silva, 1987; Carvalho *et al.*, 1991). Foi observado que os animais *knockout* para D2 apresentaram hipotermia quando expostos ao frio, sendo possível a sobrevivência apenas devido ao aumento de tremores; esses animais também apresentaram perda considerável de peso corporal, apesar dos níveis normais de T3 séricos (Jesus *et al.*, 2001)

A atividade da D2 é regulada negativamente, por nível pós-transcricional e pós-traducional. (Bianco & Kim, 2006). Nos casos de hipotireoidismo e deficiência de iodo, ocorre up-regulação, tendo sido confirmado pelo aumento da desidatação de T4 no córtex e da expressão de RNAm (ácido ribonucléico mensageiro) no encéfalo de ratos, ao mesmo tempo em que, no hipertireoidismo ela é down-regulada (Escobar-Morreale *et al.*, 1997; Peeters *et al.*, 2001; Leonard *et al.*, 1986; Croteau *et al.*, 1996; Van Doorn *et al.*, 1986). Caso ocorra diminuição dos níveis plasmáticos de T4 devido ao aumento da atividade da D2, o *feedback* negativo do eixo HHT é ativado, e há um aumento na produção de TRH e TSH para estimular a tireoide (Silva & Larsen, 1986). Após a conversão de T4 a T3, a D2 pode sofrer ubiquitinação, o que marca a enzima através da conjugação desta com ubiquitina. Em seguida, a D2 é então retirada do retículo endoplasmático e encaminhada para a degradação no citosol. O processo de ubiquitinação é formado por dois complexos inespecíficos (E1 e E2) e a especificidade que é garantida pelo terceiro complexo (E3) (Drigo *et al.*, 2012).

A regulação da atividade D2 é considerada um mecanismo crítico para sua manutenção fisiológica, e o fato de possuir um tempo de meia-vida de apenas 40 minutos torna-se decisiva para a manutenção das funções homeostáticas (Gereben *et al.*, 2008). Sabe-se que a exposição ao frio aumenta consideravelmente os níveis de catecolaminas na circulação o que ativa regiões hipotalâmicas. O TAM é um tecido extremamente innervado pelo sistema nervoso simpático e o aumento da atividade simpática leva conseqüentemente ao aumento de até 50% a atividade da D2 neste tecido (Bianco *et al.*, 2005).

Nos dias atuais, ainda que não sejam claros todos os efeitos metabólicos dos HTs nos diferentes tecidos, a importância das enzimas desidases não pode ser contestada. A modulação destas enzimas (ativação ou inativação) nos tecidos tanto centrais quanto periféricos, asseguram concentrações adequadas de HTs, tornando possível que estes exerçam seus efeitos metabólicos adequadamente (Bianco, 2011).

2.9 Treinamento de força muscular

O treinamento de força muscular é capaz de promover benefícios importantes para a saúde, atuando na prevenção e até mesmo no controle e tratamento de diversas patologias (Pate *et al.*, 1995). Não somente por este motivo, mas associado à busca pela estética perfeita, esse tipo de esporte tem crescido consideravelmente nos dias atuais.

Alguns dos benefícios da prática de exercícios físicos incluem: redução da pressão arterial de repouso, redução do colesterol LDL (lipoprotina de baixa densidade) e aumento do HDL (lipoproteína de alta densidade) melhora da função ventricular, metabolismo de glicose,

densidade óssea e aumento do metabolismo basal (Pate *et al.*, 1995; Fletcher *et al.*, 1996). Mas pouco se sabe a respeito da prática de exercícios de força sobre a função tireoide.

O treinamento de força para fins de competição precisou ser organizado em modalidades diferentes como, o *Powerlifting* (levantamento de peso máximo de 3 maneiras: supino reto, agachamento e levantamento terra), o *Weightlifting* (o atleta deve levantar o máximo de peso em um movimento único com exercício pré-estabelecidos), o *Strongman* ou *strongwoman* (o atleta deve passar por uma série de exercícios de força, potência e endurance muscular), o Fisioculturismo (onde o atleta hipertrofia ao máximo os músculos para atingir alinhamento e simetria muscular) (Kraemer & Ratamess, 2004) (Figura 7).

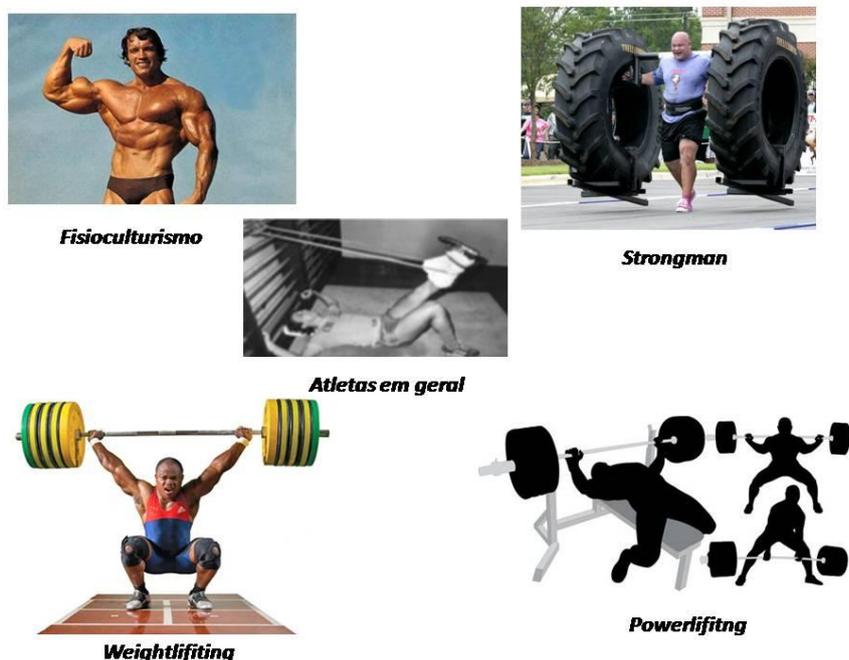


Figura 7: Formas competitivas que utilizam o treinamento de força (Adaptado de e Ratamess, 2004)

2.9.1 Treinamento de força isométrico

Desde 1950, o treinamento isométrico vem se tornando cada vez mais popular e conquistando mais adeptos. O treinamento de força muscular é caracterizado pela contração muscular de determinado segmento corporal contra uma determinada força contrária. Esta modalidade é conhecida comumente como: musculação, exercício de força ou levantamento de pesos. A finalidade da execução desse tipo de exercício é o aumento de força e a resistência muscular (Fleck & Kraemer 1997, Kraemer, *et al.*, 2002).

Segundo o modelo de treinamento isométrico desenvolvido por Hettinger e Muller (1953), a realização de contração máxima de 1 segundo leva ao aumento da força em aproximadamente 5% por semana; com contrações de 6 segundos e repetições de 5 a 10 séries durante aproximadamente 8 semanas, é possível observar aumento de 50% na força (Figura 8).

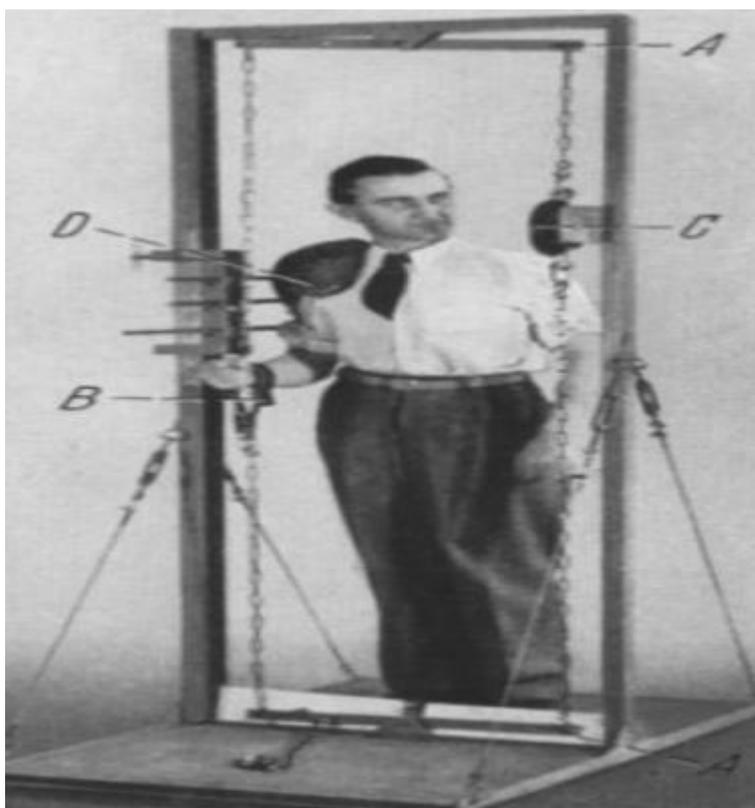


Figura 8: Primeiro modelo de treinamento isométrico desenvolvido por Hettinger & Muller (1953).

De acordo com Gentil (2006), após o exercício contra resistido é possível verificar aumento nos níveis de lactato sanguíneo, porém sem diferenças significativas entre os tipos de exercícios executados. Estudos recentes demonstraram que através da utilização de um aparelho isométrico de compressão de mão foi possível reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica de indivíduos hipertensos que foram submetidos a 8 semanas de treinamento (Millar *et al.*, 2012)

Um grupo de idosos foi submetido ao treinamento isométrico a fim de avaliar o condicionamento físico por meio da mecanoterapia. Foi desenvolvido o exercício de levantar e sentar, durante 30 segundos, para analisar a força e a resistência dos membros inferiores. Notou-se que houve melhora significativa quanto ao ganho de força muscular e do desempenho funcional (Arruda *et al.*, 2014).

2.9.2 Treinamento de força em ratos

Em meados de 1960, foram comparadas as respostas do treinamento de força, com subidas em escada e o treinamento em esteira para posterior análise das enzimas fosforilase, succínio desidrogenase e citocromo oxidase, que estão presentes nas fibras musculares do tipo I e II. Após a realização do exercício, foi constatada elevação significativa na atividade destas enzimas nos animais que realizaram o treinamento de força (Kowalski *et al.*, 1968).

Do ponto de vista da investigação científica, modelos de exercícios físicos para animais de laboratórios são muito úteis, tendo em vista que facilitam a investigação de

componentes ou funções orgânicas que seriam difíceis de serem observadas em humanos devido a aspectos éticos e até mesmo de saúde, facilitando assim o estudo aprofundado dos diferentes estímulos e respostas, como por exemplo, a atividade física. No entanto, exercícios de força e de alta intensidade para animais têm sido abordados com menor frequência que os modelos aeróbicos, dificultando a obtenção de respostas mais precisas e consistentes (Fleck & Kraemer, 1999).

As discrepâncias na relação entre os tipos de exercícios existentes e o ganho ou perda de massa corporal se estendem para animais de experimentação, como mostram os estudos de Butkus *et al.* (1995), reforçado em 2000 por Maraska *et al.*, onde avaliaram a resposta na massa corporal entre os animais que realizaram exercício aeróbico e os animais que não realizaram exercício, não identificando diferenças na massa corporal entre os grupos. Já o estudo de Haddad *et al.* (2006) observou perda significativa de 9% no peso corporal dos animais treinados quando comparados ao grupo controle em apenas 5 dias de execução de treinamento de força. Utilizando um protocolo de exercício de força por 26 semanas, Duncan *et al.* (1998) não identificaram diferenças significativas na massa corporal total entre os animais controle e os animais treinados. Esses resultados demonstram a importância de estudos mais aprofundados sobre o tema a fim de que possamos chegar a conclusões mais reais sobre os possíveis benefícios desse tipo de atividade.

Em 1992, foi utilizado um novo modelo de treinamento de força para roedores, com o objetivo de avaliar hiperplasia muscular e hipertrofia. O equipamento em questão simula o squat, um aparelho utilizado em musculação por humanos no qual se trabalha os membros inferiores. Os animais permaneciam ligados ao aparelho através de um colete de couro, onde ficavam em pé com os membros inferiores flexionados. Na cauda do animal eram conectados eletrodos para eletroestimulação (10 volts, 0,3 segundos de duração e 2 segundos de intervalo), levando à extensão dos membros posteriores, conseqüentemente levantando a sobrecarga posta ao aparelho, simulando um agachamento, exercício muito explorado por atletas de treinamento de resistência (Tamaki *et al.*, 1992).

Utilizando o aparelho criado por Tamaki (1992), Silva *et al.* (2007) avaliaram a diferença na resposta de peso corporal entre o treinamento de força e o treinamento aeróbico em ratos. Após 12 semanas de treinamento, evidenciaram um menor peso corporal no grupo que realizou o treinamento de força quando comparado ao grupo controle e ao grupo que havia feito o exercício aeróbico.

Outro modelo para execução do treinamento de força isométrico para animais de laboratório foi apresentado por Lac e Cavalie em 1999. Para a execução desde treinamento, os animais eram colocados em uma caixa com uma tela ao fundo, para que os animais pudessem se segurar quando a mesma era invertida a um ângulo de 90 graus. Esta estrutura era posicionada sobre um tanque com água fria. Assim, os animais eram obrigados a se segurar para que não caíssem. Conforme visto por este estudo, os animais caíam na água até o terceiro dia de adaptação, porém após esse período eles já não caíam mais, simulando treinamento estático. Após a adaptação e familiarização dos animais ao aparelho, era colocado um peso extra na cauda do roedor sendo este ajustado conforme o nível de treinamento. Durante 5 semanas, os pesquisadores realizaram o experimento e constataram que as fibras do tipo I no músculo gastrocnêmio não se diferenciavam dos animais controle, porém as do tipo IIa apresentaram um aumento enquanto as do tipo IIb diminuíram no grupo treinado quando comparados ao grupo controle.

Mais recentemente, Tavares *et al.*, (2015) avaliaram o perfil glicídico de ratos através do treinamento de força onde os roedores executavam 4 séries de 8 saltos com intervalos de 30 segundos durante 10 semanas, com frequência de 3 vezes por semana. Foi adicionada sobrecarga de peso aos animais, quinzenalmente. Este estudo não evidenciou diferença no

peso corporal, entretanto, demonstrou redução da gordura visceral e da glicemia nos animais treinados.

O exercício de força também tem contribuído para a elucidação de parâmetros endócrinos como a modulação da insulina. Krisan *et al.* (2004) utilizaram o treinamento de força criado por Tamaki *et al.* (1992) em animais durante 12 semanas e evidenciaram um aumento no substrato do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS2) e fosfoinositol 3 kinase (PI3K), além de ter aumentado sua expressão proteica.

2.10 Privação de sono e ciclo estral

Ciclo estral é o nome dado ao ciclo reprodutivo das ratas e que é dividido em 4 fases: proestro, estro, metaestro (ou diestro I) e diestro (ou diestro II). Cada ciclo dura em média 4 dias (Long & Evans, 1922; Freeman, 1988). Cada fase é marcada por níveis de hormônios sexuais distintos (Haim *et al.*, 2003).

As concentrações de hormônio folículo estimulante (FSH), LH e prolactina encontram-se baixas durante o ciclo estral, mas aumentam na tarde do proestro. No diestro I, já é possível detectarmos níveis mais elevados de estradiol que atingem picos máximos durante o proestro, retornando a valores normais na fase do estro. A liberação de progesterona também se encontra elevada durante as fases de diestro I e diestro II, seguida de diminuição após essas fases. Por fim, no final do proestro, os níveis de progesterona voltam a aumentar para atingir seu segundo pico (Sportnitz *et al.*, 1999) (Figura 9).

Alguns estudos indicam que as mulheres sofrem com alterações do sono devido ao ciclo menstrual, o que seria explicado pelas variações dos hormônios e que acontecem nesse período. Alterações na fase 2 do sono de ondas lentas e no tempo total de sono paradoxal (Driver *et al.*, 1996), assim como a redução do tempo de sono paradoxal na fase luteal (Baker *et al.*, 1999).

Em ratos é possível ocorrer alterações durante o ciclo estral (Kleinlogel, 1975; Schwierin *et al.*, 1998). As fases de sono não-REM e REM foram encurtadas na fase do proestro em comparação com as outras fases existentes. Os esteroides ovarianos estão mais aumentados no período do proestro (Colvin *et al.*, 1968; Zhang *et al.*, 1995). Em ratas ovariectomizadas houve um aumento da fase de sono REM e este aumento foi diminuído com a reposição hormonal, confirmando a interferência dos hormônios gonadais (Deurveilher *et al.*, 2011; Schwartz & Mong, 2011 e 2013). No entanto, Fang e Fishbein (1996) e Andersen *et al.* 2008 não relataram alterações no padrão de sono normal durante o ciclo estral.

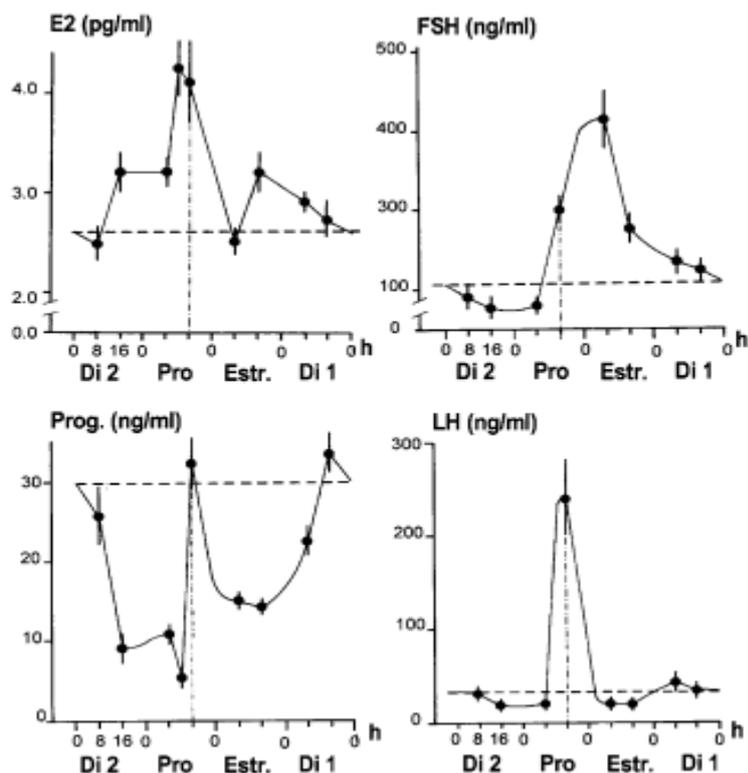


Figura 9: Valores de Estrogênio (E2), Progesterona (prog), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) representados nas quatro etapas do ciclo estral

O estresse provoca efeitos fisiológicos e comportamentais diversos em humanos e tem sido associado a causa de alterações no ciclo menstrual em mulheres (Rabin *et al.*, 1988; Genazzani *et al.*, 1991). O estresse pode interferir nos neurotransmissores e hormônios envolvidos na regulação da reprodução, tanto que foi associado com a função reprodutiva em mulheres (Genazzani *et al.*, 1991; Andersen *et al.*, 2005).

2.11 Privação de sono e sistema endócrino

O sono do homem dos dias atuais tem sido até hoje motivo de muitos estudos. Talvez porque cada vez mais a redução do tempo de sono é considerada normal entre a população.

É bem documentado que em humanos, distúrbios de sono que se estendem por muito tempo aceleram os processos de doenças, como as cardiovasculares e até mesmo prejudica a capacidade cognitiva e psiquiátrica, diminuindo assim o tempo de vida do indivíduo (Ayas *et al.*, 2003; Hublin *et al.*, 2007). Outros agravos na fisiologia humana podem ser visualizados no metabolismo, sistema imunológico, pelo aumento do cansaço, náuseas, dores de cabeça, ardência nos olhos e até mesmo a redução da libido (Shephard & Shek, 1996; Spiegel *et al.*, 1999; Bonnet & Arand, 2003).

Apesar de não termos ainda elucidado completamente a função do sono, estudos tanto em roedores quanto em humanos, demonstraram que a privação de sono, tanto parcial quanto total, desencadeia o desequilíbrio na função endócrina em favor dos hormônios catabólicos, suprimindo ou até mesmo inibindo a liberação dos hormônios anabólicos (Bergmann *et al.*, 1989; Everson *et al.*, 1995; Everson *et al.*, 2002).

Os principais sistemas neuroendócrinos envolvidos na resposta ao estresse são o sistema autônomo simpatoadrenal e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA, do inglês: *hypothalamic-pituitary-adrenal*). A partir da adrenal ocorre a liberação de adrenalina e noradrenalina e as terminações nervosas liberam noradrenalina após a ativação do sistema nervoso simpático (Axelrod & Reisine, 1984; Johnson *et al.*, 1992) enquanto a ativação do eixo HPA leva a liberação de CRH pelo hipotálamo, que conseqüentemente induz a liberação de ACTH pela hipófise. Por sua vez o ACTH estimula a liberação de glicocorticóide pela adrenal, cortisol em humanos ou corticosterona em ratos (Steiger, 2002; Buckley & Schatzberg, 2005).

Dement em 1960 realizou um estudo sobre a privação seletiva de sono em humanos, onde os indivíduos eram acordados em cada início do sono paradoxal por cinco noites consecutivas. Após o término do experimento, eles reclamavam de irritabilidade, dificuldades de concentração e ansiedade. O incômodo foi interrompido com uma noite de sono, durante a qual se observou um rebote de 50% do sono paradoxal (Dement, 1960; Dement & Fisher, 1963). Após um período de recuperação do sono, alguns parâmetros endócrinos se normalizam. Tal evento ressalta a importância do sono paradoxal para o organismo (Tufik *et al.*, 2009).

A metodologia das plataformas múltiplas utilizada para privação de sono é considerada estressante devido a ativação de sistemas clássicos, levando a secreção de hormônios do estresse como a corticosterona (Suchecki *et al.*, 2002; Andersen *et al.*, 2004 e 2005) e principalmente as catecolaminas (Andersen *et al.*, 2005; Farooqui *et al.*, 1996). Após 5 a 20 dias de PSP é possível observar um aumento na expressão de mRNA de CRH (Koban *et al.*, 2006). No entanto, Fadda e Fratta (1997) reportaram um aumento dos níveis de CRH no corpo estriado, hipófise, áreas límbicas após 72 horas de privação de sono paradoxal. Tais resultados sugerem uma possível ativação do eixo HPA, tendo em vista que o aumento dos níveis de CRH pode estimular a secreção de corticosterona. Muitas publicações associam o aumento dos níveis de ACTH e corticosterona pós 4 dias de privação de sono paradoxal (Andersen *et al.*, 2004b; Andersen *et al.*, 2005; Suchecki *et al.*, 1998).

Outros hormônios que são influenciados pela falta de sono, são os hormônios gonadais (Andersen *et al.*, 2003, 2004, 2005). A privação de sono paradoxal leva ao aumento significativo de progesterona em ratos machos privados pelo método das plataformas múltiplas modificadas. Assim como diminui os níveis de testosterona e estrona, porém um período de sono rebote de 24 horas é capaz de regularizar os níveis de progesterona. Em fêmeas, quando privadas de sono no período diestro do ciclo estral, foi observada redução na concentração de estradiol e estrogênio e elevação de progesterona (Antunes *et al.*, 2006)

Homens e mulheres possuem um tempo diferente de recuperação da noite de sono. Após um período de 38 horas de privação de sono paradoxal, os homens se recuperaram completamente durante uma noite de sono enquanto as mulheres, com o mesmo período de sono, ainda não tinham revertido os efeitos da privação. Assim, os autores afirmam a existência de mecanismos compensatórios em mulheres, que retardam a recuperação do sono, sugerindo assim que as mulheres necessitam de um tempo maior que os homens para se recuperarem (Corsi-Cabrera *et al.*, 2003).

O GH também está intimamente ligado ao sono paradoxal (Van Cauter *et al.*, 1992; Van Cauter & Copinschi, 1998), pois toda vez que essa fase de sono é descontinuada por qualquer motivo externo ou espontaneamente, ocorre a supressão de sua liberação (Takahashi *et al.*, 1968; Parker *et al.*, 1969; Van Cauter *et al.*, 1992). Em ratos machos submetidos à privação de 71% do sono paradoxal durante 2 semanas pelo método das plataformas múltiplas giratórias houve diminuição de GH. Segundo Gardi *et al.* (1999), períodos curtos de privação, como 6-8h, podem reduzir os níveis de GHRH no hipotálamo.

Níveis reduzidos de prolactina também são encontrados em indivíduos com pequenos períodos de privação ou fragmentação do sono quando comparados a indivíduos com sono normal, embora o pico de prolactina apareça durante o sono de recuperação (Van Cauter *et al.*, 1997). Foi observado que num período de 2 semanas ratos submetidos à privação de sono total ou parcial apresentaram redução dos níveis de prolactina e do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) (Everson & Crowley, 2004). Já em humanos, a privação aguda de sono reduz ligeiramente os níveis de leptina (Spiegel *et al.*, 2004).

2.12 Privação de sono e exercício físico

O estresse dos dias atuais vem ocasionando na população uma considerável redução das horas de sono. Esse fato ocorre devido às diversas mudanças econômicas e sociais em que se faz necessário um acréscimo nas horas de trabalho e estudo restando pouco tempo para o lazer.

Estudos recentes evidenciam os benefícios dos exercícios físicos quando praticados regularmente melhorando o sistema cardiovascular, endócrino, respiratório, humoral e muscular, além da qualidade do sono (Antunes *et al.*, 2008).

A privação de sono e seus efeitos são estudados desde 1894 quando De Manacéine privou por alguns dias filhotes e cães adultos e percebeu que eles morriam, pois apresentavam severas lesões no sistema nervoso central (Bentivoglio *et al.*, 1997).

Outro estudo realizado por Patrick e Gilbert em 1896, indivíduos jovens foram privados de sono por 88 a 90 horas e foi constatado danos no tempo de reação, memória e habilidade motora voluntária. Após o término, os participantes puderam dormir livremente, e o tempo de recuperação ficou entre 10,5 a 12 horas para que pudessem recuperar a condição basal.

Ao longo dos anos, diversos trabalhos foram publicados a respeito da temática privação de sono. O trabalho realizado por Tufik e colaboradores (1978) demonstrou que animais privados de sono paradoxal se mostraram mais sensíveis a apomorfina quando comparados ao controle, levantando a hipótese de que esse tipo de privação de sono predispusse a uma maior sensibilidade dos receptores dopaminérgicos presentes no SNC (Sistema Nervoso Central). Após este estudo, o autor dando continuidade, demonstrou que a agressividade nos ratos privados de sono paradoxal, mostrada pela apomorfina, estava diretamente relacionada com a maior sensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (Tufik *et al.*, 1981). Em seguida, foi observado o aumento dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 com a privação do sono paradoxal, indicando aumento da sensibilidade desse tipo de receptor e que talvez pudesse explicar as mudanças previamente documentadas por Tufik em 1978.

A maioria dos atletas acredita que a perda ou a interrupção do sono seja um agravo para o esporte. Muitos estudos que abordam os efeitos da privação de sono no desempenho físico focaram inicialmente seus efeitos nas respostas aeróbicas submáximas (Montelpare *et al.*, 1992; Martin *et al.*, 1984) e no consumo máximo de oxigênio (Mougin *et al.*, 1991; VanHelder, *et al.*, 1989; Webb *et al.*, 1981;). Outras pesquisas, no entanto, enfatizaram nas respostas neurológicas (Symons *et al.*, 1988) e na força desses indivíduos privados de sono (Bond *et al.*, 1986; VanHelder, *et al.*, 1989; Webb *et al.*, 1981).

Após 120 horas de privação de sono, já é possível encontrar redução significativa no metabolismo energético na musculatura esquelética. Evidenciando diminuição na capacidade oxidativa aeróbica e acentuação relativa da atividade glicolítica anaeróbica (Vondra *et al.*, 1981)

Sobre o exercício de força e a privação de sono, poucos trabalhos têm sido conduzidos, levando assim a uma incógnita quanto aos resultados. Em 2003, Souissi *et al.*, notaram que o desempenho anaeróbico não foi influenciado após privação de 24 horas, porém, eles observaram diminuição na potência máxima após 36 horas sem dormir. Por outro lado, estudos sugerem que a privação de sono não interfere na força máxima assim como na contração isométrica (VanHelder *et al.*, 1989; Bond *et al.*, 1988).

Tekeuchi *et al.* (1985) realizaram um estudo que evidenciou que 64 horas de privação de sono não influencia a força de prensão manual ou o pico de torque para a extensão da perna, mas interfere no salto vertical e a extensão de joelho nas velocidades reduzidas, porém Bulbulian *et al.* (1996), viram que a privação de sono de 30 horas afetava o pico de torque, mas não afeta o índice de fadiga.

Muitos estudos sugerem a correlação entre o estresse oxidativo e a privação de sono (Silva *et al.*, 2004; Gopalakrishnan *et al.*, 2004). Em 2011 Vollert conduziu um estudo sobre privação de sono paradoxal e exercício sobre esteira em ratos machos Wistar. Ele verificou que o exercício foi capaz de reduzir os níveis de estresse oxidativo no plasma de animais privados de 24 horas e treinados quando comparados aos animais sedentários privados de sono, sugerindo assim um papel preventivo e até mesmo reparador do exercício.

A regulação da temperatura corporal durante a prática de exercícios também é afetada com a privação de sono. Em estudo realizado por Sawka e colaboradores em 1984 foi avaliada uma possível mudança na taxa de sudorese e na regulação térmica em indivíduos submetidos ao exercício físico de intensidade moderada e privados de sono por 33 horas. Foi observado na resposta relativa à taxa de sudorese e ao aumento da temperatura corporal durante o exercício, tendo esta uma redução de 27%. Foi especulado que poderia estar havendo alteração nos níveis de monoaminas na região do hipotálamo, modificando assim o controle central da termorregulação, o que poderia ser devido à alteração do sinal efetor depois da liberação pelo hipotálamo, o que levaria a dessincronização analisada na taxa de sudorese e redução na resposta do suor. Mais adiante, Kolka e Stepheson (1988), observaram que a vasodilatação reflexa cutânea durante a realização de exercícios parece estar diminuída, tanto por fatores centrais quanto locais, após 33 horas de privação de sono.

De acordo com a literatura, os reais efeitos da privação de sono sobre as atividades físicas são inconclusivas ou conflitantes. Mais desconhecidos ainda são os efeitos que o exercício de força pode exercer sobre o impacto que a privação de sono causa no desempenho fisiológico ou físico.

2.13 Hormônio tireoideano e treinamento de força

O exercício físico altera diversas funções do organismo humano e muitos artigos abordam a ação diretamente sobre o sistema endócrino. É confirmado que o exercício atua estimulando ou inibindo secreção de hormônios, no entanto, o motivo pelo qual tal alteração acontece ainda permanece sem respostas (Canali *et al.*, 2001; Ciloglu *et al.*, 2005).

A atuação dos HTs durante o treinamento de força não é muito esclarecido tendo em vista as controvérsias sobre os estudos na área (Kraemer & Ratamess, 2004). Segundo alguns autores, ocorre aumento na liberação de TSH durante a prática de exercícios, levando ao aumento de T3 e T4 mesmo que tardio (Canali *et al.*, 2001; Fisher, 1996; Pardini, 2001). Já em mulheres submetidas ao treinamento de força, ocorre diminuição da função tireoideana, com níveis reduzidos de T3 mesmo com TSH elevado proveniente do aumento de TRH (Ciloglu *et al.*, 2005; Mastorakos *et al.*, 2005; Pardini, 2001).

Outro estudo conduzido por Bosco *et al* (1996) avaliou as respostas hormonais de atletas de futebol que foram submetidos a saltos verticais consecutivos por sessenta segundos. Eles observaram um aumento significativo de T3 e T4 assim como de TSH.

Em 2002, Simsch *et al.* avaliaram os HTs em atletas remadores durante três semanas de treinamento de força intenso com um intervalo de uma semana de descanso, a seguir três semanas de treinamento aeróbico e encerrando com duas semanas de descanso. Foi observada uma diminuição nas concentrações de TSH após o treinamento de força intenso e uma semana de descanso. No treinamento aeróbico os níveis de T3 livre diminuíram significativamente, mas após o treinamento de força intenso e uma semana de descanso tanto o T3 livre quanto o T4 livre não sofreram alterações.

Utilizando levantadores de peso do sexo masculino durante uma semana com treinamento intenso, Pakarinen e colaboradores (1991) constataram uma diminuição nas concentrações séricas de TSH, T4 e T3, mas não observaram diferenças significativas nos valores de T4 livre e rT3, sugerindo que o treinamento gera um estresse que afeta a hipófise e/ou hipotálamo diminuindo a secreção de TSH, o que leva a uma pequena redução da função da glândula tireoide.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é avaliar se existe algum efeito preventivo do exercício isométrico agudo nas alterações da função tireóidea provocadas pela privação de sono paradoxal de 24 e 96 horas em ratos machos e fêmeas, bem como no efeito do sono rebote de 24 horas.

3.2 Objetivos específicos

Nosso objetivo foi avaliar o peso corporal e a função tireóidea de ratos machos e fêmeas, submetidos ao exercício isométrico e à privação de sono paradoxal, para tanto determinamos:

- ✓ O ganho de peso corporal
- ✓ O peso das glândulas Tireoide, Hipófise e Adrenal
- ✓ As concentrações séricas de TSH
- ✓ As concentrações séricas de T4
- ✓ As concentrações séricas de T3

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Ratos Wistar machos e fêmeas (200-250g) foram obtidos do biotério da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), mantidas em temperatura controlada (22°C), ciclo claro/escuro de 12h (7 às 19hs), com comida e água *ad libitum*. Todo o protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética e bem estar animal da UFRRJ, processo N°003/2015.

4.2 Citologia Vaginal

O esfregaço vaginal foi realizado todos os dias de manhã entre 09:00h e 11:00h. A coleta da secreção vaginal foi realizada com o auxílio de pêra e ponteira de plástico contendo soro fisiológico (NaCl 0,9%). Para a coleta, foi inserida a ponteira na vagina das fêmeas, de forma superficial, e o esfregaço vaginal coletado foi colocado na lâmina para a visualização no microscópio óptico. A determinação do ciclo foi baseada na presença de três tipos celulares no esfregaço vaginal. A lâmina de proestro apresenta predominância de células epiteliais nucleadas, o estro é constituído por células queratinizadas anucleadas, o diestro I apresenta a mesma proporção entre leucócitos, células epiteliais e cornificada e o diestro II apresenta predominância de leucócitos (Marcondes, 2002) (Figura 10)

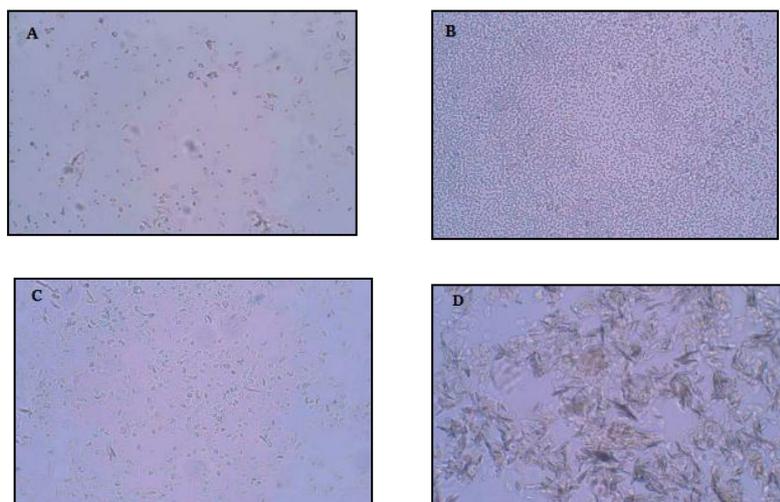


Figura 10: Fotomicrografia óptica demonstrando as diferentes fases do ciclo estral de ratas Wistar: diestro I (A), diestro II (B), proestro (C) e estro (D). (Adaptado de Vilela, 2007)

4.3 Protocolo de privação de sono

O Protocolo utilizado para a privação de sono paradoxal (PSP) foi baseado na metodologia das plataformas múltiplas modificada (Nunes & Tufik, 1994). Para a execução do protocolo foram utilizados tanques de $57 \times 48 \times 21$ cm e plataformas circulares (6,5 de diâmetro). As plataformas foram distribuídas nos tanques (8 a 10 plataformas por tanque) e estes foram preenchidos por água. As plataformas ficaram submersas até 1 cm abaixo do seu limite. As 10:00 h os animais foram colocados no tanque contendo as plataformas (5 ratos por tanque) de modo que seja permitido a movimentação dos animais entre elas (Figura 11). Quando os ratos atingem a fase de sono paradoxal, ocorre à atonia muscular, logo, eles despertam ao cair na água. Os animais ficaram no tanque durante todo o tempo do experimento, exceto para a limpeza diária do tanque.



Figura 11: Foto representativa da metodologia das plataformas múltiplas modificada utilizada para a privação de sono paradoxal em nosso estudo.

4.4 Protocolo de treinamento de força

Para este estudo foi utilizado o método de caixa invertida, uma metodologia proposta por Lac e Cavalie (1999), onde os ratos são colocados em uma caixa onde o fundo é composto

por uma tela. Assim, os animais conseguem com as patas se segurar. Tal caixa se encontra em uma posição acima de outra caixa que contém água gelada, após colocar os ratos na caixa superior a mesma é virada em um ângulo de 90 graus, assim os animais são obrigados a segurarem para que não caiam na caixa que contém água (figura 12).

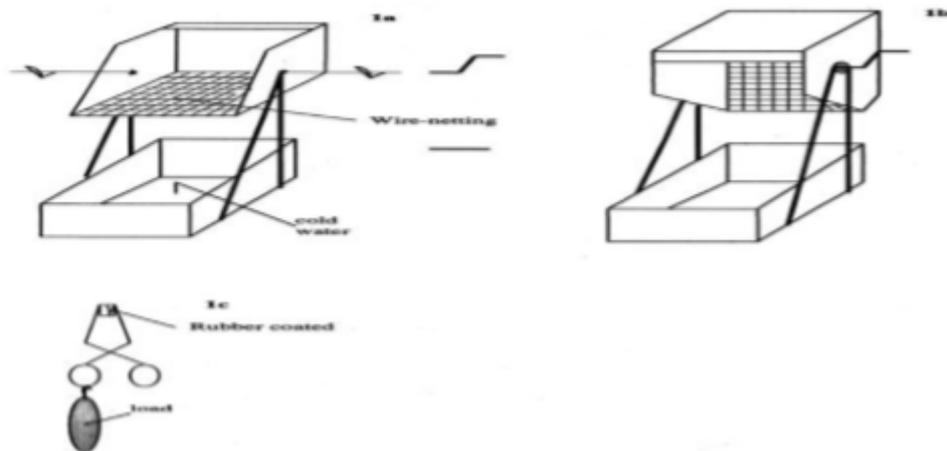


Figura 12: Modelo de treinamento de força proposto por Lac e Cavalie (1999).

4.5 Protocolo experimental

Para as fêmeas foi realizado o esfregaço vaginal por 14 dias consecutivos antes do treinamento para o acompanhamento do ciclo estral. Apenas fêmeas com ciclos regulares foram utilizadas (Andersen *et al.*, 2008).

Todos os grupos experimentais (com exceção do grupo controle) passaram por um processo de adaptação por 5 dias ao aparelho da seguinte forma: 5 séries de 30 segundos com intervalo de 20 segundos entre as séries, sem nenhuma sobrecarga. Após a adaptação, era adicionada uma sobrecarga de 15% a 25% do peso corporal na cauda dos animais para que realizassem 1 dia de exercício com carga repetindo as 5 séries de 30 segundos e intervalos de 20 segundos entre elas (figura 13). Os grupos privados de sono entraram no tanque de privação 24 horas após a realização do exercício isométrico com carga extra. O grupo Treinado com padrão de sono normal foi eutanasiado 24 horas após a realização do exercício com carga extra. O protocolo de exercício e da privação de sono foi elaborado de modo que todos os grupos experimentais pudessem ser eutanasiados no mesmo dia.



Figura 13: Foto do modelo do treinamento de força utilizado em nosso estudo

Os animais foram randomicamente distribuídos em 6 grupos experimentais: 1- controle (C, machos n=8; fêmeas, n=13), mantidos na sala de experimento, com padrão de sono normal; 2- treinados (T, machos n=8; fêmeas, n=13), realizaram o exercício de força, porém com padrão de sono normal; 3- treinados com privação de sono paradoxal por 24h (TP24, machos n=10; fêmeas, n=13); 4- TP24 com sono rebote de 24h (TP24R, machos n=10; fêmeas, n=13), com protocolo igual ao TP24, mas no 2º dia os animais puderam dormir livremente por 24h antes da eutanásia; 5- treinados e privados de sono paradoxal por 96h (TP96, machos n=10; fêmeas n=13); 6- TP96 com sono rebote de 24h (TP96R, machos n=10; fêmeas n=13), com o mesmo protocolo do TP96, mas no 5º dia os animais puderam dormir livremente por 24h. No dia seguinte, após a realização do exercício com carga, os animais foram colocados no tanque de privação de sono paradoxal (figura 14).

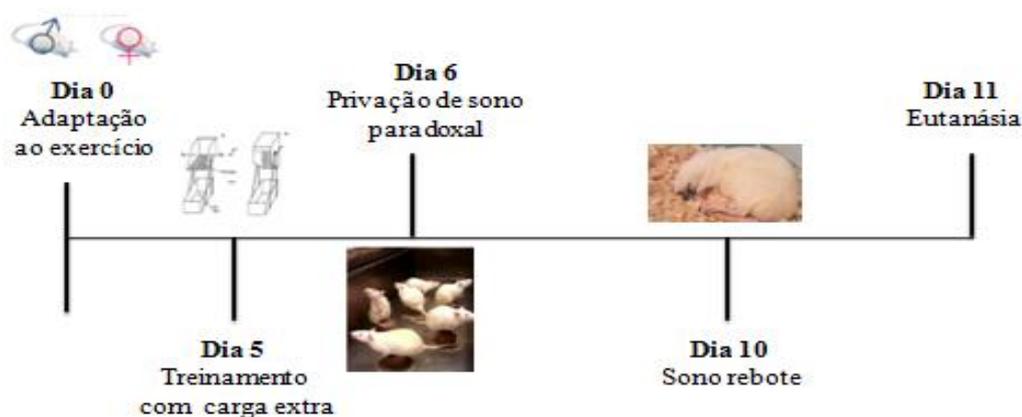


Figura 14: Esquema representativo do protocolo experimental de exercício isométrico e privação de sono paradoxal realizado neste estudo.

O sangue foi coletado e o soro estocado à -20°C para análise de T4, T3 e TSH pela técnica de Radioimunoensaio. Hipófise, tireoide, TAM, fígado, rim e hipocampo foram retirados e estocados à -70°C para posterior análise da atividade das iodotironinas desidases tipos 1 e 2.

4.6 Concentração sérica total de T3 e T4

As concentrações séricas de T3 e T4 foram determinadas com Kits comerciais para RIE (Radioimunoensaio) de T3 (*DLS – 3100 Active[®], TX, EUA*) e T4 (*DLS – 3200, Active[®], TX EUA*) totais, contendo anticorpos específicos aderidos à parede dos tubos de polipropileno, e T3 e T4 radiomarcados (¹²⁵I). Os demais procedimentos seguiram as recomendações do fornecedor. As amostras foram dosadas em duplicata e a detecção da radioatividade foi determinada em cintilador de fase sólida Wizard (2470 *Wallac WizardTM automatic gamma counter*).

Os resultados foram expressos em ng/dl para o T3 e em µg/dl para o T4.

4.7 Concentração sérica de TSH

As dosagens séricas de TSH foram realizadas por RIE específico, utilizando kit fornecido pelo *National Institute of Diabetes and Kidney Diseases* (NIDDK-Bethesda, EUA). Este *kit* é composto por TSH murino purificado para a preparação das amostras utilizadas na curva padrão (0,625 a 25 ng/ml), TSH murino purificado para ser iodado e anticorpo de coelho anti-TSH murino (1^o Ac). A iodação da molécula de TSH com ¹²⁵I foi realizada em nosso laboratório, pelo método da cloramina T, conforme previamente descrito (Ortiga, 1992). O RIE foi realizado pelo método do 2^o anticorpo, com adição de 6% de polietilenoglicol. O TSH sérico foi expresso em ng/ml.

4.8 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média. A análise estatística utilizada na comparação dos resultados foi realizada com a utilização do programa de análises estatísticas Graphpad Prism (*Graphpad Software, Inc., San Diego, USA*), sendo analisado por análise de variância univariada paramétrica, seguido de teste de comparação múltipla de Bonferroni. Os dados de TSH sérico foram analisados com o teste de Shapiro-Wilk como procedimento estatístico para avaliar a normalidade dos dados. Após a normalidade descartada, foram analisados por variância univariada não paramétrica, *Kruskal-Wallis*, seguido de teste de comparação múltipla de Dunn. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Resultado dos machos

5.1.1 Peso corporal

Os valores referentes ao peso corporal total foram expressos em gramas. A privação de sono de 24 e 96 horas foram capazes de provocar significativa perda de peso nos machos. Os machos treinados e privados de sono por 96h (TP96) apresentaram uma perda maior do que os machos privados por 24 horas (TP24). O sono rebote nos animais treinados e privados de sono por 24 horas (TP24R) conseguiu recuperar essa perda de peso quando comparado ao grupo controle (C). O grupo treinado e privado por 96 horas com sono rebote (TP96R) diminuiu a perda de peso, porém o ganho de peso não foi normalizado (Figura 15 e Tabela 2).

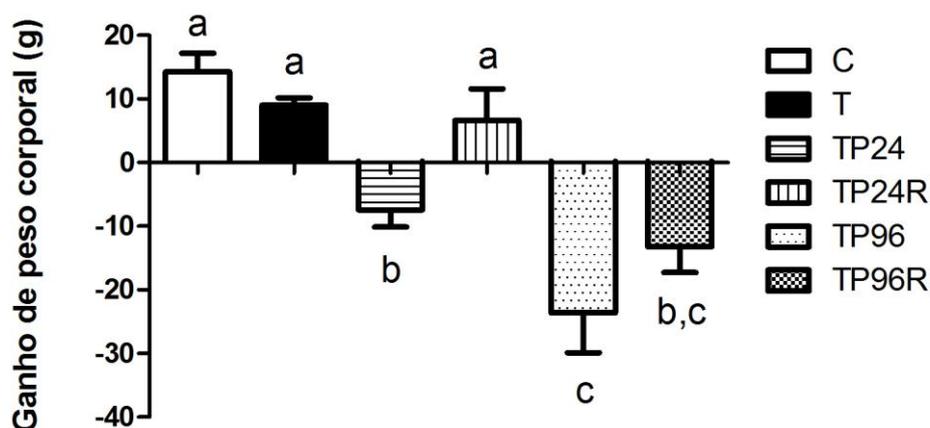


Figura 15: Ganho de peso corporal (g) dos machos nos grupos Controle ($n=8$), Treinado com sono normal (T) ($n=8$); Treinado e Privado de sono paradoxal por 24 horas (TP24, $n=10$) e 96 horas (TP96, $n=10$); e seus respectivos rebotes (TP24R, $n=10$ e TP96R, $n=10$). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$).

Tabela 2: Ganho de peso corporal (gramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$).

Grupos	Ganho de peso corporal (g)
--------	----------------------------

Controle	14,25 ± 2,9 (n= 8) a
T	9,0 ± 1,20 (n=8) a
TP24	-7,44 ± 2,66 (n=10) b
TP24R	6,65 ± 4,96 (n=10) a
TP96	-23,60 ± 6,29 (n=10) c
TP96R	-13,20 ± 4,05 (n=10) b,c

5.1.2 Peso absoluto e relativo da tireoide, hipófise e adrenal

Tanto a privação de sono quanto o exercício não foram capazes de alterar significativamente o peso absoluto da Tireoide, Hipófise e Adrenal, como mostrados respectivamente a seguir na figura 16 e tabela 3,4 e 5.

Tabela 3: Peso absoluto da tireoide (miligrama, médias ± erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Grupos	Peso Absoluto Tireoide (mg)
Controle	17,89 ± 3,96 (n= 7) a
T	16,29 ± 1,6 (n=8) a
TP24	17,15 ± 2,84 (n=10) a
TP24R	17,99 ± 3,36 (n=8) a
TP96	15,58 ± 1,12 (n=10) a
TP96R	18,92 ± 2,35 (n=9) a

Tabela 4: Peso absoluto da Hipófise (miligramas, médias ± erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Grupos	Peso Absoluto Hipófise (mg)
Controle	10,88 ± 1,30 a
T	11,09 ± 1,33 a
TP24	12,21 ± 1,03 a
TP24R	11,60 ± 1,09 a
TP96	11,10 ± 1,13 a
TP96R	8,15 ± 1,01 a

Tabela 5: Peso absoluto da adrenal (miligramas, médias ± erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Grupos	Peso Absoluto Adrenal (mg)
Controle	65,95 ± 5,67 a
T	64,71 ± 9,12 a
TP24	76,93 ± 7,58 a
TP24R	75,60 ± 7,52 a
TP96	65,59 ± 4,41 a
TP96R	73,05 ± 7,65 a

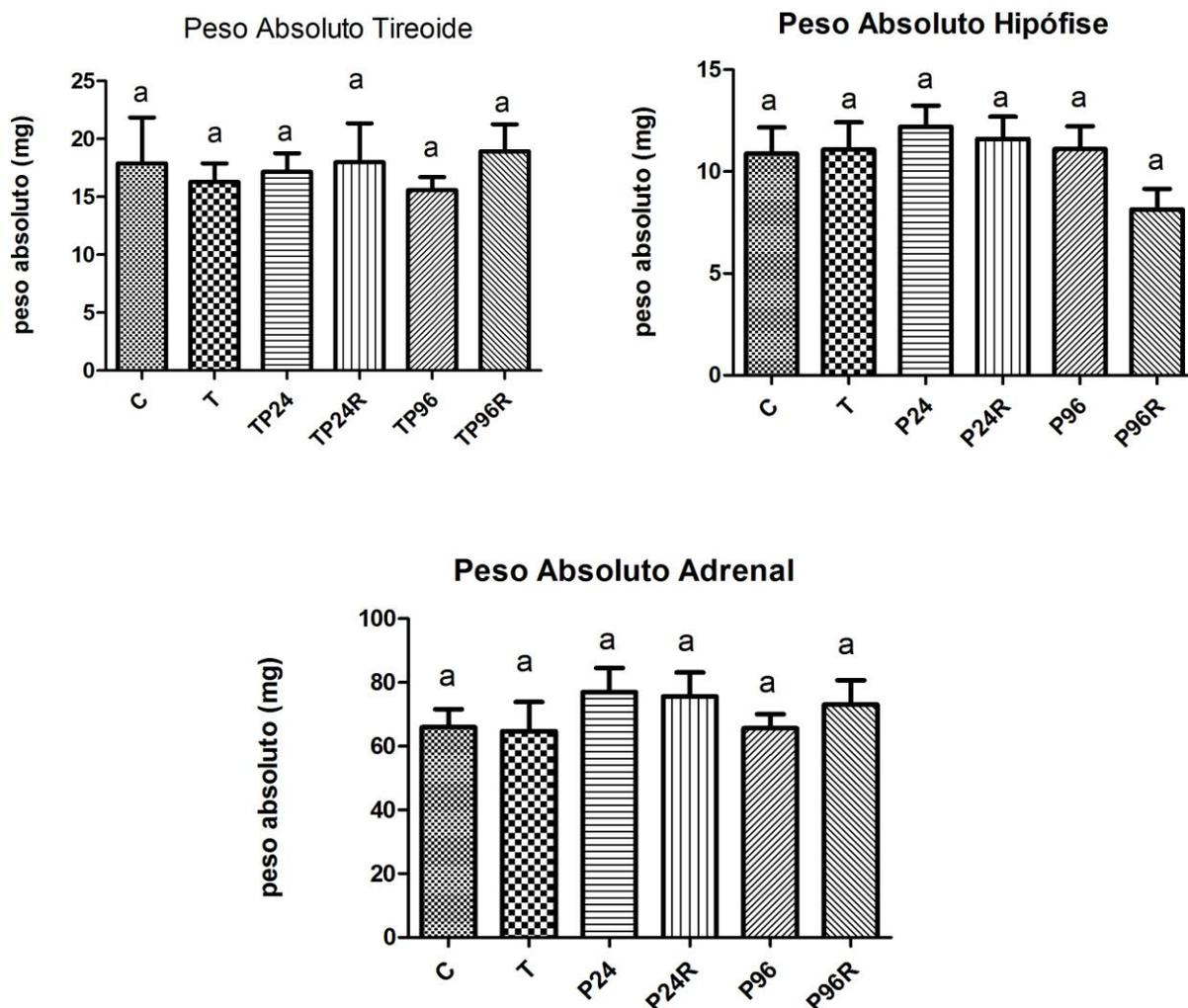


Figura 16: Peso absoluto (mg) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle ($n=8$); Treinado (T $n=8$); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 $n=10$ cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R $n=10$ cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$).

Comparamos também o peso relativo, normalizando as médias de peso das glândulas pelo peso corporal dos ratos. Observamos que o exercício isométrico foi capaz de diminuir significativamente o peso relativo da Hipófise quando comparamos com os grupos Treinados com padrão de sono normal (T), Treinados com privação de 24 horas com rebote (TP24R), e o grupo Treinados com privação de 96 horas com rebote (TP96R) ($T= 29,68 \pm 1,5$; $TP24R= 29,53 \pm 1,9$; $TP96R= 25,12 \pm 2,5$) e o grupo Controle ($C= 38,31 \pm 3,0$).

Quando analisamos o peso relativo da glândula Adrenal, também constatamos uma diminuição significativa no grupo (T) quando comparado ao grupo Controle ($T= 171,2 \pm 9,2$ e $C= 205,0 \pm 11,6$). O grupo TP96R também apresentou diferenças significativas quando comparado ao grupo T ($TP96R= 219,1 \pm 11,51$ e $T= 171,2 \pm 9,2$) (Figura 17).

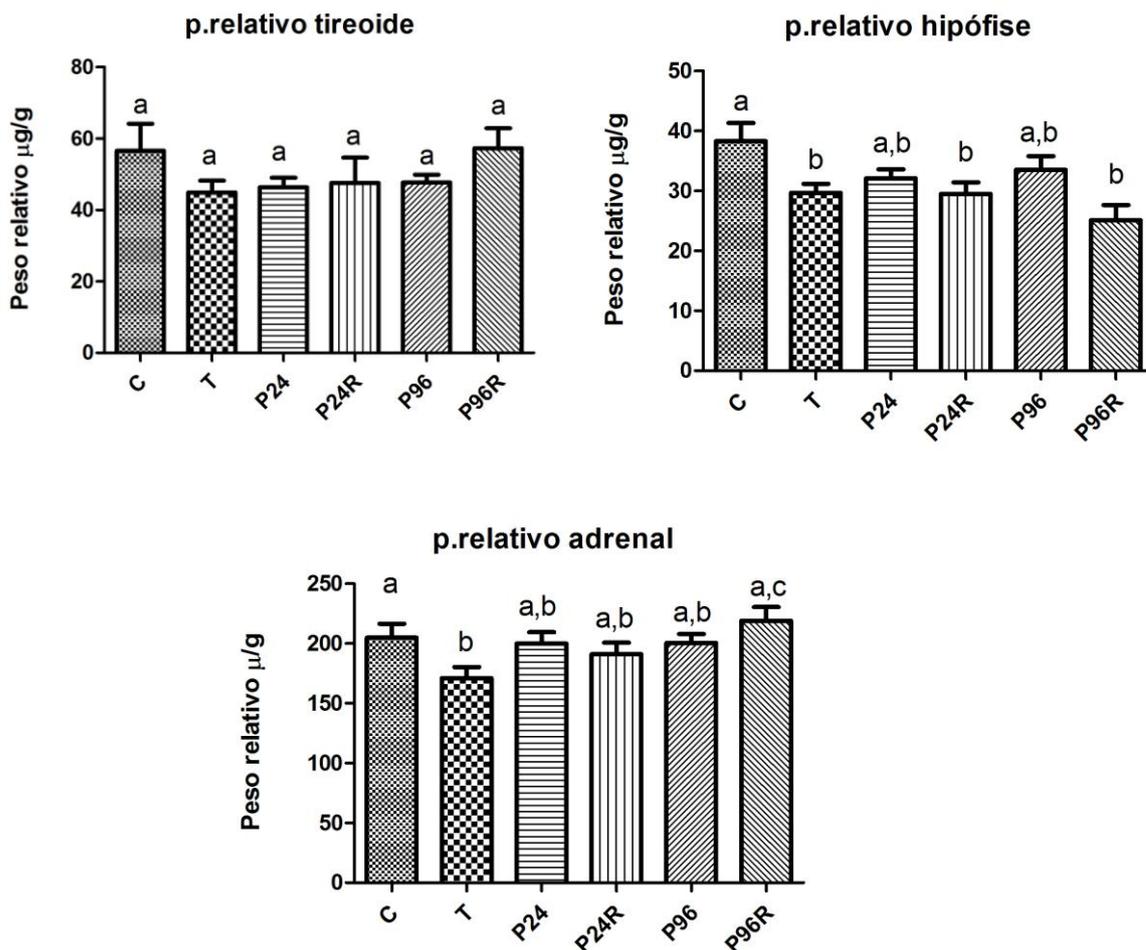


Figura 17: Peso relativo ($\mu\text{g/g}$) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle ($n=8$); Treinado ($T n=8$); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 $n=10$ cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R $n=10$ cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$).

5.1.3 Concentração sérica total de T3, T4 e TSH

Observamos um aumento significativo de T3 sérico nos grupos TP24 e TP96 ($58,53 \pm 3,65$ e $59,41 \pm 3,96$) quando comparado ao grupo Controle ($42,55 \pm 8,02$). O sono rebote por 24 horas no grupo TP24R ($41,64 \pm 1,52$) foi capaz de normalizar esses valores quando comparado ao Controle, mas o grupo TP96R não foi capaz de recuperar esses valores.

Não evidenciamos alteração nos níveis séricos de T4 nesses animais submetidos ao treinamento de força e a privação de sono paradoxal (Figura 18 e tabela 6).

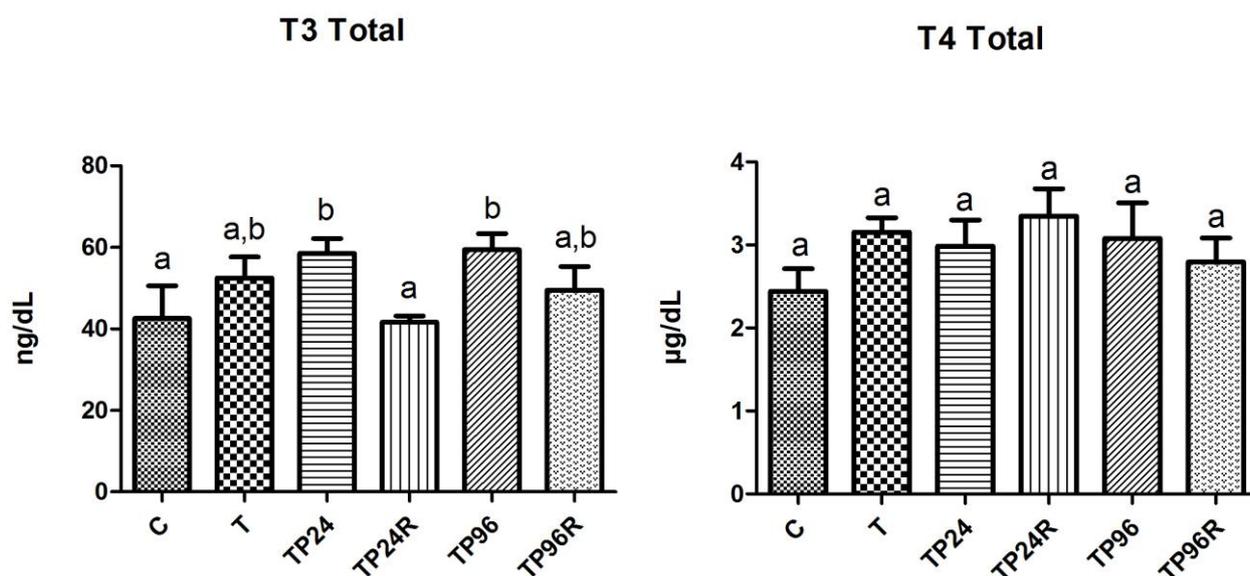


Figura 18: Concentração sérica total de T3 e T4 nos grupos Controle (C, n=8), Treinado (T, n=8), Treinados e privados de sono por 24 horas (TP24, n=10) e 96 horas (TP96, n=10) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=10 e TP96R, n=10). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabela 6: Concentração sérica total de T4 e T3 nos grupos Controle (C, n=8); Treinado (T n=8); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=10 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=10 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Grupos	T4 (µg/dL)	T3 (ng/dL)
C	2,43 ± 0,27 a	42,55 ± 8,02 a
T	3,15 ± 0,17 a	52,49 ± 5,15 a,b
TP24	2,98 ± 0,31 a	58,53 ± 3,65 b
TP24R	3,34 ± 0,32 a	41,64 ± 1,52 a
TP96	3,07 ± 0,43 a	59,41 ± 3,96 b
TP96R	2,79 ± 0,28 a	49,49 ± 5,81 a,b

O TSH sérico foi significativamente maior nos grupos Treinado com sono normal (T) e Treinado e privado de sono por 24 horas com sono rebote (TP24R) em relação ao grupo Controle. A privação de sono foi capaz de reduzir os níveis de TSH se igualando a valores basais em ambos os tempos de privação, 24 e 96 horas. E o sono rebote aumentou esses valores apenas no grupo TP24R (Figura 19 e Tabela 7).

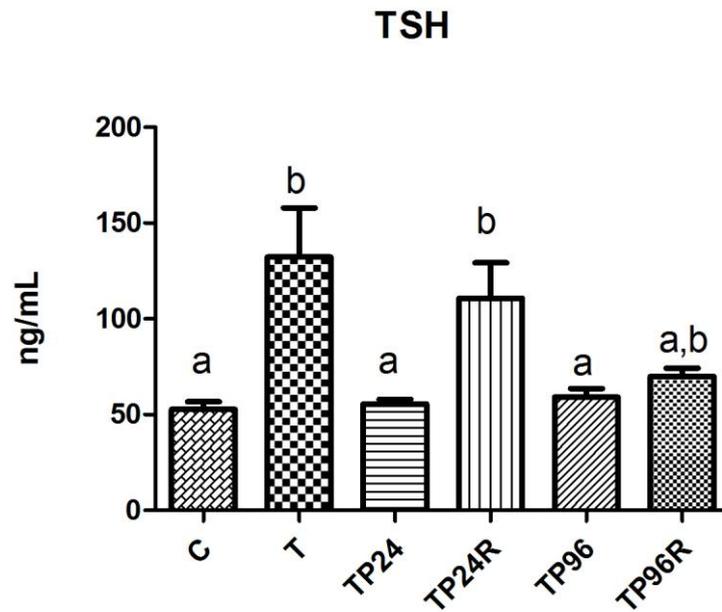


Figura 19: Concentração sérica total de TSH nos grupos Controle (n=5), Treinado (T, n=5), Treinado e privado de sono por 24 horas (TP24, n= 5) e 96 horas (TP96, n=5) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=5 e TP96R, n=5). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabela 7: Concentração sérica total de TSH nos grupos Controle (C, n=5,); Treinado (T n=5); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=5 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=5 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Grupos	TSH ng/mL
C	52,68 ± 4,01 a
T	132,3 ± 25,7 b
TP24	55,62 ± 2,35 a
TP24R	110,8 ± 18,3 b
TP96	59,14 ± 4,50 a
TP96R	69,98 ± 4,34 a,b

5.2 Resultado das Fêmeas

5.2.1 Peso corporal

A privação de sono paradoxal foi capaz de diminuir significativamente o ganho de peso corporal das ratas do grupo treinadas com privação de sono de 24 horas (TP24) e 96 horas (TP96) quando comparadas ao grupo Controle (C) e o sono rebote só foi capaz de normalizar o ganho de peso no grupo TP24 (Figura 20 e Tabela 8).

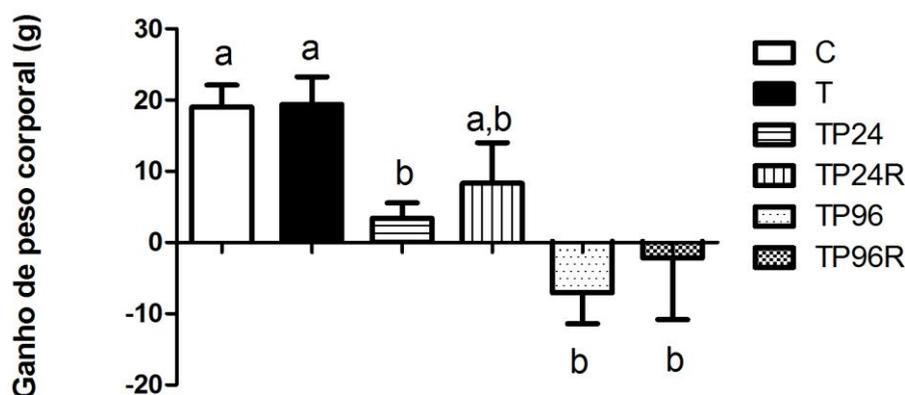


Figura 20: Ganho de peso corporal (g) das fêmeas nos grupos Controle (n=13), Treinado com sono normal (T) (n=13); Treinado e Privado de sono paradoxal por 24 horas (TP24, n= 13) e 96 horas (TP96, n=13); e seus respectivos rebotes (TP24R, n=10 e TP96R, n=10). Letras indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabela 8 Ganho de peso corporal (gramas, médias \pm erro padrão da média) nos grupos Controle, Treinado (T), Treinado e privado de sono por 24 (TP24) e 96 horas (TP96) e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R). Os valores negativos representam perda de peso e letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Grupos	Ganho de Peso Corporal (g)
C	15,15 \pm 4,7 a
T	19,38 \pm 3,8 a
TP24	3,38 \pm 2,1 a
TP24R	4,23 \pm 6,6 a
TP96	-7,07 \pm 4,3 b
TP96R	-2,15 \pm 8,6 b

5.2.2 Peso Absoluto e Relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal

Não observamos diferenças significativas no peso absoluto da Tireoide, Hipófise e Adrenal das fêmeas submetidas ao exercício isométrico e a privação de sono paradoxal, assim como o sono rebote (Figura 21).

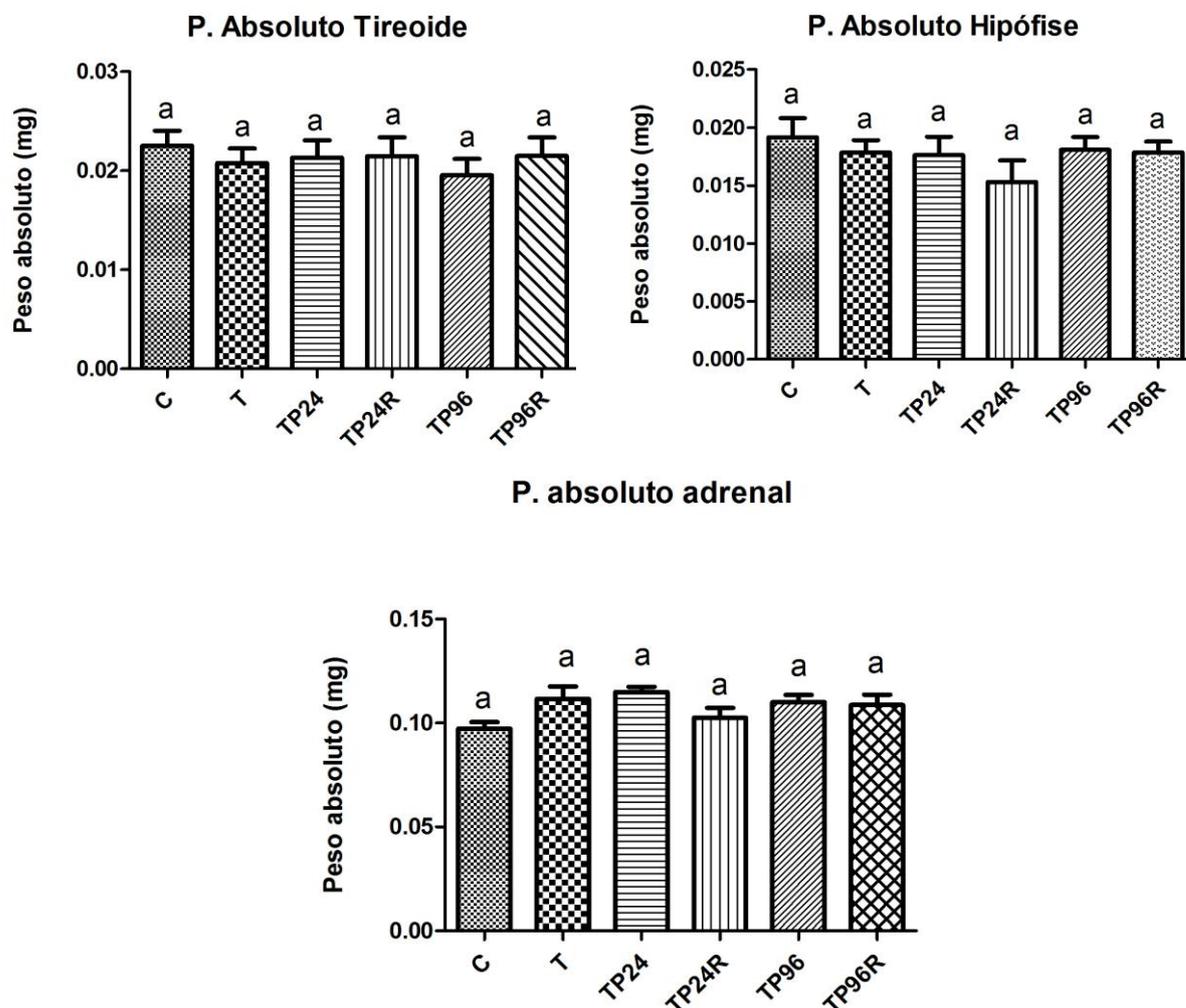


Figura 21: Peso absoluto (mg) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=13 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Para o peso relativo, normalizamos as médias de peso das glândulas pelo peso corporal das ratas e não constatamos diferenças significativas na Tireoide e na hipófise. Mas observamos um aumento significativo no peso relativo da glândula adrenal nos grupos, T e TP24 quando comparados ao grupo Controle ($T = 350,5 \pm 21,09$, $n=13$; $TP24 = 359,3 \pm 14,87$,

n=13; C= 298,1 ± 7,93, n=13). Os demais grupos não apresentaram diferenças significativas (Figura 22 e tabela 9).

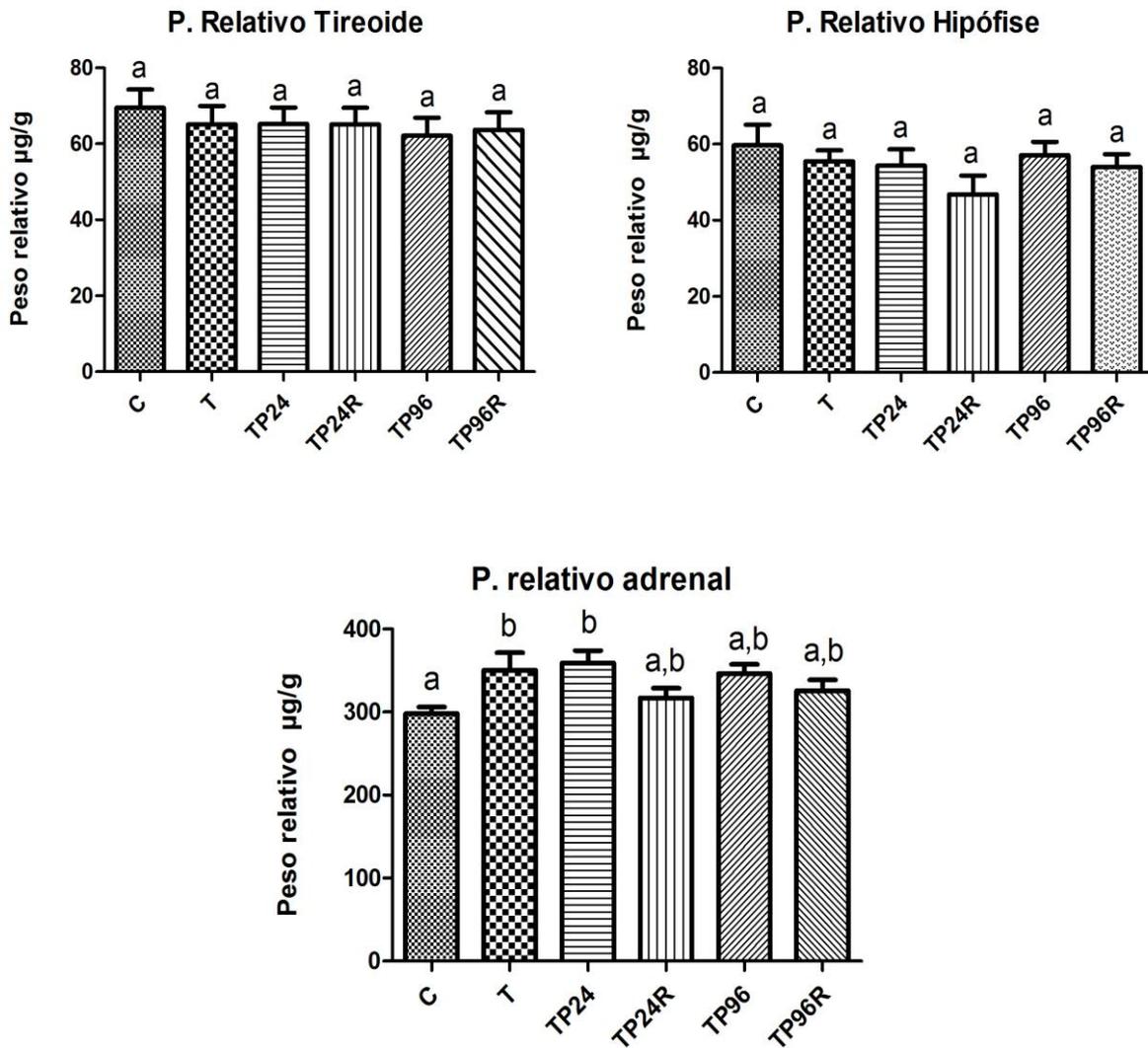


Figura 22: Peso relativo (µg/g) da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96 n=13 cada); e seus rebotes (TP24R e TP96R n=13 cada) Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Tabela 9: Peso relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (C, n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96, n= 13 cada); e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R, n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Grupos	Peso relativo Tireoide (µg/g)	Peso relativo Hipófise (µg/g)	Peso relativo Adrenal (µg/g)
C	56,54 ± 7,63 a	38,31 ± 3,03 a	205,0 ± 11,60 a
T	44,90 ± 3,31 a	29,68 ± 1,51 a	171,2 ± 9,22 b
TP24	46,40 ± 2,60 a	32,09 ± 1,52 a	200,1 ± 9,42 b
TP24R	47,60 ± 7,10 a	29,53 ± 1,92 a	191,2 ± 9,46 a,b
TP96	47,67 ± 2,23 a	33,53 ± 2,27 a	200,6 ± 7,35 a,b

5.2.3 Concentração sérica total de T3 e T4

As concentrações séricas de T3 não mostraram diferenças significativas em nenhum dos grupos analisados. Mas, observamos um aumento significativo de T4 no grupo TP24 (0,91 ± 0,11) quando comparado ao grupo Controle e (0,59 ± 0,06). Conforme mostra a figura 23 e tabela 10.

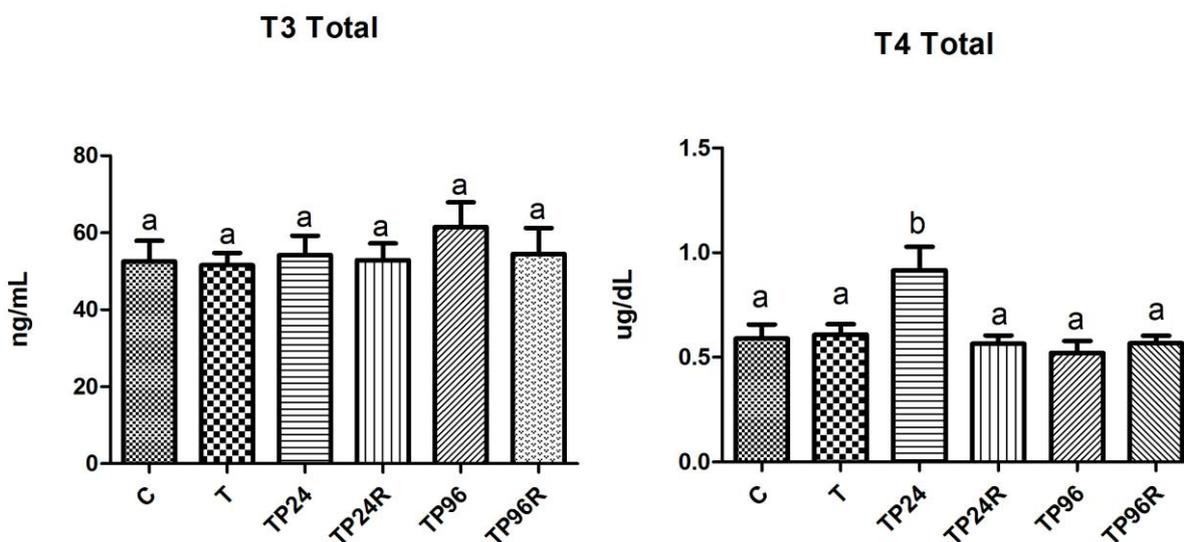


Figura 23: Concentração sérica de T3 e T4 nos grupos Controle (C, n=13), Treinado (T, n=13), Treinados e privados de sono por 24 horas (TP24, n=13) e 96 horas (TP96, n=13) e seus respectivos rebotes (TP24R, n=13 e TP96R, n=13). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Tabela 10: Peso relativo da Tireoide, Hipófise e Adrenal nos grupos Controle (C, n=13); Treinado (T n=13); Treinado e privado de sono por 24 e 96h (TP24 e TP96, n= 13 cada); e seus respectivos rebotes (TP24R e TP96R, n=13 cada). Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas (p<0,05).

Grupos	T4 (µg/dL)	T3 (ng/dL)
C	0,59 ± 0,06 a	52,54 ± 5,34 a
T	0,60 ± 0,04 a	51,58 ± 3,20 a
TP24	0,91 ± 0,11 b	54,26 ± 5,0 a
TP24R	0,56 ± 0,04 a	52,88 ± 4,38 a
TP96	0,52 ± 0,05 a	61,53 ± 6,35 a
TP96R	0,56 ± 0,03 a	54,47 ± 6,77 a

6 DISCUSSÃO

Diversos estudos presentes na literatura ressaltam a relevância do sono no sistema endócrino, assim como os malefícios da privação de sono para este sistema tanto em humanos quanto em animais. Também é bem descrito na literatura que o exercício de força é capaz de aumentar os níveis séricos de alguns hormônios (Fry *et al.*, 2000), e que essas respostas podem depender de alguns parâmetros como: volume de treinamento (Mcguigan *et al.*, 2004), número de séries (Hakkinen & Pakarinen, 1993), e espaço para descanso entre as séries (Buresh *et al.*, 2009).

No nosso estudo submetemos os animais machos e fêmeas ao treinamento de força isométrico de acordo com a metodologia validado por Lac e Cavalie (1999), com um protocolo de exercício com 5 séries de 30 segundos com intervalo de descanso de 20 segundos entre as séries durante 6 dias de adaptação e 1 dia de exercício agudo com sobrecarga de 15% a 25% na cauda do animal. Após 24 horas, os animais foram submetidos à diferentes tempos de privação de sono paradoxal pela metodologia das plataformas múltiplas modificadas.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a função tireoidea de ratos machos e fêmeas submetidos ao exercício isométrico e a privação de sono paradoxal, desse modo, foi possível observar a resposta do treinamento de força e o seu impacto nas respostas à privação de sono. Tendo em vista que, a prática de exercícios leva ao aumento dos níveis hormonais e é bem descrito na literatura que a privação de sono paradoxal é capaz de diminuir os níveis séricos hormonais, o nosso trabalho visa descobrir se o exercício é capaz de neutralizar ou atenuar o impacto da privação de sono no sistema tireóideo.

No presente trabalho, o grupo treinado com padrão de sono normal (T) não apresentou alterações significativas no ganho de peso corporal, o que corrobora com os resultados de Conceição *et al.* (2014) e Franco *et al.* (2007). Porém nos grupos TP24 e TP96 que realizaram o exercício e foram privados de sono paradoxal, visualizamos uma diferença da perda do ganho de peso em relação ao Controle de 5,8% e 11,76% respectivamente, um pouco diferente de Everson & Crowley (2004), que utilizando a metodologia dos discos giratórios, demonstraram perda de peso de 2-5% após 8 dias de privação de sono total em ratos, embora os animais não tenham passado pelo protocolo de exercícios. De acordo com a literatura, a privação de sono paradoxal é capaz de aumentar a atividade simpática, o que leva a um aumento da taxa metabólica, acarretando uma diminuição no ganho de peso corporal (Sucheki, *et al.*, 2005). Nosso trabalho reforça esses achados, uma vez que também observamos, em ratos machos, uma diminuição significativa no ganho de peso corporal desses animais. O período de sono rebote de 24 horas só foi capaz de normalizar o ganho de peso corporal após 24 horas de privação de sono, ou seja, no grupo TP24R, já no grupo TP96R houve uma recuperação da perda do ganho de peso, mas não o suficiente para a normalização. Pode ser que agudamente a atividade do sistema simpático responda mais rápido, de tal forma que possibilita a recuperação do ganho de peso.

Alterações no eixo HPA têm sido associadas com a privação de sono e a metodologia das plataformas múltiplas modificada de privação de sono paradoxal (PSP) é considerada uma ótima forma de indução de estresse, confirmada por respostas periféricas e centrais como perda de peso, aumento nos níveis de ACTH e corticosterona, aumento das catecolaminas, aumento do peso da adrenal (Patchev *et al.*, 1991; Sucheki *et al.*, 2002; Andersen *et al.*, 2004 e 2005) (Farooqui *et al.*, 1996; Andersen *et al.*, 2005). Alterações no balanço energético também podem ser evidenciadas com a privação de sono, bem como as alterações nas funções metabólicas o que foi demonstrado pela hiperfagia e concomitante perda de massa corporal nos

animais em diferentes estudos (Suchecki & Tufik, 2000; Suchecki *et al.*, 2003; Bergmann *et al.*, 1989; Everson *et al.*, 1989; Everson & Crowley, 2004).

Segundo Nascimento (2014), a castração em fêmeas não altera o peso absoluto e relativo da hipófise mesmo quando essas ratas são submetidas ao protocolo das plataformas múltiplas modificada para a privação de sono, o que corrobora com nossos achados uma vez que também não evidenciamos alterações nestes parâmetros, porém em nosso trabalho os ratos eram machos privados de sono que realizaram o exercício. Já o grupo T com padrão de sono normal apresentou uma diminuição significativa no peso relativo deste órgão, fato este que deve ser mais explorado futuramente. Ainda segundo Nascimento (2014) há um aumento do peso relativo e absoluto da glândula adrenal nos animais que sofreram a privação de sono. Nossos dados difeririam nesse parâmetro uma vez que os valores encontrados nos grupos TP24 e TP96 não apresentaram aumento. No entanto, o grupo T apresentou uma queda significativa no peso relativo da glândula, contrastando com os dados de Andrade *et al.*, (2014) que submetem ratos machos ao exercício de natação até a exaustão e constataram aumento do peso relativo da glândula adrenal, assim como Bartalucci *et al.*, (2012) que evidenciaram também um aumento significativo do peso relativo da adrenal em ratos que realizaram corrida de alta intensidade em esteira.

Nossos achados diferiram da literatura tanto no grupo treinado com padrão de sono normal quanto nos grupos treinados e privados de sono, provavelmente porque o nosso protocolo foi realizado com o exercício de força e não exercício aeróbico e os animais privados de sono passaram pelo treinamento físico antes de serem submetidos ao protocolo de privação de sono. Portanto, sugerimos que essa redução no peso relativo da adrenal aconteceu em todos os grupos treinados e o aumento aconteceu em todos os grupos privados, normalizando assim o peso no valor final. Mas, mais pesquisas com exercício de força associada à privação devem ser realizadas a fim de esclarecer essas alterações de peso.

Os hormônios tireoideos exercem efeitos biológicos sobre a maior parte dos tecidos, possuindo importante papel no controle metabólico. O exercício físico pode causar alterações na função tireoidea dependendo da intensidade, duração, protocolo de treinamento, assim como pelo nível de atividade física dos indivíduos (Parakinen, 1991).

Sobre a função tireoidea nos machos, no grupo T os níveis séricos de TSH se elevaram, já no grupo submetido a privação de 24 horas (TP24) esses valores se normalizaram, permanecendo alto no grupo rebote TP24R. Os grupos TP96 e TP96R não se alteraram significativamente. Após a realização de exercícios físicos, muitos trabalhos apontam para um aumento de TSH (Conceição, 2014; Sullo *et al.*, 2003; Hacney e Dobridge, 2009), o que corrobora com nossos dados, entretanto outros estudos demonstram o contrário (Fortunato *et al.*, 2008; Pourvagar, *et al.*, 2009).

Já a privação de sono paradoxal segundo estudos presentes na literatura apontam para uma diminuição do TSH no tempo de privação de 24 e 96 horas e o rebote de 24 horas não é capaz de normalizar esses valores (Rodrigues *et al.*, 2015). Observamos o mesmo efeito em nosso estudo, sendo esta diminuição nos níveis séricos de TSH capaz de normalizar o TSH nos animais treinados e privados de sono por 24 ou 96 horas. Quanto aos níveis de TSH no grupo T, esta elevação pode estar ocorrendo devido à necessidade metabólica do organismo, a fim de aumentar a produção de T3 para esse suprimento, o que levaria em um curto prazo de tempo a uma diminuição periférica dos HTs durante a prática de exercícios intensos. Diminuição esta que não foi observada em nosso grupo T talvez devido ao tempo de eutanásia dos animais ter sido de 24 horas após o exercício, diferentemente de Conceição (2014) que realizou a eutanásia 120 minutos após o término do exercício e verificou um aumento nas concentrações de T3. Esse tempo entre a realização do exercício e eutanásia dos animais para a dosagem hormonal, pode estar interferindo, tendo em vista que o tempo gasto

seria suficiente para normalizar esses valores. Rone *et al.*, (1992) observaram correlação positiva entre o exercício e o metabolismo do T3, sugerindo que os hormônios tireoideos possuam um papel adaptativo do organismo ao estresse, incluindo o exercício físico.

Nos grupos TP24 e TP96, no entanto, os níveis de T3 se mostraram elevados o que corrobora com os dados de Rodrigues *et al.* (2015) que realizaram a PSP em machos, embora não tenha realizados exercícios prévios; assim, parece que o exercício de força não é capaz de evitar o aumento de T3 causado pela privação de sono paradoxal. Tendo em vista que os HTs regulam positivamente a taxa metabólica, estimula a lipólise e seu excesso está ligado ao aumento do catabolismo protéico, o aumento do T3 observado em nossos grupos também pode estar relacionado com a diminuição no ganho de peso corporal, além do mais, esta elevação dos níveis séricos de T3 também pode estar associado a um possível aumento da atividade das desidases tipo 1 e 2, responsáveis pela geração de T3 plasmático (Gereben *et al.*, 2005).

O estresse por privação de sono paradoxal também é capaz de aumentar os níveis séricos de corticosterona (Andersen *et al.*, 2004, 2005; sucheki *et al.*, 2005). A influência da corticosterona na modulação da função tireoidea tem sido estudada nos últimos anos e Kakucksa e Lechan (1995) demonstraram que a administração de glicocorticóides é capaz de inibir o eixo tireoideo a nível hipotalâmico e hipofisário, bem como inibir a conversão de T4 a T3 periféricamente (Bianco, *et al.*, 1987); controversamente, o aumento nos níveis de corticosterona leva ao aumento da atividade simpática, um dos principais fatores de aumento da atividade desidase tipo 2 (D2), principal enzima ativadora do hormônio tireoideo, aumentando à conversão de T4 à T3 periféricamente (Gereben *et al.*, 2008).

Poucos estudos relacionam privação de sono e função tireoidea (Bergmann *et al.*, 1989; Everson & Nowak, 2002) e os trabalhos existentes não associam a privação de sono com o exercício de força. Nosso grupo é o primeiro a estudar os efeitos do exercício na prevenção dos danos da PSP, e interessante, os níveis séricos de T4 permaneceram inalterados após a realização do exercício seguido da privação de sono o que difere do trabalho de Rodrigues *et al.* (2015) que após a PSP, usando a mesma metodologia que usamos, observaram uma diminuição significativa do T4 tanto na privação de 24 quanto de 96 horas. Utiger (1987) demonstrou que a privação de sono total prolongada (3 semanas) é capaz de provocar um declínio progressivo na concentração sérica de T4 e T3, e a redução dos níveis de T4 funciona como um estimulador da liberação de TSH pela hipófise, embora Everson & Reed (1995) não verificaram mudanças nos níveis de TSH em resposta a baixa de T4 observada após a privação de sono total. Estudos seguintes demonstraram aumento da expressão de mRNA do pré-pro TRH no PVN (Everson & Nowak, 2002). Contraditoriamente, Van Cauter e Tasali (2011), após uma noite de privação de sono total, observaram aumento de até 200% nos níveis de TSH seguidos de pequeno aumento de T3 e valores de T4 inalterados. Assim, parece que alterações no TSH sérico induzidas pela privação do sono não são reguladas pelo *feedback negativo* exercido pelos HTs.

Os resultados encontrados nesse trabalho evidenciam que pode estar ocorrendo um mecanismo de proteção ao eixo HHT pelo exercício de força, tendo em vista que as alterações esperadas pela privação de sono não ocorreram. Essa adaptação que o organismo faz com a prática de exercícios, como elevação dos hormônios tireoideos, seja para uma demanda energética maior ou até mesmo pelo aumento da atividade simpática, de alguma maneira pode contribuir para a proteção prévia do corpo contra os malefícios causados pela privação de sono.

A importância da realização de um estudo com homens e mulheres, ou machos e fêmeas tem se mostrado cada vez mais necessários, tendo em vista a presença do dimorfismo sexual no padrão de sono normal e também nas alterações endócrinas acarretadas pela privação de sono. Devido às alterações hormonais durante o período estral, o estudo em

fêmeas torna-se mais trabalhoso (Branchey *et al.*, 1971; Haim *et al.*, 2003). O mesmo se pode dizer com relação a estudos envolvendo fêmeas e exercício, uma vez que não há na literatura estudos que abordem as respostas hormonais de fêmeas intactas submetidas ao exercício de força. Nosso estudo é o primeiro trabalho investigando as respostas fisiológicas das fêmeas intactas sobre a prática de exercício e privação de sono.

No presente trabalho, evidenciamos uma diminuição do ganho de peso de forma significativa nas fêmeas privadas de sono tanto por 24 como por 96 horas, 5% e 6,48%, respectivamente. O sono rebote até recuperou esse peso no grupo privado de 24 horas, mas não de forma significativa. Já o sono rebote do grupo privado de 96 horas, grupo TP96R, não foi capaz de recuperar o ganho de peso perdido. O grupo T não mostrou diferença quando comparado ao grupo Controle, mostrando assim que somente o exercício de força não alterou o ganho de peso de forma significativa. Nossos achados corroboram com Nascimento (2014) que também evidenciou perda de peso nas fêmeas intactas privadas de sono por 24 e 96 horas, juntamente com o sono rebote que não foi capaz de normalizar essas alterações.

A privação crônica de sono é conhecida por ativar os sistemas de estresse, independente da metodologia utilizada, aumentando assim a resposta aos estímulos estressores (Coenen e Van Luijtelaaar, 1985; Andersen *et al.*, 2004), levando a diminuição do peso corporal (Sucheki *et al.*, 1998). A hiperfagia também é observada em ratos que são privados de sono por mais de quatro dias (Patchev *et al.*, 1991; Sucheki *et al.*, 2003; Koban e Stewart, 2006b), que somada com a fadiga desses animais, em função da privação de sono, pode levar a redução da atividade física. É de conhecimento que diferentes tipos de estresse produzem perda de peso, e quanto maior o estímulo, maior a perda de peso (Dinges *et al.*, 1997; Patel *et al.*, 2006). Como em nosso estudo os animais treinados e privados de sono perderam peso, podemos falar que o estímulo estressante foi suficiente para que esses animais reduzissem o peso significativamente.

Em relação ao peso absoluto da glândula tireoide, hipófise e adrenal, não observamos diferenças significativas, contrariando os dados de Nascimento (2014), que observou um aumento no peso absoluto da adrenal após privação de sono de 24 e 96 horas. Nossos achados sugerem então que o exercício de força possa estar protegendo os animais do impacto negativo da privação de sono em diferentes órgãos, embora mais estudos se façam necessários. Contudo, o peso relativo da glândula adrenal, apresentou um aumento significativo nos grupos T e TP24. O que corrobora com os dados de Andrade *et al.*, (2014) e Bartalucci *et al.*, (2012), que embora tenham realizado exercícios em machos, também viram um aumento no peso relativo da adrenal. Sabe-se que o exercício intenso independente do gênero é capaz de aumentar os níveis de corticosterona devido ao estresse gerado pelo mesmo (Hwang *et al.*, 2011). A privação de sono por si só também é capaz de gerar aumento no peso relativo da adrenal (Coenen *et al.*, 1985; Sucheki *et al.*, 2000; Andersen *et al.*, 2004 e 2005), o que pode ser explicado pela diminuição do peso corporal observada no grupo privado, como em nosso trabalho.

Nos demais grupos, não foram observadas alterações significativas, diferentemente de Nascimento (2014) que apesar de não ter realizado exercício de força, realizou a privação de sono e notou aumento significativo do peso relativo da adrenal em todos os tempos de privação.

Neste trabalho, as concentrações séricas de corticosterona de fêmeas não foram avaliadas, mas, na literatura, muitos trabalhos indicam uma elevação dos níveis plasmáticos de glicocorticóides (Sucheki *et al.*, 1998; Sucheki *et al.*, 2002; Hipólido *et al.*, 2006; Meerlo *et al.*, 2002; Sgoifo *et al.*, 2006) enquanto um limitado número de estudos observaram pouco ou nenhum efeito da privação de sono aguda (Rechtschaffen *et al.*, 1989) ou privação de sono total prolongada (Everson & Reed, 1995; Everson & Crowley, 2004) sobre os níveis de glicocorticóides. Porém, a grande maioria destes trabalhos relaciona privação de sono e

ativação do eixo HPA em ratos machos. Sabe-se que a atividade do eixo HPA é diretamente influenciada pelos esteróides sexuais, como demonstrado pela pronunciada elevação dos níveis de glicocorticóides em fêmeas quando comparadas com machos (Critchlow *et al.*, 1963; Pollard *et al.*, 1975). Em ratas ovariectomizadas, o estradiol potencializa a resposta da corticosterona a inúmeros agentes estressores (Viau & Meaney, 1991). Além disso, o estrogênio é conhecidamente capaz de estimular a liberação de glicocorticóides e ACTH induzidas pelo estresse (Lund *et al.*, 2004).

Observamos um aumento significativo de T4 nas fêmeas treinadas e privadas de sono por 24 horas (TP24), e o sono rebote conseguiu normalizar esses valores retornando a valores basais. Nos demais grupos o T4 se manteve inalterado, assim como os valores de T3 também se mantiveram inalterados em todos os nossos grupos avaliados.

Como dito anteriormente, na literatura não há nenhum trabalho que avalie a função tireoidea em fêmeas intactas submetidas ao exercício isométrico e privadas de sono, então nosso grupo é o primeiro a relatar aumento de T4 em ratas exercitadas e privadas de 24 horas de sono e T3 inalterado. Nossos resultados diferem de Nascimento (2014) que utilizou fêmeas intactas à privação de sono com a mesma metodologia utilizada em nosso estudo, mas sem exercício, e observou que o T4 não se alterava em nenhum tempo de privação de sono, entretanto, constatou um aumento de T3 nos grupos privados de 24 horas. Assim como, também diferem dos resultados de Conceição (2014) que embora tenha trabalhado com machos submetidos apenas ao exercício, observou um aumento de T3 no grupo eutanasiado 120 minutos após a realização do exercício isométrico e nenhuma alteração em T4. Dessa forma, em fêmeas, observamos um padrão contrário daquele visto em machos, pois o exercício de força não impediu as alterações do T4 sérico como vimos nos machos, mas sim as alterações do T3, assim, o treinamento nas ratas manteve o T3 sérico inalterado após a privação de sono paradoxal, mas acabou desencadeando aumento de T4 agudamente.

Como não avaliamos D1 e D2, não sabemos se o aumento de T4 observado é acompanhado de uma redução na atividade das desidrodades. Assim como a sua influência na normalização dos valores desse hormônio com o sono rebote de 24 horas. Entretanto, apesar do desconhecimento dos valores da atividade da D1 e D2, os valores de T3 encontram-se normais, não acarretando nenhum prejuízo para esses animais.

A atividade da D1 se mostrou elevada num tempo de 120 min após a realização do exercício de acordo com os dados de Conceição (2014) e Fortunato *et al.* (2008), mas não sabemos se estes valores permanecem altos após 24 horas da realização do exercício, como foi realizado em nosso estudo.

Sabe-se que fêmeas privadas de sono no período diestro tem redução de estrogênio (Antunes, *et al.*, 2006) e este por sua vez aumenta a atividade da D1 em até 50% (Gereben *et al.*, 2008). Sugerimos então que com a privação de sono, o estrogênio esteja reduzido levando consequentemente, a redução da atividade da D1. O que explicaria o T4 mais elevado nos animais privados de sono por 24 horas e consequentemente explicaria sua normalização com o sono rebote, tendo em vista que o estrogênio voltando a valores basais, a atividade da D1 retornaria igualmente a valores normais e voltaria a realizar a conversão.

Os níveis de TSH também se alteram com a realização de exercícios (Fortunato *et al.*, 2008) e embora essa afirmação não esteja completamente padronizada, alguns trabalhos sugerem que os exercícios agudos levam a um aumento de TSH logo após o término do exercício, voltando a valores normais ao longo do tempo (Conceição, 2014). Em nosso estudo, não dosamos TSH, portanto, não sabemos de que forma, o exercício está influenciando os níveis de TSH nas fêmeas, mas podemos sugerir que esses valores estejam reduzidos tendo em vista que o TSH logo após o exercício se encontra aumentado e 30 minutos após a realização do exercício tais valores já se encontram normalizados (Conceição, 2014), e segundo Fortunato *et al.*, (2008) esses valores nem se alteraram com a prática de

exercício. Tendo em vista que a privação de sono reduz significativamente esses níveis de TSH, conforme aponta a literatura (Rodrigues, *et al.*, 2015; Nascimento, 2014) nossos resultados levam a crer que o TSH deve estar diminuído, principalmente no grupo TP24 que tem T4 sérico elevado, o qual estaria exercendo *feedback* negativo.

7 CONCLUSÃO

Dados da literatura que relacionam exercício de força, privação de sono paradoxal (PSP) e função tireoidea são escassos, e quando realizados são predominantemente com exercício aeróbicos e machos, e no caso da privação de sono, são realizadas técnicas de privação total e não apenas do sono paradoxal. Nossos resultados de exercícios de força e PSP sugerem que a privação de sono paradoxal pela metodologia das plataformas múltiplas modificada é uma técnica estressante, independente no gênero, evidenciados pela perda de peso corporal dos animais, e que o exercício de força conseguiu atenuar o impacto do estresse no organismo, tendo em vista que tanto nos machos quanto nas fêmeas não houve alterações no peso absoluto da adrenal.

Nosso resultado mais interessante foi o T4 sérico inalterado nos ratos treinados e privados de sono paradoxal, pois a partir desse dado podemos concluir que o exercício de força preveniu a hipotiroxemia causada pela PSP. Não observamos esse feito preventivo do exercício sobre as concentrações séricas de T3, que se manteve elevado após a PSP. Além disso, podemos concluir pelos nossos resultados que nos machos o exercício de força é capaz de aumentar os níveis de TSH por um período de 24 horas após a realização do exercício e que a privação de sono é capaz de normalizar esses valores, sugerindo um provável efeito central do exercício no eixo HHT, acarretando em uma proteção do impacto da privação de sono, pois o TSH normaliza

Nas fêmeas o efeito protetor do exercício aconteceu sobre os níveis de T3 sérico, e não de T4 como observamos nos machos. Assim, sugerimos que em fêmeas o exercício de força previne alterações do T3 sérico que podem ser causadas pela PSP. Entretanto, o T4 sérico se eleva ficando evidente a influência dos hormônios gonadais femininos para a manutenção dos níveis de T4 mediante a privação de sono.

Nosso estudo indica um efeito protetor do exercício isométrico, o qual impede as alterações no TSH, T4 e T3 sérico induzidas pela privação de sono paradoxal, dessa forma mais estudos são necessários para esclarecermos os mecanismos envolvidos em tal proteção.

8 REFERÊNCIAS

- Ancoli-Israel, S. Insomnia in the elderly: **A review for the primary care practitioner.** *Sleep: Supplement* 23(1): S23–S30, discussion S36–S38, 2000.
- Andersen, M.L.; Bignotto, M.; Machado, R.B.; Tufik, S. **Different stress modalities result in distinct steroid hormone responses by male rats** *Braz J Med Biol Res.* 37(6):791-7, 2004.
- Andersen, M. L.; Bignotto, M.; Machado, R. B.; Tufik, S. **Effects of chronic stress on steroid hormones secretion in male rats.** *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 37: 791–797, 2004b.
- Andersen, M.L.; Martins, P.J.; D’Ameida, V.; Bignotto; Tufik S. **Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats.** *J sleep Res* 14:83-90, 2005.
- Andersen, M.L.; Tufik, S. **Effects of progesterone blockade over cocaine- induced genital reflexes of paradoxical sleep deprived male rats.** *Hormones Behavior*, v.47, n.4, 477-484, 2005.
- Antunes, I.B.; Andersen, M.L.; Baracat, E.C.; Tufik, S. **The effects of paradoxical sleep deprivation on estrous cycles of the female rats.** *Horm Behav*, v.49, n.4, p.433-440, 2006.
- Andersen, M.L & Bittencourt, L.R.A. **Fisiologia do sono.** In: Tufik, S. *Medicina e Biologia do sono*, 1st ed, Manole, p.48-58, 2007.
- Andersen, M.L.; Antunes, I.B.; Silva, A.; Alvarenga, T.A.; Baracat, E.C.; Tufik, S. **Effects of sleep loss on sleep architecture in Wistar rats: Gender-specific rebound sleep.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32:975-83, 2008.
- Anderson, R.H.; Fleming, D.E.; Rhees, R.W.; Kinghorn, E. **Relationship between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats,** *Brain Res.* 370,1-10, 1986.
- Andrade, E.F.; Lobato, R.V.; Araújo, T.V.; Orlando, D.R.; Costa, D.V.; Silva, V.O.; Rogatto, G.P., Zangeronimo, M.G., Rosa, P.V., Pereira, L.J. **Adaptation to physical training in rats orally supplemented with glycerol.** *Can. J. Physiol. Pharmacol.* V. 93: p. 1–7, 2015
- Antunes IB, Andersen ML, Alvarenga TA, Tufik S. **Effects of paradoxical sleep deprivation on blood parameters associated with cardiovascular risk in intact and ovariectomized rats compared with male rats.** *Behav Brain Res*; v.176: p.187-192. 2007
- Antunes, H.K.M; Andersen, M.L.; Tufik, S.; Mello, M.T.D. **Privação de sono e exercício.** *Revista brasileira de medicina do esporte.* v.14 p. 51-56, 2008

Arruda, M.F.; Bazaglia, J.A.; Saravalli, G.; Cassettari, L.F., Souza, H.R., **Ganho de força e função em idosos por treino isométrico com e sem resposta visual** Rev Bras Med Esporte vol.20 no.4 São Paulo jul./ago. 2014

Aserinsky e Kleitman. **Regulatory occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep.** Science, v.118, p.273-274, 1953.

Arvat. E.; Maccario, M.; Di Vito, L. et al. **Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone.** J Clin Endocrinol Metab, 86: 1169–1174, 2001.

Axelrod, J. & Reisine, T.D. **Stress hormones: their interaction and regulation.** Science, 224:452–9, 1984.

Ayas, N.T.; White, D.P.; Manson, J.E.; Stampfer, M.J.; Speizer, F.E.; Malhotra. A.; HU. F.B. **A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women.** Arch Intern Med, v.163, n.2, p.205-209, 2003

Baker, F.C.; Maloney, S.; Driver, H.S. **A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women.** J Psychosom Res 47(4):335-41, 1999.

Bartalucci, A.; Ferrucci, M.; Fulceri, F.; Lazzeri, G.; Lenzi, P.; Toti, L.; Serpiello, F.R.; La Torre, A.; Gesi, M. **High-intensity exercise training produces morphological and biochemical changes in adrenal gland of mice.** Histol Histopathol v.27, p.753-769 2012.

Beatty, W.W. **Gonadal hormones and sex differences in non-reproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences,** Horm. Behav., 12, 112-163, 1979.

Bentivoglio M, Grassi-Zucconi G. **The pioneering experimental studies on sleep deprivation.** Sleep.; v. 20: p. 570-6, 1997.

Bergmann. B.M.; Kushida, C.A.; Everson, C.A.; Gilliland, M.A.; Obermeyer, W.; Rechtschaffen, A. **Sleep deprivation in the rat: II. Methodology Sleep:** Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, v. 12, n.1, p.5-12, 1989.

Berry, M.J.; Kieffer, J.D.; Harney, J.W.; Larsen, P.R. **Selenocysteine confers the biochemical properties characteristic of the type I iodothyronine deiodinase.** The Journal of Biological Chemistry, v.266, n.22, p.14155-14158, 1991

Berry, M.J.; Grieco, D.; Taylor, B.A.; Maia, A.L.; Kieffer, J.D.; Beamer, W.; Glover, E.; Poland, A.; Larsen, P.R. **Physiological and genetic analysis of inbred mouse strains with a type I iodothyronine 5' deiodinase deficiency.** J Clin Invest, v.92, n.3, p.1517-1528, 1993

Bianco, A. C. Minireview: **Cracking the Metabolic Code for Thyroid Hormone signaling.** Endocrinology, 152(9): p.3306–3311, 2011.

Bianco, A.C.; Kim, B.W. **Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action.** *Journal of Clinical Investigation*, v.116, n.10, p. 2571-2579, 2006.

Bianco, A.C.; Salvatore, D.; Gereben, B.; Berry, M.J.; Larsen, P.R. **Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases.** *Endocrine Reviews* 23:38-89, 2002.

Bianco, A.C. et al . **Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure.** *Bioscience reports*, v. 25, n. 3-4, p. 191-208, 2005.

Bianco, A.C.; Silva,J.E. **Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue.** *J Clin Invest*, 70:295-300, 1987.

Bixler, E.O.; Kales, A.; Jacoby, J.A.; Soldatos, C.R.; Vela-Bueno, A. **Nocturnal sleep and wakefulness: Effects of age and sex in normal sleepers.** *International Journal of Neuroscience* 23(1):33-42, 1984.

Bond V, Kresham K, Balkissoon B, Tuckson L, Caprarola M, Johnson D et al. **Effects of sleep deprivation on muscle function during an isokinetic contraction.** *J Sports Med Phys Fitness*; v.28: p.1-6. 1988.

Bond V, Balkissoon B, Franks BD, Brownlow R, Caprarola M, Bartley D et al. **Effects of sleep deprivation on performance during submaximal and maximal exercise.** *J Sports Med Phys Fitness*; v. 26: p. 169-74. 1986.

Bonnet, M.H. & Arand, D.L. **Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation.** *Sleep Med Rev.*, 7: 297-310, 2003.

Borbély AA. **A two process model of sleep regulation.** *Hum Neurobiol*; 1:195-204,1982.

Bosco, C. **Hormonal responses in strenuous jumping effort.** *The Japanese journal of physiology*, v. 46, n. 1, p. 93-98, 1996.

Brabant, G.; Prank, K.; Ranft, U. et al. **Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman.** *J Clin Endocrinol Metab*, 70:403-9, 1990.

Branchey, M.; Branchey, L.; Nadler, R.D. **Effects of estrogen and progesterone on sleep patterns of female rats.** *Physiol Behav.* 6(6):743-6, 1971.

Buckley, T.M. & Schatzberg, A.F. **On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders.** *J Clin Endocrinol Metab*, 90:3106-14, 2005.

Bulbulian R, Heaney JH, Leake CN, Sucec AA, Sjöholm NT. **The effects of sleep deprivation and exercise load on isokinetic leg strength and endurance.** *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* v.73: p.273-7. 1996.

Buresh, R.; Berg, K.; French, J. **The effect of resistive exercise rest interval on hormonal response, strength, and hypertrophy with training.** The Journal of Strength & Conditioning Research, v. 23, n. 1, p. 62-71, 2009.

Butkus, J.; Brogan, R. S.; Giustina, A. **Changes in the growth hormone axis due to exercise training in male and female rats: secretory and molecular responses.** Endocrinology, Springfield, n.136, n.6, p.2664-2670, 1995.

Canali, Enrico S.; Kruehl, Luiz Fernando M. **Respostas hormonais ao exercício.** Rev Paul Educ Fís. 15(2): 141-153; 2001.

Cantero, J.L.; Atienza, M.; Stickgold, R.; Kahana, M.J.; Madsen, J.R.; Kocsis, B. **Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex.** J Neurosci 23:10897-10903, 2003.

Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. **Principles and Practice of Sleep Medicine.** 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 13-23, 2005.

Chemelli, R.M.; Willie, J.T.; Sinton, C.M.; Elmquist, J.K.; Scammell, T.; Lee, C.; Richardson, J.A.; Williams, S.C.; Xiong, Y.; Kisanuki, Y. et al. **Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation.** Cell 98:437-451, 1999.

Chopra, I.L. **Nature, source and relative significance of circulating thyroid hormones.** Werner and Ingbar's the thyroid, p.111, 1996.

Coenen, A.M.L.; Van Luitelaar, E.L.J.M. **Stress induced by three procedures of deprivation of paradoxical sleep.** Physiol Behav, v.35, n.4, p.501-504, 1985.

Cologlu, Figen et al. **Exercise and its effects on thyroid hormones.** Neuroendocrinology Letters. 26(6): 830-834; 2005

Colvin, G.B.; Whitmoyer, D.I.; Lisk, R.D.; Walter, D.O.; Sawyer, C.H. **Changes in sleep-wakefulness in female rats during circadian and estrus cycles.** Brain Research, v.7, n.2, p.173-183, 1968.

Conceição, R.R. **Função Tireoidiana de ratos submetidos ao treinamento de força isométrico.** 86 f. Dissertação (mestrado em ciências fisiológicas), Instituto de Biologia. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, UFRRJ, Seropédica, Rio de Janeiro. 2014

Corsi-Cabrera, M.; Sanchez, A.I.; del-Rio-Portilla, Y.; Villanueva, Y.; Perez-Garci, E. **Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences.** Int J Phys 50:213–24, 2003.

Critchlow, V.; Liebelt, R.A.; Bar-Sela, M.; Mountcastle, W.; Lipscomb, H.S. **Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat.** Am J Physiol 205: 807–815, 1963.

Croteau, W.; Davey, J.C.; Galton, V.A.; Germain, D.L.ST. **Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase.** The American Society for Clinical Investigation 98(2): 405-417, 1996.

Danforth, E. **The role of thyroid hormones and insulin in the regulation of energy metabolism.** *The American journal of clinical nutrition*, v. 38, n. 6, p. 1006-1017, 1983

De Deken X, Dang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, Dumont JE, Miot F. **Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family.** *J Biol Chem* 275(30):23227-23233, 2000.

De Manacéine M. **Quelques observations experimentales sur l'influence de l'insomnie absolue.** *Arch Ital Biol.*; v. 21: p. 332-5, 1894.

Dement, W.C. **The effects of dream deprivation.** *Science*, v.131, p.1705-1707, 1960.

Deurveilher, S.; Rusak, B.; Semba, K. **Female reproductive hormones alter sleep architecture in ovariectomized rats.** *Sleep.*;34:519–530, 2011.

Dijk, D.J.; Duffy, J.F.; Czeisler, C.A. **Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep.** *Chronobiology International* 17(3): 285–311, 2000.

Dinges, D.F; Pack, F., et al. **Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night.** *Sleep*, v.20, p.267–277, 1997.

Drigo, R. A. et al. **Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling.** *Biochimica et Biophysica Acta. G, General Subjects*, v. 1830, p. 3956-64, 2012.

Driver, H.E.; Dijk, D.J.; Werth, E.; Biedermann, K.; Borbély, A.A. **Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women.** *J Clin Endocrinol Metab* 81:728–35, 1996.

Dumont, J.E.; Lamy, F.; Roger, P.P.; Maenhaut, C. **Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors.** *Physiological Rev*, v.72, n.3, p.667-697, 1992.

Duncan, N. D.; Williams, D. A.; Lynch, G. S. **Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training.** *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Berlin, v.77, n.4, p.372-8, 1998.

Ehlers, C.L.; Reed, T.K.; Henriksen, S.J. **Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats.** *Neuroendocrinology* 42: 467–474, 1986.

Escobar-Morreale, H.F.; Obregon, M.J.; Hernandez, A.; Escobar Del Rey, F.; De Escobar, M.G. **Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine.** *Endocrinology*, 138, n.6, p.2559-2568, 1997

Evans, J.I.; Maclean, A.M.; Ismail, A.A.; Love, D. **Circulating levels of plasma testosterone during sleep.** *Proc R Soc Med* 64:841-2, 1971.

Everson, C.A.; Nowak, T.A. **Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone mRNA responses to hypothyroxinemia induced by sleep deprivation.** Am J Physiol Endocrinol Metab, v.283, n.1, p.E85-E93, 2002.

Everson, C.A.; Reed, H.L. **Pituitary and peripheral thyroid hormone responses to thyrotropin-releasing hormone during sustained sleep deprivation in freely moving rats.** Endocrinology, v.136, n.4, p.1426-1434, 1995.

Everson, C.A.; Crowley, W.R. **Reduction in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats.** Am J Physiol Endocrinol Metab 286:E1060-70, 2004.

Everson, C.A. & Wehr, T.A. **Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat.** Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 264: R376–R387, 1993.

Fang, J.; Fishbein, W. **Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy.** Brain Res, v.734, n.1, p.275-85, 1996.

Farooqui, S.M.; Brock, J.W.; Zhou, J. **Changes in monoamines and their metabolite concentrations in REM sleep-deprived rat forebrain nuclei.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 54: 385-391, 1996.

Fishbein, W. & Bright, P.F., **Feminization of male sleep cycle rhythmicity by prenatal stress,** Soc. Neurosci. Abstr., 13, 226, 1987.

Fisher, C.; Dement, W.C. **Studies on the psychopathology of sleep and dreams.** The American Journal of Psychiatry, v.119, n.12, p.1160-1168, 1963.

Fleck SJ, Kraemer WJ. **Designing Resistance Training Programs.** 2nd ed. Champaign, Ill: Human Kinetics; 1997.

Fleck, S. J.; Kramer, W. J. **Fundamentos do treinamento de força.** 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML. **Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology.** American Heart Association. Circulation; 94:857-862. 1996.

Follenius, M.; Brandenberger, G.; Badesapt, J.J.; Libert, J.P.; Ehrhart, J. **Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure.** Sleep. 15(1):21-7, 1992.

Franco, F.S.C; Natali, A.J.; Costa, N.M.B.; Lunz, W.; Gomes, G. J.; Junior, M.A.C.; Oliveira, T.T. **Efeitos da suplementação de creatinina e do treinamento de potência sobre a performance e a massa corporal magra de ratos.** Rev Bras Med Esporte Vol. 13, nº 5, 2007.

- Freeman, E.W.; Sammel, M.D.; Rinaudo, P.J.; Sheng, L. **Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms.** *Obstet Gynecol* 103:960–6, 2004.
- Friess, E.; Wiedemann, K.; Steiger, A.; Holsboer, F. **The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man.** *Adv Neuroimmunol.* 5(2):111-25, 1995.
- Friess, E.; Tagaya H.; Trachsel, L.; Holsboer, F.; Rupperecht, R. **Progesterone-induced changes in sleep in male subjects.** *American Journal of Physiology*, v.272, n.5, pt.1, p.E885-891, 1997.
- Fry, Andrew C. *et al.*, **Relationships between serum testosterone, cortisol, and weightlifting performance.** *The Journal of Strength & Conditioning Research*, v. 14, n. 3, p. 338-343, 2000.
- Genazzani, A.R., Petraglia, F., De Ramundo, B.M., et al. **Neuroendocrine correlates of stress-related amenorrhea.** *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 626, 125–129, 1991.
- Gardi, J.; Obal, F.J.; Fang, J.; Zhang, J.; Krueger, J.M. **Diurnal variations and sleep deprivation-induced changes in rat hypothalamic GHRH and somatostatin contents.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.277, n.5, p.R1339-R1344, 1999.
- Gereben, B.; Zavacki, A.M.; Ribich, S.; et al. **Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling.** *Endocr Rev*, v.29, n.7, p.898-938, 2008.
- Germain, D.L. ST. & Galton, V.A. **The deiodinase family of selenoproteins.** *Thyroid* 7:655-668, 1997.
- Gopalakrishnan, A., Ji, L.L.; Cirelli, C. **Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress.** v.27, 27-35, 2004.
- Goy, R.W. & McEwen, B.S. **Sexual Differentiation of the Brain**, MIT Press, Cambridge, MA, 1985.
- Grasberger H & Refetoff S, **Identification of the maturation factor for dual oxidase. Evolution of a eukaryotic operon equivalent.** *J. Biol Chem* 281(27): 18269-18272, 2006.
- Gross J, Pitt-Rivers R **The identification of 3,5, 3'-L-triiodothyronine in human plasma.** *Lancet* 1:439, 1952.
- Hachul de Campos H, Brandão LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. **Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in post menopausal women complaining of insomnia.** *Climacteric*; 9: 312-319, 2006.
- Hackney, A.C.; Dobridge, J.D. **Thyroid hormones and the interrelationship of cortisol and prolactin: influence of prolonged, exhaustive exercise.** *Endokrynologia Polska*, v. 60, n. 4, p. 252-257, 2009.
- Haddad, F.; Adams, G. R.; Bodell, P. W.; Baldwin, K. M. **Isometric resistance exercise fails to counteract skeletal muscle atrophy processes during the initial stages of unloading.** *Journal of Applied Physiology*, Washington, v.100, n.2, p.433-441, 2006.

Haim, S.; Shkhar, G.; Rossene, G.E.; AnTaylor, N.A.; Bem-eliyahu, S. **Serum levels of sex hormones and corticosterone throughout 4- and 5-day estrous cycles in Fischer rats and their stimulation in ovariectomized females.** J. Endocrinol. Invest. 26, 1013–1022, 2003.

Hakkinen, K.; Pakarinen, A. **Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes.** Journal of Applied Physiology v.72 n.2, p. 882887, 1993.

Hall, J.E.; Sullivan, J.P.; Richardson, G.S. **Brief wake episodes modulate sleep- inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase.** J Clin Endocrinol Metab 90:2050–5, 2005.

Henley, K. & Morrison, A.R. **A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat.** Acta Neurobiol Exp (Wars). 34(2):215-32, 1974.

Heuer, H. & Visser, T.J. **Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters.** Endocrinology. 150:1078-1083, 2009.

Hipolide, D.C.; Suchecki, D.; Pimentel de Carvalho Pinto, A.; Chiconelli Faria, E.; Tufik, S.; Luz, J. **Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats.** J Neuroendocrinol 18:231–8, 2006.

Hipólide, D.C. **Bases neurais do ciclo de vigília e sono.** In: Tufik, S. Medicina e Biologia do sono, 1st ed, Manole, p.34-47, 2007.

Holsboer, F.; Von Bardeleben, U.; Steiger, A. **Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man.** Neuroendocrinology 48: 32–38, 1988.

Hublin, C.; Partinen, M.; Koskenvuo, M.; Kaprio, J. **Sleep and mortality: a population-based 22-year followup study.** Sleep, v.30, n.10, p.1245-1253, 2007.

Hwang, I.K.; Yi, S.S.; Yoo, K.Y., Park, O.K.; Yan, B.; Song, W.; Won, M.H., Yoon, W.S.; Seong, J.K. **Effect of Treadmill Exercise on Blood Glucose, Serum Corticosterone Levels and Glucocorticoid Receptor Immunoreactivity in the Hippocampus in Chronic Diabetic Rats.** Neurochem Res v. 36 p. 281–287 10.1007/s11064-010-0315-z, 2011.

Instituto do sono – **Referência mundial em pesquisa do sono.** Disponível em <<http://www.sono.org.br/sono/sono.php>> Acesso em: 9 nov. 2015.

Ishii, H.; Inada, M.; Tanaka, K.; Mashio, Y.; Naito, K.; Nishikawa, M.; Matsuzuka, F.; Kuma, K.; Imura, H. **Seqüencial deiodination of thyroxine in human thyroid gland.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 55(5): 890-896, 1982.

Jesus, L. A, Suzy D. Carvalho, Mirian O. Ribeiro, Mark Schneider, Sung-woo Kim, Juhn W. Harney, P.Reed Larsen, Antonio C. Bianco. **The type2 iodothyronine deiodinase is**

essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. J Clin Invest.;108(9):137, 2001.

Johnson, E.O.; Kamilaris, T.C.; Chrousos, G.P.; Gold, P.W. **Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis.** Neurosci Biobehav Rev 16:115–30, 1992.

Kahaly, G. J. et al . **Ineffective Cardiorespiratory Function in Hyperthyroidism.** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 83, n. 11, p. 4075-4078, 1998.

Kandel, E.R. **Principles of neural science.** 4th Edition, 2000.

Kakucska, I.; Yaping, Q.I.; Lechan, R.M. **Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin releasing hormone.** Endocrinology. 0013.722795 v.136 n° 7, 1995.

Kimura, F.; Kawakami, M. **Serum hormone levels during sleep and wakefulness in the immature female rat.** Neuroendocrinology, v.33, n.5, p.276-83, 1981.

Kleinlogel, H. **The rat's sleep in oestrous cycle.** Experimental 31:712–3, 1975.

Koban, M.; Le, W.W.; Hoffman, G.E. **Changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone, neuropeptide Y, and proopiomelanocortin gene expression during chronic rapid eye movement sleep deprivation of rats.** Endocrinology 147, 421—431, 2006.

Koban, M.; Stewart, C.V. **Effects of age on recovery of body weight following REM sleep deprivation of rats.** Physiol Behav, v.87, n.1, p.1-6, 2006b.

Kobayashi, R.; Kohsaka, M.; Fukuda, N.; Honma, H.; Sakakibara, S.; Koyama, T. **Gender differences in the sleep of middle-aged individuals.** *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 52(2):186–187, 1998.

Kocsis, B. & Kaminski, M. **Dynamic changes in the direction of the theta rhythmic drive between supramammillary nucleus and the septohippocampal system.** Hippocampus 16:531-540, 2006.

Kohrle, J. **The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability.** Rev Endocr Metabolic Disorders, v.1, n.1-2, p.49–58, 2000.

Kohrle, J. Thyroid hormone deiodination in target tissues - a regulatory role for the trace element selenium? *Experimental and Clinical Endocrinology*, v.102, n.02, p.63-89, 1994.

Kolka MA, Stephenson LA. Exercise thermoregulation after prolonged wakefulness. *J Appl Physiol.* v.64: p.1575-9. 1988;

Kowalski, K.; Gordon, E.E; Martinez, A.; Adamek, J. **Changes in enzyme activities of various muscle fiber types in rat induced by different exercises.** Journal of Histochemistry & Cytochemistry, v. 17, n. 9, p. 601-607, 1969.

Kraemer, W.J.; Ratamess, N.A. **Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription.** *Medicine and science in sports and exercise*, v. 36, n. 4, p. 674-688, 2004.

Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Potteiger J, Stone MH, Ratamess NA, Triplett-McBride T. American College of Sports Medicine position stand. **Progression models in resistance training for healthy adults.** *Med Sci Sports Exerc* 34:364-80, 2002.

Krisan, A. D.; Collins, D.E.; Craim, A.M.; Kwong, C.C.; Singh, M.K., Bernard, J.R., Yaspelkis, B.B. **Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle.** *Journal of Applied Physiology*, v. 96, n. 5, p. 1691-1700, 2004.

Krishnan V, Collop NA. **Gender differences in sleep disorders.** *Current opinion in pulmonary medicine*.12(6): 383. 2006.

Kirsten, D. **The thyroid gland: physiology and pathophysiology.** *Neonatal Netw* 19(8): 11-26, 2000.

Lac, G.; Cavalie, H. **A rat model of progressive isometric strength training.** *Archives of physiology and biochemistry*, v. 107, n. 2, p. 144-151, 1999.

Larsen, P.R.; Davies, T.F.; Hay, I.D. **The Thyroid Gland.** In: Wilson JD and Foster DW Williams, *Textbook of Endocrinology* 9^a ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, cap 11, pp. 389-515, 1998.

Lazar MA. **Thyroid hormone action: a binding contract.** *J Clin Invest.* 112:497-499, 2003.

Lejeune-Lenain, C.; Van Cauter, E.; Désir, D.; Beyloos, M.; Franckson, J.R. **Control of circadian and episodic variations of adrenal androgens secretion in man.** *J Endocrinol Invest* 10:267-76, 1987.

Leonard, J.L.; Visser, T.J. Biochemistry of deiodination. In: Hennemann G, (ed.) **Thyroid hormone metabolism.** Marcel Dekker, p.189–229, New York, 1986.

Levey, A.I.; Hallanger, A.E.; Wainer, B.H. **Cholinergic nucleus basalis neurons may influence the cortex via the thalamus.** *Neurosci Lett* 74:7-13, 1987.

Lima, L.P; Barros, I.A.; Lisbôa, P.C.; Araújo, R.L.; Silva, A.C.M.; Rosenthal, D.; Ferreira, A.C.F.; Carvalho, D.P. **Estrogen effects on thyroid iodide uptake and thyroperoxidase activity in normal and ovariectomized rats.** *steroids* 71,653–659, 2006.

Lisboa, P.C.; Curty, F.H.; Moreira, R.M.; Pazos-Moura, C.C. **Effects of estradiol benzoate on 5'-iodothyronine deiodinase activities in female rat anterior pituitary gland, liver and thyroid gland.** *Braz J Med Biol Res* 30:1479–84, 1997.

Long, J. A. & Evans, H. M. **The estrous cycle in the rat and its associated phenomena.** *Memories of University of California*, 6: 1-148, 1922.

Loomis, A.L.; Harvey, E.N.; Hobart, G.A. **Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials.** *Journal of Experimental Psychology* 21(2):127–144. 1937.

Lucky, A. W.; Goren, E. N.; Johnsonbaugh, R. E. **Thyrotropin releasing factor (trf) in evaluation of thyroid-hormone replacement therapy.** In *pediatric research* . Vol. 10, No. 4, pp. 341-341, 1976.

Lund, T.D.; Munson, D.J.; Haldy, M.E.; Handa, R.J. **Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus.** *J Neuroendocrinol* 16:272–278, 2004.

Maia, A.L.; Kim, B.W.; Huang, S.A.; Harney, J.W.; Larsen, P.R. **Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans.** *J Clin Invest*, v.115, n.9, p.2524–2533, 2005.

Marassi, M.P.; Fortunato, R.S.; Da Silva, A.C.; Pereira, V.S.; Carvalho, D.P.; Rosenthal, D.; Da Costa, V.M. **Sexual dimorphism in thyroid function and type 1 iodothyronine deiodinase activity in pre-pubertal and adult rats.** *Journal of Endocrinology*, 192 (1):121-30, 2007.

Marcondes, F. K.; Bianchi, F. J. & Tanno, A. P. **Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations.** *Braz. J. Biol.*, 62(4A): 609-614, 2002.

Mastorakos, G; Pavlatou, M. **Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes.** *Horm Metab Res.* 37(9): 577-84; 2005.

Matsushima, M. **Intracerebral sites of action of estrogen on the sleep-wakefulness circadian rhythm in female rats.** *Fukuoka Igaku Zasshi*, v.81, n.1, p.48-67, 1990

Matsushima, M.; Takeichi, M. **Effects of intraventricular implantation of crystalline estradiol benzoate on the sleep-wakefulness circadian rhythm of ovariectomized rats.** *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, v.44, n.1, p.111-121, 1990.

Marrosu, F.; Gessa, G.L.; Giagheddu, M.; Fratta, W. **Corticotropinreleasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats.** *Brain Res* 515: 315–318, 1990.

Marsili, A. et al . **Type 2 iodothyronine deiodinase levels are higher in slow-twitch than fast-twitch mouse skeletal muscle and are increased in hypothyroidism.** *Endocrinology*, v. 151, n. 12, p. 5952-5960, 2010.

Martin BJ, Chen HI. **Sleep loss and the sympathoadrenal response to exercise.** *Med Sci Sports Exerc.*; v.16: p.56-9. 1984.

McCarley RW, Sinton CM. **Neurobiology of sleep and wakefulness.** *Scholarpedia* 20 abril;3(4):3313, 2008.

McGuinan, M. R.; Egan, A.D.; Foster, C.. **Salivary cortisol responses and perceived exertion during high intensity and low intensity bouts of resistance exercise.** J Sports Sci Med, v. 3, p. 8-15, 2004.

Meerlo, P.; Koehl, M.; Van der Borght, K.; Turek, F.W. **Sleep restriction alters the hypothalamic–pituitary–adrenal response to stress.** J Neuroendocrinol 14:397–402, 2002

Meyer, E.L.S.;Wagner, M.S.; Maia, A.L.; **Expressão das Iodotironinas Desiodases nas Neoplasias Tireoidianas.** Arq Bras Endocrinol Metab v 51 n 5 p 690-700, 2007.

Mignot E. **Why we sleep: the temporal organization of recovery.** PLoS Biol.;6(4):e106, 2008.

Millar, P. J. et al . **Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients.** Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, p.1-7.jan.2012.

Mochizuki, T.; Crocker, A.; McCormack, S.; Yanagisawa, M.; Sakurai, T.; Scammell, T.E. **Behavioral state instability in orexin knock-out mice.** J Neurosci 24:6291-6300, 2004.

Montelpare WJ, Plyley MJ, Shephard RJ. **Evaluating the influence of sleep deprivation upon circadian rhythms of exercise metabolism.** Can J Sport Sci.; v.17: p.94-7. 1992

Moraska, A.; Deak, T.; Spencer, R. L.; Roth, D.; Fleshner, M. **Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats.** American Journal Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, Bethesda, v.279, n.4, p.R1321–R1329, 2000.

Mougin F, Simon-Rigaud ML, Davenne D, Renaud A, Garnier A, Kantelip JP et al. **Effects of sleep disturbances on subsequent physical performance.** Eur J Appl Physiol Occup Physiol.; v.63: p. 77-82. 1991

Nascimento, C.P. **Estudo da função tireoidea, metabolismo extratireoideo das iodotironinas e papel dos hormônios gonadais femininos em ratas submetidas à privação de sono paradoxal.** 91f. Dissertação (mestrado em ciências fisiológicas), Instituto de Biologia. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, UFRRJ, Seropédica, Rio de Janeiro. 2014

Neto, R. A. L. et al . **Decreased Serum T3 after an Exercise Session is Independent of Glucocorticoid Peak.** Horm Metab Res, v. 10, p. 0033-1351279, 2013.

Nguyen, T.T.; Chapa, F.; Distefano, III.J.J. **Direct measurement of the contributions of type I and type II 5'-deiodinases to whole body steady state 3,5,3'-triiodothyronine production from thyroxine in the rat.** Endocrinology, v.139, n.11, p.4626–4633, 1998.

Nunes Jr, G.P.; Tufik, S. **Validation of the modified multiple platform method (MMP) of paradoxical sleep deprivation in rats.** Sleep Res 23: 419,1994a.

Nunes, M.T. **Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica.** Arq. Bras. Endocrinol. Metabol, v. 47, p. 639-643, 2003.

Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. **How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness.** *Arch Intern Med* 157: 2645-2652. 1997;

Ojamaa, K.; Klemperer, J.D.; Klein, I. **Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle.** *Thyroid*, v. 6, n. 5, p. 505-512, 1996.

Olson D.P.; Koenig, R.J. **Thyroid function in Rubinstein-Taybi syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab*, v.82, n.10, p.3264–3266, 1997.

Pakarinen, A.; Hakkinen, K.; Alen, M. **Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training in of one week.** *J Sports Med Phys Fitness*. 31: 142-6; 1991.

Pantaleão, T.U.; Mousovich, F.; Rosenthal, D.; Padrón, A.S.; Carvalho, D.P.; Corrêa da Costa, V.M. **Effect of serum estradiol and leptin levels on thyroid function, food intake and body weight gain in female Wistar rats.** *Steroids* 75, 638–642, 2010.

Pakarinen A, Hakkinen K, Alen M. **Serum hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week.** *J Sports Med Phys Fitness*.; 31(2): 142-146, 1991.

Pardini, Dolores P. **Alterações Hormonais da Mulher atleta.** *Arq Bras Endocrinol Metab*. 45(4): 343-351; 2001.

Parker, D.C.; Sassin, J.F.; Mace, J.W.; Gotlin, R.W.; Rossman, L.G. **Human growth hormone release during sleep: electroencephalographic correlation.** *J Clin Endocrinol Metab*, v.29, n.6, p.871–874, 1969.

Patchev, V.; Felszeghy, K.; Koranyi, L. **Neuroendocrine and neurochemical consequences of long term sleep deprivation in rats: similarities to some features of depression.** *Homeost Health Dis*, p.97-108, 1991

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. **Physical activity and public health.** A 112 recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*; 273:402-7. Review, 1995

Patel, S.R.; Malhotra, A.; White, D.P.; Gottlieb, D.J.; HU, F.B. **Association between reduced sleep and weight gain in women.** *Am J Epidemiol*, v.164, n.10, p.947–954, 2006.

Patrick GTW, Gilbert JA. **On the effects of loss of sleep.** *Psychol Rev*; v.3: p.469-83. 1896

Peeters, R.; Fekete, C.; Gonçalves, C.; Legradi, G.; Tu, H.M.; Harney, J.W.; et al. **Regional physiological adaptation of the central nervous system deiodinases to iodine deficiency.** *Am J Physiol*, v.281, n.1, p.E54–E61, 2001

Pollard, I.; White, B.M.; Bassett, J.R.; Cairncross, K.D. **Plasma glucocorticoid elevation and desynchronization of the estrous cycle following unpredictable stress in the rat.** *Behav Biol* 14: 103–108, 1975.

Rabin, D.; Gold, P.W.; Margioris, A.N.; Chrousos, G.P. **Stress and reproduction: physiological and pathophysiologic interactions between the stress and reproductive axes.** In: Chrousos, G.P., Loriaux, D.L., Gold, P.W. (Eds.), *Mechanisms of Physical and Emotional Stress*. Adv. Exp. Med. Biol., vol. 245, pp. 377–387, 1988.

Rechtschaffen e Siegel. Sleep and dreaming. In: **Principles of neuro science** 4th Edition, Eric R. Kandel, 2000.

Reynolds, C.F.III; Kupfer, D.J.; Taska, L.S.; Hoch, C.C.; Sewitch, D.E.; Spiker, D.G. **Sleep of healthy seniors: A revisit.** *Sleep* 8(1):20–29, 1985.

Rone JK, Dons RF, Reed HL. **The effect of endurance training on serum triiodothyronine kinetics In man: physical conditioning marked by enhanced thyroid hormone metabolism.** *Clin Endocrinology.*; 37(4): 325-330, 1992.

Rosenberg, I.N. **An overview of thyroid hormone deiodinases.** In: WuSY,ed. **Thyroid hormone metabolism: regulation and clinical aspects.** Blackwell Scientific, 29–39, NewYork, 1991.

Salvatore, D.; Bartha, T.; Harney, J.W.; Larsen, P.R. **Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase.** *Endocrinology* 137: 3308-3315, 1996.

Saper, C.B.; Scammell, T.E.; Lu, J. **Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms.** *Nature* 437: 1257-1263, 2005.

Sawka MN, Gonzalez RR, Pandolf KB. **Effects of sleep deprivation on thermoregulation during exercise.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*;v.246: p.72-7. 1984

Schwartz, M.D. & Mong, J.A. **Estradiol suppresses recovery of REM sleep following sleep deprivation in ovariectomized female rats.** *Physiol Behav.*104:962–971, 2011.

Schwartz, M.D. & Mong, J.A. **Estradiol modulates recovery of REM sleep in a time-of-day-dependent manner.** *AmJ Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 305(3):R271–R280, 2013.

Schneider, M.J.; Fiering, S.N.; Thai, B.; **Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice.** *Endocrinology*, v.147, n.1, p.580-589, 2006.

Sgoifo, A.; Buwalda, B.; Roos, M.; Costoli, T.; Meerlo, P. **Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitaryadrenocortical stress reactivity in rats.** *Psychoneuroendocrinology* 31:197–208, 2006.

Silva, D.A.S; Melo, L. A. Oliveira, A.C.C. de. **Efeito do treinamento físico na massa corporal de ratos.** *Motriz rev. educ. fís.(Impr.)*, v. 13, n. 1, p. 43-50, 2007

Silva, R.H.; Abílio, V.C.; Takatsu, A.L.; Kameda, S.R. Grassi, C.; Chehin, A.B. **Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice**, *Neuropharmacology*, v.46, n.6, 895-903, 2004.

Shephard RJ, Shek PN. **Interactions between sleep, other body rhythms, immune responses and exercise**. *Can J Appl Physiol.*; 22: 95-116. 1997

Sherin, J.E.; Shiromani, P.J.; McCarley, R.W.; Saper, C.B. **Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep**. *Science* 271:216-219, 1996.

Sherin, J.E.; Shiromani, P.J.; McCarley, R.W.; Saper, C.B. **Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep**. *Science* 271:216-219, 1996.

Silva, J.E.; Larsen, P.R. **Interrelationships among thyroxine, growth hormone, and the sympathetic nervous system in the regulation of 5'-iodothyronine deiodinase in rat brown adipose tissue**. *J Clin Invest*, v.77, n.4, p.1214-1223, 1986.

Smith, M.J.; Keel, J.C.; Greenberg, B.D.; Adams, L.F.; Schmidt, P.J.; Rubinow, D.A.; et al. **Menstrual cycle effects on cortical excitability**. *Neurology*, v.53, n.9, p.2069-2072, 1999.

Simsch, C. **Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers**. *International journal of sports medicine*, v. 23, n. 06, p. 422-427, 2002.

Souissi N, Sesboüé B, Gauthier A, Larue J, Davenne D. **Effects of one night's sleep deprivation on anaerobic performance the following day**. *Eur J Appl Physiol.*; v.89: p.359-66. 2003

Spiegel, K.; Leproult, R.; Van Cauter, E. **Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function**. *Lancet* 354(9188):1435-9, 1999.

Spiegel, K.; Leproult, R.; Colecchia, E. F.; et al. **Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt**. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v.279, n.3, p.R874-R883, September, 2000.

Spiegel, K.; Tasali, E.; Penev, P.; Van Cauter, E. **Brief Communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite**. *Ann Intern Med*, v.141, n.11, p.846-50, 2004.

Steiger, A. **Sleep and endocrinology**. *J Intern Med*, v.254, n.1, p.13-22, 2003

Steiger, A. **Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system**. *Sleep Med Rev* 6:125-38, 2002.

Steriade, M.; McCarley, R.W. **Brainstem Control of Wakefulness and Sleep**. Plenum, New York, 1990.

Steriade, M. **Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy**. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2003.

St. Germain, D.L. **Selenium, deiodinases, and endocrine function.** In: **Hatfield DL, ed. Selenium: its molecular biology and role in human health.** Kluwer Academic Publishers, p.189–202, Boston, 2001.

St. Germain; Donald, L. **The Effects and Interactions of Substrates, Inhibitors, and the Cellular Thiol- Disulfide Balance on the Regulation of Type II Iodothyronine 5'-Deiodinase*** Departments of Medicine and Physiology, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire 0013-7227/1225-186002.00/0 v. 122 n. 5, 1988

Streckfuss, F.; Hamann, I.; Schomburg, L.; Michaelis, M.; Sapin, R.; Klein, M.O.; Kohrle, J.; Schweizer, U. **Hepatic deiodinase activity is dispensable for the maintenance of normal circulating thyroid hormone levels in mice.** *Biochem Biophys Res Commun*, v.337, n.2, p.739–745, 2005.

Suchecki, D.; Lobo, L.L.; Hipolide, D.C.; Tufik, S. **Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation.** *J Sleep Res* 7:276–81, 1998.

Suchecki, D.; Tiba, P.A.; Tufik, S. **Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat.** *Physiology & Behavior* 68, 309–316, 2000.

Suchecki, D.; Tiba, P.A.; Tufik, S. **Paradoxical sleep deprivation facilitates subsequent corticosterone response to a mild stressor in rats.** *Neuroscience Letters*, 320: 45-48, 2002.

Suchecki, D.; Antunes, J.; Tufik, S. **Palatable solutions during paradoxical sleep deprivation: reduction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and lack of effect on energy imbalance.** *J Neuroendocrinol* 5:815-21, 2003.

Sullo, A.; Brizzi, G.; Maffulli, N. **Deiodinating activity in the brown adipose tissue of rats following short cold exposure after strenuous exercise.** *Physiology & behavior*, v. 80, n. 2, p. 399-403, 2003.

Spornitz, U. M.; Socin, C. D. & David, A. A. **Estrous stage determination in rats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium.** *The Anat. Rec.*, 254: 116-126, 1999.

Symons JD, Bell DG, Pope J, VanHelder T, Myles WS. **Electromechanical response times and muscle strength after sleep deprivation.** *Can J Sport Sci.*; v.13: p.225-30. 1988

Szymusiak, R. **Thermoregulation and sleep.** In: *Sleep Research Society, eds. SRS Basics of Sleep Guide.* Westchester, IL: Sleep Research Society. Pp. 119–126. 2005.

Takahashi, Y.; Kipnis, D.M.; Daughaday, W.H. **Growth hormone secretion during sleep.** *J Clin Invest*, v.47, n.9, p.2079–2090, 1968.

Takeuchi L, Davis GM, Plyley M, Goode R, Shephard RJ. **Sleep deprivation, chronic exercise and muscular performance.** *Ergonomics.*; v.28: p.591-601, 1985.

Tamaki T.; Uchiyama S.; Nakano, S. **A weight – lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscle of rats.** Med. Sci. Sports Exerc. v.24, n.8, p 881 – 886, ago.1992.

Tanaka, K.; Murakami, M.; Greer, M.A. **Type-II thyroxine 5'-deiodinase is present in the rat pineal gland.** Biochemical and Biophysical Research Communications 137(2): 863-868, 1986.

Tavares, R.L; Toscano, L.T; Aquino, J.S., Silva, A.S. **Treinamento de força reduz perfil glicêmico de ratos.** Nutrire, v. 40 p. 63-70, 2015

Timo -Laria, C.; et al. **Phases and states of sleep.** Physiol Behav, v.5, n.9, p.1057-1062, 1970.

Toyoda, N.; Kaptein, E.; Berry, M.; Harney, J.W.; Larsen, P.R.; Visser, T.J. **Structure-activity relationships for thyroid hormone deiodinases by mammalian type I iodothyronine deiodinases.** Endocrinology, v.138, n.1, p.213–219, 1997

Tufik S, Lindsey CJ, Carlini EA. **Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain?** Pharmacology.; v.16: p.98-105. 1978

Tufik S. **Changes of response to dopaminergic drugs in rats submitted to REM-sleep deprivation.** Psychopharmacology (Berl).; v.72: p.257-60. 1981

Tufik, S.; Andersen, M.L.; Monica, L.; Bittencourt, L.; Lia, R.A.; Mello, M.T **Paradoxical Sleep Deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research.** An. Acad. Bras. Ciências. Vol.81, n.3, pp. 521-538. 1678-2690, 2009.

Utiger, R.D. **Thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin secretion.** J Lab Clin Med 109: 327–335, 1987.

Van Cauter, E.; Copinschi, G. **Interrelations between sleep and the somatotropic axis.** Sleep, v.21, n.6, p.553–566, 1998

Van Cauter, E.; Kerkhofs, M.; Caufriez, A.; Van Onderbergen, A.; Thorner, M.O.; Copinschi, G. **A quantitative estimation of growth hormonesecretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day.** J Clin Endocrinol Metab, v.74, n.6, p.1441–1450, 1992

Van Cauter, E. & Tasali, E. **Endocrine physiology in relation to sleep and sleep disturbances.** In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. **Principles and practice of sleep medicine.** Elsevier Saunders, St Louis: MO; p. 291–311, 2011.

Van Cauter, E.; Spiegel, K. **Hormones and metabolism during sleep.** In: **Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice**, ed. Schwartz WJ. Basel: Karger, p.144–174, 1997

Van Derwolf, C.H. **Are neocortical gamma waves related to consciousness?** Brain Res., v.855, n.2, p.217–224, 2000.

- Van Doorn, J.; Roelfsema, F.; Van Der Heide, D. **Conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in several rat tissues in vivo: the effect of hypothyroidism.** Acta Endocrinol, v.113, n.1, p.59–64, 1986.
- VanHelder T, Radomski MW. **Sleep deprivation and the effect on exercise performance.** Sports Med; v.7: p.235-47. 1989
- Vondra K, Brodan V, Bass A, Kuhn E, Teisinger J, Andel M et al. **Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle.** Eur J Appl Physiol Occup Physiol.; v.47: p.41-6. 1981.
- Van Cauter, E. & Tasali, E. **Endocrine physiology in relation to sleep and sleep disturbances.** In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. **Principles and practice of sleep medicine.** Elsevier Saunders, St Louis: MO; p. 291–311, 2011.
- Viau, V.; Meaney, M.J. **Variations in the hypothalamic–pituitary–adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat.** Endocrinology 129, 2503–2511, 1991.
- Vollert, C.; Zagaar, M.; Hovatta, I.; Taneja, M., Vu, A.; Dao, A. Levine, A., Alkadhi, K.; Salim, S. **Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Potential role of oxidative stress mechanisms.** Behavioural brain Reserach. v.224, 233-240, 2011.
- Ward, I.L. **The prenatal stress syndrome: current status,** Psychoneuroendocrinology, 9, 3-1 I, 1984.
- Webb WB, Kaufmann DA, Devy CM. **Sleep deprivation and physical fitness in young and older subjects.** J Sports Med Phys Fitness.; v.21: p.198-202. 1981
- Willoughby, J.O.; Martin, J.B.; Renaud, L.P.; Brazeau, P. **Pulsatile growth hormone release in the rat: failure to demonstrate a correlation with sleep phases.** Endocrinology, v.98, n.4, p.991-996, Apr, 1976.
- Yang, S.W. & Fishbein, W. **Castration at birth induces female sleep patterns in male mice; neonatal testosterone replacement reversesthe effect,** Sleep Res., 24, 65, 1995.
- Yen, P.M. **Physiological and molecular basis of thyroid hormone action.** Physiological reviews. 81(3):1097-1142, 2001.
- Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. **Mammalian sleep.** In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. **Principles and Practice of Sleep Medicine.** 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. Pp. 91–100, 2005
- Zhang, S.Q.; Kimura, M.; Inoue, S. **Sleep patterns in cyclic and pseudopregnant rats.** Neurosci Lett 193:125–8, 1995.