

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS SBFis/UFRRJ

DISSERTAÇÃO

***EFEITO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA E DO TREINAMENTO RESISTIDO
SOBRE RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO EXPERIMENTAL
DE TDAH***

Wallace Martins Vianna Ribeiro

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS SBFis/UFRRJ

***EFEITO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA E DO TREINAMENTO RESISTIDO
SOBRE RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO EXPERIMENTAL DE
TDAH***

WALLACE MARTINS VIANNA RIBEIRO

Sob a Orientação do Professor
Anderson Luiz Bezerra da Silveira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Fisiológicas** no Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas

Seropédica, RJ
Dezembro, 2020

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Biblioteca Central /
Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R484e Ribeiro, Wallace Martins Vianna, 1988-
 EFEITO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA E DO TREINAMENTO
 RESISTIDO SOBRE RESPOSTAS COMPORTAMENTAIS NO MODELO
 EXPERIMENTAL DE TDAH / Wallace Martins Vianna
 Ribeiro. - Rio de Janeiro, 2020.
 62 f.

 Orientador: Anderson Luiz Bezerra da Silveira.
 Coorientador: Emerson Lopes Olivares.
 Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal
 Rural do Rio de Janeiro, PMPGCF/Mestrado em Ciências
 Fisiológicas, 2020.

 1. TDAH. 2. Treinamento Resistido. 3. Fisiologia.
 4. Neurofisiologia. I. da Silveira, Anderson Luiz
 Bezerra , 1979-, orient. II. Olivares, Emerson Lopes,
 1973-, coorient. III Universidade Federal Rural do
 Rio de Janeiro. PMPGCF/Mestrado em Ciências
 Fisiológicas. IV. Título.



TERMO N° 554/2020 - ICBS (12.28.01.22)

N° do Protocolo: 23083.068979/2020-06

Seropédica-RJ, 18 de dezembro de 2020.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE
JANEIRO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

WALLACE MARTINS VIANNA RIBEIRO

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências Fisiológicas**, no Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, área de Concentração em Fisiologia.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 15/12/2020

Membros da Banca:

Prof Anderson Luiz Bezerra da Silveira (Orientador - UFRRJ) (Orientador)

Profª Drª Fabiana Cardoso Vilela Giusti (Membro Externo - UNIFAL)

Prof Dr Emerson Lopes Olivares (Membro Interno - UFRRJ)

Documento não acessível publicamente

*(Assinado digitalmente em
18/12/2020 13:53)*

ANDERSON LUIZ BEZERRA DA
SILVEIRA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptEFD (11.39.53)
Matrícula: 2623617

(Assinado digitalmente em 18/12/2020 18:27)

EMERSON LOPES OLIVARES
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR DeptCF
(12.28.01.00.00.00.48)
Matrícula: 2225596

(Assinado digitalmente em 18/12/2020 14:56)

FABIANA CARDOSO VILELA GIUSTI
ASSINANTE EXTERNO CPF: 068.040.286-19

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrj.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número:

554, ano: 2020, tipo: TERMO, data de emissão: 18/12/2020 e o código de verificação: 5177cafd1e

AGRADECIMENTOS

Sou grato a Deus por todas as coisas boas e más que enfrentei até aqui. Afinal toda a experiência é importante para moldar quem somos, o que devemos e não devemos ser. Através da adversidade pude encontrar minha força e vencer duras batalhas, por isso sou grato.

Sou grato a minha família, porque sem este pilar primordial seria impossível me manter de pé. Somos essencialmente parte de um construto que tem como base este firme fundamento ético e moral chamado família.

Aos membros do LFDH e LFFC por abraçarem este projeto e dividirem comigo as lágrimas e a glória até aqui.

Aos professores Emerson Lopes Olivares e Fernando de Azevedo Cruz Seara, chefes do LFFC e grandes mestres que com imensa dedicação contribuem para o crescimento e aprimoramento intelectual e científico, buscando sempre elevar o nível a um patamar de excelência.

Ao meu professor e orientador Anderson Luiz Bezerra da Silveira por me acompanhar nesta trajetória nos últimos 10 anos. Por sua inspiração, amizade e também por toda sua repreensão. Por sempre tentar extrair e evidenciar aquilo o que há de melhor em cada um de nós. Muito obrigado!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

RIBEIRO, Wallace Martins Vianna. **Efeito da terapia farmacológica e do treinamento resistido sobre respostas comportamentais no modelo experimental de TDAH.** 2020. 60p. Dissertação (Mestre em Ciências Fisiológicas, Fisiologia) Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Introdução: O TDAH é caracterizado como um distúrbio do neurodesenvolvimento com níveis prejudiciais de impulsividade, hiperatividade e desatenção, podendo também afetar a memória de trabalho ou de curto prazo. **Objetivos:** Na primeira etapa, foi verificado se os SHR da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro apresentam respostas comportamentais semelhantes ao TDAH e na segunda etapa foi investigado o papel do treinamento resistido de alta intensidade (TR), da terapia farmacológica (MP), e resposta combinada (treinamento associado ao fármaco) sobre as alterações comportamentais no modelo experimental de TDAH. **Metodologia:** Foi utilizado TR de alta intensidade (grupo TDAH_{tr}; n=10), MP (grupo TDAH_{mp}; n=10) e TR+MP (grupo TDAH_{tr+mp}; n=10) comparados com grupo controle (TDAH_{ct}; n=10). Para avaliar as respostas comportamentais, foram utilizados o Teste do Campo Aberto (CA), Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Labirinto de Barnes (LB) e Esquiva Passiva (EP). **Resultados:** No teste do Campo Aberto foi avaliada a hiperatividade através dos quadrantes totais percorridos, a exposição ao risco através do tempo em quadrante central e a impulsividade através do número de quadrantes centrais percorridos. Os grupos experimentais TDAH_{mp}, TDAH_{tr} e TDAH_{tr+mp} apresentaram diferença significativa ($p<0,05$) com menor hiperatividade, menor tempo em exposição ao risco e menor impulsividade em comparação ao grupo controle, sem que houvesse diferenças significativas entre os grupos experimentais. No teste do Labirinto em Cruz Elevado, foi avaliada a hiperatividade através do número de transições entre os braços abertos e fechados o tempo em exposição ao risco através do tempo de permanência nos braços abertos, o tempo em avaliação de risco através da postura alongada (SAP) e a impulsividade através do número de entradas nos braços abertos. Os grupos experimentais TDAH_{mp}, TDAH_{tr} e TDAH_{tr+mp} apresentaram diferenças significativas ($p<0,05$) com menor hiperatividade, menor tempo em exposição ao risco, maior tempo em avaliação do risco, e menor impulsividade quando comparados ao grupo controle, sem que houvesse diferenças entre os grupos experimentais, exceto no tempo em avaliação de risco, no qual TDAH_{tr+mp} apresentou resultados ainda melhores que TDAH_{mp} e TDAH_{tr}. Os resultados acerca da memória, obtidos através dos testes do Labirinto de Barnes e Esquiva Passiva demonstram que os grupos experimentais TDAH_{mp}, TDAH_{tr} e TDAH_{tr+mp} obtiveram melhor desempenho em ambos os testes de memória, quando comparados ao grupo controle ($p<0,05$). Todavia, TDAH_{tr+mp} apresentou melhor resultado que TDAH_{tr}, indicando uma possível vantagem da resposta combinada neste parâmetro. **Conclusão:** O treinamento resistido e a terapia farmacológica, assim como a combinada, foram eficazes em reverter significativamente os principais sintomas análogos ao TDAH na maioria dos testes aplicados.

Palavras-chave: TDAH, Treinamento Resistido, Comportamento

ABSTRACT

RIBEIRO, Wallace Martins Vianna. **Effect of pharmacological therapy and resistance training on behavioral responses in the experimental model of ADHD.** 2020. 60p. Dissertation (Master Science in Physiology, Physiological sciences) Institute of Biological and Health Sciences, Department of Physiological Sciences, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Introduction: ADHD is characterized as a neurodevelopmental disorder with harmful levels of impulsivity, hyperactivity and inattention, and can also affect working or short-term memory. **Objectives:** In the first stage, it was verified whether the SHR of the Federal Rural University of Rio de Janeiro have behavioral responses similar to ADHD and in the second stage, the role of high-intensity resistance training (RT), pharmacological therapy (MP), and combined response (drug-associated training) were investigated on behavioral changes in the experimental model of ADHD. **Methods:** High-intensity RT group (ADHD_{rt}; n=10), MP group (ADHD_{mp} group; n=10) and TR+MP group (ADHD_{rt+mp}; n=10) were used compared to the control group (ADHD_{ct}; n=10). To assess behavioral responses, the Open Field Test (OF), Elevated Plus Maze (EPM), Barnes Maze (BM) and Avoidance Test (AT) were used. **Results:** In the Open Field test, hyperactivity was assessed through the total quadrants covered, exposure to risk over time in the central quadrant and impulsivity through the number of central quadrants covered. The experimental groups ADHD_{mp}, ADHD_{tr} and ADHD_{rt+mp} showed a significant difference ($p < 0.05$) with less hyperactivity, less time in exposure to risk and less impulsivity compared to the control group, without significant differences between the experimental groups. In the Labyrinth in Cross Elevated test, hyperactivity was assessed through the number of transitions between open and closed arms, the time in risk exposure through the time in the open arms, the time in risk assessment through extended posture (SAP) and impulsiveness through the number of open arms entries. The experimental groups ADHD_{mp}, ADHD_{tr} and ADHD_{rt+mp} showed significant differences ($p < 0.05$) with less hyperactivity, less time in risk exposure, more time in risk assessment, and less impulsiveness when compared to the control group, without any differences between the experimental groups, except for the time in risk assessment, in which ADHD_{rt+mp} showed even better results than ADHD_{mp} and ADHD_{tr}. The results about memory, obtained through the Barnes Labyrinth and Passive Dodge tests demonstrate that the experimental groups ADHD_{mp}, ADHD_{tr} and ADHD_{rt+mp} obtained better performance in both tests of memory, when compared to the control group ($p < 0.05$). However, ADHD_{rt+mp} showed better results than ADHD_{tr}, indicating a possible advantage of the combined response in this parameter. **Conclusion:** Resistance training and pharmacological therapy, as well as combination therapy, were effective in significantly reversing the main symptoms similar to ADHD in most of the tests applied.

Keywords: ADHD, Resistance Training, Behavior

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Delineamento experimental: caracterização do modelo de experimental	10
Figura 2: Delineamento experimental: avaliação de força	11
Figura 3: Delineamento experimental: testes comportamentais	12
Figura 4: Caracterização do modelo: teste do campo aberto	19
Figura 5: Caracterização do modelo experimental: labirinto em cruz elevado	21
Figura 6: Caracterização do modelo experimental: labirinto de Barnes	22
Figura 7: Caracterização do modelo experimental: esquiva passiva	23
Figura 8: Resultado do treinamento sobre a força muscular	25
Figura 9: Resultados comportamento: teste do campo aberto	27
Figura 10: Resultados comportamento: teste do labirinto em cruz elevado	30
Figura 11: Resultados comportamento: teste do labirinto de Barnes	31
Figura 12: Resultados comportamento: teste de esquiva passiva	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)	3
2.2 Modelo experimental de TDAH	3
2.3 A terapia farmacológica no TDAH	6
2.4 Exercício físico e TDAH	7
3. METODOLOGIA	9
3.1 Objetivos	9
3.2 Ética na pesquisa	9
3.3 Amostra	9
3.4 Delineamento experimental	10
3.5 Preparo e administração do fármaco	12
3.6 Protocolo de treinamento resistido	13
3.7 Avaliação de comportamento	14
3.7.1 Teste do campo aberto	15
3.7.2 Teste do labirinto de em cruz elevado	15
3.7.3 Teste do labirinto de Barnes	15
3.7.4 Teste de esquiva passiva	16
3.8 Eutanásia e dissecação	17
3.9 Análise estatística	17
4. RESULTADOS	18
4.1 Primeira etapa do estudo: caracterização do modelo	18
4.1.1 Resultados do comportamento	18
4.1.1.1 Campo aberto	18
4.1.1.2 Labirinto em cruz elevado	20
4.1.1.3 Labirinto de Barnes	22
4.1.1.4 Esquiva passiva	23

4.2 Segunda etapa do estudo: treinamento resistido, terapia farmacológica e resposta combinada	24
4.3 Resultados do treinamento resistido	24
4.4 Resultados do comportamento	24
4.4.1 Campo aberto	26
4.4.2 Labirinto em cruz elevado	28
4.4.3 Labirinto de Barnes	31
4.4.4 Esquiva passiva	32
5. DISCUSSÃO	33
5.1 Discussão dos resultados da primeira etapa	33
5.1.1 Discussão das respostas comportamentais	33
5.1.1.1 Campo aberto	33
5.1.1.2 Labirinto em cruz elevado	35
5.1.1.3 Labirinto de Barnes	37
5.1.1.4 Esquiva passiva	37
5.2 Conclusão parcial referente a primeira etapa	38
5.3 Discussão dos resultados da segunda etapa	38
5.3.1 Treinamento resistido	38
5.3.2 Discussão do comportamento	39
5.3.2.1 Discussão campo aberto	39
5.3.2.2 Discussão labirinto em cruz elevado	41
5.3.2.3 Discussão labirinto de Barnes	43
5.3.2.4 Discussão esquiva passiva	44
6. CONCLUSÃO	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, conhecido pela sigla TDAH, é um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado pela manifestação de hiperatividade, impulsividade e desatenção em níveis anormais e prejudiciais. O transtorno também pode vir acompanhado de outras comorbidades, tais quais, transtorno de ansiedade, depressão, agressividade, déficit de aprendizagem e memória.

O diagnóstico do TDAH requer, assim como em outros tipos de transtornos psiquiátricos, avaliação comportamental, para que a expressão dos sinais análogos inerentes ao transtorno possa ser observada.

A prevalência do TDAH ocorre durante a fase infanto-juvenil, afetando cerca de 5% das crianças em todo o mundo, podendo acompanhar o indivíduo durante a fase adulta em até 50% dos casos. O transtorno é mais frequentemente observado em meninos, com diferenças que variam entre 200 a 500% em relação às meninas.

A associação americana de psiquiatria (*American Psychiatric Association - APA*) considera o TDAH um problema de saúde pública, uma vez que a dificuldade em controlar comportamentos impulsivos, a incapacidade de sustentar a atenção e os níveis elevados de agressividade podem prejudicar o indivíduo durante a formação escolar, as atividades profissionais, acadêmicas e também as relações sociais.

O tratamento farmacológico tradicional para o TDAH envolve o uso de fármacos psicoestimulantes, capazes de promover reversão parcial e/ou total de um ou mais sintomas presentes no transtorno. Entre eles, o mais utilizado é o cloridrato de metilfenidato, uma droga que atua diretamente sob o sistema nervoso central, inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina, tornando as mesmas mais presentes na fenda sináptica e potencializando seu tempo de ação. Embora a droga seja capaz de promover melhora significativa em mais de 80% dos casos, seus efeitos deletérios são alvo de críticas por alguns pais e professores que, por muitas vezes, relatam que o medicamento remove mais do que os sintomas negativos, mas também as expressões e manifestações autênticas dos indivíduos que fazem seu uso. O que promove diversos questionamentos sobre sua utilização como principal e/ou melhor recurso no tratamento do TDAH.

A prática de exercícios físicos é recomendada por profissionais da área da saúde como uma forma de melhorar e/ou manter a saúde, de modo geral ou específico.

A literatura acerca do tema descreve que diferentes tipos de exercício físico foram eficazes em melhorar as funções do sistema nervoso central, promovendo o aumento de fatores

constitutivos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês BDNF), que possui grande importância para a neuroplasticidade, devido a sua capacidade em promover diferenciação e sobrevivência neuronal, o mesmo está relacionado à recuperação de lesões no sistema nervoso central. A modulação do BDNF mediada pelo exercício vem sendo bastante discutida.

Muitos estudos que investigam o TDAH utilizaram protocolos de exercício em seu delineamento experimental, muitas vezes, apresentando resultados controversos. Contudo, um fator importante a ser considerado, é a caracterização do exercício como aeróbico ou anaeróbico, bem como seu volume e intensidade, para que sejam evitados possíveis erros ou falhas metodológicas.

É amplamente conhecido que a prática de exercícios físicos possui a capacidade de promover diversos benefícios à saúde. Sua relevância reside na hipótese da aplicação de uma terapia não farmacológica alternativa ao tratamento convencional, possa reduzir o consumo de fármacos, e com isso, seus efeitos colaterais.

Sendo assim, este estudo apresentou dois objetivos, na primeira etapa, foi verificado se os SHR da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro apresentam respostas comportamentais semelhantes ao TDAH e na segunda etapa foi investigado o papel do treinamento resistido de alta intensidade, da terapia farmacológica, e resposta combinada (treinamento associado ao fármaco) sobre as alterações comportamentais no modelo experimental de TDAH.

Há também, a iminente possibilidade de resultado similar ao alcançado pelo uso do fármaco sem os potenciais efeitos negativos sobre o comportamento. Sobretudo o treinamento resistido poderia ser uma ferramenta poderosa, por ser um método sistematizado amplamente utilizado na literatura, com potencial para promover alterações e benefícios em diversos sistemas fisiológicos. Porém ao investigar as bases de dados na literatura, poucos estudos verificaram a influência de treinamentos anaeróbicos de alta intensidade associados ao TDAH, sendo a maioria deles acerca de exercícios aeróbicos.

Nesse sentido, espera-se que os resultados do presente estudo possam corroborar de modo translacional o conhecimento do tema em questão, desvendando algumas lacunas ainda existentes e agregando-se à literatura para, possivelmente, aprimorar os tratamentos tradicionais, de indivíduos com TDAH, a fim de que possa ser proporcionada uma melhor saúde e qualidade de vida para esta população. Todavia, nenhum estudo verificou, até o presente momento, os efeitos do treinamento resistido com controle metodológico adequado de volume e intensidade, ou da terapia combinada sobre as respostas comportamentais do TDAH.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

O TDAH é caracterizado como um distúrbio do neurodesenvolvimento com níveis prejudiciais de impulsividade, hiperatividade e desatenção (FARAONE *et al.*, 2015), também relacionado à impactos no desempenho psicossocial (HUSS *et al.*, 2017), sendo o mesmo, um distúrbio comum em crianças e jovens (THOMAS *et al.*, 2015; ERSKINE *et al.*, 2013), com prevalência de 8 a 10% em todo o mundo (CHEN *et al.*, 2020; POLANCZYK *et al.*, 2014; THOMAS *et al.*, 2015).

O diagnóstico do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade é mais prevalente em meninos do que em meninas com estimativas que variam de 200 a 500% (RUCKLIDGE, 2010; BIEDERMAN *et al.*, 2002; GAUB; CARLSON, 1997), afetando, sobretudo, entre 5 e 7% das crianças e adolescentes em idade escolar (DIMAKOS *et al.*, 2020; POLANCZYK *et al.*, 2014) podendo acompanhar até 66% das mesmas na fase adulta (FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006).

Estudos que investigam diferenças entre os sexos no TDAH demonstram que as mulheres apresentam maiores déficits de atenção e são mais frequentemente diagnosticadas com o subtipo desatento de TDAH do que os homens (BIEDERMAN *et al.*, 2002; RUCKLIDGE, 2010). Todavia, os indivíduos do sexo masculino apresentam maior déficit de controle inibitório sendo mais frequentemente diagnosticados com os subtipos hiperativo-impulsivo e combinado do TDAH, comparado as mulheres (DAVIES, 2014; GERSHON, 2002).

Os distúrbios relacionados ao TDAH podem resultar em comportamentos de internalização, como por exemplo, ansiedade e humor deprimido ou comportamentos de externalização, tais quais, transtorno opositor desafiador, má conduta e irritabilidade, que geralmente, prejudicam as atividades profissionais, intelectuais e sociais de pessoas com TDAH (DIMAKOS *et al.*, 2020).

O TDAH possui fortes influências genéticas, apresentando risco de 500 a 1000% maiores de seu desenvolvimento em famílias de pessoas que possuam pais ou irmãos com TDAH em comparação com o geral (BIEDERMAN, 1992; BIEDERMAN *et al.*, 1990).

Em estudos de associação do genoma, foram descobertas inserções e deleções raras associadas ao TDAH (ELIA, J. *et al.*, 2010; WILLIAMS *et al.*, 2010). Através destes estudos, foi descoberto que a região 15q11-15q13 possui íntima relação com o TDAH, e a mesma contém os genes codificadores da subunidade $\alpha 7$ do receptor nicotínico para acetilcolina, e

também diversos genes do receptor para glutamato (ELIA, JOSEPHINE *et al.*, 2012), e para o neuropeptídeo Y (LESCH *et al.*, 2011). Os mesmos possuem grande importância nas vias de sinalização neuronal nicotínica, glutamatérgica, bem como a sinalização do sistema nervoso central e do cérebro. Estas alterações genômicas que ocorrem no TDAH também estão presentes na esquizofrenia e no autismo (WILLIAMS *et al.*, 2010).

Pessoas com TDAH apresentam déficits em diversos domínios cognitivos não necessariamente dependentes. São observadas deficiências no funcionamento executivo, nas memórias de trabalho verbal, visual e espacial, no controle inibitório, vigilância e planejamento (SERGEANT, 2004; WILLCUTT *et al.*, 2005).

Estudos acerca da desregulação de recompensa, descrevem que os pacientes com TDAH apresentam tomada de decisão com expectativas abaixo do que seria o ideal, tem preferência por recompensas mais rápidas, além de superestimar importância das recompensas de curto prazo em relação às recompensas de longo prazo (SONUGA-BARKE; FAIRCHILD, 2012; LUMAN; TRIPP; SCHERES, 2010; SCHERES; LEE; SUMIYA, 2008).

Outros aspectos prejudicados pelo transtorno, são a fala e a linguagem, processamento e tempo de informação temporal, a velocidade de processamento, a amplitude de memória, e variação do tempo de resposta, excitação e ativação, e o controle motor (FAIR *et al.*, 2012; TOMBLIN; MUELLER, 2012; KUNTSI; KLEIN, 2011; FLIERS *et al.*, 2010).

Embora a maioria dos indivíduos com TDAH apresentem déficits em um ou mais domínios cognitivos, alguns não apresentam nenhuma perda e muito poucos os possuem em todos os domínios (COGHILL; SETH; MATTHEWS, 2014). Não obstante, as deficiências no controle cognitivo, sensibilidade de resposta à recompensa e tempo parecem ser independentes uns dos outros no decorrer da vida das pessoas com TDAH, (SONUGA-BARKE, E.; BITSAKOU; THOMPSON, 2010), contudo, não estando completamente elucidado, se as deficiências cognitivas causam os sintomas do TDAH, impulsionando o desenvolvimento da manifestação dos sintomas (COGHILL; SETH; MATTHEWS, 2014), ou se os fatores de risco ambientais atuam na manifestação das diversas características (FARAONE *et al.*, 2015).

Os fatores de risco ambientais se assemelham muito aos fatores de risco genéticos, pois embora pequenos, podem, em diversos casos, representar pouco ou nenhum efeito sobre determinados indivíduos, ou mesmo refletir em efeitos maiores e mais graves em outros casos. Além disso, tais fatores de risco são inespecíficos ao TDAH, sendo também associados a diversos tipos de transtornos de natureza psiquiátrica (LARSSON *et al.*, 2013)

Contudo, os fatores de risco ambientais possuem relação com a incidência do TDAH, e pode ser que isto ocorra devido a uma interação entre a pré disposição genética ao transtorno,

em associação à exposição ambiental na qual há a presença de fatores de risco. Um estudo mostrou que uma variante de 5-HTTLPR, uma região polimórfica localizada em SLC6A4, possui relação com a manifestação de hiperatividade e impulsividade no TDAH em interação com estresse (VAN DER MEER *et al.*, 2014), podendo ser este o principal mecanismo dos fatores de risco.

Foram realizadas algumas importantes alterações na maneira como o TDAH é diagnosticado, entre elas, o aumento da idade inicial de 7 para 12 anos, a redução dos sintomas a ser observados em jovens com idade igual ou maior que 17 anos e a possibilidade de diagnóstico simultâneo na presença do espectro do autismo, o que gerou alteração de seu conceito no DSM-5 de um distúrbio comportamental para um distúrbio do neurodesenvolvimento (MATTE *et al.*, 2015; POLANCZYK *et al.*, 2010).

Embora a maioria das crianças com TDAH passem a não mais atender o conjunto completo de critérios do mesmo na fase adulta, ainda assim, o TDAH afeta adultos, devido a alta prevalência de sintomas prejudiciais após a infância e adolescência (FARAONE *et al.*, 2015). Os impactos sociais, profissionais e intelectuais costumam ser graves para os indivíduos com TDAH, portanto, é importante entendê-lo adequadamente, identificando novas ferramentas de intervenção e tratamento (DIMAKOS *et al.*, 2020).

2.2 Modelo Experimental de TDAH

Há um número restrito de modelos animais de TDAH que sejam capazes de reproduzir múltiplas deficiências simultâneas. Para ser considerado um modelo animal adequado, há três critérios que precisam ser cumpridos seguindo a ordem apresentada: a) Avaliação da similaridade entre os sintomas expressos pelo modelo animal e pelos indivíduos com o distúrbio; b) Avaliação da similaridade de mecanismos fisiopatológicos; c) Validade preditiva, que pode ser realizada através da capacidade do modelo animal em responder aos tratamentos convencionais para o distúrbio (VAN DER STAAY; ARNDT; NORDQUIST, 2009). O modelo experimental para TDAH mais frequentemente adotado é aquele que utiliza rato espontaneamente hipertenso (SHR) (RUSSELL, V. A. *et al.*, 2000; SAGVOLDEN, 2000), todavia, há questionamentos sobre a validade do uso dessa cepa como modelo de TDAH (NIIGAKI *et al.*, 2019). Os ratos SHR foram desenvolvidos na década de 1960 através de cruzamentos isogênicos entre ratos Wistar-Kyoto (WKY) (OKAMOTO; AOKI, 1963). Porém, a utilização de WKY como controle para SHR frequentemente apresenta baixos níveis de atividade, sendo o mesmo, inclusive sugerido como um modelo de depressão (VAN DER STAAY; ARNDT; NORDQUIST, 2009; FERGUSON *et al.*, 2007; RITTENHOUSE *et al.*,

2002). Além disso, WKY também apresenta hipersensibilidade ao ambiente aquático, o que reduz a fidedignidade de suas respostas em testes de memória e aprendizagem como o *water maze test*. Os SHR apresentam diversos comportamentos análogos aos de pacientes com TDAH, tais quais, déficit de atenção, hiperatividade, impulsividade motora e cognitiva (BAYLESS; PEREZ; DANIEL, 2015). A impulsividade cognitiva pode ser definida como déficits de planejamento, esquecimento, mau uso do tempo, imprudência e comportamento impetuoso (SAGVOLDEN, 2000). Porém, ratos SHR também apresentam hipertensão, sintoma este não relatado em pacientes com TDAH (ARIME; KUBO; SORA, 2011), o que dificulta a dissociação entre as alterações causadas pelas duas condições. Em verdade, a hipertensão é uma das maiores críticas à utilização deste modelo para TDAH, sob o argumento que a disfunção na transmissão da noradrenalina contribua para o quadro de hipertensão em vez de hiperatividade (DAVIDS *et al.*, 2003; RUSSELL, V. A. *et al.*, 2000; RUSSELL, V. A.; WIGGINS, 2000).

Estudos demonstram que os ratos TDAH possuem déficit de memória e aprendizagem (CHENG *et al.*, 2017; LEFFA *et al.*, 2019; NAKAMURA-PALACIOS *et al.*, 1996). Em seu estudo, Cheng *et al.* (2017) ressaltam a importância da sinalização glutamatérgica no córtex pré-frontal e sua mediação na fisiopatologia do TDAH. Outro estudo demonstra que ratos TDAH adolescentes apresentam deficiência na memória de reconhecimento de ordem temporal, um processo mediado pelo córtex pré frontal (YUEN *et al.*, 2012; BARKER *et al.*, 2007). De maneira consistente, foi observada deficiência na aprendizagem espacial e memória de trabalho em ratos com TDAH (NAKAMURA-PALACIOS *et al.*, 1996).

Adicionalmente, esses animais apresentam, dimorfismo sexual relacionado ao comportamento, diminuição do volume cerebral, redução na expressão do gene DAT-1 e, conseqüentemente, do transportador de dopamina, com ocorrência também de disfunções glutamatérgicas e noradrenérgicas (MENESES *et al.*, 2011; PARDEY *et al.*, 2009; SAGVOLDEN, 2000, 2005) o que pode explicar as alterações comportamentais nesta linhagem, uma vez que estes neurotransmissores possuem grande importância nas áreas relacionadas ao comportamento e consolidação de memória (LAI *et al.*, 2018; MARCONDES *et al.*, 2020; NATSHEH; SHIFLETT, 2018).

2.3 A Terapia Farmacológica no TDAH

A farmacoterapia é escolhida mediante uma avaliação clínica, de acordo com a seriedade dos sintomas, o momento do dia em que se faz necessário atenuar tais sintomas (horário escolar, jornada de trabalho, durante a noite, etc.), bem como a presença de comorbidades (FARAONE *et al.*, 2015). Todavia, para as crianças em idade pré-escolar, são

recomendados tratamentos não farmacológicos baseados em evidências como primeira abordagem, apenas sendo indicado o uso de fármaco quando os sintomas são graves (WOLRAICH *et al.*, 2011).

A decisão da abordagem farmacológica depende de avaliar se haverá ou não o benefício do tratamento com estimulantes pelo paciente. Metanálises realizadas tem demonstrado que tanto os medicamentos estimulantes para TDAH quanto os não estimulantes reduzem de maneira eficaz os sintomas do TDAH em crianças e adultos (FARAONE; BUITELAAR, 2010; FARAONE; GLATT, 2010). Porém, os estimulantes são mais eficazes do que os não estimulantes (CORTESE *et al.*, 2018; FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006). Sendo assim, os fármacos utilizados no tratamento do TDAH são estimulantes de uso contínuo, pois o transtorno afeta também a capacidade de socializar, dirigir, fazer lições de casa e funcionar em ambiente familiar. Portanto, os mesmos continuam sendo a primeira linha de tratamento para pacientes de todas as idades com TDAH (CORTESE *et al.*, 2018; FARAONE *et al.*, 2015).

A atividade locomotora aumentada em ratos com TDAH foi avaliada realizando a aplicação de inibidores dos transportadores de noradrenalina e serotonina, NET e SERT. Sendo possível concluir que as diminuições na hiperatividade induzidas através do inibidor, estão associadas à dopamina e noradrenalina extracelulares aumentadas, e não à serotonina no córtex pré frontal (UMEHARA; AGO; FUJITA; *et al.*, 2013; UMEHARA; AGO; KAWANAI; *et al.*, 2013).

A escolha primária entre os estimulantes é o cloridrato de metilfenidato, sendo o fármaco mais utilizado no tratamento do TDAH (CORTESE *et al.*, 2018; SHIER *et al.*, 2013; FARAONE *et al.*, 2006). O cloridrato de metilfenidato atua inibindo os transportadores de dopamina e noradrenalina DAT e NET, possibilitando que a dopamina e a noradrenalina atuem por mais tempo na fenda sináptica em seus respectivos receptores (CORTESE *et al.*, 2018; MENESES *et al.*, 2011; SPILLER; HAYS; ALEGUAS, 2013). Estudos demonstram que doses de 1 a 2 mg/kg são suficientes para promover efeitos positivos sobre o TDAH em ratos, revertendo comportamentos análogos ao transtorno. Todavia doses mais elevadas (10 mg/kg) parecem potencializar tais comportamentos (LEFFA *et al.*, 2019).

Em uma revisão sistemática contendo estudos com adultos e crianças, nos quais foram realizados tratamentos de longo prazo, ao menos por 2 anos, foi concluído que o tratamento melhorou os sintomas do TDAH, mas geralmente não para os níveis normais (SHAW *et al.*, 2012).

2.4 Exercício Físico e TDAH

Exercício físico é um tipo especial de atividade física, no qual há planejamento, estruturação e repetição, com objetivo de manter ou melhorar a saúde, condicionamento físico, estética corporal e/ou desempenho competitivo (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985).

Uma abordagem não farmacológica pode ser necessária em situações nas quais o paciente não responde adequadamente ao tratamento farmacológico, não possui a idade necessária para esta abordagem, não apresenta sintomas suficientes para se caracterizar o uso de fármaco, possui restrições devido alguma comorbidade ou cofator, ou mesmo o fármaco pode não controlar sozinho todos os aspectos do TDAH no paciente (FARAONE *et al.*, 2015).

É amplamente difundido que a prática de atividade física promove diversos benefícios à saúde, seja para indivíduos saudáveis, ou em situação patológica (CALISKAN *et al.*, 2019; HAMZEHLOEI; REZVANI; RAJAEI, 2019; LOURENCO *et al.*, 2019), promovendo também melhora sobre as funções cognitivas (CHANG *et al.*, 2017).

Acredita-se que exercícios físicos possam ser utilizados como uma ferramenta não farmacológica, capaz de afetar os sistemas neurais que regem respostas comportamentais (AZAM *et al.*, 2020). Vale a pena ressaltar que o treinamento de resistência progressiva é eficaz em induzir alterações neuroplásticas no cortex motor primário (LEUNG *et al.*, 2015), o que é de grande relevância, uma vez que tal estrutura está diretamente relacionada ao controle e aprendizagem motora (LINDENBACH; BISHOP, 2013).

Os aumentos induzidos pelo exercício nos níveis de noradrenalina, dopamina, serotonina, no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado (SMITH *et al.*, 2013; VERRET *et al.*, 2012) podem apresentar resposta benéfica aos indivíduos com TDAH. A noradrenalina participa no controle das funções executivas e impulsos (ROBINSON, 2012), já a dopamina, possui essencial função nas respostas motoras e funções cognitivas normais do cérebro (CROPLEY *et al.*, 2006), não obstante, a mesma encontra-se amplamente ausente no córtex pré-frontal de pacientes com TDAH (RUSSELL, VIVIENNE ANN, 2002).

Ademais, o exercício físico é capaz de diminuir a dependência de drogas para TDAH (KATZ *et al.*, 2010).

Os aumentos nos níveis de serotonina e peptídeo opioide endógeno após a realização de exercício, podem aprimorar ainda mais os níveis de atenção e o processamento emocional (HILLMAN; ERICKSON; KRAMER, 2008). Desta maneira, o exercício é capaz de produzir efeitos fisiológicos muito semelhantes aos fármacos estimulantes que são utilizados no tratamento de TDAH.

Em um estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com crianças diagnosticadas com TDAH, foi observada a melhora da capacidade cognitiva (atenção sustentada), pela realização de protocolos de treinamento aeróbico em esteira (MEDINA *et al.*, 2010).

Outro estudo, também realizado com crianças, utilizou um protocolo de 30 minutos de exercício em esteira com intensidade moderada (50 a 70% da frequência cardíaca máxima), observando melhora aguda nos parâmetros cognitivos avaliados (CHEN *et al.*, 2020).

Em determinado estudo, utilizaram roedores para a realização de corrida voluntária e forçada em gaiola, comparados com um grupo sedentário. Os resultados encontrados demonstraram que em ambos os protocolos de exercício houve melhora no quadro de paralisia motora (SATO *et al.*, 2019).

Um estudo avaliando o efeito do exercício aeróbico em esteira contra distúrbios cognitivos induzidos por LPS no hipocampo de ratos. Os resultados encontrados demonstraram que o exercício aeróbico em esteira pode melhorar a função cognitiva, modulando processos neuroinflamatórios através dos receptores endocanabinoides e redução da COX-2 (AZAM *et al.*, 2020).

Em um estudo sobre TDAH em modelo experimental animal, foram comparados os efeitos do treinamento resistido e treinamento aeróbico em esteira, sendo observado que apenas o exercício aeróbico foi capaz de promover redução dos níveis de ansiedade (SEGABINAZI *et al.*, 2020). Contudo, o estudo utilizou um método de treinamento com alto volume e intensidade, sendo assim, é possível que haja a interferência de *overtraining* neste resultado.

Em uma revisão, Den Heijer (2017) avaliou diversos estudos, mostrando que o exercício físico pode ser utilizado como opção eficaz e que o mesmo poderia ser conciliado com outras abordagens de tratamento do TDAH. Todavia, destacando a necessidade de estudos com melhor rigor metodológico. Deste modo, pode haver a promoção de benefício do treinamento resistido de alta intensidade, seja direto, ou indireto, no tratamento dos sintomas físicos e mentais do TDAH.

3. METODOLOGIA

3.1. Objetivos

Na primeira etapa do estudo, foi verificado se os SHR da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro apresentam respostas comportamentais semelhantes ao TDAH. Na segunda etapa do estudo, foi investigado o papel do treinamento resistido de alta intensidade, da terapia farmacológica, e resposta combinada (treinamento associado ao fármaco) sobre as alterações comportamentais no modelo experimental de TDAH.

3.2 Ética na Pesquisa

Foi realizada prévia submissão para apreciação e aprovação do comitê de ética da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro sob o protocolo nº 23083.014058/2020-15. Todos os procedimentos aqui descritos foram executados de acordo com as normas e princípios éticos preconizados pelo conselho nacional de controle de experimentação animal (CONCEA) e com todas as legislações vigentes.

3.3 Amostra

De acordo com o delineamento experimental, foram utilizados 10 ratos machos em cada grupo experimental, totalizando 60 animais, com idade de 6 semanas, sendo 40 ratos da linhagem SHR e 20 da linhagem Wistar Albino (WIS) (*Rattus Norvegicus*).

3.4 Delineamento Experimental

A fim de responder à pergunta experimental, foi necessária a organização e divisão do estudo em duas etapas. Na primeira foi realizado um experimento para que fosse possível a caracterização do modelo de TDAH, com a comparação entre Wistar e SHR na condição controle, WIS_{ct} (n=10), SHR_{ct} (n=10), e tratado (SHR_{mp}) (n=10), para observar se havia diferença comportamental entre as linhagens, bem como a reversão dos possíveis sintomas, através do tratamento farmacológico.

A ordem de realização dos testes foi escolhida de acordo com o nível de estresse ao qual os animais eram submetidos em cada um deles. Portanto, os mesmos foram realizados do menos estressor para o mais estressor, com intervalo de 24h entre eles, na tentativa de minimizar possíveis interferências.

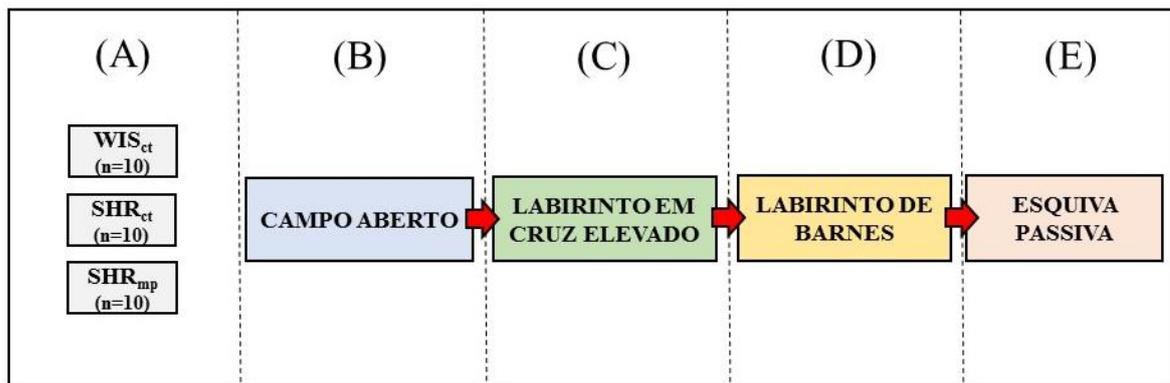


Figura 1. Delineamento experimental: caracterização do modelo experimental através dos testes de comportamento. (A) Grupos experimentais Wis_{ct} = Wistar controle; SHR_{ct} = SHR controle; SHR_{mp} = SHR tratado com fármaco. (B) Teste do Campo Aberto; (C) Teste do Labirinto em Cruz Elevado; (D) Teste do Labirinto de Barnes; (E) Teste de Esquiva Passiva. Os testes foram executados do menos estressor para o mais estressor.

A segunda etapa consistiu na avaliação de força dos grupos treinados e controles pré, intra e pós-protocolo de treinamento resistido (Figura 2). Posteriormente foi realizada a avaliação comportamental.

Nesta fase foram necessários 6 grupos distintos, sendo eles: Wistar sedentário (WIS_{ct}) ($n=10$), Wistar treinado (WIS_{tr}) ($n=10$), TDAH controle sedentário ($TDAH_{ct}$) ($n=10$), TDAH controle treinado ($TDAH_{tr}$) ($n=10$), TDAH tratado ($TDAH_{mp}$) ($n=10$), e TDAH treinado e tratado com fármaco ($TDAH_{tr+mp}$) ($n=10$).

Os grupos treinados e controles foram avaliados antes da primeira sessão do protocolo. Ao final de cada sessão, os grupos treinados foram reavaliados para determinar sua nova carga para o treinamento. Após as 18 sessões do protocolo de treinamento, com duração de 6 semanas, os grupos treinados e controles foram reavaliados.

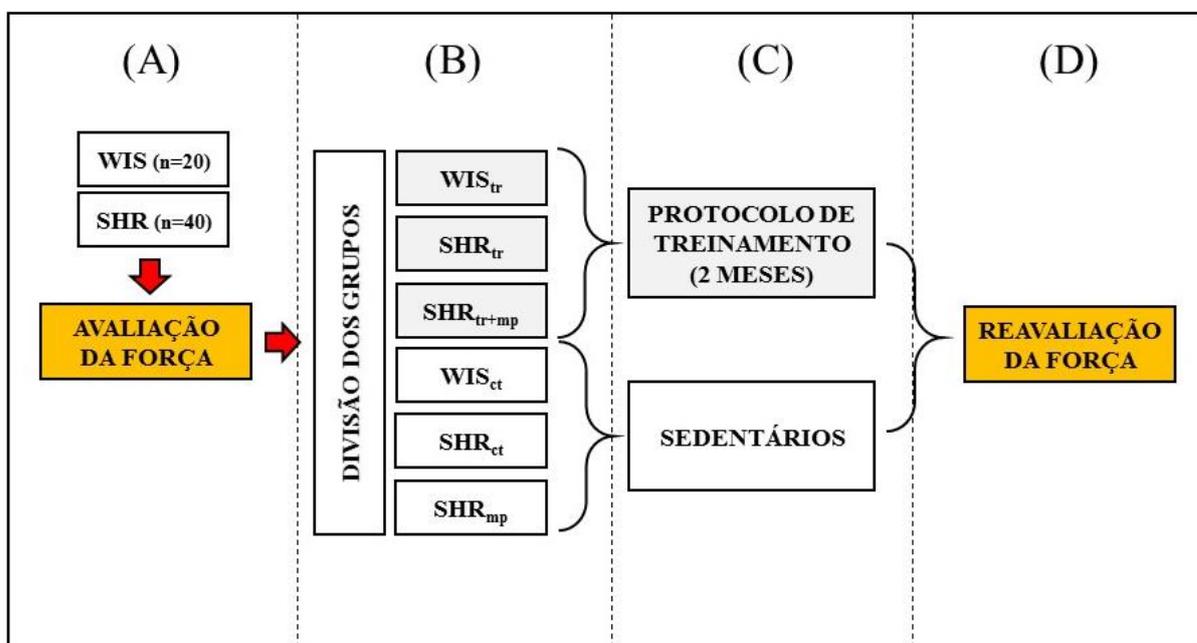


Figura 2. Delineamento experimental: avaliação dos níveis de força. (A) Avaliação de força dos ratos WIS e SHR . (B) Divisão dos grupos entre treinados: WIS_{tr} , $TDAH_{tr}$ e $TDAH_{tr+mp}$ e controles: WIS_{ct} , $TDAH_{ct}$ e $TDAH_{mp}$. (C) Os grupos intitulados “treinados”, realizaram o protocolo de 2 meses de treinamento resistido, os grupos intitulados sedentários, não realizaram treinamento. (D) Reavaliação dos níveis de força dos grupos após 2 meses.

As avaliações comportamentais na segunda etapa, foram realizadas durante as 2 semanas subsequentes ao treinamento resistido, através dos testes do Campo Aberto, Labirinto em Cruz Elevado, Labirinto de Barnes e Esquiva Passiva, respectivamente.

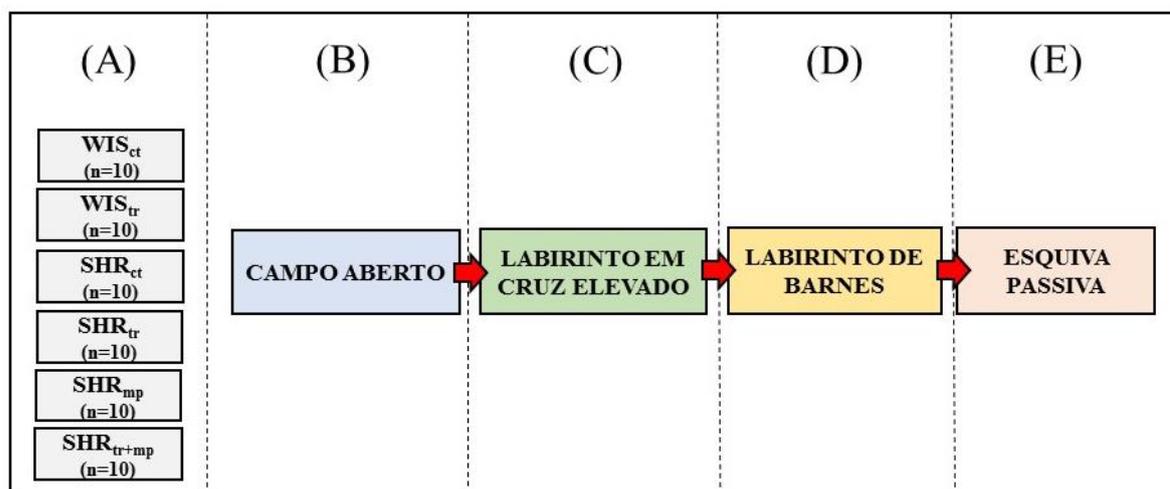


Figura 3. Delineamento experimental: segunda etapa de testes comportamentais. (A) Grupos experimentais **WIS_{tr}** = Wistar treinado, **TDAH_{tr}** = TDAH treinado, **TDAH_{tr+mp}** = TDAH treinado+fármaco, **WIS_{ct}** = Wistar controle, **TDAH_{ct}** = TDAH controle e **TDAH_{mp}** = TDAH tratado com fármaco. (B) Teste do Campo Aberto; (C) Teste do Labirinto em Cruz Elevado; (D) Teste do Labirinto de Barnes; (E) Teste de Esquiva Passiva. Testes ordenados e realizados do menos estressor (B) para o mais estressor (E).

3.5 Preparo e Administração do Fármaco

O fármaco selecionado para a realização da terapia farmacológica foi o cloridrato de metilfenidato, sendo a dose terapêutica de 2 mg/kg, com concentração de 0,2 mg/mL (LEFFA *et al.*, 2019).

A forma industrializada do cloridrato de metilfenidato (Ritalina®, Novartis) é comercializada em forma de comprimidos, cada um contendo 10 mg do princípio ativo, sendo, portanto, necessária sua diluição em 5x para obtenção da dose escolhida para este estudo.

A diluição foi realizada na proporção de 1 comprimido para 5 mL de solução de salina 0,9%, com a realização de sonicação através da cuba ultrassônica Cristófolis® com frequência ultrassônica de 42 kHz durante 480s, garantindo assim a máxima solubilidade. Posteriormente, a solução passou por processo de filtragem com papel de filtro para diminuir a quantidade de excipiente presente na mesma e em seguida, um segundo processo de filtragem, utilizando filtros de seringa de polipropileno, garantindo assim a máxima pureza da solução e o menor risco de causar algum tipo de reação adversa nos animais pela presença de excipiente.

A administração do fármaco foi realizada todos os dias (7x por semana), durante toda a duração do estudo (8 semanas). A via de administração orogástrica (gavagem) foi escolhida por apresentar menor risco lesão aos animais, em virtude do tempo de duração do estudo e o total de administrações realizadas.

A fim de garantir a fidedignidade do efeito do fármaco, os animais foram pesados semanalmente e a dose ajustada de acordo com seu peso.

Todos os grupos receberam administração por gavagem diariamente. Os grupos tratados receberam o fármaco e os grupos controles, receberam salina 0,9%, minorando assim, as possíveis interferências do estresse causado pela administração orogástrica, durante as 8 semanas de duração do experimento.

3.6 Protocolo de Treinamento Resistido

Para o treinamento foi utilizada uma escada de 110 cm com inclinação de 80°, e uma câmara no topo da mesma, com uma abertura que permite a entrada do rato. Para atingir o topo, é necessário que os animais realizem entre 8 e 12 movimentos dinâmicos (repetições) por subida. Portanto, inicialmente foi realizada a familiarização dos animais com o equipamento, sem que houvesse o acréscimo de carga nesta etapa, para que os mesmos pudessem aprender a subir.

A etapa de familiarização deve durar até que os animais aprendam a subir de forma totalmente voluntária (HORNBERGER; FARRAR, 2004), Sendo assim, foi necessária a realização de 3 sessões de familiarização, previamente ao início do experimento.

Passados 3 dias após a familiarização, foi iniciado o treinamento com exercício resistido progressivo de alta intensidade. Na primeira sessão de treinamento, os ratos deveriam realizar entre 4 e 8 subidas completas na escada, com uma pequena bolsa acoplada à cauda na qual eram adicionadas as sobrecargas. Inicialmente, os animais foram pesados e então subiram com uma sobrecarga de 75% de seu próprio peso corporal. Ao alcançar a câmara no topo da escada os animais recebiam um intervalo de 120s para descansar. Uma vez que o animal realizasse completamente a subida, era realizado o acréscimo de 30g para a tentativa seguinte. Este procedimento foi repetido até que fosse atingida uma sobrecarga com a qual o rato não conseguisse completar sua subida na escada. A inconclusão da escalada é considerada como a incapacidade de progredir na escada. Sendo assim, a maior carga alcançada antes da incapacidade de progressão foi considerada como a carga máxima do rato para aquela sessão do treinamento.

Nas sessões seguintes, os animais deveriam subir completamente a escada entre 4 e 9 vezes no máximo. Durante as 4 primeiras escaladas, os ratos carregaram, respectivamente, 50, 75, 90 e 100% da sua capacidade de carga máxima anterior. A partir da 5ª escalada, era adicionada uma sobrecarga de 30g em cada subida, até o máximo de 9 escaladas ou até que a incapacidade de progressão fosse atingida. Sendo assim, a nova capacidade máxima de carga dos ratos era calculada em cada sessão do treinamento. O treinamento foi realizado com volume de 3 vezes por semana, com intervalo de 48h entre as sessões, durante 6 semanas, compondo o total de 18 sessões de treinamento (HORNBERGER; FARRAR, 2004).

Os grupos (WIS_{tr}), ($TDAH_{tr}$) e ($TDAH_{tr+mp}$) passaram pelo protocolo de treinamento resistido com volume de 3x/semana e intensidade ajustada a cada sessão, através da avaliação do aumento da capacidade máxima de sobrecarga, conforme preconiza o protocolo.

O ciclo de treinamento foi composto por 18 sessões de treinamento, totalizando 6 semanas. Embora os grupos (WIS_{ct}), ($TDAH_{ct}$) e ($TDAH_{mp}$) não tenham efetuado o treinamento, foi realizada sua avaliação da capacidade máxima de sobrecarga, antes e após o período de execução do protocolo de treinamento pelos grupos treinados, para que fosse observado o efeito do treinamento resistido, sobre os possíveis aumentos do nível de força nos que realizaram o treinamento, confirmando assim, a eficácia do mesmo.

Os animais dos grupos controles eram também conduzidos ao local onde foi realizado o protocolo de treinamento a fim de respeitar as mesmas condições estressoras do deslocamento e mudança ambiental a que os animais treinados eram submetidos.

3.7 Avaliação Comportamental

Para analisar os testes de comportamento com maior precisão, foi utilizada uma câmera acoplada ao teto da sala na qual os testes eram aplicados, e os mesmos foram gravados diretamente no microcomputador da universidade.

Todos os dados de comportamento descritos no estudo foram analisados por avaliadores experientes, com a realização de prévio treinamento coletivo para que houvesse a padronização na avaliação de cada parâmetro, a fim de evitar que a margem de erro entre avaliadores pudesse ser um fator de influência sobre os resultados.

3.7.1 Teste do Campo Aberto

No teste do Campo Aberto, o rato foi posicionado no centro de uma arena de acrílico quadrada (80 cm x 80 cm x 30 cm), da qual não era possível escapar. A mesma era cercada por paredes transparentes e o assoalho possuía 25 marcações quadradas com a mesma medida e

distribuídos em três diferentes zonas (central, intermediária e periférica), o que possibilitou que fosse quantificada a atividade locomotora do animal.

O teste teve duração de 5 minutos, tempo este em que foram observadas a atividade locomotora, no centro e na periferia (próximo às paredes do Campo Aberto). Os parâmetros avaliados foram: o número de quadrantes totais percorridos, tempo de permanência no quadrante central e tempo de permanência no quadrante lateral.

3.7.2 Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O equipamento é composto por dois braços abertos (50 x 10 cm) cruzados por dois braços fechados, com iguais dimensões, posicionado 40cm acima do solo. Os braços são interligados por uma plataforma central (10 x 10 cm). Este teste foi realizado utilizando luz vermelha, cuja banda de frequência não pode ser enxergada pelo rato.

Um por vez, os ratos foram colocados na plataforma central do equipamento com sua cabeça voltada para um dos braços fechados. Os parâmetros comportamentais avaliados no teste de Labirinto em Cruz Elevado foram: número de entradas nos braços abertos, número de entradas nos braços fechados, número de transições entre os braços aberto e fechado, o tempo em avaliação de risco (espreitas/SAP), tempo de permanência nos braços abertos, tempo de permanência nos braços fechados, O tempo de duração do teste foi 5 minutos.

3.7.3 Teste do Labirinto de Barnes

O equipamento é composto por em um disco plano de polietileno circular (122 cm de diâmetro) com 16 orifícios circulares (4,45 cm de diâmetro) em torno de seu perímetro localizados a 1,3 cm da borda do labirinto que permite ao animal sair do labirinto através de uma caixa de fuga colocada abaixo de um dos orifícios. O labirinto foi elevado 1,4 m acima do solo para evitar saltos espontâneos para o chão. Para motivação aversiva, foi utilizada iluminação de inundação (150W), posicionada 155 cm acima do centro do labirinto.

Dicas visuais extra-labirinto com formatos geométricos de triângulo, retângulo e círculo, feitos de cartolina foram colocados nas paredes da sala.

Os animais foram habituados ao labirinto durante 4 dias antes da avaliação no teste. Essa habituação consistiu em colocar o animal no centro do labirinto para que pudesse explorar livremente. Posteriormente o rato era diretamente alocado no orifício que leva à caixa de fuga. Em seguida, foi posicionado um braço fechado de acrílico (semelhante ao do Labirinto em Cruz Elevado) para que o animal pudesse aprender o caminho do centro do labirinto até a caixa de escape. Em seguida, era removido o braço fechado e então o animal era novamente colocado

no centro do labirinto para explorar livremente. Durante a habituação, cada etapa tem duração de 2 min, totalizando 8 min por dia para cada animal. Vale ressaltar que o orifício de fuga que permitia ao animal escapar, consiste em um teste de escolha única. No quinto dia, foi mensurado o tempo levado para o rato entrar na caixa de escape, sendo este o parâmetro avaliado no teste.

3.7.4 Teste de Esquiva Passiva

Este teste foi realizado para avaliar o aprendizado e memória mediante estímulo aversivo. O teste foi realizado com uma caixa metálica com medidas de 50 cm x 25cm x 25 cm, essa caixa contém uma grade com barras com espaçamento de 1 cm entre elas e uma plataforma mais alta que a grade. O teste tem duração de 2 dias, no primeiro dia o animal foi colocado sobre a plataforma e após isso iniciou-se o cronômetro para quantificar o tempo no qual o animal demorou para descer para as grades com as 4 patas. Imediatamente após o animal se posicionar com as 4 patas sobre as grades, pausou-se o cronômetro e iniciou-se um estímulo com leve choque nas patas com voltagem entre 0.3 e 0.4 mA com duração de 2 a 3 segundos.

No segundo dia, o animal foi colocado sobre a plataforma e iniciou-se o cronômetro quantificando o tempo no qual o animal demorou para descer para a plataforma, ou caso o animal não descesse, o teste era encerrado com o total de 5 minutos. Entretanto, no segundo dia não houve estímulo elétrico, apenas é realizado a quantificação do tempo para avaliação da memória.

3.8 Eutanásia e Dissecção

Após a realização de todos os testes, os animais foram anestesiados por inalação com sevoflurano e submetidos a eutanásia por decapitação para a coleta de material biológico (sangue, hipocampo, hipotálamo, hipófise, músculo gastrocnêmio e músculo solear). O sangue foi tratado com anticoagulante (heparina), passou por processo de centrifugação para separação do plasma e dos elementos figurados, sendo posteriormente armazenado no freezer a -80°C, com os demais tecidos coletados, para que seja possível realizar futuras análises histológicas e biomoleculares.

3.9 Análise Estatística

Os dados foram previamente tratados e os outliers removidos através do método ROUT (0,1). Todas as variáveis foram verificadas quanto a sua normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, em caso positivo, foi adotada a análise paramétrica e em caso negativo, foi realizada análise não paramétrica.

Nas análises paramétricas utilizando a ANOVA de uma via, foi aplicada a correção de Welch e Brown Forsythe, e *post-hoc* T2 de Tamhane. Nas análises não-paramétricas utilizando a ANOVA de uma via, foi aplicada a correção de Kruskal Wallis e *post-hoc* de Dunn.

Para as análises paramétricas utilizando ANOVA de duas vias, foi realizado o *post-hoc* de Tukey.

Todos os dados foram processados pelo *software* estatístico Prism v8.0 (GraphPad, EUA), e o índice de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todos os dados estão apresentados com $\bar{x} \pm$ erro padrão da média.

4. RESULTADOS

4.1 Primeira Etapa do Estudo: Caracterização do Modelo

4.1.1 Resultados do comportamento

4.1.1.1 Campo aberto

No teste do Campo Aberto (Figura 4A) não houve diferença significativa no número de quadrantes totais percorridos entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.6416$), tampouco entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.5224$), porém houve diferença significativa entre SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0003$).

Todavia no tempo de permanência nos quadrantes centrais (Figura 4B) houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p<0.0001$), WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0004$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0010$).

Ao observar o tempo de permanência nos quadrantes laterais (Figura 4C), houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p<0.0001$), WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0004$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0010$).

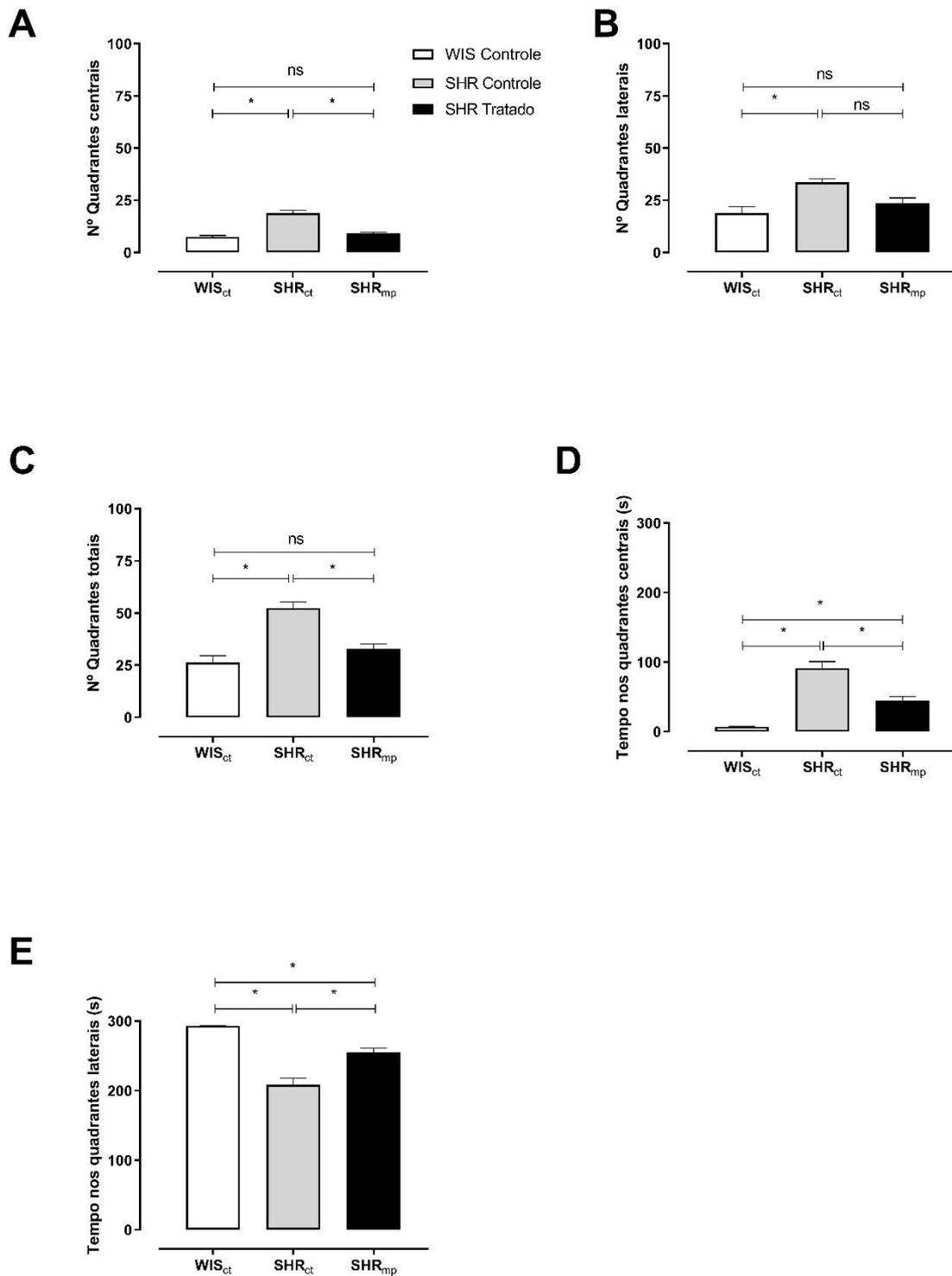


Figura 4. Caracterização do modelo experimental: Teste do Campo Aberto. A: Tempo nos quadrantes centrais; B: Tempo nos quadrantes laterais; C: Número de quadrantes totais percorridos; D: Tempo nos quadrantes centrais; E: Tempo nos quadrantes laterais. WIS_{ct} = Wistar controle; SHR_{ct} = SHR controle; SHR_{mp} = SHR tratado com fármaco. *Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$); ns = não significativo ($p > 0,05$).

4.1.1.2 Labirinto em Cruz Elevado

Quando foram avaliados os números de entradas nos braços abertos (Figura 5A), houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0003$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0204$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.6201$).

Posteriormente, foi analisada a quantidade de entradas nos braços fechados (Figura 5B), com diferença significativa nos grupos WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0406$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0005$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.8749$).

Ao analisar o número de transições realizadas entre os braços abertos e fechados (Figura 5E), houve diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0337$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0083$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p>0.9999$).

As análises do comportamento de avaliação de risco (Figura 5D), resultaram em diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0027$), SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0334$) e WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0033$).

Houve diferença significativa quanto ao tempo de permanência nos braços abertos (Figura 5E) entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0043$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0181$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.4919$).

Ao observar os resultados do tempo de permanência nos braços fechados (Figura 5F), houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0013$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0421$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.7728$).

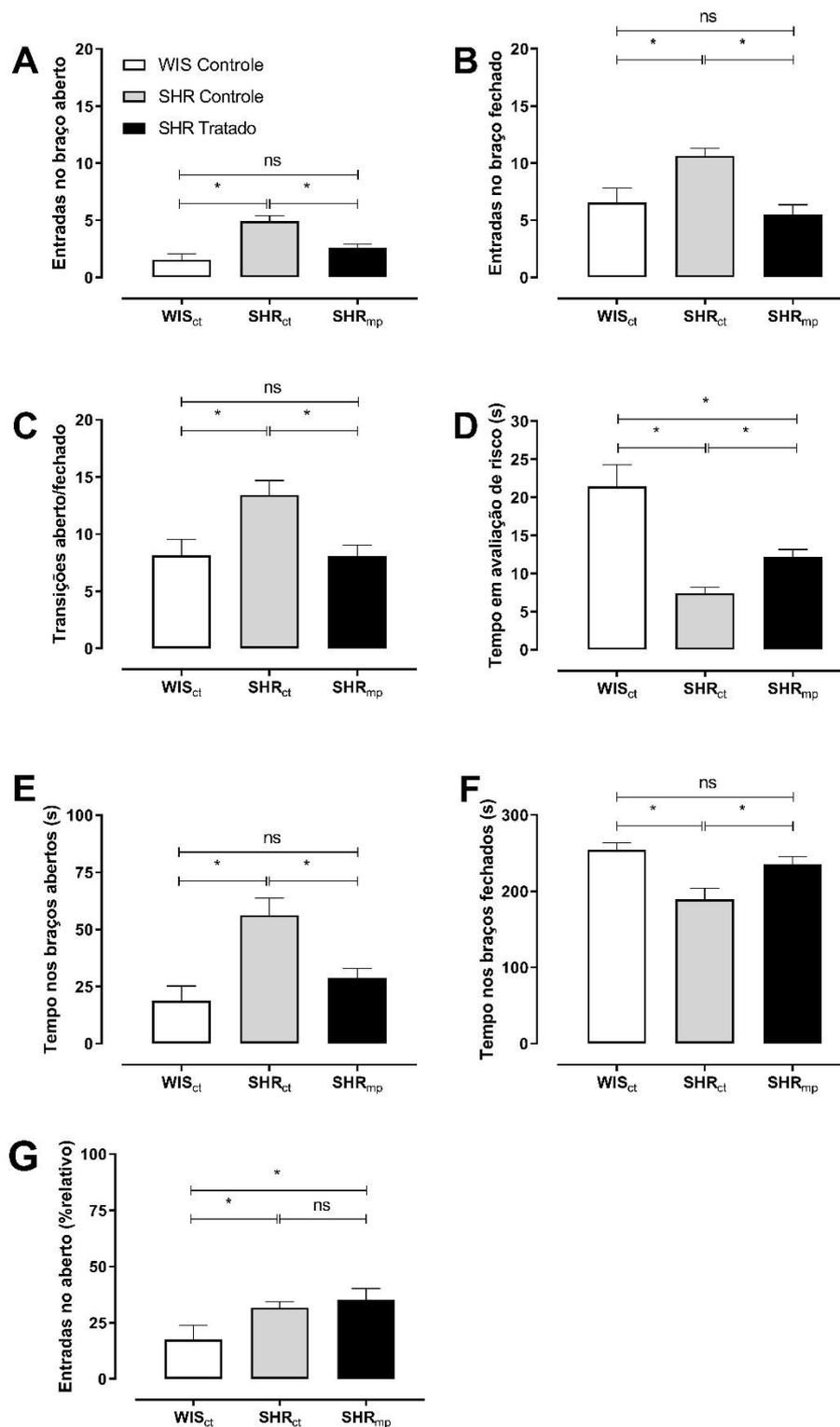


Figura 5. Caracterização do modelo experimental: Teste do Labirinto em Cruz Elevado. **A:** Número de entradas nos braços abertos; **B:** Número de entradas nos braços fechados; **C:** Número de transições entre os braços abertos e fechados; **D:** Tempo em avaliação de risco; **E:** Tempo de permanência nos braços abertos; **F:** Tempo de permanência nos braços fechados; **G:** percentual relativo de entradas nos braços abertos. **WIS_{ct}** = Wistar controle; **SHR_{ct}** = SHR controle; **SHR_{mp}** = SHR tratado com fármaco. *Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$); ns = não significativo ($p > 0,05$).

4.1.1.3 Labirinto de Barnes

No teste do Labirinto de Barnes (Figura 6), houve diferença significativa entre entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0003$), não havendo diferença entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.3068$), havendo também diferença significativa entre SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0079$).

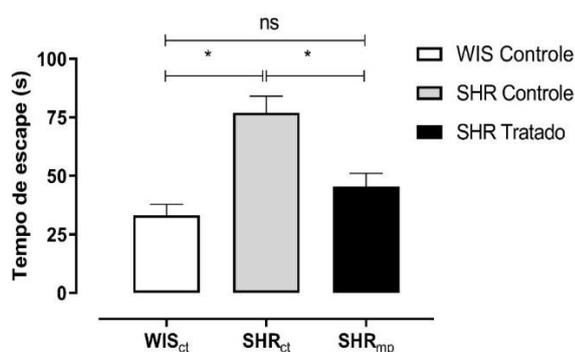


Figura 6. Caracterização do modelo experimental: Teste do Labirinto de Barnes. WIS_{ct} = Wistar controle; SHR_{ct} = SHR controle; SHR_{mp} = SHR tratado com fármaco. *Diferença significativa entre grupos ($p<0,05$); ns = não significativo ($p>0,05$).

4.1.1.4 Esquiva Passiva

Todavia no teste de Esquiva Passiva (Figura 7) não houve diferença significativa entre entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.6211$), havendo diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p<0.0001$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0001$).

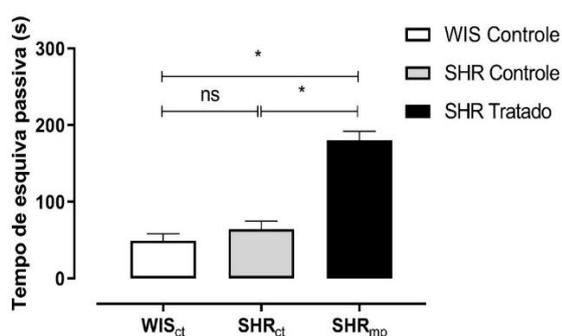


Figura 7. Caracterização do modelo experimental: Teste de Esquiva Passiva. WIS_{ct} = Wistar controle; SHR_{ct} = SHR controle; SHR_{mp} = SHR tratado com fármaco. *Diferença significativa entre grupos ($p<0,05$); ns = não significativo ($p>0,05$).

4.2 Segunda Etapa do Estudo: Treinamento Resistido, Terapia Farmacológica e Resposta Combinada

Para esta etapa foram utilizados 2 grupos de animais Wistar Albino, sendo um grupo controle sedentário (WIS_{ct}) e um grupo treinado (WIS_{tr}). Também foram utilizados ratos da linhagem SHR, doravante nomeados TDAH. Sendo estes distribuídos em grupo controle sedentário ($TDAH_{ct}$), grupo treinado ($TDAH_{tr}$), grupo tratado com cloridrato de metilfenidato ($TDAH_{mp}$) e grupo treinado e tratado com cloridrato de metilfenidato ($TDAH_{tr+mp}$). Cada um dos 6 grupos foi composto por 10 animais com idade de 6 semanas.

4.3 Resultados do Treinamento Resistido

Os grupos que não realizaram o treinamento (WIS_{ct} , $TDAH_{ct}$ e $TDAH_{mp}$) não apresentaram diferença significativa quando avaliados os momentos pré x pós 6 semanas de treinamento (Figura 8) ($p > 0,05$). Todavia, os grupos treinados (WIS_{tr} , $TDAH_{tr}$ e $TDAH_{tr+mp}$) apresentaram diferença significativa nos momentos pré x pós 6 semanas de treinamento (Figura 6) ($p < 0,05$). Ao observar os grupos WIS_{ct} vs. WIS_{tr} , houve diferença significativa com aumento de força para o grupo treinado em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Todavia, houve também diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} vs. $TDAH_{ct}$ no momento pré treinamento (Figura 6 a-c), sendo assim, os dados demonstram que há diferença de força entre as linhagens com maior força para o WIS_{ct} em comparação ao $TDAH_{ct}$ ($p < 0,05$). Todavia ao observar os grupos WIS_{tr} vs. $TDAH_{tr}$ não houve diferença significativa entre os grupos no momento pós treinamento de 6 semanas (Figura 6 b-d), sugerindo que a diferença de força que havia previamente entre os grupos foi revertida pelo treinamento ($p > 0,05$). Na comparação entre $TDAH_{ct}$ vs. $TDAH_{tr}$ houve diferença significativa ($p < 0,05$) mostrando que o treinamento foi eficaz em promover aumento de força para o grupo $TDAH_{tr}$ em comparação ao $TDAH_{ct}$. Ao observar resultados da comparação entre $TDAH_{ct}$ vs. $TDAH_{tr+mp}$ a terapia combinada parece promover ganhos de força significativos ($p < 0,05$).

Contudo ao realizar a comparação entre $TDAH_{tr}$ vs. $TDAH_{tr+mp}$ (Figura 6 b-f), foi observado que não há diferença significativa no aumento de força entre estes tratamentos ($p > 0,05$).

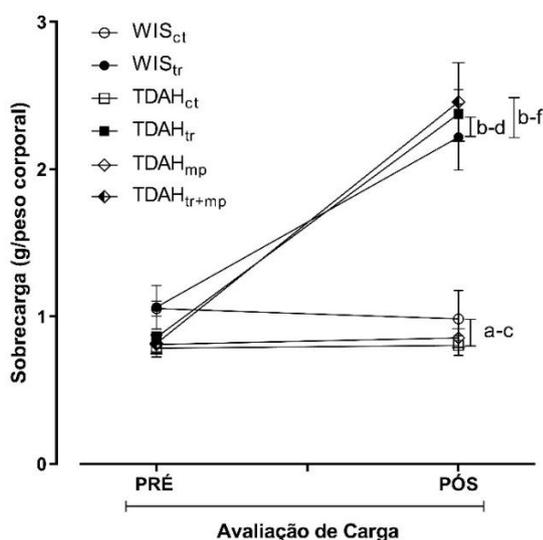


Figura 8. Protocolo de treinamento resistido e avaliação da força muscular. **a-c:** diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e TDAH_{ct} ($p < 0,05$), **b-d:** diferença significativa entre os grupos WIS_{tr} e TDAH_{tr} ($p < 0,05$), **b-f:** diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e TDAH_{tr+mp} ($p < 0,05$).

4.4 Resultados do Comportamento

4.4.1 Campo Aberto

Os resultados referentes aos quadrantes totais percorridos (Figura 9A), mostram que houve diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p = 0,0046$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,0006$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p < 0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,8644$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,1629$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,5759$).

No parâmetro do tempo de permanência nos quadrantes centrais (Figura 9B), houve diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p = 0,0175$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,0004$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p < 0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,5545$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,2387$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,9486$).

Pode ser observado que houve diferença significativa inversa no tempo de permanência nos quadrantes laterais (Figura 9C), entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p = 0,0175$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,0004$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p < 0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p = 0,5545$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,2387$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p = 0,9486$).

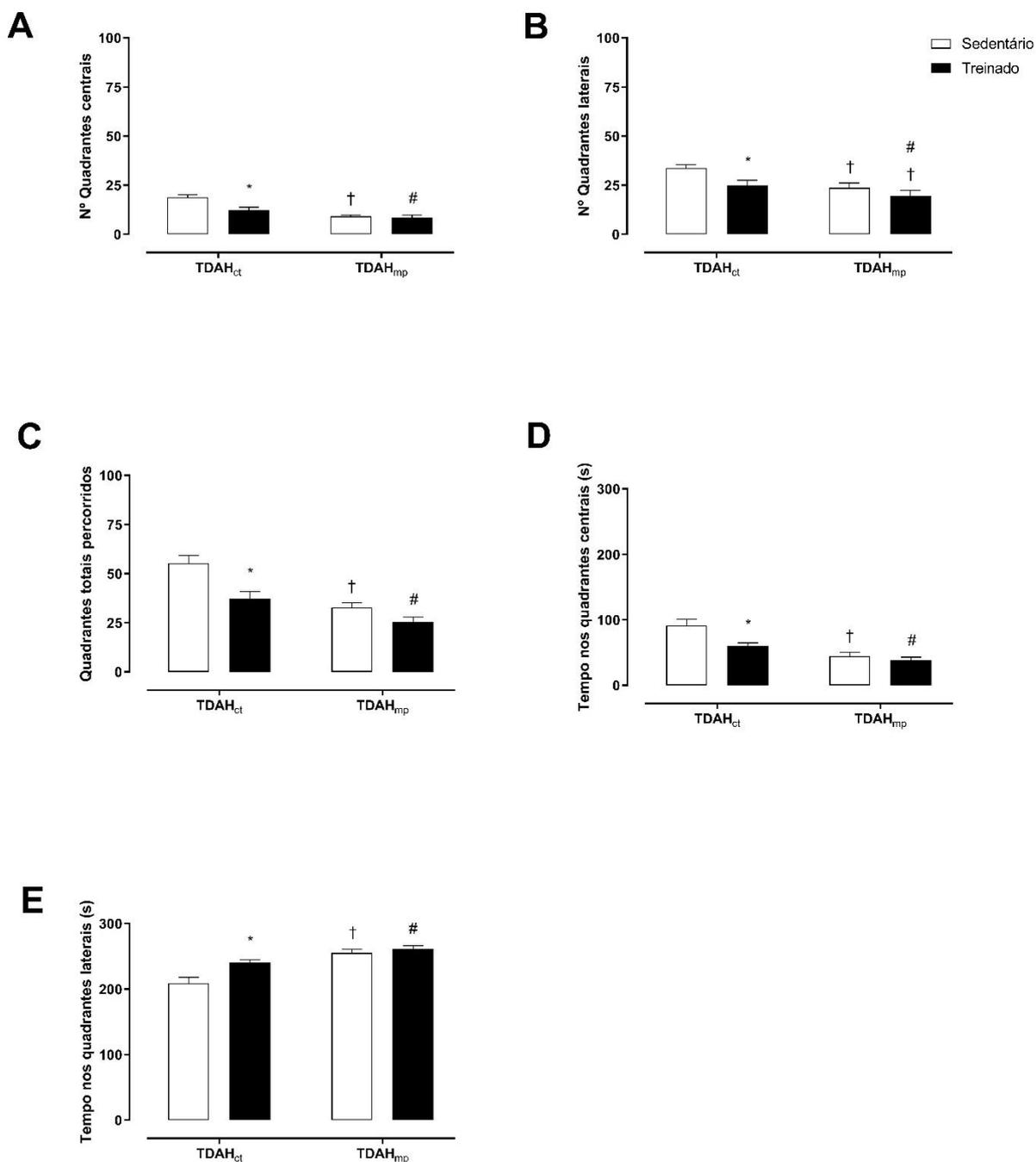


Figura 9. Segunda etapa. Treinamento resistido, terapia farmacológica e terapia combinada: Teste do Campo Aberto. **A:** Tempo nos quadrantes centrais; **B:** Tempo nos quadrantes laterais; **C:** Número de quadrantes totais percorridos; **D:** Tempo nos quadrantes centrais; **E:** Tempo nos quadrantes laterais. *Diferença significativa referente ao treinamento; †Diferença significativa referente ao tratamento farmacológico; #Diferença significativa referente ao controle sedentário ($p < 0,05$).

4.4.2 Labirinto em Cruz Elevado

O parâmetro do número de entradas nos braços abertos (Figura 10A), mostra que houve diferenças entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0046$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0015$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0006$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,9432$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,7491$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9712$).

Para o número de entradas nos braços fechados (Figura 10B), houve diferença entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p<0,0001$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p<0,0001$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,4762$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9243$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,8401$).

Quanto ao % relativo de entradas nos braços abertos, não houve diferença significativa em nenhuma comparação TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p= 0,3714$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,9394$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9584$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,7282$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,6860$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9999$).

No resultado do número de transições realizadas entre os braços abertos e fechados (Figura 10C), houve diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0002$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0035$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,010$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,8374$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9693$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9802$).

Na análise do tempo em avaliação de risco (Figura 10D), é possível notar diferença para TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0171$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0012$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Não houve diferença entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,7438$), todavia, houveram diferenças entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0034$) e TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0447$).

No parâmetro tempo de permanência nos braços abertos (Figura 10E), houve diferença significativa entre os grupos TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0011$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0015$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs.

TDAH_{mp} sedentário (p=0,9994), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,2692), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,2204).

Ao analisar o tempo de permanência nos braços fechados (Figura 10F), observa-se diferenças entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado (p=0,0003), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,0001), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p<0,0001). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,9751). Todavia, houve diferença significativa para os grupos TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,0052), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,0197).

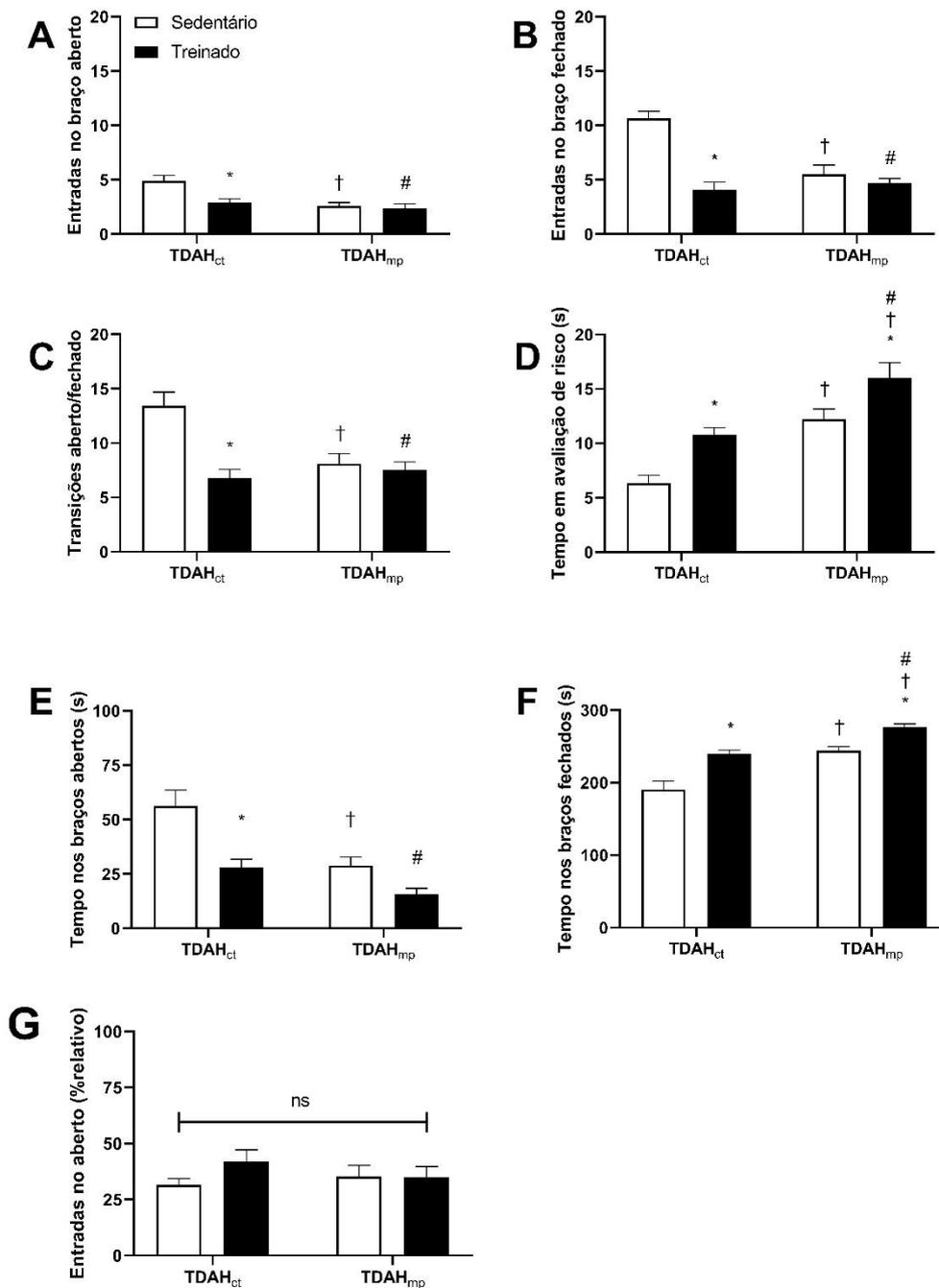


Figura 10. Segunda etapa. Treinamento resistido, terapia farmacológica e terapia combinada: Teste do Labirinto em Cruz Elevado. **A:** Número de entradas nos braços abertos; **B:** Número de entradas nos braços fechados; **C:** Número de transições entre os braços abertos e fechados; **D:** Tempo em avaliação de risco; **E:** Tempo de permanência nos braços abertos; **F:** Tempo de permanência nos braços fechados; **G:** percentual relativo de entradas nos braços abertos. *Diferença significativa referente ao treinamento; †Diferença significativa referente ao tratamento farmacológico; #Diferença significativa referente ao controle sedentário. ($p < 0,05$).

4.4.3 Labirinto de Barnes

No teste do Labirinto de Barnes (Figura 11), é possível observar diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0005$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0007$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Porém não houve diferença entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,9999$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,2796$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,2480$).

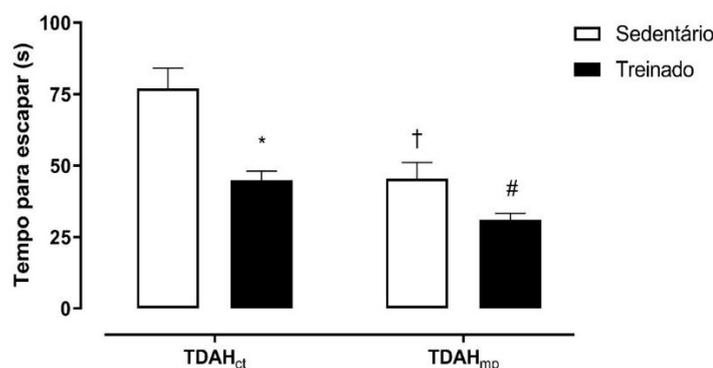


Figura 11. Segunda etapa. Treinamento resistido, terapia farmacológica e terapia combinada: Teste do Labirinto de Barnes. *Diferença significativa referente ao treinamento; †Diferença significativa referente ao tratamento farmacológico. #Diferença significativa referente ao controle sedentário. ($p<0,05$).

4.4.4 Esquiva Passiva

No teste de Esquiva Passiva (Figura 12), há diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p<0,0001$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0001$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Sem que haja diferença entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0583$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,6793$). Havendo, contudo, diferença significativa entre TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0036$).

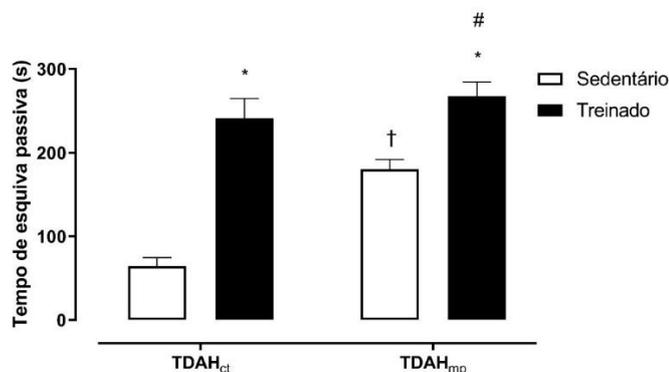


Figura 12. Segunda etapa. Treinamento resistido, terapia farmacológica e terapia combinada: Teste de Esquiva Passiva. *Diferença significativa referente ao treinamento; †Diferença significativa referente ao tratamento farmacológico. #Diferença significativa referente ao controle sedentário. ($p<0,05$).

5. DISCUSSÃO

5.1 Discussão dos Resultados da Primeira Etapa

5.1.1 Discussão das respostas comportamentais

5.1.1.1 Campo aberto

Para a primeira fase do estudo, foram realizados 4 diferentes testes comportamentais, a fim de avaliar o comportamento dos ratos Wistar (WIS) e SHR, sob diferentes parâmetros, com o objetivo de determinar se a cepa de ratos SHR da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) apresentava os sintomas análogos ao TDAH.

Na primeira fase, os ratos Wistar compuseram o grupo controle (WIS_{ct}) o qual não recebeu nenhum tipo de tratamento (n=10). Os ratos SHR compuseram dois grupos: controle não tratado (SHR_{ct}) (n=10), e grupo tratado com cloridrato de metilfenidato (SHR_{mp}) (n=10).

No teste de Campo Aberto (Figura 4A), o número de quadrantes totais percorridos, pode representar a quantidade de atividade locomotora do animal, ou sob parâmetros do TDAH, a hiperatividade. Embora não tenha ocorrido diferença significativa na atividade locomotora entre WIS_{ct} e SHR_{ct} (p=0.6416), houve, porém, diferença significativa entre SHR_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0003), o que pode, pelos parâmetros do efeito farmacológico, significar que houve melhora no comportamento motor excessivo. Esta hipótese pode ser reforçada pelo resultado da comparação entre WIS_{ct} e SHR_{mp} (p=0.5224), na qual não houve diferença significativa, mostrando que houve interação entre o efeito esperado do fármaco e o parâmetro observado no teste.

Vale ressaltar que, embora não tenha sido possível observar diferenças entre WIS_{ct} e SHR_{ct}, foi possível observar diferença significativa entre os grupos SHR_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0003), sem que houvesse diferenças entre WIS_{ct} e SHR_{mp}. Tal resultado pode denotar que o fármaco utilizado foi eficaz em exercer sua ação, embora, que apenas sob este parâmetro, ainda não seja possível realizar afirmativas acerca dos possíveis efeitos de reversão promovidos pelo mesmo.

No tempo de permanência nos quadrantes centrais (Figura 4B) houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} (p<0.0001), WIS_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0004) e SHR_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0010). O aumento nos valores deste parâmetro, pode representar um maior tempo de exposição ao risco e busca por novidade.

Ao observar o tempo de permanência nos quadrantes laterais (Figura 4C), houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} (p<0.0001), WIS_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0004) e SHR_{ct} e SHR_{mp} (p=0.0010). Todavia, o tempo nos quadrantes laterais reflete o espelho de tempo dos

quadrantes centrais.

Sob esta ótica, o grupo SHR_{ct} apresentou maior tempo em exposição ao risco/busca por novidade que WIS_{ct}. Todavia, houve diferença entre WIS_{ct} e SHR_{mp}. Porém a comparação entre SHR_{mp} e SHR_{ct} apresentou redução significativa no tempo em exposição ao risco/busca por novidade pelo grupo tratado, o que vai de encontro ao resultado anterior, no qual foi possível observar que o fármaco melhorou significativamente os sintomas em sua própria linhagem, contudo, ainda apresentando diferenças quanto ao SHR_{ct}, o que sugere uma reversão parcial dos sintomas pelo tratamento farmacológico nas avaliações realizadas no campo aberto .

Apesar das duas linhagens não terem diferido na atividade locomotora, houve diferença em seu tempo de exposição ao risco e busca por novidade, sugerindo que as linhagens Wistar e SHR apresentam respostas distintas nos parâmetros comportamentais, porém não em seu nível de locomoção neste teste. O teste do Campo Aberto é a ferramenta mais utilizada na identificação dos índices de locomoção dos roedores (PRUT; BELZUNG, 2003) avaliando os animais no conflito entre permanecer próximo às paredes (área segura), e explorar o centro do aparato (área desconhecida). Sendo assim, tradicionalmente a locomoção periférica avalia parâmetros locomotores e a locomoção central avalia parâmetros ansiogênicos, sendo o número de travessias centrais o principal parâmetro utilizado como indicativo de ansiedade. Porém, alguns autores sugerem que a ansiedade pode, também, exercer influência sobre a resposta locomotora (MORMÈDE *et al.*, 2002; ROY *et al.*, 2009).

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade pode ser acompanhado por algumas comorbidades, entre elas a ansiedade (BOUCHATTA *et al.*, 2018), não obstante, os ratos da linhagem SHR possuem um padrão mais próximo das respostas consideradas ansiogênicas (RAMOS; MORMÈDE, 1997).

Em determinado estudo, foi observado que os ratos SHR apresentaram menor atividade no teste de Campo Aberto de livre exploração quando comparados aos ratos Wistar, porém, no estudo em questão, SHR foram mais ativos que Wistar Kyoto (SAGVOLDEN; PETTERSEN; LARSEN, 1993), o que corrobora os resultados encontrados nos parâmetros do teste do Campo Aberto, evidenciando as diferenças comportamentais entre Wistar e SHR.

5.1.1.2 Labirinto em Cruz Elevado

O aumento do número de entradas nos braços abertos (Figura 5A) deste teste, pode representar um comportamento de menor ansiedade perante uma novidade/algo desconhecido, em oposição ao aumento no número de entradas nos braços fechados (Figura 5B) que pode representar um aumento no comportamento análogo à ansiedade.

Nos braços abertos, houve diferença significativa no número de entradas (Figura 5A) entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0003$), e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0204$), não havendo diferença entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.6201$). Todavia, o número de entradas nos braços fechados (Figura 5B), pode ser observado de maneira inversa, porém no mesmo sentido, com diferença significativa nos grupos WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0406$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0005$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.8749$). A princípio os resultados soam contraditórios, apresentando diferenças no mesmo sentido e em direções opostas. Porém, o valor bruto de entradas nos braços abertos, sugere um comportamento menos ansioso apresentado pelo grupo SHR_{ct} .

Todavia, ao realizar a análise destes resultados é necessário o cuidado de avaliar todo o contexto envolvido, a fim de evitar equívocos que os SHR apresentam comportamento semelhante à ansiedade ou o inverso, apenas através das comparações de seus valores brutos de entradas realizadas em ambos os braços.

Em 2003 Steimer sugere que o aumento da exploração nos braços abertos pode indicar não somente que os animais são menos ansiosos, como também mais impulsivos ou em busca de novidades por causa da complexa interação entre as peculiaridades que se opõe à ansiedade, busca por recompensa e novidade (STEIMER; DRISCOLL, 2003).

A fim de evitar isto, foi realizado o cálculo de % relativo de entradas nos braços abertos, que é o principal parâmetro ansiolítico avaliado neste teste. Com diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} (0,0493) e também entre WIS_{ct} e SHR_{mp} (0,0337), sem diferenças entre SHR_{ct} e SHR_{mp} (0,0337). Demonstrando que, de fato há diferenças entre as linhagens, com comportamento considerado menos ansioso, sendo demonstrado por SHR_{ct} , e por SHR_{mp} .

Sendo assim, é possível supor, que a diferença prévia que havia entre SHR_{ct} e SHR_{mp} , quanto ao número de entradas em ambos os braços, não era relacionada à ansiedade, mas provavelmente a alguma outra variável sobre a qual o fármaco possa interferir, pois neste índice, que é o principal parâmetro de ansiedade avaliado pelo teste do labirinto em cruz elevado, não houve efeito ansiolítico promovido pelo fármaco.

O teste do labirinto em cruz elevado também é comumente utilizado como método de avaliação de impulsividade (CHO; BAEK; BAEK, 2014; KISHIKAWA *et al.*, 2014), exposição ao risco (HOWELLS; BINDEWALD; RUSSELL, 2009) e também, atividade exploratória (DE SANTANA SOUZA *et al.*, 2020; JAGER *et al.*, 2019).

Ao analisar o número de transições realizadas entre os braços abertos e fechados (Figura 5E), que serve para expressar a atividade locomotora/hiperatividade, houve diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0337$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0083$), não havendo diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p>0.9999$), reforçando que o resultado dos elevados números de entradas em ambos os braços ocorreu devido a maior atividade locomotora, portanto, os resultados encontrados também podem ser indicativos de um comportamento análogo à hiperatividade e/ou exposição ao perigo.

As análises do comportamento de avaliação de risco (Figura 5D), resultaram em diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0027$), SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0334$) e WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0033$). Os resultados deste parâmetro mostram que os SHR realizam menos avaliações de risco, ou seja, aparentemente os mesmos apresentam um comportamento mais impulsivo, se expondo mais a situações de perigo potencial que Wistar, resultado semelhante ao encontrado por Howells (2009).

A avaliação de risco ocorre quando o animal sai de um dos braços fechados apenas com as patas dianteiras e a cabeça para investigar o ambiente ao redor. Tal comportamento é frequentemente, mas não necessariamente, acompanhado de alongamento do corpo (CRUZ; FREI; GRAEFF, 1994).

Embora a reversão possa ter sido parcial, o tratamento farmacológico com cloridrato de metilfenidato foi capaz de promover melhora significativa nos resultados deste parâmetro, muito utilizado como análogo da impulsividade.

No teste do Labirinto em Cruz Elevado (Figura 5E), houve diferença significativa quanto ao tempo de permanência nos braços abertos entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0043$), assim como entre SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0181$), não havendo, porém, diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.4919$). Resultados que se refletem de maneira inversa no tempo de permanência nos braços fechados (Figura 5F), nos quais, houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0013$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0421$), e não houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.7728$).

O teste do Labirinto em Cruz Elevado é o modelo mais utilizado na avaliação dos comportamentos semelhantes à ansiedade (ARABO *et al.*, 2014), sendo o mesmo baseado nos estudos de Montgomery (1955) no Labirinto em Y, no qual percebeu que roedores possuem

aversão a locais altos e abertos. Porém, sob estes parâmetros, o teste do Labirinto em Cruz Elevado pode indicar diferenças nos níveis de impulsividade.

A impulsividade possui origem multifatorial e muitos aspectos da mesma podem sofrer influências de diversos mecanismos biológicos, podendo representar os diferentes subtipos de TDAH (WINSTANLEY; EAGLE; ROBBINS, 2006; EVENDEN, 1999). Diversos modelos de comportamento foram desenvolvidos para que pudessem avaliar os diversos aspectos da impulsividade, que são divididos em ação impulsiva (impulsividade motora) e escolha impulsiva (impulsividade cognitiva) (WINSTANLEY; EAGLE; ROBBINS, 2006).

O grupo SHR_{ct} permaneceu mais tempo nos braços abertos e menos tempo nos braços fechados quando comparado ao WIS_{ct}, resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (DE SANTANA SOUZA *et al.*, 2020; HOWELLS; BINDEWALD; RUSSELL, 2009). Corroborando estes resultados, as comparações entre SHR_{ct} e SHR_{mp} não apresentaram diferenças significativas, assim como WIS_{ct} e SHR_{mp}, o que indica a diferença no comportamento análogo à impulsividade entre as duas linhagens com reversão do sintoma sendo promovido pelo fármaco.

5.1.1.3 Labirinto de Barnes

No teste do Labirinto de Barnes (Figura 6), houve diferença significativa entre entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.0003$), com maior tempo do SHR para conseguir escapar do labirinto pela caixa de fuga.

O teste do Labirinto de Barnes tem por finalidade avaliar a memória e aprendizado (GAWEL *et al.*, 2019), sendo assim, o resultado obtido indica que os animais da linhagem SHR possuem menor capacidade de memória e aprendizado, como visto no trabalho de Meneses e Hong (1998).

As diferenças encontradas entre SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0079$) mostram a redução do tempo necessário para escapar, demonstrando que houve melhora na memória e aprendizado do grupo tratado, não havendo, contudo, diferença entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.3068$), o confirmando que, de fato, houve a reversão do sintoma análogo ao déficit de aprendizagem e memória, muito característico no TDAH.

5.1.1.4 Esquiva Passiva

Uma das modificações comportamentais mais estudada é a inibição das respostas inatas e aprendidas que resultam em consequências aversivas. O termo esquiva passiva, muito

utilizado por Brush (1971) ainda é bastante utilizado na descrição de experimentos nos quais um animal aprende a evitar uma situação aversiva pela supressão ou ausência de qualquer resposta.

Todavia no teste de Esquiva Passiva (Figura 7) não houve diferença significativa entre WIS_{ct} e SHR_{ct} ($p=0.6211$), havendo diferença significativa entre os grupos WIS_{ct} e SHR_{mp} ($p<0.0001$) e SHR_{ct} e SHR_{mp} ($p=0.0001$).

Vale ressaltar, que o teste de memória e aprendizado em questão apresenta estímulo altamente aversivo, diferentemente do teste utilizado anteriormente, portanto, tal fator pode ter exercido influência negativa na comparação entre diferentes linhagens.

Uma limitação encontrada neste experimento, foi o não uso de um controle farmacológico positivo no grupo WIS, para confirmar que a idiosincrasia observada no resultado, não ocorre em virtude de alguma interação promovida pelo fármaco.

5.2 Conclusão Parcial Referente a Primeira Etapa

Através dos resultados obtidos, foi possível constatar que os ratos da linhagem SHR oriundos da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) apresentam características ou sintomas análogos ao TDAH, sendo assim, foi dada continuidade ao estudo.

5.3 Discussão dos Resultados da Segunda Etapa

5.3.1 Treinamento Resistido

Os grupos que não realizaram o treinamento resistido (Figura 8) (WIS_{ct} , $TDAH_{ct}$ e $TDAH_{mp}$) não apresentaram diferença significativa em seus níveis de força, quando avaliados os momentos pré e pós 6 semanas de treinamento ($p>0.9999$). Todavia, os grupos treinados (WIS_{tr} , $TDAH_{tr}$ e $TDAH_{tr+mp}$) apresentaram diferença significativa nos momentos pré e pós 6 semanas de treinamento ($p<0.0001$).

Ao comparar os grupos WIS_{ct} vs. WIS_{tr} , e $TDAH_{ct}$ vs. $TDAH_{tr}$ houve diferença significativa com aumento dos níveis de força para ambos os grupos que realizaram o treinamento resistido em relação aos seus respectivos controles ($p<0,0001$), o que demonstra a eficácia do protocolo de treinamento resistido em promover ganhos de força muscular, assim como descrito em outros estudos (CASSILHAS *et al.*, 2012; HORNBERGER; FARRAR, 2004; DUNCAN; WILLIAMS; LYNCH, 1998).

Houve também diferença entre as linhagens, expressa na comparação entre os grupos WIS_{ct} vs. $TDAH_{ct}$ ($p=0,0479$), com WIS_{ct} inicialmente, apresentando maiores níveis de força

quando comparado ao TDAH_{ct}. Todavia ao observar os grupos WIS_{tr} vs. TDAH_{tr} curiosamente não houve diferença significativa entre os grupos no momento pós treinamento de 6 semanas ($p=0.1220$), demonstrando que o treinamento resistido foi capaz de reverter a diferença dos níveis de força pré existente entre as linhagens.

Os resultados da comparação entre TDAH_{ct} vs. TDAH_{tr+mp} demonstram que a terapia combinada foi eficaz em promover aumento significativo dos níveis de força ($p<0,0001$). Todavia ao realizar a comparação entre TDAH_{tr} vs. TDAH_{tr+mp} não houve diferença significativa, demonstrando que o fármaco aparentemente não exerce influência direta sobre o aumento dos níveis de força muscular ($p=0,7788$).

5.3.2 Discussão do comportamento

5.3.2.1 Discussão campo aberto

Ao avaliar o teste do Campo Aberto (Figura 9A), os resultados encontrados demonstram que houve diferença significativa, na diminuição dos quadrantes totais percorridos por TDAH_{mp} sedentário quando comparado ao TDAH_{ct} sedentário ($p=0,0006$), demonstrando que o fármaco foi capaz de promover a diminuição da atividade locomotora, parâmetro este que está relacionado à hiperatividade no TDAH (JAGER *et al.*, 2019; PRUT; BELZUNG, 2003).

Houve também redução significativa deste parâmetro, por TDAH_{ct} treinado na comparação com TDAH_{ct} sedentário ($p=0,0046$), o que demonstra que o protocolo de treinamento resistido curiosamente apresentou resultado semelhante ao fármaco, sem que houvesse, contudo, diferença entre os tratamentos farmacológico e não farmacológico (TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário : $p=0,8644$).

A terapia combinada também apresentou diferença no número total de quadrantes percorridos, na comparação com TDAH_{ct} sedentário (TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$), mostrando ser também eficaz em diminuir a atividade locomotora/hiperatividade. É importante ressaltar que neste parâmetro, não houve diferença significativa entre os 3 tipos de terapia.

Há estudos nos quais o aumento da atividade locomotora em ratos com TDAH foi avaliado realizando a aplicação de inibidores dos transportadores de noradrenalina e serotonina, NET e SERT. Sendo possível concluir que as diminuições na hiperatividade induzidas através do inibidor, estão associadas à dopamina e noradrenalina extracelulares aumentadas, e não à serotonina no córtex pré frontal (UMEHARA; AGO; FUJITA; *et al.*, 2013; UMEHARA; AGO; KAWANAI; *et al.*, 2013).

O cloridrato de metilfenidato atua inibindo os transportadores de dopamina e noradrenalina DAT e NET, possibilitando que a dopamina e a noradrenalina atuem por mais tempo na fenda sináptica em seus respectivos receptores (CORTESE *et al.*, 2018; MENESES *et al.*, 2011; SPILLER; HAYS; ALEGUAS, 2013). Os dados encontrados nos estudos supracitados corroboram os resultados obtidos no teste do Campo Aberto (Figura 8A) no qual o tratamento farmacológico com cloridrato de metilfenidato também foi capaz de reduzir a atividade locomotora dos ratos TDAH

O tempo de permanência nos quadrantes centrais (Figura 9B), foi menor para o grupo tratado com fármaco, quando comparado ao grupo controle (TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário : $p=0,0004$) sendo observado o inverso no tempo de permanência nos quadrantes laterais, com maior tempo para o grupo tratado em comparação ao TDAH_{ct} sedentário ($p=0,0004$). Demonstrando que o tratamento farmacológico com cloridrato de metilfenidato foi capaz de reverter o comportamento de exposição ao risco/curiosidade, presente nos ratos com TDAH.

O treinamento, por sua vez, também foi capaz de reduzir o comportamento neste parâmetro TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0175$). Com resultado inverso no tempo de permanência nos quadrantes laterais (TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado: $p=0,0175$). O que demonstra que o treinamento resistido foi, assim como a terapia farmacológica, capaz de modular o padrão comportamental, fazendo com que os animais tratados se exponham menos ao perigo diante da novidade.

Resultado diferente foi obtido em um estudo comparando os efeitos do treinamento resistido e treinamento aeróbico, no qual apenas o exercício aeróbico em esteira foi capaz de promover redução da permanência nos quadrantes centrais (SEGABINAZI *et al.*, 2020). Embora o estudo em questão tenha utilizado um método de treinamento muito semelhante ao utilizado neste estudo, o mesmo apresenta volume diferente (5x na semana durante 6 semanas), em contraste ao volume aplicado neste estudo (3x na semana com igual tempo de duração), portanto, é possível que haja efeito do *overtraining* influenciando tais resultados.

A terapia combinada mostrou-se eficiente em diminuir o tempo de permanência nos quadrantes centrais, (TDAH_{mp} treinado vs. TDAH_{ct} sedentário: $p<0,0001$) e aumentar o tempo nos quadrantes laterais (TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado: $p<0,0001$), mostrando sua eficácia na reversão dos comportamentos análogos ao TDAH. Todavia, não houve diferença significativa entre a terapia combinada e a terapia farmacológica tradicional ou o treinamento resistido, o que pode, talvez, ser um indício do potencial terapêutico do treinamento resistido

de alta intensidade, como uma ferramenta não farmacológica no tratamento do TDAH. Todavia, mais estudos são necessários para realizar tal afirmação.

5.3.2.2 *Discussão Labirinto em Cruz Elevado*

A quantidade aumentada de entradas nos braços abertos pode representar um comportamento de menor ansiedade perante a novidade/algo desconhecido, já o aumento no número de entradas nos braços fechados, pode representar um aumento no comportamento semelhante à ansiedade.

O número de entradas nos braços abertos (Figura 10A), mostra que houve diferenças significativas na comparação entre os grupos (TDAH_{mp}, TDAH_{tr} e TDAH_{tr+mp} vs. TDAH_{ct}) com menores valores para os grupos experimentais em relação ao TDAH_{ct}, sem que houvesse diferenças no número de entradas entre os três protocolos. (TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,9432), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,7491), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,9712)).

Para o número de entradas nos braços fechados (Figura 10B), houve diferença entre os grupos (TDAH_{mp}, TDAH_{tr} e TDAH_{tr+mp} vs. TDAH_{ct}) com menores valores para os grupos experimentais em relação ao TDAH_{ct}, sem que houvesse diferenças entre os três protocolos. (TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,4762), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,9243), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,8401)).

Conforme descrito anteriormente, os resultados podem soar controversos, com diferenças no mesmo sentido e em direções opostas. Ou seja, o valor bruto de entradas nos braços abertos, indica um comportamento menos ansioso apresentado pelos grupos experimentais em comparação ao controle, enquanto o número, também aumentado, nos braços fechados indicariam um padrão mais ansioso.

Sendo assim, novamente foi realizado o cálculo do % relativo de entradas nos braços abertos, utilizado como principal índice ansiolítico neste teste. Os resultados mostram que não houve diferença significativa em nenhuma comparação TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado (p= 0,3714), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,9394), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,9584), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário (p=0,7282), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,6860), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado (p=0,9999), que nenhum dos tratamentos foi capaz de alterar qualquer parâmetro relacionado à ansiedade neste teste.

Ao analisar o número de transições realizadas entre os braços abertos e fechados (Figura

10C), a fim de avaliar a atividade locomotora/hiperatividade, houve diferença significativa entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0002$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0035$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,010$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,8374$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9693$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,9802$), Corroborando o resultado anterior, confirmando que o número elevado em ambos os braços é reflexo da hiperatividade apresentada por esta linhagem, e não por índices de ansiedade.

O tempo em avaliação de risco (Figura 10D), mostra que há diferença para TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0171$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0012$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Não havendo diferença entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,7438$), todavia, houveram diferenças entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0034$) e TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0447$). Mostrando que os três protocolos foram eficazes em melhorar este comportamento. Todavia, a resposta combinada parece ser melhor para este parâmetro.

Quanto ao tempo de permanência nos braços abertos (Figura 10E), houve diferença significativa entre os grupos TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0011$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0015$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,9994$), TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,2692$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,2204$).

No tempo de permanência nos braços fechados (Figura 10F), observa-se diferenças entre TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{ct} treinado ($p=0,0003$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,0001$), TDAH_{ct} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p<0,0001$). Contudo não houveram diferenças significativas entre TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} sedentário ($p=0,9751$). Todavia, houve diferença significativa para os grupos TDAH_{ct} treinado vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0052$), TDAH_{mp} sedentário vs. TDAH_{mp} treinado ($p=0,0197$).

Conforme foi dito anteriormente, o teste do labirinto em cruz elevado também bastante utilizado como método de avaliação de impulsividade (CHO; BAEK; BAEK, 2014; KISHIKAWA *et al.*, 2014), exposição ao risco (HOWELLS; BINDEWALD; RUSSELL, 2009)

Neste sentido, os resultados demonstram que o treinamento, a terapia farmacológica e a resposta combinada foram eficazes em diminuir o sintoma de impulsividade e exposição ao risco.

O aumento da atividade locomotora em ratos com TDAH foi avaliado realizando a aplicação de inibidores dos transportadores de noradrenalina e serotonina, NET e SERT. Sendo possível concluir que as diminuições na hiperatividade induzidas através do inibidor, estão associadas à dopamina e noradrenalina extracelulares aumentadas, e não à serotonina no córtex pré frontal (UMEHARA; AGO; FUJITA; *et al.*, 2013; UMEHARA; AGO; KAWANAI; *et al.*, 2013).

O cloridrato de metilfenidato atua inibindo os transportadores de dopamina e noradrenalina DAT e NET, possibilitando que a dopamina e a noradrenalina atuem por mais tempo na fenda sináptica em seus respectivos receptores (CORTESE *et al.*, 2018; MENESES *et al.*, 2011; SPILLER; HAYS; ALEGUAS, 2013).

Estudos demonstram que doses de 1 a 2 mg/kg são suficientes para promover efeitos positivos sobre o TDAH em ratos, revertendo comportamentos análogos ao transtorno (LEFFA *et al.*, 2019).

Acredita-se que exercícios físicos possam ser utilizados como uma ferramenta não farmacológica, capaz de afetar os sistemas neurais que regem respostas comportamentais (AZAM *et al.*, 2020). Vale a pena ressaltar que o treinamento de resistência progressiva é eficaz em induzir alterações neuroplásticas no cortex motor primário (LEUNG *et al.*, 2015), o que é de grande relevância, uma vez que tal estrutura está diretamente relacionada ao controle e aprendizagem motora (LINDENBACH; BISHOP, 2013).

Os aumentos induzidos pelo exercício nos níveis de noradrenalina, dopamina, serotonina, no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado (SMITH *et al.*, 2013; VERRET *et al.*, 2012) podem apresentar resposta benéfica aos indivíduos com TDAH. A noradrenalina participa no controle das funções executivas e impulsos (ROBINSON, 2012), já a dopamina, possui essencial função nas respostas motoras e funções cognitivas normais do cérebro (CROPLEY *et al.*, 2006), não obstante, a mesma encontra-se amplamente ausente no córtex pré-frontal de pacientes com TDAH (RUSSELL, VIVIENNE ANN, 2002).

Os aumentos nos níveis de serotonina e peptídeo opioide endógeno após a realização de exercício, podem aprimorar ainda mais os níveis de atenção e o processamento emocional (HILLMAN; ERICKSON; KRAMER, 2008). Desta maneira, o exercício é capaz de produzir efeitos fisiológicos muito semelhantes aos fármacos estimulantes que são utilizados no tratamento de TDAH.

5.3.2.3 Discussão Labirinto de Barnes

Estudos demonstram que os ratos TDAH possuem déficit de memória e aprendizagem (CHENG *et al.*, 2017; LEFFA *et al.*, 2019; NAKAMURA-PALACIOS *et al.*, 1996). Em seu estudo, Cheng *et al.* (2017) ressaltam a importância da sinalização glutamatérgica no córtex pré frontal e sua mediação na fisiopatologia do TDAH. Outro estudo demonstra que ratos TDAH adolescentes apresentam deficiência na memória de reconhecimento de ordem temporal, um processo mediado pelo córtex pré frontal (YUEN *et al.*, 2012; BARKER *et al.*, 2007). De maneira consistente, foi observada deficiência na aprendizagem espacial e memória de trabalho em ratos com TDAH (NAKAMURA-PALACIOS *et al.*, 1996).

No teste do Labirinto de Barnes (Figura 11), os 3 grupos de tratamento foram significativamente mais rápidos em encontrar o orifício correto quando comparados ao TDAH_{ct} sedentário, não havendo diferença entre o treinamento resistido, a terapia farmacológica e a combinada em promover melhora na memória no teste do Labirinto de Barnes.

5.3.2.4 Discussão Esquiva Passiva

Na análise dos efeitos da terapia combinada no teste de Esquiva Passiva (Figura 12) os 3 tratamentos foram eficazes em promover melhora significativa na memória dos ratos TDAH. Porém, apenas o grupo que realizou a terapia combinada obteve resultado superior aos demais grupos de tratamento. O que sugere uma potencialização do fármaco mediada pelo exercício, com melhores resultados obtidos neste teste de memória e aprendizagem.

Os resultados obtidos demonstram que o tratamento farmacológico foi capaz, em ambos os testes, de reverter a deficiência de memória descrita na literatura acerca da linhagem (LEFFA *et al.*, 2019; GAWEL *et al.*, 2019; BAYLESS; PEREZ; DANIEL, 2015). Embora haja algumas controvérsias no que diz respeito a esta deficiência de memória, alguns autores defendem que isto ocorre devido ao fato do Wistar Kyoto (normalmente utilizado nas comparações) possuir maior flutuabilidade que os SHR e sendo assim, apresenta piores resultados no *Water Maze Test* (TIAN *et al.*, 2009; PARÉ, 1992).

6. CONCLUSÃO

- ✓ A terapia convencional foi capaz de minimizar ou reverter os sintomas do TDAH na maioria dos parâmetros observados;
- ✓ O protocolo de treinamento resistido de alta intensidade é capaz de promover melhora nos sintomas causados pelo transtorno;
- ✓ Na maioria dos parâmetros avaliados, não houve diferenças entre os grupos de tratamento;
- ✓ O treinamento resistido possui potencial terapêutico no tratamento do TDAH.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARABO, A. *et al.* Temporal analysis of free exploration of an elevated plus-maze in mice. *Journal of experimental psychology. Animal learning and cognition*, v. 40, n. 4, p. 457–466, 2014.
- ARIME, Y.; KUBO, Y.; SORA, I. Animal models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 34, n. 9, p. 1373–1376, 2011.
- AZAM, M. S. *et al.* Treadmill exercise improves LPS-induced memory impairments via endocannabinoid receptors and cyclooxygenase enzymes. *Behavioural Brain Research*, v. 380, n. July, p. 112440, 2020.
- BARKER, G. R. I. *et al.* Recognition memory for objects, place, and temporal order: A disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 11, p. 2948–2957, 2007.
- BAYLESS, D. W.; PEREZ, M. C.; DANIEL, J. M. Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females. *Behavioural Brain Research*, v. 286, p. 85–92, 2015.
- BIEDERMAN, J. *et al.* Family-Genetic and Psychosocial Risk Factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 29, n. 4, p. 526–533, 1990.
- BIEDERMAN, J. Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 49, n. 9, p. 728, 1 set. 1992.
- BIEDERMAN, J. *et al.* Homem E Deficit De Atenção. n. January, p. 36–42, 2002.
- BOUCHATTA, O. *et al.* Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2018.
- CALISKAN, H. *et al.* Effects of exercise training on anxiety in diabetic rats. *Behavioural Brain Research*, v. 376, p. 112084, 2019.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical Activity , Exercise , and Physical Fitness : Definitions and Distinctions for Health- Related Research Reviewed work. *Public Health Reports*, v. 100, n. 2, p. 126–131, 1985.
- CASSILHAS, R. C. *et al.* Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, v. 202, p. 309–317, 2012.
- CHANG, H. *et al.* Effects of Acute High-Intensity Resistance Exercise on Cognitive Function and Oxygenation in Prefrontal Cortex. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, v. 21, n. 2, p. 1–8, 2017.
- CHEN, Z. *et al.* Exercise Intervention in Treatment of Neuropsychological Diseases: A Review. *Frontiers in Psychology*, v. 11, n. October, 2020.
- CHENG, J. *et al.* Disrupted glutamatergic transmission in prefrontal cortex contributes to behavioral abnormality in an animal model of ADHD. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 10, p. 2096–2104, 2017.
- CHO, H. S.; BAEK, D. J.; BAEK, S. S. Effect of exercise on hyperactivity, impulsivity and dopamine D2 receptor expression in the substantia nigra and striatum of spontaneous

- hypertensive rats. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, v. 18, n. 4, p. 379–384, 2014.
- COGHILL, D. R.; SETH, S.; MATTHEWS, K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: Advancing beyond the three-pathway models. *Psychological Medicine*, v. 44, n. 9, p. 1989–2001, 2014.
- CORTESE, S. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, v. 5, n. 9, p. 727–738, 2018.
- CROPLEY, V. L. *et al.* Molecular Imaging of the Dopaminergic System and its Association with Human Cognitive Function. *Biological Psychiatry*, v. 59, n. 10, p. 898–907, 2006.
- CRUZ, A. P. M.; FREI, F.; GRAEFF, F. G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 49, n. 1, p. 171–176, 1994.
- DAVIDS, E. *et al.* Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Reviews*, v. 42, n. 1, p. 1–21, abr. 2003.
- DAVIES, W. Sex differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Candidate genetic and endocrine mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 35, n. 3, p. 331–346, 2014.
- DE SANTANA SOUZA, L. *et al.* Role of Neuropeptide S on Behavioural and Neurochemical Changes of an Animal Model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroscience*, v. 448, p. 140–148, 2020.
- DIMAKOS, J. *et al.* The Associations Between Sleep and Externalizing and Internalizing Problems in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2020.
- 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*, v. 77, n. 4, p. 372–378, 1998.
- ELIA, J. *et al.* Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry*, v. 15, n. 6, p. 637–646, 2010.
- ELIA, JOSEPHINE *et al.* Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, v. 44, n. 1, p. 78–84, 2012.
- ERSKINE, H. E. *et al.* Research Review: Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 54, n. 12, p. 1263–1274, 2013.
- EVENDEN, J. L. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, v. 146, n. 4, p. 348–361, 1999.
- FAIR, D. A. *et al.* Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, v. 109, n. 17, p. 6769–6774, 2012.
- FARAONE, S. V. *et al.* Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed Medscape General Medicine*, v. 8, n. 4, p. 1–23, 2006.
- FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, v. 36, n. 2, p. 159–165, 2006.
- FARAONE, S. V.; BUITELAAR, J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, v. 19, n. 4, p. 353–364, 2010.
- FARAONE, S. V.; GLATT, S. J. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 71, n. 6, p. 754–763, 2010.
- FARAONE, S. V. *et al.* ADHD is a heterogeneous disorder with multiple causes that probably differ between individuals. v. 1, p. 2015, 2015.
- FERGUSON, S. A. *et al.* Baseline behavior, but not sensitivity to stimulant drugs, differs among Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto, and Sprague-Dawley rat strains. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 29, n. 5, p. 547–561, 2007.
- FLIERS, E. A. *et al.* Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child and Adolescent Mental Health*, v. 15, n. 2, p. 85–90, 2010.
- GAUB, M.; CARLSON, C. L. Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 36, n. 8, p. 1136–1139, 1997.
- GAWEL, K. *et al.* Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents—methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 392, n. 1, p. 1–18, 2019.
- GERSHON, J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, v. 5, n. 3, p. 143–154, 2002.
- HAMZEHLLOEI, L.; REZVANI, M. E.; RAJAEI, Z. Effects of carvedilol and physical exercise on motor and memory impairments associated with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 7, p. 493–500, 2019.
- HILLMAN, C. H.; ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 58–65, 2008.
- HORNBERGER, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. *Canadian Journal of Applied Physiology*, v. 29, n. 1, p. 16–31, 2004.
- HOWELLS, F. M.; BINDEWALD, L.; RUSSELL, V. A. Cross-fostering does not alter the neurochemistry or behavior of spontaneously hypertensive rats. *Behavioral and Brain Functions*, v. 5, p. 1–11, 2009.
- HUSS, M. *et al.* Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: Review of safety, efficacy, and clinical necessity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 13, p. 1741–1751, 2017.

- JAGER, A. *et al.* Methylphenidate Dose-Dependently Affects Aggression and Improves Fear Extinction and Anxiety in BALB/cJ Mice. *Frontiers in Psychiatry*, v. 10, n. October, p. 1–13, 2019.
- KATZ, D. L. *et al.* Putting physical activity where it fits in the school day: Preliminary results of the ABC (Activity Bursts in the Classroom) for fitness program. *Preventing Chronic Disease*, v. 7, n. 4, 2010.
- KISHIKAWA, Y. *et al.* The spontaneously hypertensive rat/Izm (SHR/Izm) shows attention deficit/hyperactivity disorder-like behaviors but without impulsive behavior: Therapeutic implications of low-dose methylphenidate. *Behavioural Brain Research*, v. 274, p. 235–242, 2014.
- KUNTSI, J.; KLEIN, C. Intraindividual Variability in ADHD and Its Implications for Research of Causal Links. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. [S.l: s.n.], 2011. p. 67–91.
- LAI, T. K. Y. *et al.* Development of a peptide targeting dopamine transporter to improve ADHD-like deficits. *Molecular brain*, v. 11, n. 1, p. 66, 2018.
- LARSSON, H. *et al.* Genetic and environmental influences on adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A large Swedish population-based study of twins. *Psychological Medicine*, v. 43, n. 1, p. 197–207, 2013.
- LEFFA, D. T. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 100, n. February, p. 166–179, 2019.
- LESCH, K. P. *et al.* Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association with neuropeptide y gene dosage in an extended pedigree. *Molecular Psychiatry*, v. 16, n. 5, p. 491–503, 2011.
- LOURENCO, M. V. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*, v. 25, n. 1, p. 165–175, 2019.
- LUMAN, M.; TRIPP, G.; SCHERES, A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 34, n. 5, p. 744–754, 2010.
- MARCONDES, L. A. *et al.* Involvement of medial prefrontal cortex NMDA and AMPA/kainate glutamate receptors in social recognition memory consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 168, p. 107153, 2020.
- MATTE, B. *et al.* ADHD in DSM-5: A field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychological Medicine*, v. 45, n. 2, p. 361–373, 2015.
- MEDINA, J. A. *et al.* Exercise impact on sustained attention of ADHD children, methylphenidate effects. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, v. 2, n. 1, p. 49–58, 2010.
- MENESES, A. *et al.* Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: A short overview. *Reviews in the Neurosciences*, v. 22, n. 3, p. 365–371, 2011.
- MORMÈDE, P. *et al.* Marker-assisted selection of a neuro-behavioural trait related to behavioural inhibition in the SHR strain, an animal model of ADHD. *Genes, Brain and Behavior*, v. 1, n. 2, p. 111–116, 2002.

- NAKAMURA-PALACIOS, E. M. *et al.* Deficits of spatial learning and working memory in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Brain Research*, v. 74, n. 1–2, p. 217–221, 1996.
- NATSHEH, J. Y.; SHIFLETT, M. W. Dopaminergic modulation of goal-directed behavior in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, v. 12, n. October, p. 1–13, 2018.
- NIIGAKI, S. T. *et al.* Young spontaneously hypertensive rats (SHRs) display prodromal schizophrenia-like behavioral abnormalities. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 90, n. July 2018, p. 169–176, 2019.
- OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circulation Journal*, v. 27, n. 3, p. 282–293, 1963.
- PARDEY, M. C. *et al.* Re-evaluation of an animal model for ADHD using a free-operant choice task. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 176, n. 2, p. 166–171, 2009.
- PARÉ, W. P. Learning behavior, escape behavior, and depression in an ulcer susceptible rat strain. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, v. 27, n. 2, p. 130–141, 1992.
- POLANCZYK, G. *et al.* Implications of Extending the ADHD Age-of-Onset Criterion to Age 12: Results from a Prospectively Studied Birth Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 49, n. 3, p. 210–216, 2010.
- POLANCZYK, G. V. *et al.* ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, v. 43, n. 2, p. 434–442, 2014.
- PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, v. 463, n. 1–3, p. 3–33, 2003.
- RAMOS, A.; MORMÈDE, P. Stress and emotionality: A multidimensional and genetic approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 22, n. 1, p. 33–57, 1997.
- RITTENHOUSE, P. A. *et al.* Amplified behavioral and endocrine responses to forced swim stress in the Wistar-Kyoto rat. *Psychoneuroendocrinology*, v. 27, n. 3, p. 303–318, 2002.
- ROBINSON, E. S. J. Blockade of noradrenaline re-uptake sites improves accuracy and impulse control in rats performing a five-choice serial reaction time tasks. *Psychopharmacology*, v. 219, n. 2, p. 303–312, 2012.
- ROY, V. *et al.* Free versus forced exposure to an elevated plus-maze: Evidence for new behavioral interpretations during test and retest. *Psychopharmacology*, v. 203, n. 1, p. 131–141, 2009.
- RUCKLIDGE, J. J. Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 33, n. 2, p. 357–373, 2010.
- RUSSELL, V. A. *et al.* Methylphenidate affects striatal dopamine differently in an animal model for attention-deficit/hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Brain Research Bulletin*, v. 53, n. 2, p. 187–192, 2000.
- RUSSELL, V. A.; WIGGINS, T. M. *Increased glutamate-stimulated norepinephrine release from prefrontal cortex slices of spontaneously hypertensive rats. Metabolic Brain Disease.* [S.l: s.n.], 2000.

- RUSSELL, VIVIENNE ANN. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder - The spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research*, v. 130, n. 1–2, p. 191–196, 2002.
- SAGVOLDEN, T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, n. 1, p. 31–39, 2000.
- SAGVOLDEN, T. Terje Sagvolden. *European Psychologist*, v. 5, n. 2, p. 149–152, 2005.
- SAGVOLDEN, T.; PETTERSEN, M. B.; LARSEN, M. C. Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesis: SHR behavior compared to four other rat strains. *Physiology and Behavior*, v. 54, n. 6, p. 1047–1055, 1993.
- SATO, C. *et al.* Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats. *NeuroReport*, p. 1, 2019.
- SCHERES, A.; LEE, A.; SUMIYA, M. Temporal reward discounting and ADHD: Task and symptom specific effects. *Journal of Neural Transmission*, v. 115, n. 2, p. 221–226, 2008.
- SEGABINAZI, E. *et al.* Comparative overview of the effects of aerobic and resistance exercise on anxiety-like behavior, cognitive flexibility, and hippocampal synaptic plasticity parameters in healthy rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, v. 53, n. 11, p. e9816, 2020.
- SERGEANT, J. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: A critical appraisal of the cognitive?energetic model. *Biological Psychiatry*, 2004.
- SHAW, M. *et al.* A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine*, v. 10, 2012.
- SHIER, A. C. *et al.* Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Clinical Strategies. *Journal of Central Nervous System Disease*, v. 5, p. JCNSD.S6691, 2013.
- SMITH, A. L. *et al.* Pilot Physical Activity Intervention Reduces Severity of ADHD Symptoms in Young Children. *Journal of Attention Disorders*, v. 17, n. 1, p. 70–82, 2013.
- SONUGA-BARKE, E.; BITSAKOU, P.; THOMPSON, M. Beyond the Dual Pathway Model: Evidence for the Dissociation of Timing, Inhibitory, and Delay-Related Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 49, n. 4, p. 345–355, 2010.
- SONUGA-BARKE, E. J. S.; FAIRCHILD, G. Neuroeconomics of attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential influences of medial, dorsal, and ventral prefrontal brain networks on suboptimal decision making? *Biological Psychiatry*, v. 72, n. 2, p. 126–133, 2012.
- SPILLER, H. A.; HAYS, H. L.; ALEGUAS, A. Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS Drugs*, v. 27, n. 7, p. 531–543, 2013.
- STEIMER, T.; DRISCOLL, P. Divergent stress responses and coping styles in

- psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: Behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress*, v. 6, n. 2, p. 87–100, 2003.
- THOMAS, R. *et al.* Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, v. 135, n. 4, p. e994–e1001, 2015.
- TIAN, Y. *et al.* Methylphenidate improves spatial memory of spontaneously hypertensive rats: Evidence in behavioral and ultrastructural changes. *Neuroscience Letters*, v. 461, n. 2, p. 106–109, 2009.
- TOMBLIN, J. B.; MUELLER, K. L. How can comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder aid understanding of language and speech disorders? *Topics in Language Disorders*, v. 32, n. 3, p. 198–206, 2012.
- UMEHARA, M.; AGO, Y.; FUJITA, K.; *et al.* Effects of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on locomotion and prefrontal monoamine release in spontaneously hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 702, n. 1–3, p. 250–257, 2013.
- UMEHARA, M.; AGO, Y.; KAWANAI, T.; *et al.* Methylphenidate and venlafaxine attenuate locomotion in spontaneously hypertensive rats, an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder, through α 2-adrenoceptor activation. *Behavioural Pharmacology*, v. 24, n. 4, p. 328–331, 2013.
- VAN DER MEER, D. *et al.* The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 55, n. 12, p. 1363–1371, 2014.
- VAN DER STAAY, F. J.; ARNDT, S. S.; NORDQUIST, R. E. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*, v. 5, p. 1–23, 2009.
- VERRET, C. *et al.* A physical activity program improves behavior and cognitive functions in children with ADHD: An exploratory study. *Journal of Attention Disorders*, v. 16, n. 1, p. 71–80, 2012.
- WILLCUTT, E. G. *et al.* Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1336–1346, 2005.
- WILLIAMS, N. M. *et al.* Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *The Lancet*, v. 376, n. 9750, p. 1401–1408, 2010.
- WINSTANLEY, C. A.; EAGLE, D. M.; ROBBINS, T. W. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, v. 26, n. 4, p. 379–395, 2006.
- WOLRAICH, M. *et al.* ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, v. 128, n. 5, p. 1007–1022, 2011.
- YUEN, E. Y. *et al.* Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. *Neuron*, v. 73, n. 5, p. 962–977, 2012.