

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

SHARA SOUZA E SILVA

**UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTRATÉGIA MODULADORA DA
EXTINÇÃO DA MEMÓRIA AVERSIVA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Uruguiana

2021

SHARA SOUZA E SILVA

**UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTRATÉGIA MODULADORA DA
EXTINÇÃO DA MEMÓRIA AVERSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Fisioterapia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Dra. Pâmela Billig Mello-Carpes

Coorientadora: Ms. Karine Ramires Lima

**Uruguiana
2021**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

S586s Silva, Shara Souza
Uma sessão de exercício físico como estratégia moduladora da extinção da memória aversiva / Shara Souza e Silva.
36 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade Federal do Pampa, FISIOTERAPIA, 2021.

"Orientação: Pâmela Billig Mello Carpes ".

1. Memória aversiva . 2. Esquiva inibitória . 3. Exercício físico agudo. 4. Hipocampo . 5. Dopamina . I. Título.

SHARA SOUZA E SILVA

**UMA SESSÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO COMO ESTRATÉGIA MODULADORA DA
EXTINÇÃO DA MEMÓRIA AVERSIVA**

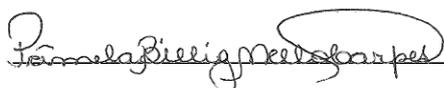
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Fisioterapia da
Universidade Federal do Pampa, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Dra. Pâmela Billig Mello-
Carpes

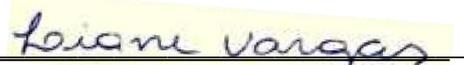
Área de concentração: Fisioterapia

Trabalho de conclusão de curso defendido e aprovado em: 03 / 05 / 2021

Banca examinadora:



Prof^ª. Dr^ª. Pâmela Billig Mello-Carpes
Orientadora
Curso de Fisioterapia-UNIPAMPA



Prof^ª. Dr^ª. Liane da Silva de Vargas
Curso de Fisioterapia- UNIPAMPA



Ms. Ben-Hur Souto das Neves
PPGM Ciências Fisiológicas - UNIPAMPA

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
INTRODUÇÃO	8
MÉTODO	11
Amostra.....	11
Procedimentos	13
Condicionamento da memória aversiva	13
Protocolo de extinção	13
Teste de retenção e persistência da memória aversiva	14
Protocolo de exercício físico	15
Testes de controle comportamentais.....	16
Campo Aberto (CA)	16
Labirinto em Cruz Elevado (LCE)	16
Hot Plate (HP)	17
Experimentos bioquímicos	17
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	17
Análise estatística	18
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	30

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de conclusão de curso é composto por um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos de uma única sessão de exercício físico na consolidação da extinção da memória aversiva. Trata-se de um trabalho experimental, desenvolvido sob a aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) (ANEXO I) e está apresentado na forma de artigo científico seguindo as normas de formatação da *Revista de Neurociências* (ANEXO II).

Uma sessão de exercício físico como estratégia moduladora da extinção da memória aversiva

*A SESSION OF PHYSICAL EXERCISE AS AVERSIVE MEMORY
EXTINCTION MODULATING STRATEGY*

*UNA SESIÓN DE EJERCICIO FÍSICO COMO ESTRATEGIA DE
MODULACIÓN DE LA EXTINCIÓN DE LA MEMORIA AVERSIVA*

Shara Souza e Silva¹, Karine Ramires Lima², Ana Carolina de Souza da Rosa³,
Karolina Rodrigues Lopes⁴, Pâmela Billig Mello-Carpes⁵

1. Acadêmica de Fisioterapia, Campus Uruguaiiana, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana-RS, Brasil
2. Farmacêutica, Mestra em Bioquímica, Campus Uruguaiiana, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana-RS, Brasil.
3. Acadêmica de Fisioterapia, Campus Uruguaiiana, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana-RS, Brasil
4. Acadêmica de Fisioterapia, Campus Uruguaiiana, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana-RS, Brasil
5. Fisioterapeuta, Doutora em Ciências Biológicas, Campus Uruguaiiana, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiiana, RS, Brasil

Resumo

Introdução. A memória aversiva, quando evocada constantemente, está relacionada a uma psicopatologia conhecida como Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), ocasionando prejuízos na qualidade de vida. A terapia de exposição é o método mais utilizado para o tratamento deste transtorno. Entretanto, seus efeitos podem não persistir por muito tempo. **Objetivo.** Avaliar se uma única sessão de exercício físico é capaz de facilitar a extinção e diminuir a persistência da memória aversiva. **Método.** Nós utilizamos ratos *Wistar* machos, que foram divididos em três grupos: controle, habituação ao exercício e exercício físico. Inicialmente, foi realizado o condicionamento da memória aversiva no aparato esquiva inibitória e, 24 horas após, foram realizadas três sessões de extinção da memória. Imediatamente antes da primeira sessão de extinção, os animais do grupo exercício físico foram submetidos a um protocolo de exercício físico em esteira (30 min sob intensidade de 60-70% do VO₂ máximo indireto). A memória foi testada 24 horas, 7, 14 e 21 dias após as sessões de extinção. Os níveis hipocâmpais de dopamina e noradrenalina foram quantificados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). **Resultados.** Demonstramos que uma sessão de exercício físico eleva os níveis hipocâmpais de dopamina e noradrenalina. Porém, esta estratégia não se mostrou eficiente para modular a extinção da memória aversiva, uma vez que os animais continuaram apresentando a resposta aversiva proveniente da memória original após o protocolo de extinção utilizado, independente da prática de exercício. **Conclusão.** Uma única sessão de exercício físico não é capaz de facilitar a extinção da memória aversiva.

Unitermos. Memória aversiva; Esquiva Inibitória; Exercício físico agudo; Hipocampo, Dopamina; Noradrenalina.

Abstract

Introduction. Aversive memory when constantly evoked, is related to a psychopathology known as Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), causing damage to the quality of life. Exposure therapy is the most widely used method for the treatment of this disorder. However, its effects may not persist for long. **Objectives.** Assess whether a single physical exercise session is capable of facilitating extinction and decreased persistence of aversive memory. **Method.** We used male *Wistar* rats, which were divided into three groups: control, exercise habituation and physical exercise. Initially, the aversive memory was conditioned in the perforating inhibitory avoidance and, 24 hours later, three extinction sessions were

performed. Immediately before the first extinction session, the animals of the physical exercise group were submitted to a physical exercise protocol on a treadmill (30 min under intensity of 60-70% of indirect maximum VO₂). Memory was tested 24 hours, 7, 14 and 21 days after extinction sessions. Hippocampal dopamine and norepinephrine levels were quantified by High Efficiency Liquid Chromatography (HPLC). **Results.** We have demonstrated that a session of physical exercise raises the hippocampal levels of the neurotransmitters dopamine and norepinephrine. However, this strategy was not efficient to modulate the extinction of aversive memory, since the animals continued to show an aversive response from the original memory after the extinction protocol used, regardless of the practice of exercise. **Conclusions.** A single session of physical exercise is not able to facilitate the extinction of aversive memory.

Keywords. Aversive memory; Inhibitory Avoidance; Acute physical exercise; Hippocampus, Dopamine; Norepinephrine.

Resumen

Introducción. La memoria aversiva cuando se evoca constantemente puede conducir a una psicopatología conocida como Trastorno de Estrés Postraumático (TEP), causando daños a la calidad de vida. La terapia de exposición es el método más utilizado para el tratamiento de este trastorno. Sin embargo, sus efectos pueden no persistir durante mucho tiempo. **Objetivo.** Evaluar si una sola sesión de ejercicio físico es capaz de facilitar la extinción y la disminución de la persistencia de la memoria aversiva. **Método.** Utilizamos ratas Wistar macho, que se dividieron en tres grupos: control, habituación del ejercicio y ejercicio físico. Inicialmente, la memoria aversiva estaba condicionada en el dispositivo de evitación inhibitoria y, 24 horas después, se realizaron tres sesiones de extinción. Inmediatamente antes de la primera sesión de extinción, los animales del grupo de ejercicios físicos fueron sometidos a un protocolo de ejercicio físico en una cinta de correr (30 min bajo intensidad del 60-70% del VO₂ máximo indirecto). La memoria se probó 24 horas, 7, 14 y 21 días después de las sesiones de extinción. Los niveles de dopamina hipocampal y norepinefrina se cuantificaron en cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE). **Resultados.** Demostramos que una sesión de ejercicio físico eleva los niveles de hipocampo de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina. Sin embargo, esta estrategia no fue eficiente para modular la extinción de la memoria aversiva, los animales continuaron mostrando la respuesta aversiva de la memoria original después del protocolo de extinción utilizado, independientemente de la práctica del ejercicio. **Conclusiones.** Una sola sesión de ejercicio físico no es capaz de facilitar la extinción de la memoria aversiva. **Palabras clave.** Memoria aversiva; Evitación Inhibitoria; Ejercicio físico agudo; Hipocampo, Dopamina; Norepinefrina.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana-RS, Brasil

Endereço para correspondência: Pâmela Billig Mello-Carpes, Laboratório de Estresse, Memória e Comportamento, Universidade Federal do Pampa – campus Uruguaiana, BR 472 km 592, Caixa postal 118, CEP: 97500-970, Uruguaiana/RS/Brasil, pamelacarpes@unipampa.edu.br

Recebido em: Aceito em:

Conflito de interesse: Os autores declaram ausência de qualquer conflito de interesse.

INTRODUÇÃO

A consolidação da memória de medo é um processo importante que permite uma reação adaptativa e de sobrevivência para proteger os indivíduos de situações que são potencialmente perigosas⁽¹⁾. Entretanto, quando essas memórias são evocadas constantemente e

de forma inadequada, causando sintomas de ansiedade, ataques de pânico e depressão, podem resultar em uma psicopatologia conhecida como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)⁽²⁾. Tem sido um desafio estudar os mecanismos por trás deste tipo de memória e formas de tratamento que possam melhorar a vida de quem sofre com este tipo de transtorno.

O TEPT é uma psicopatologia que se desenvolve como resposta a um trauma, e possui uma forte relação emocional que é suficiente para desencadear vários eventos psicológicos e neurobiológicos relacionados a esse trauma⁽³⁾. Portanto, mesmo quando não está exposto a uma situação perigosa, o indivíduo continuamente revive o ocorrido, evocando constantemente a memória relacionada ao evento traumático⁽⁴⁾. Muitos estudos de pesquisa básica com modelos animais utilizam o protocolo de condicionamento da memória aversiva, através do aparato de esquiva inibitória (EI), para mimetizar os efeitos dessa memória e estudar os mecanismos neurobiológicos e possíveis intervenções terapêuticas para o tratamento desse distúrbio. Além disso, estruturas cerebrais como o hipocampo e a amígdala são estudadas, uma vez que estão diretamente envolvidas nos processos de aquisição e retenção da memória⁽⁵⁾.

Após as informações passarem pelo processo de aquisição e retenção, a memória pode passar por outros diferentes processos, um destes visa a inibição da memória previamente consolidada, e é denominado extinção. A extinção tem com o objetivo formar uma nova memória que se sobreponha à memória original aversiva, inibindo sua evocação^(6,7). Apesar do nome "extinção", esta não se caracteriza como uma forma de esquecimento, mas sim como uma

alternativa para evitar a lembrança da memória traumática⁽⁵⁾. Devido a isso, a extinção da memória aversiva tem uma grande importância, visto que, além de ser um dos componentes de muitas terapias do TEPT, pois envolve o confronto intencional e processamento de memórias traumáticas, a recorrência da evocação dessas memórias pode ser prejudicial e está associada com significativo comprometimento funcional e baixa qualidade de vida⁽⁸⁾.

Inúmeras alternativas podem ser utilizadas associadas com a terapia de exposição para minimizar os efeitos da evocação destas memórias e potencializar o efeito da terapia. Nós hipotetizamos que o exercício físico, que induz alterações neuroplásticas no hipocampo, uma das áreas envolvidas na extinção da memória, poderia melhorar sua consolidação⁽⁹⁾ ao modular os mecanismos fisiológicos subjacentes⁽¹⁰⁾. Estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa já demonstraram que uma única sessão de exercício físico na esteira rolante é capaz de modular outros tipos de memórias, como a de reconhecimento, e liberar neurotransmissores importantes para a aprendizagem, como a dopamina e noradrenalina^(11,12).

Portanto, consideramos que o aumento da liberação de dopamina e noradrenalina promovido pelo exercício físico poderia contribuir para o tratamento do TEPT, modulando positivamente a extinção da memória aversiva. Neste estudo testamos esta hipótese, buscando verificar se uma única sessão de exercício físico é capaz de modular a extinção da memória aversiva, de modo a diminuir a expressão da resposta de medo.

MÉTODO

Amostra

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos (3 meses de idade) adquiridos do Biotério da Universidade Federal de Santa Maria (RS/Brasil). Todos os animais foram alojados quatro por gaiola e mantidos sob luz controlada e condições ambientais (12 h de luz/12 h de ciclo escuro em uma temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade de $50 \pm 10\%$), com livre acesso ao alimento e água. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com os "Princípios de cuidados com animais de laboratório" (publicação NIH n. 80-23, revisado em 1996) e foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pampa Uruguaiana/RS/Brasil (CEUA 005/2018).

Para os experimentos comportamentais, os animais foram divididos em 3 grupos, com 8 a 10 animais cada. Os animais do grupo controle (i) foram submetidos ao condicionamento da memória aversiva e ao protocolo de extinção no aparato de EI; o grupo habituação (ii) foi submetido à uma habituação em uma esteira rolante apropriada para roedores, e após, submetido ao condicionamento da memória aversiva e ao protocolo de extinção no aparato de EI; por fim, o grupo exercício físico (iii) foi submetido à habituação à esteira rolante, e, após, ao condicionamento da memória aversiva e ao protocolo de extinção no aparato de EI; adicionalmente este grupo foi submetido a uma sessão de exercício físico na esteira, por 30 minutos, imediatamente antes do início do protocolo de extinção.

Outros animais foram utilizados para as análises bioquímicas. Para isto, 20 animais adicionais foram divididos em quatro grupos, com 5 animais cada. Os animais do grupo naive (i) não passaram por nenhum procedimento e foram utilizados como controle absoluto; o grupo controle (ii) foi submetido à sessão de treino na EI; o grupo habituação (iii) foi submetido à habituação prévia em esteira e à sessão de treino na EI; e o grupo exercício físico (iv) foi submetido às mesmas condições do grupo (iii) e, em adição, 24 horas após a sessão de treino na EI, foi submetido a uma sessão de exercício físico durante 30 minutos. Os animais foram eutanasiados após o exercício físico ou em tempo equivalente para os demais grupos, e o hipocampo foi retirado para as análises bioquímicas.

A figura 1 resume o delineamento experimental deste estudo.

Figura 1. Delineamento experimental.

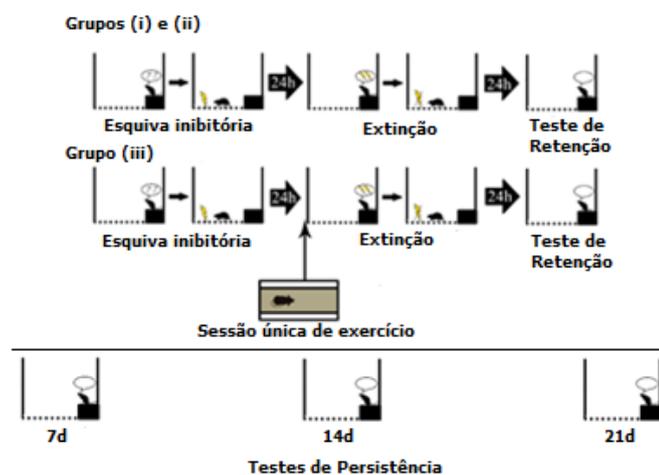


Fig.1. Delineamento experimental. Experimentos comportamentais e bioquímicos foram conduzidos. Para os experimentos comportamentais, os animais foram divididos em três grupos: controle, habituação à esteira e exercício físico. Os animais dos grupos habituação e exercício físico foram habituados a esteira e realizaram o protocolo de bom corredor e teste de VO₂ máximo. Os animais do grupo exercício fizeram 30 minutos de exercício físico aeróbico 24 horas após o condicionamento da memória do medo na EI e imediatamente antes da primeira sessão de extinção, os demais grupos não passaram por nenhuma intervenção além do condicionamento e sessões de extinção. 24 horas, 7, 14 e 21 dias após as sessões de extinção. Os três grupos experimentais foram submetidos aos testes de retenção e persistência da memória de extinção. Para os experimentos bioquímicos, outros animais foram utilizados e, após a sessão de exercício físico ou em tempo equivalente para os demais grupos, foram eutanasiados por decapitação e o hipocampo foi retirado

para quantificação dos níveis de dopamina e noradrenalina utilizando a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Procedimentos

Condicionamento da memória aversiva

Todos os animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento e extinção da memória aversiva utilizando o aparato EI. O aparato consiste de uma caixa nas dimensões 50 x 25 x 25 cm, que possui uma plataforma no lado esquerdo (refúgio) medindo 5 cm de altura, 8 cm de largura e 25 de comprimento, e um assoalho formado por barras metálicas que conduzem o estímulo elétrico quando ativadas.

No condicionamento de memória aversiva (treino), os animais foram colocados na plataforma elevada e, imediatamente após colocarem as quatro patas sobre as barras metálicas, receberam um estímulo elétrico de 0,7 mA por 2 segundos, logo após, foram retirados do aparato e devolvidos para a caixa moradia. A latência de descida da plataforma foi contabilizada utilizando um cronômetro manual.

Protocolo de extinção

O protocolo de extinção foi realizado 24 horas após o protocolo de condicionamento da memória aversiva, no mesmo aparato de EI utilizado no dia do treino. Neste dia, os animais foram novamente colocados na plataforma elevada da EI e nós contabilizamos a latência de descida. No entanto, após descerem para o assoalho de

barras metálicas, os animais não receberam o estímulo elétrico, e lhes foi permitido um tempo de 30 segundos para livre exploração do ambiente. Caso os animais não descessem em 300 segundos, eram conduzidos gentilmente a descer da plataforma, para livre exploração do ambiente. Os animais foram submetidos a mais em 2 sessões iguais a esta, com intervalos de 90 minutos entre elas.

Teste de retenção e persistência da memória aversiva

Após 24 horas do protocolo de extinção foi avaliada a retenção da memória. Os animais foram novamente colocados sobre a plataforma da EI e foi contabilizada a latência de descida. Em caso de extinção da memória aversiva, espera-se que a latência de descida seja baixa, similar ao dia de treino; a não efetivação da extinção (i.e., persistência da memória aversiva original) ocorre quando a latência de descida na plataforma permanece mais alta quando comparada ao dia de treino.

Nós também testamos a persistência da memória aversiva 7, 14 e 21 dias após o protocolo de extinção. No caso de persistência da memória de extinção, a latência de descida da plataforma da EI tende a permanecer baixa, similar à latência do dia de treino. Caso contrário, havendo a persistência da memória original (aversiva), a latência tende a permanecer alta quando comparada à latência do dia de treino.

Vale ressaltar que o protocolo de extinção aqui utilizado não promove a extinção da memória por si só, por isso, pesquisamos aqui a influência da associação ao exercício físico, na perspectiva de facilitar este fenômeno.

Protocolo de exercício físico

Com o intuito de facilitar a extinção da memória aversiva, associamos nosso protocolo (previamente descrito) a uma sessão de exercício físico realizada imediatamente antes da primeira sessão de extinção⁽¹¹⁾. O exercício físico foi realizado em uma esteira apropriada para roedores (Insight Ltda, São Paulo, Brasil), com uma intensidade de 60-70% do consumo máximo indireto de oxigênio (VO₂ indireto). A velocidade média da esteira variou de 8 a 13 m/min, e o exercício físico teve 30 minutos de duração.

Contudo, antes da sessão de exercício físico, os ratos foram habituados ao aparato de exercício (esteira rolante) para evitar estresse adicional e efeitos da novidade. Esta habituação à esteira foi realizada uma semana antes das tarefas de memória e exercício físico. Inicialmente, os ratos foram habituados à esteira por dois dias e posteriormente foram submetidos ao protocolo de "bom corredor", que consiste em colocar os animais na esteira por três dias consecutivos (velocidade 8 m/min por 10 min), e posteriormente avaliar o nível de treinabilidade em um intervalo de 1 a 5 pontos (1: recusa-se a correr; 2: abaixo da média dos corredores - corre e para ou corre na direção errada; 3: corredor médio; 4: acima da média - corre bem, com paradas esporádicas; 5: bom corredor - fica sempre na frente da esteira); ao final, os animais que mantiveram uma média de três ou mais pontos foram incluídos no grupo exercício⁽¹³⁾. No dia seguinte, foi realizado um teste de VO₂ indireto, para determinar a intensidade individual do exercício para cada animal, o protocolo iniciou em baixa velocidade e era aumentada em 5m/min

a cada 3 min até que o rato fosse incapaz de continuar correndo. O tempo de fadiga (min) e o volume de trabalho (m / min) foram considerados como uma medida indireta do VO₂ indireto máximo ⁽¹⁴⁾. Um grupo de animais foi submetido apenas à habituação, sem realizar a sessão de exercício, para fins de controle.

Testes de controle comportamentais

Os testes de controle comportamental foram realizados após os testes de memória, 24 horas, 7, 14 e 21 dias após o protocolo de extinção. O objetivo foi verificar se os protocolos utilizados (condicionamento aversivo, extinção e exercício físico) não alteraram parâmetros que poderiam afetar a interpretação dos resultados de memória nos dias de teste.

Campo Aberto (CA)

O CA foi utilizado para avaliar se nenhum dos testes realizados interferiu de alguma maneira na capacidade locomotora e exploratória dos animais⁽¹⁵⁾. Este aparato consiste em uma caixa de 40 x 50 x 50 cm, sendo o piso do aparato dividido em 12 retângulos iguais. Os animais foram colocados no aparato e a capacidade locomotora foi avaliada através da contagem do número de cruzamentos do animal, com as 4 patas, pelas linhas que formam os retângulos. Já a atividade exploratória foi avaliada pelo número de elevações sobre as duas patas traseiras dos animais.

Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O LCE foi utilizado para avaliar se nossos protocolos não afetaram o estado de ansiedade dos animais⁽¹⁶⁾. Este aparato consiste em uma plataforma em cruz com 40 centímetros de comprimento em cada braço, posicionada a 1 metro de altura; dois braços contralaterais do labirinto possuem paredes elevadas, sendo denominados fechados, e os outros dois não possuem paredes, sendo denominados abertos. Os animais foram colocados individualmente no centro do aparato, podendo explorá-lo por 5 minutos. O tempo de permanência e o número de entradas nos braços abertos foram contabilizados. Quanto mais ansioso estiver o animal, espera-se que menor seja o tempo de permanência e o número de entradas nos braços abertos.

Hot Plate (HP)

O HP foi utilizado para avaliar se a sensibilidade álgica dos animais não foi prejudicada pelos procedimentos experimentais realizados⁽¹⁷⁾, o que poderia alterar a percepção do estímulo elétrico na EI. O aparato consiste em uma placa de metal aquecida a uma temperatura estabelecida entre 50-56°C. O animal foi colocado sobre a superfície da placa quente, e o tempo de latência para a resposta dolorosa foi registrado (momento em que o animal lambe a pata ou salta para evitar a dor térmica).

Experimentos bioquímicos

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Para avaliação dos níveis hipocampais de dopamina e noradrenalina foi utilizada a técnica de CLAE. A eutanásia e retirada dos hipocampos foram realizadas após o exercício físico e, em tempo equivalente nos demais grupos. Os hipocampos foram homogeneizados em Tris HCl 50 mM, pH 7,4 na proporção 1:10 (peso:volume). Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 2400 rpm durante 20 minutos, e os sobrenadantes foram filtrados e depois armazenados a -80° C, até serem utilizados para análise por CLAE. Para identificação da noradrenalina e da dopamina no homogeneizado hipocampal foram utilizados reagentes padrão, além de outros obtidos da empresa Sigma-Aldrich.

Análise estatística

Considerando a distribuição não-paramétrica dos dados, os tempos de latência de descida da plataforma elevada da esQUIVA inibitória (em segundos) no dia do treino e nos dias de testes foram comparados intra-grupo através do teste t de Wilcoxon. Para as análises entre grupos foi utilizado o teste Kruskal-Wallis seguido de post-hoc de Dunn. Os dados dos testes de controle comportamental foram comparados usando uma ANOVA de uma via. Os resultados da CLAE foram comparados usando uma ANOVA de uma via seguida do post-hoc de Dunn.

Os resultados dos testes de controle comportamental são expressos por meio da média \pm desvio padrão, os resultados dos demais testes são apresentados pela mediana \pm intervalo interquartil, já que apresentaram distribuição não-paramétrica. Para diferença estatística foi considerado $P < 0,05$.

RESULTADOS

Protocolo de extinção e retenção da memória aversiva

Os protocolos de condicionamento e extinção da memória foram aplicados em todos os grupos experimentais e os resultados são mostrados na Figura 2.

No dia do treino na EI, todos os animais obtiveram uma latência de descida baixa, o que já era esperado, pois se refere ao comportamento exploratório dos animais, visto que o ambiente era desconhecido. Na análise entre os grupos não houve diferença significativa na latência de descida da plataforma no dia de treino (Fig. 2; $H_{(3)} = 2,575$; $P = 0,2760$).

Na primeira sessão da extinção da memória aversiva, 24 h após o treino, todos os grupos apresentaram um aumento significativo na latência de descida, quando comparada ao dia de treino (Fig. 2; grupo controle, $W = 55$, $P = 0,0020$; grupo habituação, $W = 45$, $P = 0,0039$; grupo exercício físico agudo, $W = 45$, $P = 0,0039$). Este resultado demonstra que os animais foram capazes de reconhecer o ambiente aversivo. Na comparação da latência de descida da plataforma entre os grupos, na primeira sessão de extinção, não houve diferença significativa (Fig. 2; $H_{(3)} = 5,629$, $P = 0,0599$).

As diferenças nas latências de descida entre os dias de treino e sessões de extinção persistiram na segunda sessão (Fig. 2; grupo controle, $W = 45$, $P = 0,0039$; grupo habituação, $W = 45$, $P = 0,0039$; grupo exercício físico agudo, $W = 45$, $P = 0,0039$), e na terceira sessão de extinção (Fig. 2; grupo controle, $W = 45$, $P = 0,0039$; grupo habituação, $W = 45$, $P = 0,0039$; grupo exercício físico agudo, $W = 21$, $P = 0,0313$), com diferença entre grupos (Fig. 2;

$H_{(3)} = 7,124$, $P = 0,0284$, na segunda sessão; $H_{(3)} = 7,869$, $P = 0,0196$, na terceira sessão). As diferenças foram observadas entre o grupo controle e o exercício físico agudo, para ambas sessões (Fig. 2; $P = 0,0242$; $P = 0,0152$, respectivamente).

No teste de retenção da memória, 24 h após o protocolo de extinção, todos os grupos apresentaram um aumento na latência de descida na plataforma quando comparado ao dia de treino (Fig. 2; grupo controle, $W = 36$, $P = 0,0078$; grupo habituação, $W = 45$, $P = 0,0039$, grupo exercício físico agudo, $W = 45$, $P = 0,0039$). Na comparação entre os grupos não foram observadas diferenças nas latências de descida da plataforma no teste de retenção de 24h (Fig. 2; $H_{(3)} = 1,522$, $P = 0,4672$). A partir destes resultados, observamos que o exercício físico realizado antes da extinção não foi efetivo para facilitar a extinção da memória aversiva.

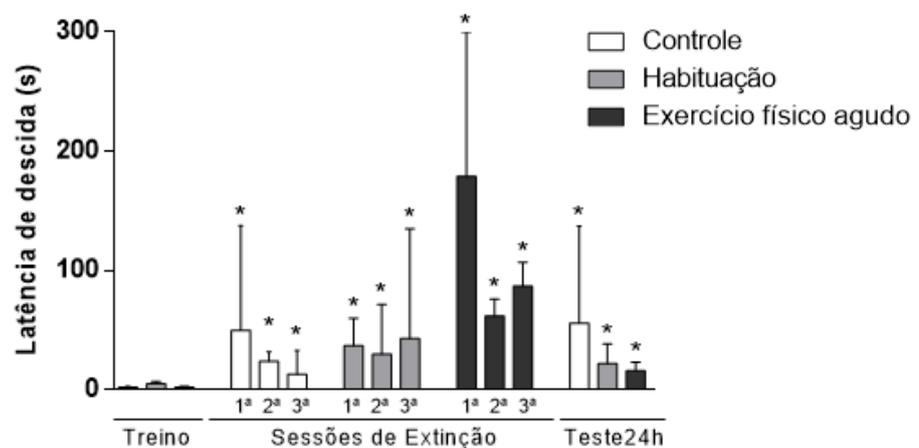


Figura 2. Efeito de uma sessão de exercício físico na consolidação da memória aversiva após o protocolo de extinção. Dados representam a latência de descida na EI nas sessões de treino, extinção e teste de 24 h após o protocolo de extinção da memória aversiva. (*) $P < 0,05$ no teste t de Wilcoxon (treino x teste, intragrupo); (Letras diferentes), $P < 0,05$ no teste de Kruskal-Wallis seguido de pos-hoc de Dunn (sessão x sessão, entre os grupos); $n = 8-10$ por grupo.

Persistência da memória aversiva

Nós também avaliamos a persistência da memória aversiva 7, 14 e 21 dias após o protocolo de extinção; os resultados são mostrados na Figura 3. Todos os grupos apresentaram diferença significativa na comparação entre as latências de descida da plataforma no dia de treino e do teste de 7 dias (Fig. 3; grupo controle, $W = 36$, $P = 0,0078$; grupo habituação, $W = 36$, $P = 0,0078$; grupo exercício físico agudo, $W = 45$, $P = 0,0039$), sem diferença entre os grupos (Fig. 3; $H_{(3)} = 4,243$, $P = 0,1198$).

Da mesma forma, todos os grupos apresentaram diferença na comparação entre as latências do treino e do teste de 14 dias (Fig. 3; grupo controle, $W = 28$, $P = 0,0156$; grupo habituação, $W = 36$, $P = 0,0078$; grupo exercício físico agudo, $W = 36$, $P = 0,0078$), com diferença significativa na análise entre grupos (Fig. 2; $H_{(3)} = 9,543$, $P = 0,0085$). As diferenças foram observadas entre o grupo controle e o exercício físico agudo ($P = 0,0166$) e entre o grupo habituação e o exercício ($P = 0,0344$), sendo a latência de descida da plataforma do grupo exercício maior.

Os resultados do teste de 21 dias de todos os grupos também apresentaram diferenças em comparação ao dia do treino (Fig. 3; grupo controle, $W = 34$, $P = 0,0156$; grupo habituação, $W = 33$, $P = 0,0234$; grupo exercício físico agudo, $W = 36$, $P = 0,0078$). Não foram observadas diferenças na comparação entre grupos (Fig. 3; $H_{(3)} = 5,704$, $P = 0,0577$). Portanto, estes resultados demonstram que os animais de todos os grupos continuaram apresentando memória aversiva quando expostos ao aparato de EI, independente da intervenção utilizada.

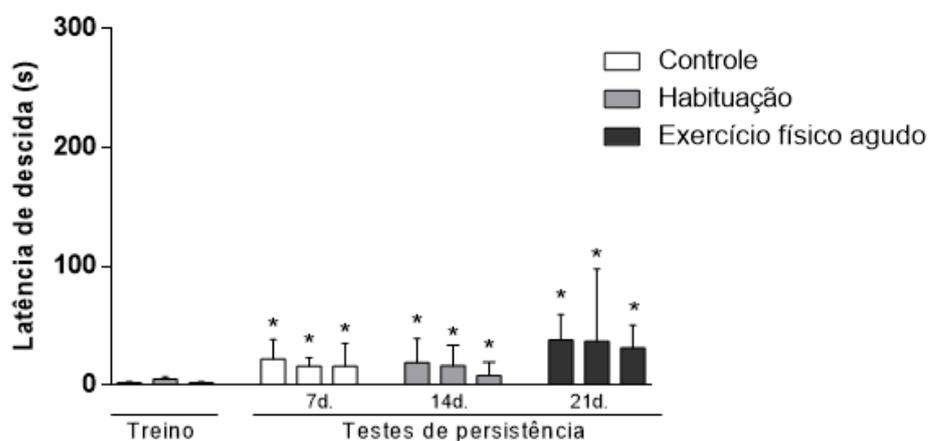


Figura 3. Efeito de uma sessão de exercício físico na persistência da memória aversiva após o protocolo de extinção. Dados representam a latência de descida na EI nas sessões de treino e testes de persistência realizados 7, 14 e 21 dias após o protocolo de extinção da memória aversiva. (*) $P < 0,05$ no teste t de Wilcoxon (treino x teste, intragrupo); (Letras diferentes), $P < 0,05$ no teste de Kruskal-Wallis seguido de pos-hoc de Dunn (sessão x sessão, entre os grupos); $n = 8-10$ por grupo.

Controles comportamentais

Todos os animais foram submetidos aos testes de CA, LCE e HP realizados após os testes de memória na EI, à fim de verificar se a atividade exploratória e locomotora, os limiares de ansiedade e de dor, respectivamente, foram afetados pelos protocolos que utilizamos. Como mostra a Tabela 1, não houve diferença significativa entre os grupos para os parâmetros avaliados.

Tabela 1. Teste de controle comportamentais. Nenhum protocolo utilizado afetou o desempenho dos animais nos testes de CA, LCE e HP. Os dados são expressos como média \pm DP do número de cruzamentos e elevações (CA), número de entradas e tempo gasto nos braços abertos (LCE), e, tempo de latência para elevar ou lambe as patas (HP). Não houve diferenças entre os grupos. $P > 0,05$ na ANOVA; $n = 8-10$ por grupo.

Testes	Grupos				
	Dias	Controle	Habituação	Exercício Físico	P
CA	Cruzamentos, <i>n</i>				
	1	69,09 \pm 22,27	63,78 \pm 28,93	69,33 \pm 26,87	0,8732
	7	78,10 \pm 25,95	70,00 \pm 17,57	61,00 \pm 16,70	0,2019
	14	71,10 \pm 17,04	65,56 \pm 26,88	53,00 \pm 24,15	0,2062
	21	86,67 \pm 15,43	91,00 \pm 9,532	69,43 \pm 23,51	0,0508
Elevações, <i>n</i>	1	29,20 \pm 8,417	28,33 \pm 14,40	28,89 \pm 12,37	0,9872
	7	31,40 \pm 8,947	28,44 \pm 7,350	29,78 \pm 8,333	0,7398
	14	28,10 \pm 8,582	22,56 \pm 5,747	23,56 \pm 12,27	0,3039
	21	32,80 \pm 6,356	38,67 \pm 5,050	29,33 \pm 15,65	0,1585

LCE	Entrada nos braços abertos, <i>n</i>	1	5,500±3,504	8,333±4,664	5,444±3,468	0,2141
		7	9,400±3,062	9,333±3,240	9,333±2,784	0,9985
		14	9,000±1,414	7,375±3,021	6,333±2,598	0,0823
		21	7,100±2,644	6,667±3,000	6,000±2,000	0,6535
	Tempo nos braços abertos, <i>s</i>	1	108,1±43,38	145,3±62,67	80,44±47,99	0,0529
		7	125,4±36,15	150,3±20,09	125,0±35,20	0,1988
		14	157,7±33,48	113,9±41,31	116,0±47,68	0,0615
		21	123,1±38,39	117,2±51,78	112,0±37,96	0,8543
HP	Latência, <i>n</i>	1	5,125±1,126	4,000±0,756	4,000±1,000	0,0637
		7	3,200±0,9189	3,889±1,764	4,000±3,428	0,7449
		14	4,800±1,135	4,111±1,453	4,778±1,641	0,5048
		21	3,900±1,101	3,778±1,481	3,889±0,9280	0,7994

CLAE

Nós avaliamos os níveis dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina no hipocampo de alguns animais através da CLAE (Figura 4).

Os grupos apresentaram diferenças nos níveis de noradrenalina (Fig. 4A; $H_{(4)} = 18,25$, $P = 0,0004$). Os animais submetidos à uma única sessão de exercício físico, apresentaram níveis de noradrenalina mais altos no hipocampo quando comparado com os demais grupos (Fig. 4A; vs. grupo naive $P = 0,0105$; vs. grupo controle $P = 0,0010$; e, vs. grupo habituação $P = 0,0045$).

Similarmente, os grupos apresentaram diferenças nos níveis de dopamina hipocampal (Fig. 4B; $H_{(4)} = 27,24$, $P < 0,0001$). Os animais submetidos à uma única sessão de exercício físico, apresentaram níveis de dopamina mais altos no hipocampo quando comparado com os demais grupos (Fig. 4B; vs. grupo naive $P < 0,0001$; vs. grupo controle $P = 0,0025$; e, vs. grupo habituação $P = 0,0244$).

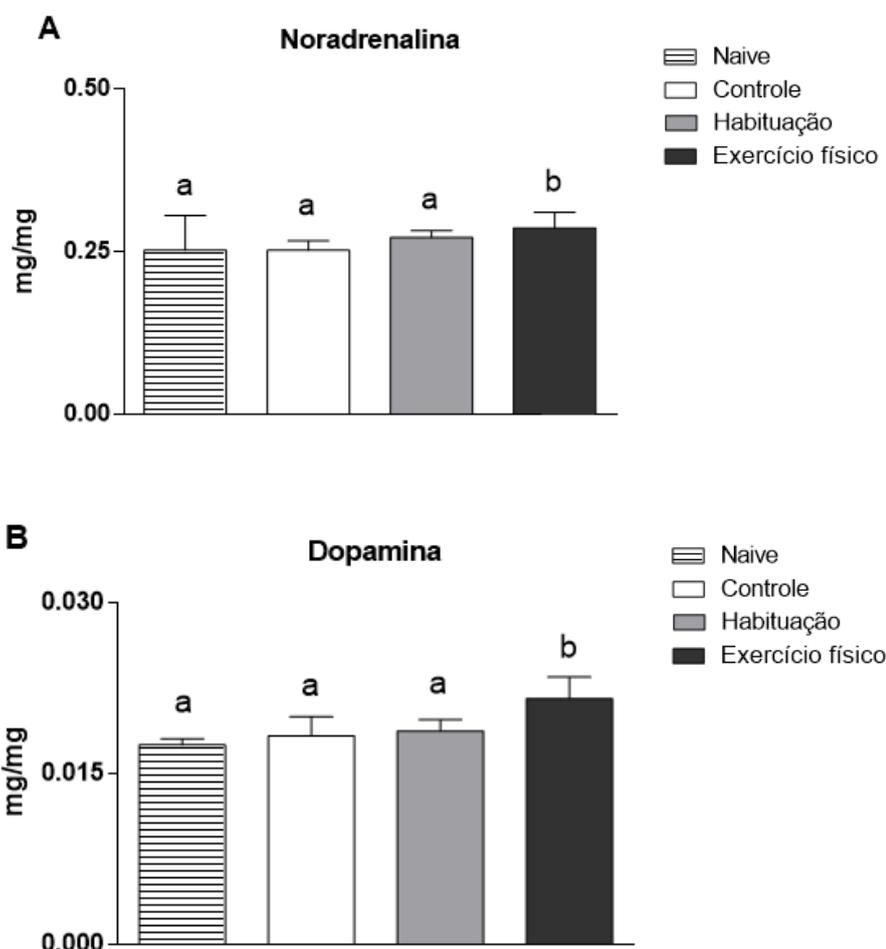


Figura 4. Níveis hipocâmpicos de noradrenalina (A) e dopamina (B). Grupos com letras iguais apresentam níveis de neurotransmissores similares. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil; $P < 0,05$ para ANOVA de uma via seguida de post hoc de Dunn.

DISCUSSÃO

No presente estudo nós demonstramos que uma única sessão de exercício físico não foi capaz de modular a extinção da memória aversiva. Uma sessão de 30 minutos de exercício físico em esteira rolante imediatamente antes da primeira sessão de extinção não foi capaz de facilitar a extinção da memória aversiva e não promoveu a diminuição da persistência da memória aversiva, pois após 21 dias os animais ainda apresentaram comportamento aversivo quando expostos ao aparato de EI.

Nossos resultados se somam ao do estudo realizado por Jacquart et. al. (2017), no qual foi utilizado um exercício físico voluntário (roda de corrida) por 30 minutos durante 1 ou 2 horas antes das sessões de extinção ou treinamento prolongado (3 horas de acesso a roda de corrida) e este não foi capaz de atuar na modulação da memória de extinção⁽¹⁸⁾.

A ideia de modular a consolidação da extinção mnemônica não é nova. Um estudo prévio do nosso grupo de pesquisa avaliou o efeito da exposição a uma novidade sobre a extinção da memória⁽¹⁹⁾. Verificamos que a novidade é um estímulo comportamental que induz o aumento de dopamina no hipocampo, que, quando associada à janela temporal da extinção pode modular positivamente este processo⁽¹⁷⁾. Sabendo que o exercício físico pode modular a liberação de catecolaminas, hipotetizamos encontrar um efeito similar com esta intervenção. No entanto, embora o exercício físico tenha aumentado os níveis de dopamina no hipocampo, este aumento não foi suficiente para facilitar a extinção da memória aversiva. Uma possibilidade é que a janela temporal na qual o exercício físico foi aplicado, imediatamente antes da primeira sessão de extinção, não tenha sido efetiva para modulação da extinção. Por isso, pretendemos realizar um novo estudo, com intervenções em outros momentos da janela temporal da extinção, para confirmar essa hipótese.

O achado de que a realização de uma sessão de exercício físico de 30 minutos é capaz de aumentar os níveis hipocampais dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina está de acordo com achados prévios, nos quais este mesmo protocolo de exercício físico também promoveu o aumento destas catecolaminas no hipocampo

(11,12). Apesar de o aumento desses neurotransmissores já ter sido relato como fundamentais para a modulação da memória^(11,12,20), aqui, nós observamos que o aumento de dopamina e noradrenalina imediatamente antes das sessões de extinção não teve efeito na modulação desta memória.

Em um outro estudo recente do nosso grupo, envolvendo um outro tipo de memória (memória de reconhecimento), demonstramos que uma única sessão de exercício físico em esteira é capaz de promover a aprendizagem do reconhecimento em animais com déficits cognitivo⁽²¹⁾. Desta forma, nós supomos que o tipo de memória também poderia influenciar diretamente sobre os efeitos de uma única sessão de exercício. Ainda, nós hipotetizamos que pelo fato da memória aversiva ser uma memória de traço mais forte, que envolve um cunho emocional, a elevação desses neurotransmissores pode não ter sido capaz de promover uma aprendizagem suficiente para se sobrepor à memória original. Considerando que a exposição inicial ao condicionamento na EI por si só promove a ativação do Sistema Nervoso Autônomo, elevando níveis de catecolaminas, é possível que o aumento dos níveis destes neurotransmissores promovido pelo exercício não atue sobre a extinção, por envolver uma possível associação com um fenômeno denominado dependência de estado.

De acordo com Izquierdo et al. (2011), quando uma memória é adquirida sob uma situação de ansiedade ou estresse, incorpora-se a seu condicionamento componentes neuro-humorais e hormonais expressos durante a aquisição do aprendizado⁽⁵⁾. Ou seja, a aquisição da memória de medo (treino) na EI gera aversão no animal devido ao estímulo elétrico, levando a liberação de neurotransmissores,

como a noradrenalina. Quando os animais são novamente expostos ao aparato, imediatamente após a sessão de treino na esteira (que também eleva os níveis desse neurotransmissor), isso mobiliza um estado emocional semelhante ao causado no dia do treino na EI. Portanto, pode ser devido a este fenômeno que, mesmo após as 3 sessões de extinção, o grupo que realizou uma sessão de exercício não conseguiu modular a memória a fim de promover a sua extinção.

CONCLUSÃO

O presente estudo investigou os efeitos de uma única sessão de exercício sobre a extinção de uma memória aversiva. Nós demonstramos que uma sessão de exercício físico realizada imediatamente antes da primeira sessão de extinção, embora promova o aumento dos níveis de noradrenalina e dopamina no hipocampo, não é capaz de facilitar a extinção da memória aversiva e, também não diminui a persistência da memória aversiva.

REFERÊNCIAS

1. Schoen TH, Vitalle MSS. Tenho medo de quê? *Rev Paul Pediatr.* 2012;30(1):72–8. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000100011>
2. Careaga MBL, Girardi CEN, Suchecki D. Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neurosci Biobehav Rev* . 2016;71:48–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.023>
3. Knapp P, Caminha RM. Terapia cognitiva do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(Supl I):31–6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462003000500008>.
4. Waldo J, Filho SC. Transtorno de estresse pós-traumático: formulação diagnóstica e questões sobre comorbidade Post-traumatic stress disorder: diagnostic formulation and comorbidity issues. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;23(4):221–8. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400009>.
5. Iván Izquierdo. Memória. 2ª edição. Porto Alegre; 2011. 145 p.
6. Fiorenza NG, Rosa J, Izquierdo I, Myskiw JC. Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behav Brain Res.* 2012;232(1):210–6.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.04.015>
7. Furini CRG, Myskiw JC, Benetti F, Izquierdo I. New frontiers in the study of memory mechanisms. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(2):173–7. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1046> .
 8. Cabizuca M, Mendlowicz M, Marques-Portella C, Ragoni C, Coutinho ESF, De Souza W, et al. The invisible patients: Posttraumatic stress disorder in parents of individuals with cystic fibrosis. *Rev Psiquiatr Clin.* 2010;37(1):6–17. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832010000100002> .
 9. Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plast.* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6860573>
 10. Bjørnebekk A, Mathé AA, Brené S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):357–68. <https://doi.org/10.1017/s1461145705005122>
 11. Vargas L da S de, Neves B-HS das, Roehrs R, Izquierdo I, Mello-Carpes P. One-single physical exercise session after object recognition learning promotes memory persistence through hippocampal noradrenergic mechanisms. *Behav Brain Res.* 2017;329:120–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.050>
 12. Vargas LS, Ramires Lima K, Piaia Ramborger B, Roehrs R, Izquierdo I, Mello-Carpes PB. Catecholaminergic hippocampal activation is necessary for object recognition memory persistence induced by one-single physical exercise session. *Behav Brain Res.* 2020;379. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112356>
 13. Arida RM, Scorza FA, Da Silva SG, Cysneiros RM, Cavalheiro EA. Exercise paradigms to study brain injury recovery in rodents. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(6):452–65. <http://doi:10.1097/PHM.0b013e3182063a9c>
 14. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiol Learn Mem.* 2012;97(1):90–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.09.008>
 15. Bonini JS, Bevilacqua LR, Zinn CG, Kerr DS, Medina JH, Izquierdo I, et al. Angiotensin II disrupts inhibitory avoidance memory retrieval. *Horm Behav.* 2006;50(2):308–13. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.03.016>
 16. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 1985;14(3):149–67. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
 17. Lee K-C, Wilder RT, Smith RL, Berde CB. Thermal Hyperalgesia Accelerates and MK-801 Prevents the Development of Tachyphylaxis to Rat Sciatic Nerve Blockade. *Anesthesiology.* 1994;81(5):1284–93. <https://doi.org/10.1097/00000542-199411000-00024>
 18. Jacquart J, Roquet RF, Papini S, Powers MB, Rosenfield D, Smits JAJ, et al. Effects of acute exercise on fear extinction in rats and exposure therapy in humans: Null findings from five experiments. *J Anxiety Disord.*

- 2017;50:76–86. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.05.010>
19. Menezes J, Alves N, Borges S, Roehrs R, De Carvalho Myskiw J, Furini CRG, et al. Facilitation of fear extinction by novelty depends on dopamine acting on D1-subtype dopamine receptors in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(13):E1652–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502295112>
 20. Lima KR, da Silva de Vargas L, Ramborger B, Roehrs R, Sevenster D, Izquierdo I, et al. Noradrenergic and dopaminergic involvement in novelty modulation of aversive memory generalization of adult rats. *Behav Brain Res*. 2019;371:111991. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111991>
 21. Dare LR, Garcia A, Soares CB, Lopes L, Neves BHS, Dias D V., et al. The Reversal of Memory Deficits in an Alzheimer’s Disease Model Using Physical and Cognitive Exercise. *Front Behav Neurosci*. 2020;14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00152>

ANEXOS

ANEXO I- Aprovação do CEUA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
(Lei nº 11.840, de 31 de janeiro de 2008)

Pré-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação (PROPII)

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Fone: (51) 9611.8298. E-mail: ceua@unipampa.edu.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA

Número de protocolo da CEUA: 005/2018

Título: Efeitos de uma sessão de exercício físico na extinção da memória.

Data da aprovação: 05/04/2018

Período de vigência do projeto: 05/04/2020

Pesquisadores(a): Pâmela Bello Melo-Carpes

Campus: Uruguaiana

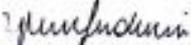
Telefone: (55) 996612454

E-mail: pamelacarpes@unipampa.edu.br

CEUA

Comissão de Ética em Uso de Animais

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa
Espécie/Linhagem/Raça	Ratos Wistar
Nº de animais	60
Peso/idade	280 g/ 90 dias
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFSM



Prof. Dr. Vanusa Manfredini
Coordenadora CEUA/UNIPAMPA

ANEXO II- Normas da revista

Submissões

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
- O texto está em espaço um meio, fonte Verdana de 14-pontos; as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
- Estão sendo enviados 2 arquivos: um com as informações dos autores e instituições (página de rosto) e um sem identificação (texto).
- O título tem até 80 caracteres .
- Foram referidos até 10 autores com nome completo. E autor correspondente com endereço completo.
- O Título e o Resumo estão nos três idiomas: português, inglês e espanhol
- A aprovação do Comitê de Ética da instituição e seu número estão referidos no texto.
- As referências estão no estilo Vancouver, artigos com número doi e textos publicados na internet com o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Diretrizes para Autores

A Revista Neurociências é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, realizados por profissionais dessas áreas, resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático, específicos ou interdisciplinares. Serão aceitos artigos em inglês, português ou espanhol. Seus volumes anuais com publicação em fluxo contínuo. A linha editorial da revista publica, preferencialmente, artigos Originais de pesquisa (incluindo Revisões Sistemáticas). Contudo, também serão aceitos para publicação os artigos de Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor, desde que aprovados pelo Corpo Editorial. Trabalhos apresentados em Congressos ou Reuniões Científicas de áreas afins poderão constituir-se de anais em números ou suplementos especiais da Revista Neurociências.

Os artigos deverão ser inéditos, isto é, não publicados em outros periódicos, exceto na forma de Resumos em Congressos e não deverão ser submetidos a outros periódicos simultaneamente, com o quê se comprometem seus autores.

Os artigos devem ser submetidos seguindo o modelo de template <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/libraryFiles/downloadPublic/12> e submetidos eletronicamente, via portal <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/>.

Qualquer dúvida, entre em contato com: revistaneurociencias.rnc@gmail.com

Recebido o manuscrito, o Corpo Editorial verifica se o mesmo encontra-se dentro dos propósitos do periódico e de acordo com as Normas de Publicação, recusando-se aqueles que não cumprirem essas condições. O Corpo Editorial enviará, então, o artigo para, pelo menos, dois revisores dentro da área do tema do artigo, no sistema de arbitragem por pares. O Corpo Editorial analisará os pareceres e encaminhará as sugestões para os autores, para aprimoramento do conteúdo, da estrutura, da redação e da clareza do texto. Os autores terão 15 dias para revisar o texto, incluir as modificações sugeridas, cabendo-lhes direito de resposta. O Corpo Editorial, quando os revisores sugerirem a adição de novos dados, e a depender do estudo, poderá prover tempo extra a inadequado. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos e distribuição regional. Os artigos aceitos estarão sujeitos a adequações de gramática, clareza do texto e estilo da Revista Neurociências sem prejuízo ao seu conteúdo. Os artigos são de responsabilidade de seus autores.

Não há cobrança de valores para submissão e publicação dos artigos.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

O manuscrito deve ser enviado em DOIS arquivos: 1. Página de Rosto - com as informações dos autores (graduação, título mais alto, instituição, email), instituição e autor correspondente; 2. Texto - título (portugues, ingles e espanhol), resumo e descritores (portugues, ingles e espanhol), artigo completo, figuras e tabelas ao final.

Os arquivos deverão ser enviados no formato do Microsoft Office Word, com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210 x 297 mm) e margens de 2 cm em todos os lados, fonte Verdana tamanho 14 e espaçamento de 1,5 pt entre linhas.

Título e Autoria:

O título deve estar em inglês, português e espanhol e ser conciso e informativo, com até 80 caracteres.

Devem ser listados no máximo dez (10) autores e seus nomes completos bem como as responsabilidades de cada um devem seguir os critérios de autoria do ICMJE (informações abaixo). A afiliação de cada autor deve conter as informações: universidade, departamento, cidade, país e ORCID (todos os autores devem ter o identificador ORCID – Open Researcher and Contributor ID – <https://orcid.org/signin>).

O autor correspondente deve ser o professor/orientador responsável institucional pelo trabalho, e fornecer endereço completo e email.

Responsabilidade dos Autores: é obrigatório que cada autor ateste ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade por uma parcela significativa do conteúdo do manuscrito. Cada um dos autores deve especificar suas contribuições para o trabalho. O autor correspondente ou autor que encaminhou o trabalho indicará, durante o processo de submissão, a garantia e a exatidão da integridade de todos os dados relatados no manuscrito.

A Revista Neurociências recomenda que a autoria se baseie nos quatro critérios descritos a seguir:

Contribuições substanciais para concepção ou desenho da obra; ou aquisição, análise ou interpretação dos dados para o trabalho; ou elaboração do trabalho ou revisão crítica de importante conteúdo intelectual; ou aprovação final da versão a ser publicada; ou Consentimento em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou à integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

Todos os colaboradores que não atendam aos critérios de autoria devem ser listados na seção Agradecimentos, bem como o apoio financeiro das agências de fomento.

Abreviações e Terminologia:

Unidades de Medida: valores de grandezas físicas devem ser referidos de acordo com os padrões do Sistema Internacional de Unidades.

Fomento: todas as fontes de auxílio à pesquisa (se houver), bem como o número do projeto e a instituição responsável, devem ser declaradas. O papel das agências de financiamento na concepção do estudo e coleta, análise e interpretação dos dados e na redação do manuscrito deve ser declarado em Agradecimentos.

Agradecimentos: todos os colaboradores que fizeram contribuições substanciais no manuscrito (por exemplo, coleta de dados, análise e redação ou edição de assistência), mas que não preenchem os critérios de autoria devem ser nomeados com suas contribuições específicas em Agradecimento no manuscrito.

Figuras, Gráficos e Tabelas: Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300 dpi) e em arquivo JPEG ou TIFF. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. O material recebido não será devolvido aos autores. Manter os negativos destas.

Referências: as referências devem seguir as normatizadas de acordo com estilo de Vancouver, elaborada pelo ICMJE. Exemplos do estilo Vancouver estão disponíveis no site da National Library of Medicine (NLM) em Citing Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

As referências devem ser identificadas no corpo do texto com algarismos arábicos, sobrescritas, obedecendo à ordem de citação no texto. A acurácia das referências é de responsabilidade do autor.

Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (exemplo: 6-9). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (exemplo: 6,7,9).

Em publicações com até 6 autores, todos devem ser citados; em publicações com mais de 6 autores, citam-se os 6 primeiros, seguidos da expressão latina “et al.”.

Títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com a NLM Title Abbreviation (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

Evitar citações de teses, dissertações, livros e capítulos, jornais ou revistas não científicas (magazines) e no prelo, exceto quando se tratar de referencial teórico (exemplo: Handbook Cochrane).

A revista Neurociências incentiva o uso do DOI, pois garante um link permanente de acesso para o artigo eletrônico.

Para artigos ou textos publicados na internet que não contenham o DOI, indicar o endereço da URL completa, bem como a data de acesso em que foram consultados.

Exemplos de Referências:

Artigos com identificador DOI:

Mooventhan A, Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2017;43:61-7. doi: 10.1016/j.jocn.2017.05.012.

Artigos Eletrônicos

Tavares de Gois CR, D'Ávila JS, Cipolotti E, Lira AS, Leite Silva AL. Adenotonsillar hypertrophy in pre-school children with sickle cell disease and diagnostic accuracy of the sleep disturbance scale for children. *Int Arch Otorrhinol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 23];22(1):55-9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0037-1602702.pdf>

Livros:

Livros na Internet:

Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 4.2.6. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd.; 2006 [cited 2018 Oct 15]. 257 p. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>

Recomendações: não colocar nome de autores e datas no texto, apenas indicar o número da referência; não utilizar referências apud, dar preferência ao artigo original; não fazer citações em notas de rodapé; O Corpo Editorial segue a padronização da

Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares de 1996, utilizando o termo Acidente Vascular Cerebral – AVC.

Estrutura do Manuscrito:

Os artigos devem ser divididos de acordo com o desenho de estudo e seguir as recomendações da Equator Network – <https://www.equator-network.org/>: Editorial, Original, Revisão Sistemática, Revisão de Literatura, Atualização, Relato de Caso, Resenha, Ensaio, Texto de Opinião e Carta ao Editor. O número de palavras inclui texto e referências bibliográficas (não devem ser considerada folha de rosto com título, autores, endereço de correspondência, resumo e summary e tabelas, figuras e gráficos).

Adotar as recomendações abaixo:

I - Editorial: a convite do Editor, sob tema específico, deve conter no máximo 2000 palavras e no máximo 10 referências bibliográficas (estilo Vancouver).

II - Artigo Original e Revisão Sistemática: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (6000 palavras).

Título: em português, inglês e espanhol, sintético e restrito ao conteúdo, contendo informação suficiente para catalogação, não excedendo 90 caracteres. A Revista prefere títulos informativos.

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) por extenso. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo. Referir formação acadêmica, titulação máxima e vínculo profissional mais importante de cada autor, por ex.: 1- Neurologista, Livre Docente, Professor Adjunto da UNIFESP, 2- Neurologista, Pós-graduando na UNICAMP, 3- Neurologista, Residente no Hospital São Paulo - UNIFESP. Referir suporte financeiro. A ordem dos autores deve seguir orientação Vancouver: primeiro autor o que realizou o projeto, último autor o orientador. O orientador ou professor da instituição deve ser indicado como autor correspondente.

Resumo (português, inglês e espanhol): devem permitir uma visão panorâmica do trabalho. O resumo deve ser estruturado em objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não exceder 250 palavras.

Unitermos (português, inglês e espanhol): Máximo de 6 (seis). Como guia, consulte descritores em ciências da saúde (<http://decs.bvs.br>).

Corpo do Artigo: apresentar a matéria do artigo sequencialmente: introdução e objetivo; método (sujeitos ou relato de caso, número do protocolo do Comitê de Ética da Instituição, procedimento ou intervenção e análise estatística) com detalhes suficientes para a pesquisa poder ser duplicada, resultados (apresentados de forma clara e concisa), discussão (interpretação dos resultados comparados à literatura), conclusões, agradecimentos, referências bibliográficas. As abreviações devem vir acompanhadas do seu significado na primeira vez que aparecerem no texto. Nomes comerciais e marcas registradas devem ser utilizados com parcimônia, devendo-se dar preferência aos nomes genéricos.

Agradecimentos: Devem ser feitos a pessoas ou Instituição que auxiliou diretamente a pesquisa, mas que não cabem como autores do trabalho.

Figuras, Quadros, Gráficos e Tabelas: Juntos não poderão exceder 5. Deverão ser apresentados em páginas separadas e no final do texto. Em cada um, deve constar seu número de ordem, título e legenda. As figuras e gráficos devem ter tamanho não superior a 6cm x 9cm, com alta resolução (300) e em arquivo JPEG. Identificar cada ilustração com seu número de ordem e legenda. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora.

A Revista Neurociências exige que todos os artigos submetidos atendam aos padrões de qualidade estabelecidos pelas diretrizes para produção de relatos de pesquisa em saúde – Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network (<https://www.equator-network.org/>): PRISMA para revisões sistemáticas – <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

Editorial

A convite do editor, sob um tema específico.

Artigos Originais

Artigo Original: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual. Nesta categoria inclui a revisões sistemáticas com e sem meta-análises e devem conter:

Número máximo de palavras no Resumo: 250

Número máximo de palavras: 6.000

Número máximo de figuras, gráficos e tabelas: 08

Número máximo de referências: 30

Errata

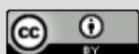
Correções e Retratações: erros ou falhas, independentemente da natureza ou da origem, que não configurem má conduta, serão corrigidos por meio de errata. Em artigos já publicados em que a má conduta foi identificada, a retratação será feita informando o motivo da retratação devidamente referenciada. Todos os autores serão solicitados a concordar com o conteúdo.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Rev Neurocienc, São Paulo, SP, Brasil. pISSN: 0104-3579 - eISSN: 1984-4905

Licenciada com Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional



Licenciada com [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)