

José Sinésio da Silva Junior

***OS EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO SOBRE A SÍNTESE  
DE MELATONINA PINEAL EM RATOS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. José Cipolla Neto

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo  
2015

## RESUMO

Silva-Junior JS. Os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a síntese de melatonina pineal de ratos. [dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2015.

A glândula pineal é a responsável pela síntese e secreção do hormônio melatonina, que por sua vez participa na organização temporal de ritmos biológicos atuando como mediadora entre o ciclo claro / escuro ambiental e os processos fisiológicos regulatórios incluindo a modulação dos ciclos de atividade / repouso e sono / vigília, dentre outros. A síntese de melatonina é controlada pela liberação noturna de noradrenalina pelos axônios dos neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam a glândula pineal. Sua produção pode ser modulada ainda por outras regiões do sistema nervoso central e por vários constituintes do sistema peptidérgico. O exercício físico promove um aumento significativo na atividade dos neurônios simpáticos periféricos e, conseqüentemente, na liberação de noradrenalina. Sabendo-se desse aumento, imaginou-se que o exercício físico poderia modular a liberação de noradrenalina pela inervação simpática da glândula pineal, e, portanto, modularia a síntese de melatonina. Porém parece não existir um consenso acerca desse assunto. Com isso, sabendo dessa controvérsia e que tanto o diabetes farmacologicamente induzido por estreptozotocina, quanto o processo fisiológico de envelhecimento diminuem significativamente a síntese de melatonina pineal e plasmática em ratos. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre a síntese de melatonina pineal em ratos sob várias condições (adultos saudáveis, animais idosos e animais diabéticos tipo 1 não tratados). Para isso, foram utilizados ratos da linhagem Wistar divididos em dois grandes grupos, sendo que um realizou o protocolo de treinamento com duração de 8 semanas e o outro de 5 semanas. No primeiro grupo os animais foram divididos em: Adultos Sedentários (AS); Adultos Treinados (AT); Idosos Sedentários (IS); Idosos Treinados (IT). Enquanto que no segundo foram divididos em: Controles Sedentários (CS); Controles Treinados (CT); Diabéticos Sedentários (DS); Diabéticos Treinados (DT). Após a eutanásia, realizada em ZTs (*Zeitgeber Time*) específicos, as glândulas pineais foram retiradas para avaliação do conteúdo de melatonina, atividade da enzima AANAT e a expressão gênica das enzimas envolvidas na síntese de melatonina, assim como dos receptores adrenérgicos ( $\beta_1$ ,  $\alpha_1$ ). Os animais adultos treinados não apresentaram diferença na produção de melatonina ao longo da escotofase, e os animais diabéticos não apresentaram diferença na atividade da AANAT nos ZTs 18 e 21. Porém os animais idosos apresentaram um aumento na atividade da enzima AANAT e uma maior expressão gênica do receptor beta adrenérgico no ZT 18. Em conclusão, o treinamento físico aeróbio não altera a síntese de melatonina pineal nos animais adultos e nos diabéticos, mas possivelmente aumenta nos animais idosos treinados, através do aumento da expressão do receptor  $\beta_1$  adrenérgico e da atividade da enzima passo limitante na síntese de melatonina, a AANAT.

**Palavras-chave:** Glândula pineal. Síntese de melatonina. Exercício físico.

## ABSTRACT

Silva-Junior JS. Effects of the aerobic exercise training on pineal melatonin synthesis in rats. [Masters thesis (Human Physiology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2015.

The pineal gland is responsible for melatonin synthesis and secretion, which in turn participates in the temporal organization of biological rhythms acting as a mediator between the light / dark environmental and regulatory physiological processes including modulation of sleep / activity and sleep / wake cycles, among others. Melatonin synthesis is controlled by the nocturnal release of norepinephrine by the axons of sympathetic postganglionic neurons innervating the pineal gland. Its production can be modulated by yet other regions of the central nervous system and various constituents of the peptidergic system. The exercise promotes a significant increase in the activity of peripheral sympathetic neurons and consequently the release of noradrenaline. In this way, the exercise could modulate the release of noradrenaline by the sympathetic innervation of the pineal gland, and thus modulate melatonin synthesis. Nonetheless, melatonin synthesis modulation by exercise is still controversial. On the other hand, both streptozotocin-induced diabetes and the physiological aging process significantly decrease the pineal synthesis and plasma melatonin concentration in rats. The aim of this study was to evaluate the effects of aerobic exercise training on pineal melatonin synthesis in rats under various conditions (healthy adults rats, aged ones and untreated type 1 diabetic animals). Wistar rats were randomly assigned to the following groups, 1) 8-week training period: Sedentary Adult (AS); Trained Adult (AT); Sedentary Aged (IS); Trained Aged (IT), and 2) 5-week training period: Sedentary Control (CS); Trained Control (CT); Sedentary Diabetic (DS); Trained Diabetic (DT). After euthanasia at ZT18, the pineal glands were removed for evaluation of the melatonin content, AANAT enzyme activity and gene expression of the enzymes involved in melatonin synthesis, as well as the adrenergic receptors ( $\beta_1$ ,  $\alpha_1$ ). Trained adult animals showed no difference in melatonin production throughout the scotophase and the diabetic animals showed no difference in the AANAT activity at ZTs 18 and 21. Aged animals showed an increase in AANAT enzyme activity and increased gene expression of beta adrenergic receptor at ZT 18. In conclusion, the aerobic exercise does not alter pineal melatonin synthesis in adult animals and in diabetic ones, but possibly increases it in trained aged animals by increasing the  $\beta_1$  adrenergic receptor expression and the AANAT activity, the rate limiting enzyme in melatonin synthesis.

**Keywords:** Pineal gland. Melatonin synthesis. Exercise training.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A glândula pineal e a síntese de melatonina

A glândula pineal, também denominada de órgão pineal, origina-se, embriologicamente, de uma evaginação dorsal do teto do terceiro ventrículo e no cérebro adulto constitui, junto com os núcleos habenulares, a maior parte do epitélamo (EKSTROM; MEISSEL, 2003).

Nos roedores, a glândula pineal apresenta três porções distintas que formam o complexo pineal: pineal profunda, pedúnculo pineal e pineal superficial. A pineal profunda, ou lâmina intercalar, está localizada entre as comissuras posterior e habenular, delimitando uma região ventricular chamada de recesso pineal, e da sua porção dorsal emerge o pedúnculo pineal que se comunica com a pineal superficial (MOLLER, 1992).

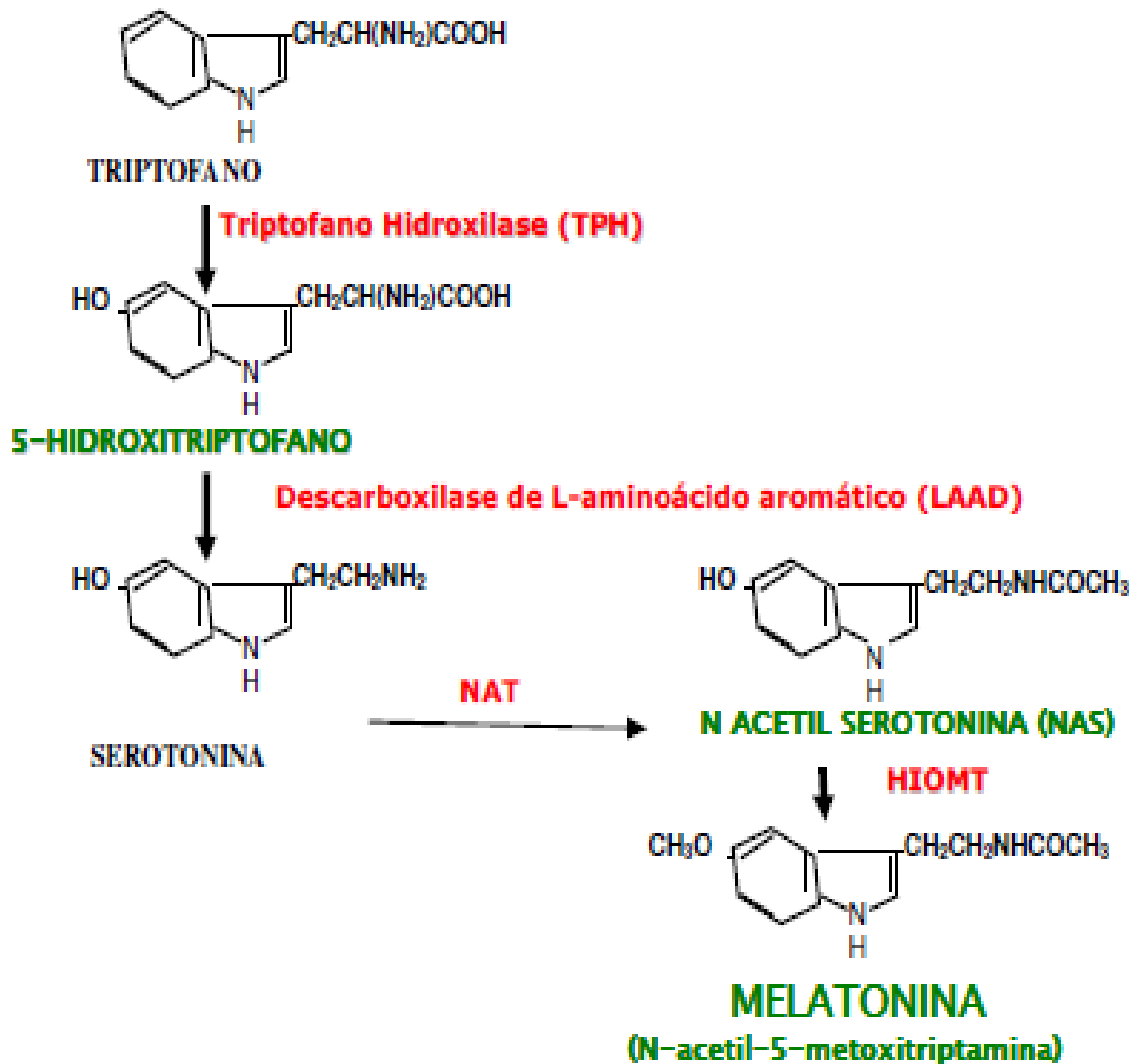
A glândula pineal é a responsável pela síntese e secreção do hormônio melatonina, que participa na organização temporal de ritmos biológicos atuando como mediadora entre o ciclo claro / escuro ambiental e os processos fisiológicos regulatórios incluindo a regulação endócrina da reprodução (GOLDMAN, 2001), na regulação do sistema cardiovascular, em particular da pressão arterial (MCKINLEY et al., 1990), na regulação de ciclos de atividade-reposo e vigília-sono (ARMSTRONG, 1989) e do sistema imunológico (FRASCHINI et al., 1990), além de desempenhar uma importante função fisiológica regulatória no metabolismo, influenciando inúmeros fatores ligados ao balanço energético (CIPOLLA-NETO et al., 2014).

Em mamíferos a produção de melatonina ocorre no período noturno, apresentando um ritmo de 24 horas (circadiano). Os processos de produção e secreção de melatonina pineal limita-se à fase de escuro do ciclo diário de iluminação ambiental, tendo a sua duração variável de acordo com a duração sazonal da noite (CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2012), atribuindo à glândula pineal o papel fisiológico de sinalizar para o meio interno, através da presença e ausência diária da melatonina na circulação e nos diversos líquidos corpóreos, se é noite ou dia no meio exterior e, a partir da duração do seu perfil secretório noturno, qual é a estação do ano (CIPOLLA-NETO et al., 1999).

A melatonina é uma indolamina (N-acetil-5-metoxitriptamina), derivada do aminoácido triptofano, de peso molecular 232,3 Da. A cadeia bioquímica de síntese de melatonina começa com o aminoácido triptofano, que, através da enzima triptofano hidroxilase, é convertida em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Este, sob a ação da descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos, é transformado em serotonina (5-HT). A serotonina é convertida em N-

acetilserotonina (NAS) pela ação da enzima arilquilamina-N-acetiltransferase (AANAT), e a NAS, oximetilada pela enzima hidróxi-indoloximetiltransferase (HIOMT), também chamada de acetilserotonina-oximetiltransferase (ASMT), dá origem à 5-metóxi-N-acetiltriptamina, conhecida como melatonina (CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2012) (Figura 1).

**Figura 1 – Representação da via de síntese da melatonina**

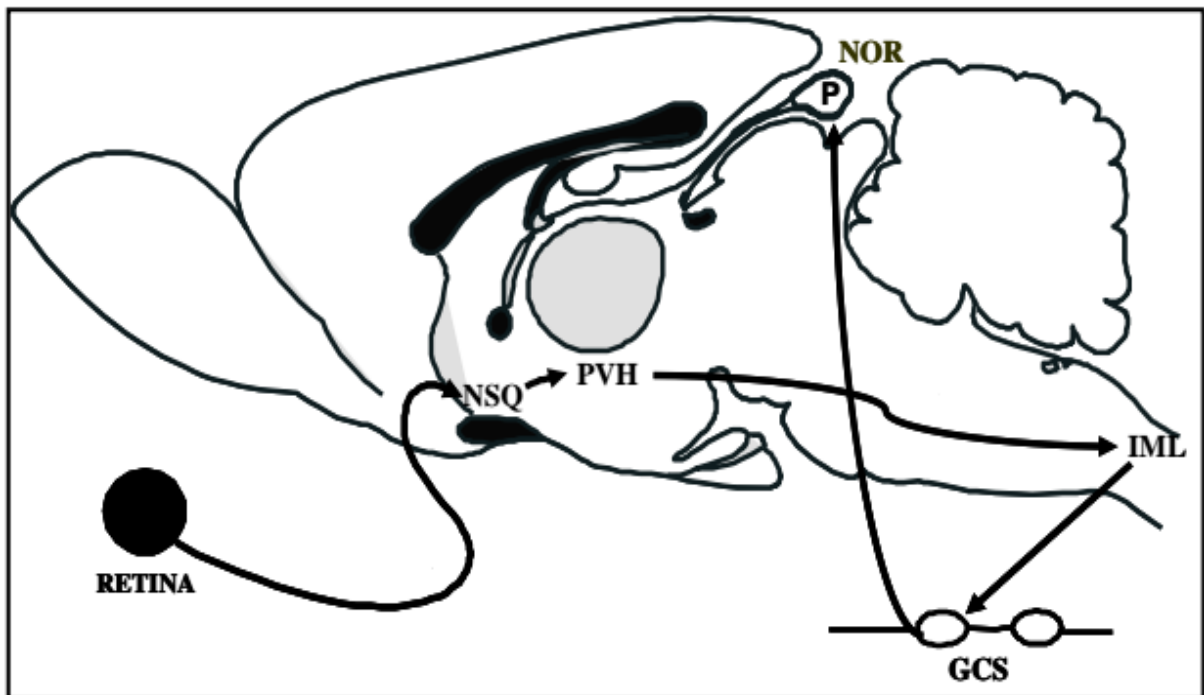


Representação dos indóis e das enzimas envolvidos na síntese da melatonina pineal (adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHE, 2008).

A síntese de melatonina é controlada por uma via neural que se inicia no núcleo paraventricular hipotalâmico (NPH) que, a partir de projeções diretas e indiretas, se conecta com os neurônios pré-ganglionares simpáticos da coluna intermédio lateral da medula espinhal (IML). Esses neurônios, por sua vez, projetam-se sobre o gânglio cervical superior (GCS) e deste, dá-se origem a inervação simpática que caminha pelos nervos conários, ramos

dos carótídeos internos, que controla, na glândula pineal, a síntese de melatonina. Destas terminações simpáticas há a liberação de noradrenalina nos interstícios da glândula, estimulando a síntese de melatonina, através da interação com os adrenoreceptores  $\beta$  e  $\alpha$  (KAPPERS, 1960) (Figura 2).

**Figura 2 – Vias neurais responsáveis pelo controle diário da síntese de melatonina**



A síntese de melatonina é controlada por um sistema neural com origem no núcleo paraventricular hipotalâmico que, por sua vez, é temporizado pelo sistema de temporização circadiano, representado pelas projeções dos NSQs. Estes são sincronizados pela variação da luminosidade diária do ciclo claro-escuro ambiental captada pela retina. Esse sistema garante que a síntese da melatonina se dê apenas na fase escura. NSQs: núcleos supraquiasmáticos; PVN: núcleo paraventricular hipotalâmico; IML: coluna intermédia lateral da medula espinhal; GCS: gânglio cervical superior; P: pineal; NOR: noradrenalina (Adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHÉ, 2008).

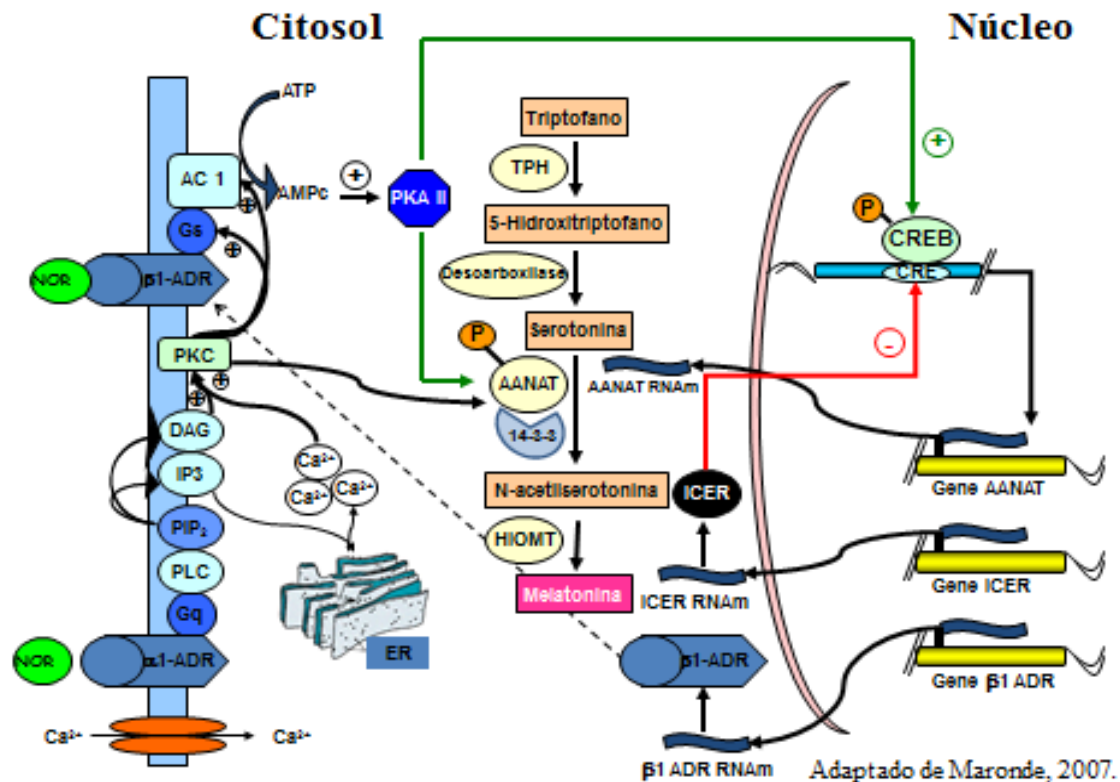
Porém, sabe-se que a síntese se dá apenas durante a noite e isso se deve ao controle temporizado exercido pelos núcleos supraquiasmáticos (NSQs). Os NSQs estão sincronizados ao ciclo de iluminação ambiental através da via retino-hipotalâmica. Durante a noite a atividade neural dos NSQs que inervam o núcleo PVH é predominantemente glutamatérgica, ou seja, há estimulação do PVH e ocorre a liberação de noradrenalina no interstício da glândula e conseqüentemente, ocorre a produção de melatonina. Já durante o dia, a luz captada pela via retino-hipotalâmica faz com que a atividade dos NSQs em sua projeção para o núcleo PVH seja predominantemente gabaérgica, inibindo a liberação de noradrenalina na glândula pineal.

Dessa forma, pode-se associar, não importando se a espécie é de atividade diurna ou noturna, a atividade neural gabaérgica nos NSQs e a não produção de melatonina ao dia e, a ausência ou redução dessa atividade juntamente com o aumento da atividade glutamatérgica e com a produção de melatonina à noite (CIPOLLA; AFECHÉ, 1992; MOORE; SPEH; CARD, 1995).

A ativação noturna da via neural de projeção periférica para a glândula pineal induz a liberação de noradrenalina nas proximidades dos pinealócitos, os quais apresentam receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos. Da interação com os receptores  $\beta$  (subtipo  $\beta 1$ ) há indução do aumento do AMPc intracelular através da ativação de uma proteína G estimulatória (Gs) e da enzima adenilato ciclase (AC1). A ativação dos receptores  $\alpha$  (subtipo  $\alpha 1B$ ) ativa uma proteína Gq ligada à estimulação da fosfolipase C (PLC), a qual promove a hidrólise de fosfoinositídeos de membrana, gerando IP3 e diacilglicerol. O IP3, atuando em seus receptores no retículo endoplasmático, induz a liberação do cálcio desses estoques, tendo como consequência um aumento do cálcio intracitoplasmático. O aumento do cálcio induzido por noradrenalina caracteriza-se por um pico seguido de um platô (SCHAAD et al., 1995). O cálcio e o diacilglicerol ativam a proteína quinase C (PKC), a qual potencia o aumento do AMPc já induzido pela estimulação  $\beta$ -adrenérgica. Este efeito pode ocorrer pela fosforilação da adenilato ciclase ou da proteína Gs (BORJIGIN; WANG; SNYDER, 1995; CHIK; HO; KLEIN, 1988; KLEIN; SUGDEN; WELLER, 1983; SUGDEN et al., 1985; SUGDEN; KLEIN, 1988; VANECEK et al., 1985).

No rato, o AMPc ativa a proteína quinase A (PKA) do tipo 2, (MARONDE et al., 1999a) a qual fosforila um fator de transcrição, a proteína CREB (“cAMP response element binding”). Esta, por sua vez, se liga ao sítio CRE na região promotora do gene da AANAT, induzindo a transcrição seguida pela tradução citoplasmática da enzima (CHIK et al., 2007; KLEIN, 2007) (Figura 3).

Figura 3 – Vias de sinalização da noradrenalina nos pinealócitos de ratos



A noradrenalina, presente no interstício da glândula, age nos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\alpha_1$  estimulando uma cascata de sinalização intracelular que culmina na produção de melatonina. (Adaptado de Maronde e Stehle, 2007).

Quando a AANAT está fosforilada ocorre a sua ligação com a proteína 14-3-3 zeta, ligação essa que se dá através do sítio da enzima fosforilado pela PKA, formando então, um complexo AANAT-14-3-3 (GANGULY et al., 2001). A estimulação adrenérgica induz também a síntese de fatores de transcrição negativos na glândula pineal, sendo um dos mais importantes o ICER (“inducible cAMP early repressor”), que tem um papel inibitório mais tardio da transcrição do gene da AANAT. O RNA mensageiro do ICER exibe um ritmo circadiano na pineal do rato, com um pico na segunda metade da noite, precedendo o declínio da síntese de melatonina. Além do ICER, o AMPc estimula a síntese de outros fatores de transcrição negativos, como o Fra-2 (“Fos-related antigen-2”) e JunB, que também poderiam estar promovendo a queda circadiana da atividade da AANAT (BALER; KLEIN, 1995; SPESSERT et al., 2000).

O passo final da produção de melatonina ocorre quando a enzima hidroxindol-O metiltransferase (HIOMT, também chamada de acetilserotonina-oximetiltransferase – ASMT) transforma a N-acetilserotonina (NAS) em melatonina (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).



## 1.2 Enzimas da via de síntese de melatonina

### 1.2.1 Triptofano hidroxilase

A enzima TPH é a responsável pela conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano, enzima passo-limitante na síntese da serotonina e conseqüentemente na via de biossíntese da melatonina. Na glândula pineal do rato, a enzima TPH apresenta um ritmo circadiano de atividade, com valores mais elevados no período noturno, fazendo com que a síntese de 5-hidroxitriptofano concentre-se durante a noite. A concentração de triptofano na pineal é muito elevada, sendo maior do que em qualquer outra parte do sistema nervoso central. O transporte de triptofano no sistema nervoso central se dá através de um sistema de transporte de aminoácidos neutros, e assim, um sistema semelhante a esse poderia carregar o triptofano para o interior dos pinealócitos (GUTIERREZ et al., 2003; SUGDEN et al., 1989).

Esse aumento da atividade de cerca de 2 vezes durante a noite deve-se tanto à sua síntese aumentada, pela indução de transcrição gênica e síntese protéica, como à ativação da enzima por fosforilação (BESANÇON et al., 1996; SHIBUYA; TORU; WATANABE, 1977). A PKA, através da fosforilação da proteína CREB promove a transcrição da enzima TPH (EHRET, PEVET; MAITRE, 1991; SHEIN; WURTMAN, 1971). A fosforilação da TPH pode ser feita pela PKA, pela quinase dependente de cálcio e calmodulina (CaMK) e pela PKC (EHRET et al., 1989; EHRET; PEVET; MAITRE, 1991; JOHANSEN et al., 1995, 1996; SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

A regulação da atividade da TPH também ocorre pela associação com a proteína 14-3-3. A TPH fosforilada pela CaMK, PKC ou pela PKA liga-se à proteína 14-3-3, aumentando assim, a sua atividade e impedindo a sua desfosforilação (BANIK et al., 1997; ICHIMURA et al., 1987, 1995; KLEIN et al., 2003).

### 1.2.2 Arilalquilamina-N-acetiltransferase

A enzima AANAT é uma enzima instável e a manutenção de sua atividade depende de muitos fatores. O aumento da transcrição dessa enzima é em torno de cem a cento e cinquenta vezes o que repercute em uma maior quantidade da proteína e da sua atividade, que pode chegar a valores de dez a cem vezes superior àqueles registrados na fase clara do dia (ROSEBOOM et al., 1996). A elevação do mRNA da AANAT está condicionada ao início da

fase escura e, portanto, ao início da liberação de noradrenalina nos adrenoceptores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  dos pinealócitos, reforçando a natureza endógena dessa oscilação (RIBELAYGA et al., 1999).

Quando cessa a estimulação simpática, ou se administram antagonistas adrenérgicos ou se submete o animal a uma fotoestimulação no meio da noite, a atividade da AANAT cai com uma meia vida de aproximadamente 3 minutos (DEGUCHI; AXELROD, 1972a; KLEIN; WELLER, 1972; KLEIN et al., 1978; PARFITT; WELLER; KLEIN, 1976). A presença da CREB fosforilada é muito importante também para a manutenção da atividade da AANAT, pois, quando a CREB é desfosforilada, se tem uma rápida queda na atividade da enzima (KLEIN; ROSEBOOM; COON, 1996; KOCH et al., 2003; ROSEBOOM; KLEIN, 1995; TAMOTSU et al., 1995).

A AANAT é uma enzima instável e, no rato, a partir da fosforilação pela PKA do subtipo 2 ocorre a sua ligação com a proteína 14-3-3, formando um complexo AANAT/14-3-3. Um importante regulador do complexo AANAT/14-3-3 é o nível de AMPc. Além desse mecanismo de proteção da AANAT, é importante ressaltar a importância da proteólise proteassomal na regulação da mesma. Essa associação com a proteína 14-3-3 é um mecanismo de proteção, para evitar a sua degradação por proteólise proteassomal (KLEIN et al., 2002).

Em 1999 caracterizou-se a presença de componentes da via da MAPK, como Raf1, Mek1 e as isoformas da MAPK que puderam ser encontradas nos pinealócitos. O aumento do GMPc, e a ativação da PKG pela NOR, contribui para a ativação dessa via (HO; HASHIMOTO; CHIK, 1999). Anos depois dessa constatação, viu-se que os membros da família da MAPK, como p42/44MAPK e p38MAPK, não só estão presentes na glândula, mas também contribuem para a regulação da atividade da AANAT (CHIK et al., 2004). Cada uma dessas proteínas supracitadas age de forma distinta na glândula pineal para a regulação da AANAT e síntese de melatonina. A p42/44MAPK é ativada de forma rápida e transiente pela via Nor/GMPc/PKG. A ativação dessa proteína pode contribuir para o aumento da atividade da AANAT. Já a p38MAPK é dependente da via Nor/AMPc/PKA e consequente aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. A p38MAPK é responsável por limitar a amplitude e duração da resposta da AANAT ao estímulo noradrenérgico, seja por diminuir a tradução ou aumentar a degradação da AANAT (HO et al., 2006).

### 1.2.3 Hidroxindol-O-metiltransferase (Acetilserotonina-oximetiltransferase)

A HIOMT, última enzima da via de síntese de melatonina, é uma enzima controversa e até hoje de difícil compreensão. Essa enzima pode ser regulada tanto por uma via adrenérgica, quanto por uma via peptidérgica. A atividade da HIOMT não é estimulada em curto prazo por noradrenalina, como já se viu para a AANAT, e nem por outras substâncias que regulam a síntese de melatonina, como o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), polipeptídeo ativador da adenilatociclase hipotalâmica (PACAP) e dibutiril AMPc (análogo do AMPc). Já o neuropeptídeo Y (NPY) é capaz de aumentar a atividade da HIOMT potencializando a síntese de melatonina. Esse efeito estimulatório se dá pelo influxo de cálcio na célula (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

A atividade da enzima HIOMT no período noturno apresenta um aumento de 1,5 vezes, enquanto o seu RNAm tem um aumento de 2 vezes (RIBELAYGA et al., 1999; SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

### **1.3 Moduladores da síntese de melatonina pineal**

Autores demonstram que várias substâncias podem modular a síntese de melatonina. Uma dessas substâncias é a angiotensina, substância produzida pela astroglia. A angiotensina é capaz de modular a atividade da enzima TPH1 via receptor angiotensina 1 (AT1), evidenciando a importância do sistema renina-angiotensina na glândula pineal, além de pôr em evidência a função neuromoduladora dos astrócitos que sintetizam o angiotensinogênio (precursor da angiotensina) (BALTATU et al., 2002).

A insulina também é uma dessas substâncias moduladoras. Ao se ligar ao receptor de insulina (IR) ela promove a fosforilação do receptor e de seu substrato (IRS-1), ativando o fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) que por sua vez aumenta a atividade da AANAT através de mecanismos pós-transcricionais, potencializando os efeitos produzidos pela NOR (GARCIA et al., 2008).

Outra substância é o neuropeptídeo Y, que liberado pelo folheto intergenículado talâmico (IGL) e co-localizado com a NOR no terminal simpático, pode modular a síntese de melatonina. Este neurotransmissor age através de mecanismos pré-sinápticos através dos receptores Y<sub>2</sub> localizado no terminal simpático que inerva a glândula, modulando a liberação e disponibilidade de NOR. Pós-sinápticamente, age por meio dos receptores Y<sub>1</sub> situado na membrana do pinealócito, diminuindo o AMPc e conseqüentemente, diminuindo a síntese de

melatonina. Apesar dessa resposta o NPY é capaz de aumentar a atividade e o RNAm da HIOMT (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

O polipeptídeo ativador da adenilato ciclase hipotalâmica (PACAP) é liberado pelo gânglio trigeminal e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) pelo gânglio pterigopalatino, ambos são responsáveis em aumentar a síntese de melatonina via receptores PAC<sub>1</sub>/VPAC<sub>1</sub> que promove o aumento da adenilato ciclase, AMPc, atividade e RNAm da AANAT e RNAm da HIOMT (SIMONNEAUX; RIBELAYGA, 2003).

Além do envolvimento desses neurotransmissores na estimulação da produção de melatonina, outras substâncias estão envolvidas no mecanismo de inibição, como o glutamato. Para que essa substância seja liberada, viu-se necessário que a acetilcolina aja sobre receptores nicotínicos (nAchR), disparando então, o aumento da condutância de Na<sup>+</sup> que acaba por despolarizar a membrana do pinealócito. Essa despolarização gera o aumento de Ca<sup>2+</sup> intracelular através da abertura de canais de Ca<sup>2+</sup> do tipo L dependente de voltagem. Esse aumento de Ca<sup>2+</sup> promove a exocitose de vesículas contendo glutamato. Uma vez secretado, o glutamato tem uma ação parácrina ou autócrina, sobre o receptor mGluR3 que dispara uma cascata de sinalização levando a uma ação inibitória na síntese de melatonina, esses receptores estão acoplados a uma proteína Gi, fazendo com que diminua o AMPc, e, conseqüentemente, a síntese de melatonina (YAMADA et al., 1998).

#### **1.4 Melatonina e suas propriedades**

Existem outros locais de síntese da melatonina, tais como retina e sistema gastrointestinal, entretanto acredita-se que a melatonina sintetizada nestas regiões tem maior importância na modulação de fenômenos locais (ARENDRT, 1995) e, em condições de normalidade fisiológica, não é lançada na circulação sistêmica.

Após a sua síntese, a melatonina pineal é imediatamente liberada na corrente sanguínea, não sendo armazenada na glândula. A melatonina plasmática circula ligada à albumina. Sua vida média circulante é de aproximadamente 20 minutos em ratos e 44 minutos em humanos (PANG; DUBOCOVICH; BROWN, 1993). Sendo que em uma única passagem pelo fígado, 90 % da melatonina é metabolizada sendo convertida em 6-hidroximelatonina, e então em 6-sulfatoximelatonina que é excretada na urina (REITER, 1991).

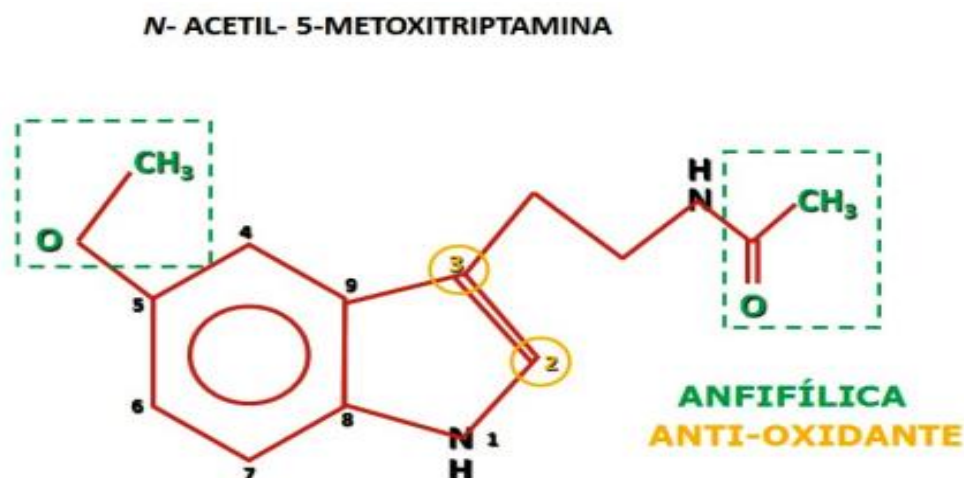
Os efeitos da melatonina ocorrem em diversos tecidos, através da sua interação com receptores de membrana de alta afinidade, tais como: MT1 e MT2, que possuem sete alças transmembrânicas e atuam em associação à proteína G<sub>i</sub>, expresso em mamíferos (REPERT;

WEAVER; GODSON, 1996). A melatonina também pode interagir com um fator transcricional RZR/ROR (GARCIA-MAURIÑO et al., 1997; KIM; WOO; LIM, 2008; STEINHILBER et al., 1995;). A expressão dos receptores de melatonina e RZR/ROR são difundidos dentro do organismo, sendo localizado nos tecidos periféricos e no sistema nervoso central, incluindo nos núcleos supraquiasmáticos (GILLETTE; McARTHUR, 1995; SMIRNOV, 2001).

A estrutura da molécula melatonina, com um núcleo indólico e grupamentos metóxi no carbono 5 e acil ligado ao nitrogênio do grupo amina, atribui-lhe características anfifílicas, fazendo com que ela possa difundir-se tanto em meios aquosos quanto lipídicos. Devido a essa propriedade, a melatonina pode ser encontrada em todos os compartimentos do organismo. Além disso, os seus carbonos 2 e 3 do anel pirrólico possuem alta capacidade de doar elétrons, permitindo que essa molécula apresente uma alta capacidade anti-oxidante sendo, inclusive, um dos agentes anti-oxidantes naturais mais importantes (TAN et al., 2002).

Além dessas ações mediadas por receptores, a melatonina, graças às características de difusibilidade discutidas acima, pode apresentar ações celulares não mediadas por receptores. Assim, ela pode agir regulando as enzimas reparadoras do DNA e as responsáveis pela integridade da cromatina como as histonas metil e acetilases (BURKHARDT et al., 2001); regula diretamente a ação de diversas enzimas (como as quinases dependentes da calcicolmodulina, a ciclooxigenase, etc) e possui também ação intra-mitocondrial, regulando o metabolismo oxidativo e o transporte de elétrons (REITER et al., 2004). A melatonina também é capaz de regular o processo de apoptose celular (MAYO et al., 1998) (Figura 4).

**Figura 4 – Representação da molécula melatonina**



Representação das características químicas da molécula de melatonina (adaptado de CIPOLLA-NETO; AFECHÉ, 2008).

## 1.5 Treinamento físico

Por muitos anos, o exercício físico aeróbio tem sido utilizado para desempenhar um papel importante na manutenção da saúde. Sendo muito utilizado como uma intervenção barata, fácil e eficaz para a prevenção e tratamento de doenças crônicas degenerativas, tais como: diabetes, hipertensão e obesidade (AL SAIF; ALSENANY, 2015; WEI; LIU; ROSENZWEIG, 2015). Além disso, é capaz de promover adaptações fisiológicas importantes, dentre as quais podemos destacar: melhora significativa nas capacidades funcionais relacionadas com a captação e utilização do oxigênio via aumento da quantidade de capilares, hipertrofia seletiva das fibras do tipo I, aumento do conteúdo de mioglobina (PATTENGAL; HOLLOSZY, 1967), aumento do conteúdo de mitocôndria (HOLLOSZY; OSCAI, 1969; HOLLOSZY et al., 1970; OSCAI; HOLLOSZY, 1971; WINDER; BALDWIN; HOLLOSZY, 1974) maior aproveitamento dos ácidos graxos como fonte de energia, aumento da resposta lipolítica às catecolaminas (ENEVOLDSEN et al., 2001), ajuda a controlar a pressão arterial (PESCATELLO et al., 2004), melhora do perfil lipídico (KELLEY; KELLEY; TRAN, 2004) e aumenta a sensibilidade à insulina (BOULÉ et al., 2001).

Durante o exercício físico, os combustíveis metabólicos tornam-se disponíveis através de um sistema complexo, que envolve uma rápida mobilização das reservas de glicogênio e triglicerídeos, estimulada pela ativação do sistema nervoso simpático. Os triglicerídeos, que estão estocados no tecido adiposo, músculo e plasma, representam uma importante reserva energética para o corpo. Subjacente a esse aumento da capacidade do músculo em gerar ATP a partir do metabolismo oxidativo dos substratos, o exercício promove o aumento nos níveis das enzimas envolvidas na ativação da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (MOLE; OSCAI; HOLLOSZY, 1971), assim como nas enzimas envolvidas no ciclo do ácido cítrico (DOHM et al., 1973; GOLLNICK et al., 1973; HOLLOSZY, 1970). O uso dos ácidos graxos como fonte energética a partir da hidrólise dos triacilgliceróis, durante o exercício, permite sustentar a atividade física e atrasar o início da depleção do glicogênio e, conseqüentemente, da hipoglicemia (JÉQUIER et al., 1997).

Além de participar da regulação glicêmica, o exercício também proporciona inúmeras adaptações agudas e crônicas sobre diversos sistemas corporais. No sistema cardiovascular o treinamento físico aeróbio induz um aumento na capacidade cardíaca máxima com a finalidade de aumentar a liberação de oxigênio e substratos metabólicos para os grupos

musculares em atividade e, ao mesmo tempo, manter a distribuição destes substratos para os órgãos vitais (EKBLÖM et al., 1968; EKBLÖM, 1969; RICHTER et al., 1998; SALTIN et al., 1968).

### **1.6 Diabetes, melatonina e exercício físico**

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico complexo e primário dos carboidratos, que envolve, de forma secundária, os lipídeos e proteínas. É caracterizado por hiperglicemia resultante da perda progressiva da secreção ou da ação da insulina (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001). Pesquisas indicam que o número estimado de adultos vivendo com diabetes aumentou para 387 milhões, representando 8,3% da população adulta mundial. Este número deverá aumentar para 552 milhões de pessoas até 2030 (IDF, 2013).

Vale a pena ressaltar que ao falarmos de diabetes mellitus podemos destacar dois tipos principais, sendo o Tipo 1, que corresponde de 10 a 20% dos casos (MAAHS et al., 2010; IDF, 2013), e o Tipo 2, representando 80 a 90% dos casos (IDF, 2013). Esses dois tipos distinguem-se pela apresentação clínica, origem genética, patogênese, lesões das ilhotas pancreáticas e resposta à insulina (CANIVELL; GOMIS, 2014).

O diabetes Tipo 1, também conhecido como infanto-juvenil ou com início no crescimento, aparece com mais frequência em faixas etárias jovens (CRAIG et al., 2014; DABELEA et al., 2014). Resulta da deficiência parcial ou absoluta da secreção de insulina devido a uma diminuição das células  $\beta$ , muitas das vezes sendo por motivos autoimunes (DEVENDRA; LIU; ELISENBARTH, 2004). É sempre sintomático, manifestando-se por poliúria, polidipsia, emagrecimento, polifagia e cetoacidose (IDF, 2013). Devido a essa secreção de insulina diminuída faz-se necessário o uso de insulina exógena (WAJCHENBERG, 1992).

Os tratamentos clássicos em conjunto com as terapias não farmacológicas representam uma ferramenta eficaz na prevenção e no controle do diabetes mellitus. O treinamento físico aeróbio potencializa os efeitos do exercício sobre a sensibilidade insulínica, através de múltiplos fatores, incluindo aumento da massa muscular, aumento do fluxo sanguíneo, aumento da capacidade das enzimas oxidativas mitocondriais e ativação do sistema de transporte de glicose (KOIVISTO; YKI-JARVINEN; DEFRONZO, 1986). Através de uma ação independente da insulina, o exercício exerce um papel fundamental no controle da glicemia, estimulando a captação de glicose, através da contração muscular, independente da ação da insulina (DEFRONZO; SHERWIN; KRAEMER, 1987; LUND et al., 1995;

WALLBERG-HENRIKSSON; HOLLOSZY, 1984). Além disso, o exercício é capaz de regular a via de sinalização insulínica, aumentando a sensibilidade e/ou responsividade ao hormônio durante e após a sessão de exercício, tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos resistentes à insulina (BRAUN; ZIMMERMANN; KRETCHIMER, 1995), o transporte de glicose e a expressão da proteína GLUT4 em células adiposas (STALLKNECHT et al., 1991) e no músculo esquelético (REYNOLDS et al., 1997). O exercício aeróbico tem sido considerado o exercício mais adequado para melhorar a sensibilidade à insulina, porém não é claro se a intensidade, duração ou frequência afeta esse efeito, sendo um fator a ser considerado quando for prescrever um programa de exercícios aeróbicos (KANG et al., 1996).

A literatura relata que o diabetes farmacologicamente induzido por aloxana ou estreptozotocina (STZ) diminui significativamente a síntese de melatonina pineal e plasmática em ratos (PANG; TANG; TANG, 1985). Em animais diabéticos por STZ, a queda significativa na síntese de melatonina pineal, é causada pela hiperglicemia, pois ocorre a diminuição da expressão do receptor beta adrenérgico, do AMPc, no conteúdo da proteína e atividade da AANAT na pineal (AMARAL et al., 2014).

Por outro lado, melatonina aumenta o nível de fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS-1 e 2), e a atividade da fosfonositol 3 – Kinase (PI3-K), potenciando a captação de glicose pelos tecidos periféricos, com consequente redução da atividade lipolítica e proteolítica, encontrada em animais com resistência a insulina e / ou quadro de diabetes já instalado (HA et al., 2006).

Além disso, tanto a suplementação com melatonina (AFECHÉ et al., 2008; CAMPOS et al., 2013) como o exercício físico (RIBEIRO et al., 2012; RICHTER et al., 1998), promove melhoras significativas no quadro do diabetes. Mas, os mecanismos fisiológicos de correlação entre ambos, ainda não estão muito esclarecidos.

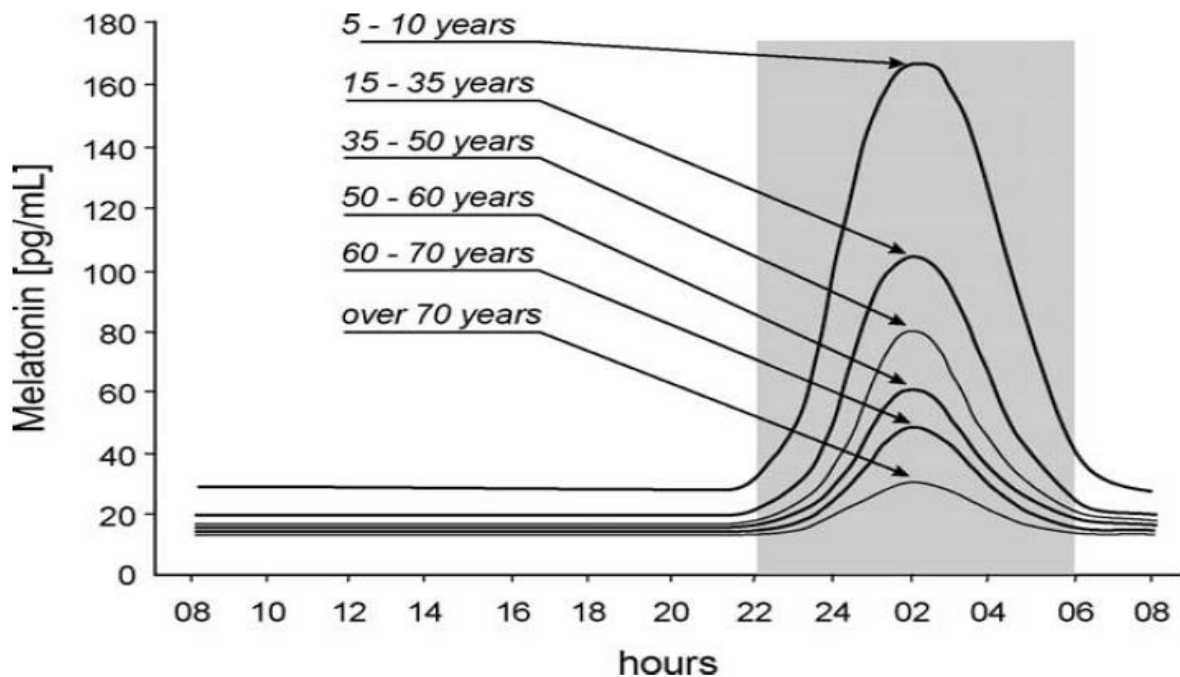
### **1.7 Envelhecimento, melatonina e exercício físico.**

A produção de melatonina é exclusivamente noturna e seu pico de concentração fisiológica na circulação de humanos e ratos é de cerca de 100 a 300 pM (REITER, 1991; ZALATAN; KRAUSE; BLASK, 2001), porém no processo fisiológico de envelhecimento a biossíntese de melatonina pela glândula pineal diminui, bem como os níveis do hormônio são significativamente menores na meia idade (PANG et al., 1990) (Figura 5). Karasek (2004) sugere que a melatonina, embora não possa ser reconhecida como um agente rejuvenescedor,



poderia ser utilizada como uma alternativa terapêutica em idosos, já que a diminuição de sua produção pode estar relacionada com a deterioração de muitos ritmos circadianos que desempenham um papel importante na homeostasia (como o ciclo sono/vigília, temperatura corporal, estado de alerta e a secreção de muitos hormônios) e com distúrbios do sono. Além disso, por ser um potente antioxidante, a diminuição da melatonina pode induzir, com a idade, um acúmulo de radicais livres, tendo repercussões não apenas no envelhecimento em si, mas também em diversas doenças relacionadas com a idade. A melatonina apresenta ainda, propriedades imunoestimuladoras. A imunossupressão está envolvida na aceleração dos processos de envelhecimento (GINALDI et al., 1999a, b, c; MAESTRONI, 2001).

**Figura 5 - Variação ontogenética do perfil diário de melatonina**



Variação da melatonina ao longo do envelhecimento mostrando a sua capacidade de ser, além de um marcador circadiano, um marcador ontogenético. KARASEK, 2004.

Dessa maneira, a diminuição dos níveis circulantes de melatonina pode levar a uma variedade de mudanças fisiológicas associadas com a idade (RASMUSSEN et al., 1999), como aumento da adiposidade, especialmente visceral, e dos níveis plasmáticos de insulina e leptina (BJORNTORP, 1995), intolerância à glicose, resistência insulínica, diabetes, dislipidemias e hipertensão (BODKIN et al., 1996; BUEMANN; TREMBLAY, 1996).

## 1.8 A controvérsia a respeito de exercício e síntese de melatonina

A síntese de melatonina é controlada, dentre outros fatores, pela noradrenalina liberada pelos terminais dos neurônios pós-ganglionares simpáticos (BROWNSTEIN; AXELROD, 1974). O exercício físico promove um aumento significativo na atividade dos neurônios simpáticos periféricos e, conseqüentemente, na liberação de noradrenalina (MCMURRAY et al., 1987). Uma hipótese seria que este aumento da atividade simpática periférica induzida pelo exercício físico poderia modular a liberação de noradrenalina pela inervação simpática da glândula pineal.

Há relatos na literatura mostrando que o exercício influencia a síntese de melatonina. Estudos realizados em humanos demonstram que o exercício físico sobre o perfil endógeno da secreção de melatonina tem sido controverso.

Em trabalho realizado por Carr e colaboradores foi verificado o efeito do treinamento físico aeróbico de alta intensidade na produção de melatonina de 7 mulheres. O exercício em bicicleta ergométrica por 1 hora foi realizado entre 13:00 e 18:00 e observou-se um aumento de 90% a 210% na melatonina plasmática durante o exercício quando comparado com o repouso. Também viu-se que 30 minutos após o término do exercício a melatonina plasmática retornou aos níveis basais (CARR et al., 1981), esse aumento no conteúdo de melatonina possivelmente ocorreu por uma estimulação simpática periférica

Assim como Carr (1981), Theron, Oosthuizen e Rautenbach, (1984), tiveram resultados parecidos, porém o estudo foi realizado em homens. O exercício de subida em escadas em um ambiente controlado foi realizado entre 9:00 e 13:00 e causou um aumento nas concentrações rapidamente após o exercício. O exercício causou um aumento na concentração de melatonina que foi sempre maior nos participantes que realizaram exercício em uma sala escura (54 lux) do que nos indivíduos que realizaram em sala clara (320 lux). Vale a pena ressaltar de que o exercício, independente da condição de iluminação, foi realizado durante o dia (THERON; OOSTHUIZEN; RAUTENBACH, 1984).

Já Monteleone et al. (1990) observou o contrário. Em seu trabalho ele exercitou participantes homens às 22:40 (10 minutos a 50% da capacidade máxima seguido de 10 minutos a 80% da capacidade máxima) em sala com luminosidade controlada. Foi mensurada a concentração de melatonina noturna antes e depois do exercício. Os resultados claramente demonstram que ao contrário dos trabalhos anteriores, a concentração de melatonina foi significativamente menor do que os controles por aproximadamente 4 horas após o exercício, sem alterar a concentração de melatonina durante a noite (MONTELEONE et al., 1990).

O grupo do Monteleone verificou em outro trabalho o efeito do exercício agudo e da iluminação no meio da noite. O exercício foi realizado com homens às 23:40 (10 minutos a 50% da capacidade máxima seguido de 10 minutos a 80% da capacidade), porém às 23:10 os voluntários foram expostos a uma luminosidade de 2,500 lux, de tal maneira que 30 minutos após essa exposição a melatonina plasmática estava em um nível mínimo de detecção. Os autores concluíram que o exercício não altera a concentração de melatonina plasmática. (MONTELEONE et al., 1992). No entanto, fica difícil de separar, com esse esquema experimental, o efeito do exercício do efeito da luz.

Logo após os resultados de Monteleone et. al. (1990 e 1992), Yaga et al. (1993), estudaram os mecanismos responsáveis pelo qual o exercício induz a diminuição da concentração de melatonina em ratos. Foram utilizados ratos Sprague-Dawley (80g – 100g) em um ciclo de luminosidade estabelecido (14 horas no claro e 10 horas no escuro). Foram estudados 3 grupos: controle, nadadores e expostos à luz. O exercício de natação foi realizado por 15 ou 30 minutos, e foi observado que o conteúdo de melatonina plasmática e na glândula pineal foi reduzida depois do exercício. Apesar desse resultado, não foi observada mudança na enzima passo limitante para a síntese de melatonina, a AANAT (arilquilamina-N-acetiltransferase), dos animais treinados. Diferentemente, os animais expostos à luz apresentaram tanto a síntese de melatonina, quanto a atividade da AANAT reduzida (YAGA et al., 1993).

No mesmo ano que Yaga et al. 1993, os pesquisadores Elias, Wilson e Pandian, 1993, investigaram os efeitos do exercício agudo em 7 homens saudáveis que foram submetidos a um teste ergométrico de exaustão. Eles concluíram que o exercício extenuante e agudo de duração relativamente curta realizado pela manhã entre 9:30 e 10:00 horas, não altera as concentrações de melatonina plasmáticas (ELIAS et al., 1993).

Poucos anos depois, Buxton et al. (1997) avaliaram o efeito de diferentes intensidades de exercício físico aeróbio realizado a noite sobre o conteúdo de melatonina plasmática. Foram estudados 8 homens saudáveis em três condições, sendo: sem fazer exercício, fazendo exercício em baixa intensidade (40% - 60% do volume de oxigênio máximo -VO<sub>2</sub> Max.) das 23:30 horas até 2:30 horas (duração de 3 horas) e em maiores intensidades (75% do VO<sub>2</sub> Max. por uma hora) das 00:30 horas às 1:30 horas. E neste estudo eles verificaram que o exercício de baixa intensidade não influenciou os níveis de melatonina plasmática, porém em exercícios mais intensos houve um aumento agudo nos níveis de melatonina (BUXTON; HERMITE-BALERIAUX; HIRSCHFELD, 1997).

Em um trabalho feito com atletas de elite durante uma competição, Lucia et al. (2001) estudou 9 atletas de ciclismo de classe mundial, durante um estágio na Espanha (tour of Spain) que durou três semanas. Nesse estudo foi verificado o metabólito da melatonina (6-sulfatoximelatonina) na urina dos atletas antes de começar a competição (basal) e nas três semanas de competição. A urina foi coletada no começo do dia (primeiro jato de urina) e após o dia de competição. Neste estudo eles observaram que ao longo da competição a 6-sulfatoximelatonina após o dia de competição (referente a produção diurna durante o exercício) foi maior que ao amanhecer (referente a produção noturna), mostrando que a melatonina produzida durante o exercício físico extenuante de resistência de aproximadamente 7 horas por dia foi maior do que a melatonina noturna. Porém ambas foram diminuindo ao longo da competição (LUCIA et al., 2001).

Em um estudo mais recente Uzun et al. (2012), verificou o efeito do exercício físico de natação sobre o conteúdo de melatonina plasmática em ratos Sprague-Dawley em três momentos: imediatamente após o término de 30 minutos de natação, 24 horas e 48 horas após o término do exercício. Em conclusão, eles verificaram que imediatamente após o término do exercício houve uma diminuição do conteúdo de melatonina, 24 horas após o término o conteúdo de melatonina dobrou e 48 horas após os níveis voltaram aos valores basais. (UZUN et al., 2012).

Através da análise desses trabalhos nota-se que há muitas diferenças entre eles, desde os protocolos de treinamento até horário do dia que foram realizados, pois em alguns trabalhos os indivíduos foram submetidos ao treinamento no começo do dia, enquanto em outros foram na madrugada. Além disso, outra variável a ser considerada é a análise da melatonina em diferentes momentos do dia, não havendo então uma padronização de horários nem do protocolo de treinamento (intensidade, duração e horário) e nem da coleta dos dados.

## 7 CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que o treinamento físico aeróbio acarretou mudanças no perfil noturno de síntese de melatonina em animais adultos, e também não alterou a síntese de melatonina pineal em ratos diabéticos por estreptozotocina, ou seja, manteve-se diminuída. Porém, nos animais idosos, que tem a síntese de melatonina diminuída, o treinamento promoveu aumento da principal enzima na síntese. Com isso, concluímos que o treinamento aeróbio não altera a síntese de melatonina em animais adultos saudáveis e em adultos diabéticos, entretanto em animais idosos aumenta a atividade da enzima passo limitante na síntese de melatonina e a expressão gênica dos receptores  $\beta$  adrenérgicos no pinealócitos.

Com isso o presente trabalho contribuiu para o melhor entendimento da relação entre exercício e síntese de melatonina, respeitando, principalmente, o ciclo de atividade dos animais.

## REFERÊNCIAS\*

- AFEICHE, S. C.; AMARAL, F. G.; VILLELA, D. C. M.; ABRAHÃO, M. V.; PERES, R.; CIPOLLA-NETO, J. Melatonin and the pineal gland. In: ROMANO, E.; De LUCA, S. **New research on neurosecretory systems**. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2008. p. 151-177.
- AL SAIF, A.; ALSENANY, S. Aerobic and anaerobic exercise training in obese adults. **J. Phys. Ther. Sci.**, v. 27, n. 6, p. 1697–1700, 2015.
- AMARAL, F. G.; TURATI, A. O.; BARONE M.; SCIALFA, J. H.; DO CARMO BUONFIGLIO, D.; PERES, R.; PELICIARI-GARCIA, R. A.; AFEICHE, S. C.; LIMA, L.; BORDIN, S.; REITER, R. J.; MENNA-BARRETO, L.; CIPOLLA-NETO, J. Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. **J. Pineal Res.**, v. 57, n. 1, p. 67–79, 2014.
- ARENDET, J. **Melatonin and the mammalian pineal gland**. London: Chapman & Hill, 1995.
- ARMSTRONG, S. M. Melatonin and circadian control in mammals. **Experientia**, v. 45, n. 10, p. 932-938, 1989.
- BALER, R.; KLEIN, D. C. Circadian expression of transcription factor Fra-2 in the rat pineal gland. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 45, p. 27319-27325, 1995.
- BALTATU, O.; AFEICHE, S. C.; SANTOS, S. H. J.; CAMPOS, L. A.; BARBOSA, R.; MICHELINI, L. C.; BADER, M.; CIPOLLA-NETO, J. Locally synthesized angiotensin modulates pineal melatonin generation. **J. Neurochem.**, v. 80, n. 2, p. 328-334, 2002.
- BANIK, U.; WANG, G. A.; WAGNER, P. D.; KAUFMAN, S. Interaction of phosphorylated tryptophan hydroxylase with 14-3-3 proteins. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 26, p. 26219-26225, 1997.
- BESANÇON, R.; SIMONNEAUX, V.; JOUVET, A.; BELIN, M. F.; FÈVRE-MONTANGE, M. Nycthemeral expression of tryptophan hydroxylase mRNAs in the rat pineal gland. **Mol. Brain Res.**, v. 40, n. 1, p. 136-138, 1996.
- BJÖRNTORP, P. Neuroendocrine aging. **J. Intern. Med.**, v. 238, n. 5, p. 401-404, 1995.
- BODKIN N. L.; NICOLSON, M.; ORTMAYER, H. K.; HANSEN, B. C. Hyperleptinemia: relationship to adiposity and insulin resistance in the spontaneously obese rhesus monkey. **Horm. Metab. Res.**, v. 28, n. 12, p. 674-678, 1996.
- BORGES-SILVA, C. N.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; PERES, S. B.; FONSECA-ALANIZ, M. H.; ANDREOTTI, S.; CIPOLLA-NETO, J.; PITHON-CURI, T. C.;

---

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTRIMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

LIMA, F. B. Pinealectomy reduces hepatic and muscular glycogen content and attenuates aerobic power adaptability in trained rats. **J. Pineal Res.**, v. 43, p. 96-103, 2007.

BORJIGIN, J.; WANG, M. M.; SNYDER, S. H. Diurnal variation in mRNA encoding serotonin N-acetyltransferase in pineal gland. **Nature**, v. 378, n. 6559, p. 783-785, 1995.

BOULÉ, N. G.; HADDAD, E.; KENNY, G. P.; WELLS, G. A.; SIGAL, R. J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus a meta-analysis of controlled clinical trials. **JAMA**, v. 286, n. 10, p. 1218-1227, 2001.

BRAUN, B.; ZIMMERMANN, M. B.; KRETCHMER, N. Effects of exercise intensity on insulin sensitivity in women with non – insulin – dependent diabetes mellitus. **J. Appl. Physiol.**, v. 78, n. 1, p. 300-306, 1995.

BROWNSTEIN, M.; AXELROD, J. Pineal gland: 24-hour rhythm in norepinephrine turnover. **Science**, v. 184, n. 4133, p. 163-165, 1974.

BUEMANN, B.; TREMBLAY, A. Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. **Sports Med.**, v. 21, n. 3, p. 191-212, 1996.

BURKHARDT, S.; REITER, R. J.; TAN, D. X.; HARDELAND, R.; CABRERA, J.; KARBOWNIK, M. DNA oxidatively damaged by chromium (III) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is protected by the antioxidants melatonin, N-acetyl-N-Formyl-5-Methoxykynuramine, resveratrol and uric acid. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 8, n. 33, p. 775-783, 2001.

BUXTON, O. M.; L'HERMITE-BALÉRIAUX, M.; HIRSCHFELD, U.; CAUTER, E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. **J. Biol. Rhythms.**, v. 12, n. 6, p. 568–574, 1997.

CAMPOS, L. A.; CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; MICHELINI, L. C.; BADER, M.; BALTATU, O. C. The angiotensin melatonin axis. **Inter. J. Hypertension.**, v. 2013, p. 1-7, 2013.

CANIVELL, S.; GOMIS, R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. **Autoimmun. Rev.**, v. 13, n. 4-5, p. 403-407, 2014.

CARR, D. B.; REPERT, S. M.; BULLEN, B.; SKRINAR, G.; BEITINS, I.; ARNOLD, M.; ROSENBLATT, M.; MCARTHUR, J. W. Plasma melatonin increases during exercise in women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 1, p. 224–225, 1981.

CHIK, C. L.; HO, A. K.; KLEIN, D. C. Alpha 1-adrenergic potentiation of vasoactive intestinal peptide stimulation of rat pinealocyte adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'- monophosphate: evidence for a role of calcium and protein kinase-C. **Endocrinology**, v. 122, n. 2, p. 702-708, 1988.

CHIK, C. L.; MACKOVA, M.; PRICE, D.; HO, A. K. Adrenergic regulation and diurnal rhythm of p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in the rat pineal gland. **Endocrinology**, v. 145, n. 11, p. 5194-5201, 2004.

CHIK, C. L.; ARNASON, T. G.; DUKEWICH, W. G.; PRICE, D. M.; RANGER, A.; HO, A. K. Histone H3 phosphorylation in the rat pineal gland: adrenergic regulation and diurnal variation. **Endocrinology**, v. 148, n. 4, p. 1465-1472, 2007.

CIPOLLA NETO, J.; AFECHE, S. C. Glândula pineal: fisiologia celular e função. In: WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de endocrinologia clínica**. São Paulo: Roca, 1992. p. 83-93.

CIPOLLA-NETO, J.; SKORUPA, A. L.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; BARTOL, I.; MOTA, S. R.; AFECHE, S. C.; DELAGRANGE, P.; GUARDIOLA-LEMAITRE, B.; CANTERAS, N. S. The role of the retrochiasmatic area in the control of pineal metabolism. **Neuroendocrinology**, v. 69, n. 2, p. 97-104, 1999.

CIPOLLA-NETO, J.; AFECHE, S. C. Glândula pineal. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 981-990.

CIPOLLA-NETO, J.; AFECHE, S. C. Glândula pineal. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 1045-1053.

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; AFECHE, S. C.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **J. Pineal Res.**, v. 56, p. 371-381, 2014.

COTRAN, S. R.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Pâncreas. In: **Patologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

CRAIG, M. E.; JEFFERIES, C.; DABELEA, D.; BALDE, N.; SETH, A.; DONAGHUE, K. C. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr. Diabetes**, v. 15, p. 4-17, 2014. Suppl 20.

DABELEA, D.; MAYER-DAVIS, E. J.; SAYDAH, S.; IMPERATORE, G.; LINDER, B.; DIVERS, J.; BELL, R.; BADARU, A.; TALTON, J. W.; CRUME, T.; LIESE, A. D.; MERCHANT, A. T.; LAWRENCE, J. M.; REYNOLDS, K.; DOLAN, L.; LIU, L. L.; HAMMAN, R. F. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. **JAMA**, v. 311, n. 17, p. 1778-86, 2014.

DEFRONZO, R. A.; SHERWIN, R. S.; KRAEMER, N. Effect of physical training on insulin action in obesity. **Diabetes**, v. 36, n. 12, p. 1379-1385, 1987.

DEGUCHI, T.; AXELROD, J. Control of circadian change of serotonin N-acetyltransferase activity in the pineal organ by the beta--adrenergic receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 69, n. 9, p. 2547-2550, 1972a.

DEGUCHI, T.; AXELROD, J. Sensitive assay for serotonin N-acetyltransferase activity in rat pineal. **Anal. Biochem.**, v. 50, n. 1, p. 174-179, 1972b.

DEVENDRA, D.; LIU, E.; EISENBARTH, G.S. Type 1 diabetes: recent developments. **BMJ.**, v. 328, n. 7442, p. 750-754, 2004.



DOHM, G. L.; HUSTON, R. L.; ASKEW, E. W.; FLESHOOD, H. L. Effects of exercise, training and diet on muscle citric acid cycle enzyme activity. **Can. J. Biochem.**, v. 51, n. 6, p. 849-854, 1973.

DUFLOTH, D. L.; MORRIS, M.; MICHELINI, L. C. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 4, pt. 2, p. R1271-R1287, 1997.

EHRET, M.; CASH, C. D.; HAMON, M.; MAITRE, M. Formal demonstration of the phosphorylation of rat brain tryptophan hydroxylase by  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase. **J. Neurochem.**, v. 52, n. 6, p. 1886-1891, 1989.

EHRET, M.; PEVET, P.; MAITRE, M. Tryptophan hydroxylase synthesis is induced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate during circadian rhythm in the rat pineal gland. **J. Neurochem.**, v. 57, n. 5, p. 1516-1521, 1991.

EKBLOM, B.; ASTRAND, P. O.; SALTIN, B.; STENBERG, J.; WALLSTRÖM, B. Effect of training on circulatory response to exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 24, n. 4, p. 518-528, 1968.

EKBLOM, B. Effect of physical training on oxygen transport system in man. **Acta Physiol. Scand. Suppl.**, v. 328, p. 1-45, 1969.

EKSTRÖM, P.; MEISSEL, H. Evolution of photosensory pineal organs in new light: the fate of neuroendocrine photoreceptors. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 358, n. 1438, p. 1679-1700, 2003.

ELIAS, A. N.; WILSON, A. F.; PANDIAN, M. R.; ROJAS, F. J.; KAYALEH, R.; STONE, S. C.; JAMES, N. Melatonin and gonadotropin secretion after acute exercise in physically active males. **Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.**, v. 66, n. 4, p. 357-361, 1993.

ENEVOLDSEN, L. H.; STALLKNECHT, B.; LANGFORT, J.; PETERSEN, L. N.; HOLM, C.; PLOUG, T.; GALBO, H. The effect of exercise training on hormone – sensitive lipase in rat intra – abdominal adipose tissue and muscle. **J. Physiol.**, v. 536, pt. 3, p. 871-877, 2001.

EVANS, W. J.; CYR-CAMPBELL, D. Nutrition, exercise, and healthy aging. **J. Am. Diet Assoc.**, v. 97, n. 6, p. 632-637, 1997.

FERRARA, C. M.; GOLDBERG, A. P.; ORTMEYER, H. K.; RYAN, A. S. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 61, n. 5, p. 480-487, 2006.

FRASCHINI, F.; SCAGLIONE, F.; FRANCO P.; DERMATINI, G.; LUCINI, V.; STANKOV, B. Melatonin and immunity. **Acta Oncol.**, v. 29, n. 6, p. 775-776, 1990.

GANGULY, S.; GASTEL, J. A.; WELLER, J. L.; SCHWARTZ, C.; JAFFE, H.; NAMBOODIRI, M. A. A.; COON, S. L.; HICKMAN, A. B.; ROLLAG, M.; OBSIL, T.; BEAUVERGER, P.; FERRY, G.; BOUTIN, J. A.; KLEIN, D. C. Role of a pineal cAMP operated arylalkylamine N-acetyltransferase/ 14-3-3-binding switch in melatonin synthesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 98, n. 14, p. 8083-8088, 2001.

GARCIA, R. A.; AFECHÉ, S. C.; SCIALFA, J. H.; AMARAL, F. G.; DOS SANTOS, S. H.; LIMA, F. B.; YOUNG, M. E.; CIPOLLA-NETO, J. Insulin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. **Life Sci.**, v. 82, n. 1-2, p. 108-114, 2008.

GARCIA-MAURIÑO, S.; GONZALEZ-HABA, M. G.; CALVO, J. R.; RAFII-EL-IDRISSI, M.; SANCHEZ-MARGALET, V.; GOBERNA, R.; GUERRERO, J. M. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. **J. Immunol.**, v. 159, n. 2, p. 574-581, 1997.

GILLETTE, M. U.; MCARTHUR, A. J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. **Behav. Brain Res.**, v. 73, n. 1-2, p. 135-139, 1995.

GINALDI, L.; DE MARTINIS, M.; D'OSTILIO, A.; MARINI, L.; LORETO, M. F.; CORSI, M. P.; QUAGLINO, D. The immune system in the elderly: I. Specific humoral immunity. **Immunol. Res.**, v. 20, n. 2, p. 101-108, 1999a.

GINALDI, L.; DE MARTINIS, M.; D'OSTILIO, A.; MARINI, L.; LORETO, M. F.; MARTORELLI, V.; QUAGLINO, D. The immune system in the elderly: II. Specific cellular immunity. **Immunol. Res.**, v. 20, N. 2, p. 109-115, 1999b.

GINALDI, L.; DE MARTINIS, M.; D'OSTILIO, A.; MARINI, L.; LORETO, M. F.; QUAGLINO, D. The immune system in the elderly: III. Innate immunity. **Immunol. Res.**, v. 20, n. 2, p. 117-126, 1999c.

GOLDMAN, B.D. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. **J. Biol. Rhythms**, v. 16, n.4, p. 283-301, 2001.

GOLLNICK, P. D.; ARMSTRONG, R. B.; SALTIN, B.; SAUBERT, C. W.; SEMBROWICH, W. L.; SHEPHERD, R. E. Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. **J. Appl. Physiol.**, v. 34, n. 1, p. 107-111, 1973.

GUTIÉRREZ, C. I.; URBINA, M.; OBREGION, F.; GLYKYS, J.; LIMA, L. Characterization of tryptophan high affinity transport system in pinealocytes of the rat. Day-night modulation. **Amino Acids.**, v. 25, n. 1, p. 95-105, 2003.

HA, E.; YIM, S. V.; CHUNG, J. H.; YOON, K.S.; KANG, I.; CHO, Y. H.; BAIK, H. H. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate 1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> murine skeletal muscle cells. **J. Pineal Res.**, v. 41, n. 1, p. 67-72, 2006.

HENDEN, T.; STOKKAN, K. A.; REITER, R. J.; NONAKA, K. O.; LERCHL, A.; JONES, D. J. The age-associated reduction in pineal  $\beta$ -adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. **Biol. Signals.**, v. 1, p. 34-39, 1992.

HO, A. K.; HASHIMOTO, K.; CHIK, C. L. 3',5'-cyclic guanosine monophosphate activates mitogen-activated protein kinase in rat pinealocytes. **J. Neurochem.**, v. 73, n. 2, p. 598-604, 1999.

HO, A. K.; PRICE, D. M.; TERRIFF, D.; CHIK, C. L. Timing of mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation in the rat pineal gland. **Molecular Cellular Endocrinology**, v. 252, n. 1-2, p. 34-39, 2006.

HOLLOSZY, J. O.; OSCAI, L. B. Effect of exercise on alpha-glycerophosphate dehydrogenase activity in skeletal muscle. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 130, n. 1, p. 653-656, 1969.

HOLLOSZY, J. O.; OSCAI, L. B.; DON, I. J.; MOLÉ, P. A. Mitochondrial citric acid cycle and related enzymes: adaptive response to exercise. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 40, n. 6, p. 1368-1373, 1970.

ICHIMURA, T.; ISOBE, T.; OKUYAMA, T.; YAMAUCHI, T.; FUJISAWA, H. Brain 14-3-3 protein is an activator protein that activates tryptophan 5-monooxygenase in the presence of Ca<sup>2+</sup>, calmodulin-dependent protein kinase II. **FEBS Lett.**, v. 219, n. 1, p. 79-82, 1987.

ICHIMURA, T.; UCHIYAMA, J.; KUNIHIRO, O.; ITO, M.; HORIGOME, T.; OMATA, S.; SHINKAI, F.; KAJI, H.; ISOBE, T. Identification of the site of interaction of the 14-3-3 protein with phosphorylated tryptophan hydroxylase. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 48, p. 28515-28518, 1995.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes atlas**. 6th ed. 2013. Disponível em: <[www.idf.org](http://www.idf.org)>. Acesso em: 1 set. 2015.

JÉQUIER, E.; TAPPY, L. Obesity. **Mol. Aspects Med.**, v. 18, p. 249-305, 1997.

JOHANSEN, P. A.; JENNINGS, I.; COTTON, R. G.; KUHN, D. M. Tryptophan hydroxylase is phosphorylated by protein kinase A. **J. Neurochem.**, v. 65, n. 2, p. 882-888, 1995.

JOHANSEN, P. A.; JENNINGS, I.; COTTON, R. G.; KUHN, D. M. Phosphorylation and activation of tryptophan hydroxylase by exogenous protein kinase A. **J. Neurochem.**, v. 66, n.2, p. 817-823, 1996.

KANG, J.; ROBERTSON, R. J.; HAGBERG, J.M.; KELLEY, D. E.; GOSS, F. L.; DASILVA, S. G.; SUMINSKI, R. R.; UTTER, A. C. Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 4, p. 341-349, 1996.

KAPPERS, J. A. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. **Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.**, v. 52, p. 163-215, 1960.

KARASEK, M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. **Exp. Gerontol.**, v. 39, n. 11-12, p. 1723-1729, 2004.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S.; TRAN, Z. V. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Prev. Med.**, v. 38, n. 5, p. 651-661, 2004.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. **Public Health**, v. 121, n.9, p. 643-655, 2007.

KIM, K. H.; WOO, H. Y.; LIM, S. W. Association study of a serotonin receptor 2A gene - 1438A/G polymorphism and anxiety-related traits. **Psychiatry Investig.**, v. 5, n. 4, p. 244-246, 2008.

KLEIN, D. C.; WELLER, J. L. Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. **Science**, v. 177, n. 4048, p. 532-533, 1972.

KLEIN, D. C.; BUDA, M. J.; KAPOOR, C. L.; KRISHNA, G. Pineal serotonin acetyltransferase activity: abrupt decrease in adenosine 3',5'-monophosphate may be signal for "turnoff". **Science**, v. 199, n. 4326, p. 309-311, 1978.

KLEIN, D. C.; SUGDEN, D.; WELLER, J. L. Postsynaptic alpha-adrenergic receptors potentiate the beta-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 80, n. 2, p. 599-603, 1983.

KLEIN, D. C.; ROSEBOOM, P. H.; COON, S. L. New light is shining on the melatonin rhythm enzyme: the first poscloning view. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 7, n. 3, p. 106-112, 1996.

KLEIN, D. C.; GANGULY, S.; COON, S.; WELLER, J. L.; OBSIL, T.; HICKMAN, A.; DYDA, F. 14-3-3 proteins and photoneuroendocrine transduction: role in controlling the daily rhythm in melatonin. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 30, n. 4, p. 365-373, 2002.

KLEIN, D. C.; GANGULY, S.; COON, S. Q.; SHI, Q.; GAILDRAT, P.; MORIN, M.; WELLER, J. L.; OBSIL, T.; HICKMAN, A.; DYDA, F. 14-3-3 proteins in pineal photoneuroendocrine transduction: how many roles? **J. Neuroendocrinol.**, v. 15, n. 4, p. 370-377, 2003.

KLEIN, D. C. The pineal gene expression party: who's the surprise guest? **Endocrinology**, v. 148, n. 4, p. 1463-1464, 2007.

KOCH, M.; MAUHIN, V.; STEHLE, J. H.; SCHOMERUS, C.; KORF, H. W. Desphosphorylation of pCREB by protein serine/threonine phosphatase is involved in inactivation of NAT gene transcription in rat pineal gland. **J. Neurochem.**, v. 85, n. 1, p. 170-179, 2003.

KOIVISTO, V. A.; YKI-JÄRVINEN, H.; DE FRONZO, R. A. Physical training and insulin sensitivity. **Diabetes Metab. Rev.**, v. 1, n. 4, p. 445-481, 1986.

LUCÍA, A.; DÍAZ, B.; HOYOS, J.; FERNÁNDEZ, C.; VILLA, G.; BANDRÉS, F.; CHICHARRO, J. L. Hormone levels of world class cyclists during the Tour of Spain stage race. **Br. J. Sports Med.**, v. 35, p. 424-430, 2001.

LUND, S.; HOLMAN, G. D.; SCHMITZ, O.; PEDERSEN, O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 92, n. 13, p. 5817-5821, 1995.

MAAHS, D. M.; WEST, N. A.; LAWRENCE, J. M.; MAYER-DAVIS, E. J. Epidemiology of type 1 diabetes. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v. 39, n. 3, p. 481-497, 2010.

MAESTRONI, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin. **Expert. Opin. Investig. Drugs**, v. 10, n. 3, p. 467–476, 2001.

MARONDE, E.; PFEFFER, M.; OLCESE, J.; MOLINA, C. A.; SCHLOTTER, F.; DEGHANI, F.; KORF, H. W.; STEHLE, J. H. Transcription factors in neuroendocrine regulation: rhythmic changes in pCREB and ICER levels frame melatonin synthesis. **J. Neurosci.**, v. 19, n. 9, p. 3326-3336, 1999.

MARONDE, E.; WICHT, H.; TASKÉN, K.; GENIESER, H. G.; DEGHANI, F.; OLCESE, J.; KORF, H. W. CREB phosphorylation and melatonin biosynthesis in the rat pineal gland: involvement of cyclic AMP dependent protein kinase type II. **J. Pineal Res.**, v. 27, n. 3, p. 170-182, 1999a.

MARONDE, E.; STEHLE J. H. The mammalian pineal gland: Known facts, unknown facets. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 18, n. 4, p. 142–149, 2007.

MAYO, J. C.; SAINZ, R. M.; URIA, H.; ANTOLIN, I.; ESTEBAN, M. M.; RODRIGUEZ, C. Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease. **J. Pineal Res.**, v. 24, n. 3, p. 179-192, 1998.

MCKINLEY, M. J.; MCACLEAN, R. M.; MENDELSON, F. A. O, ALLEN, A. M.; CHAI, S. Y.; ALDFIELD, B. J. Circunventricular organs: Neuroendocrine interfaces between the brain and the hemal milieu. **Frontiers Neuroendocrinol.**, v. 11, p. 91-127, 1990.

MCMURRAY, R. G.; FORSYTHE, W. A.; MAR, M. H.; HARDY, C. J. Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 19, n. 6, p. 570-574, 1987.

MELO, R. M. **Efeitos da suplementação com melatonina e do treinamento físico aeróbio sobre o perfil metabólico de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina.** 2012. 75 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MENDES, C. **Adaptações do animal idoso ao exercício: papel da suplementação diária com melatonina.** 2012. 74 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

MENDES, C.; LOPES, A. M.; DO AMARAL, F. G.; PELICIARI-GARCIA, R. A.; TURATI, A. O.; HIRABARA, S. M.; SCIALFA, J. H.; CIPOLLA-NETO, J. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. **J. Pineal Res.**, v. 55, n. 3, p. 229–239, 2013.

MIYAZAKI, T.; HASHIMOTO, S.; MASUBUCHI, S.; HONMA, S.; HONMA K. I. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 281, n. 1, p. R197–R205, 2001.

MOLÉ, P. A.; OSCAI, L. B.; HOLLOSZY, J. O. Adaptation of muscle to exercise. Increase in levels of palmitoyl CoA synthetase, carnitine palmitoyltransferase and palmitoyl CoA dehydrogenase and in the capacity to oxidize fatty acids. **J. Clin. Invest.**, v. 50, n. 11, p. 2323-2330, 1971.

MOLLER, M. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. **Microsc. Res. Tech.**, v. 21, n. 3, p. 188-204, 1992.

MONTELEONE, P.; MAJ, M.; FUSCHINO, A.; KEMALI, D. Physical stress in the middle of the dark phase does not affect light-depressed plasma melatonin levels in humans. **Neuroendocrinology**, v. 55, n. 4, p. 367–371, 1992.

MONTELEONE, P.; MAJ, M.; FUSCO, M.; ORAZZO, C.; KEMALI, D. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. **Life Sci.**, v. 47, n. 22, p. 1989–1995, 1990.

MOORE, R. Y.; SPEH J. C.; CARD J. P. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. **J. Comp. Neurol.**, v. 352, n. 3, p. 351-366, 1995.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; SANTOS, M. C. L. M.; FARAH, V. M.; KRIEGER, E. M. Vagal function impairment after exercise training. **J. Appl. Physiol.**, v. 72, n. 5, p. 1749-1753, 1992.

OSCAI, L. B.; HOLLOSZY, J. O. Biochemical adaptations in muscle. II. Response of mitochondrial adenosine triphosphatase, creatine phosphokinase, and adenylate kinase activities in skeletal muscle to exercise. **J. Biol. Chem.**, v. 246, n. 22, p. 6968-6972, 1971.

PANG, S. F.; TANG, F.; TANG, P. L. Alloxan-induced diabetes and the pineal gland: differential effects on the levels of pineal N-acetylserotonin, pineal melatonin, and serum melatonin. **J. Pineal Res.**, v. 2, n. 1, p. 79-85, 1985.

PANG, S. F.; TSANG, C. W.; HONG, G. X.; YIP, P. C.; TANG, P. L.; BROWN, G. M. Fluctuation of blood melatonin concentrations with age: results of changes in pineal melatonin secretion, body growth and aging. **J. Pineal Res.**, v. 8, n. 2, p. 179-192, 1990.

PANG, S. F.; DUBOCOVICH, M. L.; BROWN, G. M. Melatonin receptors in peripheral tissues: A new area of melatonin research. **Biol. Signals**, v. 2, n. 4, p. 177-180, 1993.

PARFITT, A.; WELLER, J. L.; KLEIN, D. C.; SAKAI, K. K.; MARKS, B. H. Blockade by ouabain or elevated potassium ion concentration of the adrenergic and adenosine cyclic 3',5'-monophosphate-induced stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase activity. **Mol. Pharmacol.**, v. 11, n. 3, p. 241-255, 1975.

PARFITT, A.; WELLER, J. L.; KLEIN D. C. Beta adrenergic-blockers decrease adrenergically stimulated N-acetyltransferase activity in pineal glands in organ culture. **Neuropharmacology**, v. 15, n. 6, p. 353-358, 1976.

PATTENGALE, P. K.; HOLLOSZY, J. O. Augmentation of skeletal muscle myoglobin by a program of treadmill running. **Am. J. Physiol.**, v. 213, n. 3, p. 783-785, 1967.

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B.A.; FAGARD, R.; FARGUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. Exercise and hypertension. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.

RASMUSSEN, D. D.; BOLDT B. M.; WIKINSON, C. W.; YELLON, S. M.; MATSUMOTO, A. M. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin and insulin to youthful levels. **Endocrinology**, v. 140, n. 2, p. 1009–1012, 1999.

REITER, R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. **Endocr. Rev.**, v. 12, n. 2, p. 151-180, 1991.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; GITTO, E.; SAINZ, R. M.; MAYO, J. C.; LEON, J.; MANCHESTER, L. C.; VIJAYALAXMI; KILIC, E.; KILIC, U. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. **Pol. J. Pharmacol.**, v. 56, n. 2, p. 159-170, 2004.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R.; GODSON, C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. **Trends. Pharmacol. Sci.**, v. 17, n. 3, p. 100-102, 1996.

REYNOLDS, T. H.; BROZINICK, J. T. Jr; ROGERS, M. A.; CUSHMAN, S. W. Effects of exercise training on glucose transport and cell surface GLUT-4 in isolated rat epitrochlearis muscle. **Am. J. Physiol.**, v. 272, p. 320-325, 1997.

RIBEIRO, C.; CAMBRI, L. T.; DALIA, R. A.; DE ARAUJO, M. B.; BOTEZELLI, J. D.; DA SILVA SPONTON, A. C.; DE MELLO, M. A. Effects of physical training with different intensities of effort on lipid metabolism in rats submitted to the neonatal application of alloxan. **Lipids in Health Dis.**, v. 11, n. 138, p. 1-9, 2012.

RIBELAYGA, C.; GAUER, F.; CALGARI, C.; PEVET, P.; SIMONNEAUX, V. Photoneural regulation of rat pineal hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT) messenger ribonucleic acid expression: an analysis of its complex relationship with HIOMT activity. **Endocrinology**, v. 140, n. 3, p. 1375-1384, 1999.

RICHTER, E. A.; JENSEN, P.; KIENS, B.; KRISTIANSEN, S. Sarcolemmal glucose transport and GLUT-4 translocation during exercise are diminished by endurance training. **Am. J. Physiol.**, v. 274, p. E89-95, 1998.

ROSEBOOM, P. H.; KLEIN, D. C. Norepinephrine stimulation of pineal cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation: primary role of a  $\beta$ -adrenergic receptor/cyclic AMP mechanism. **Mol. Pharmacol.**, v. 47, n. 3, p. 439-449, 1995.

ROSEBOOM, P. H.; COON, S. L.; BALER, R.; MCCUNE, S. K.; WELLER, J. L.; KLEIN, D. C. Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. **Endocrinology**, v. 137, n. 7, p. 3033-3044, 1996.

SALTIN, B.; BLOMQVIST, G.; MITCHELL, J. H.; JOHNSON, R. L. Jr; WILDENTHAL, K.; CHAPMAN, C. B. Response to exercise after bed rest and after training. **Circulation**, v. 38, n. 5, p. 1-78, 1968. Suppl.

SCHAAD, N. C.; VANECEK, J.; RODRIGUEZ, I. R.; KLEIN, D. C.; HOLTZCLAW, L.; RUSSELL, J. T. Vasoactive intestinal peptide elevates pinealocyte intracellular calcium

concentrations by enhancing influx: evidence for involvement of a cyclic GMP-dependent mechanism. **Mol. Pharmacol.**, v. 47, n. 5, p. 923-933, 1995.

SHEIN, H. M.; WURTMAN, R. J. Stimulation of [<sup>14</sup>C]tryptophan 5-hydroxylation by norepinephrine and dibutyryl adenosine 3',5', monophosphate in rat pineal organ cultures. **Life Sci.**, v. 10, n. 16, p. 935-940, 1971.

SHIBUYA, H.; TORU, M.; WATANABE, S. A circadian rhythm of tryptophan hydroxylase in rat pineals. **Brain Res.**, v. 138, n. 2, p. 364-368, 1977.

SIMONNEAUX, V.; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. **Pharmacol. Rev.**, v. 55, n. 2, p. 325-395, 2003.

SKRINAR, G. S.; BULLEN, B. A.; REPERT, S. M.; PEACHEY, S. E.; TURNBULL, B.A.; MCARTHUR, J.W. Melatonin response to exercise training in women. **J. Pineal Res.**, v. 7, n. 2, p. 185-194, 1989.

SMIRNOV, A. N. Nuclear melatonin receptor. **Biochemistry**, v. 66, n. 1, p. 19-26, 2001.

SPESSERT, R.; RAPP, M.; JASTROW, H.; KARABUL, N.; BLUM, F.; VOLLRATH, L. A differential role of CREB phosphorylation in cAMP-inducible gene expression in the rat pineal. **Brain Res.**, v. 864, n. 2, p. 270-280, 2000.

STALLKNECHT, B.; VINTEN, J.; PLOUG, T.; GALBO, H. Increased activities of mitochondrial enzymes in white adipose tissue in trained rats. **Am. J. Physiol.**, v. 261, p. 410-414, 1991.

STEINHILBER, D.; BRUNGS, M.; WERZ, O.; WIESENBERG, I.; DANIELSSON, C.; KAHLER, J. P.; NAYERI, S.; SCHRÄDER, M.; CARLBERG, C. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 13, p. 7037-7040, 1995.

SUGDEN, D.; VANECEK, J.; KLEIN, D. C.; THOMAS, T. P.; ANDERSONS, W. B. Activation of protein kinase C potentiates isoprenaline-induced cAMP accumulation in rat pinealocytes. **Nature**, v. 314, n. 6009, p. 359-361, 1985.

SUGDEN, D.; KLEIN, D. C. Activators of protein kinase C act at a postreceptor site to amplify cyclic AMP production in rat pinealocytes. **J. Neurochem.**, v. 50, n. 1, p. 149-155, 1988.

SUGDEN, D. Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. **Experientia**, v. 45, n. 10, p. 922-932, 1989.

TAMOTSU, S.; SCHOMERUS, C.; STEHLE, J. H.; ROSEBOOM, P. H.; KORF, H. W. Norepinephrine-induced phosphorylation of the transcription factor CREB in isolated rat pinealocytes: an immunocytochemical study. **Cell Tissue Res.**, v. 282, n. 2, p. 219-226, 1995.



TAN, D. X.; REITER, R. J.; MANCHESTER, L. C.; YAN, M. T.; EL-SAWI, M.; SAINZ R. M.; MAYO, J. C.; KOHEN, R.; ALLEGRA, M.; HARDELAND, R. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 2, n. 2, p. 181-197, 2002.

THERON, J. J.; OOSTHUIZEN, J. M.; RAUTENBACH, M. M. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers. **S. Afr. Med. J.**, v. 66, n. 22, p. 838–841, 1984.

TUOMILEHTO, J.; LINDSTRÖM, J.; ERIKSSON, J. G.; VALLE, T. T.; HÄMÄLÄINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; LOUHERANTA, A.; RASTAS, M.; SALMINEN, V., UUSITUPA, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 18, p. 1343-1350, 2001.

UZUN, A.; BALTACI, A. K.; KILIC, M.; MOGULKOC, R. The effect of acute swimming exercise on plasma melatonin levels in rats. **Bratisl Lek Listy**, v. 113, n. 2, p. 64–66, 2012.

VANECEK, J.; SUGDEN, D.; WELLER, J.; KLEIN, D. C. Atypical synergistic alpha 1- and beta-adrenergic regulation of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in rat pinealocytes. **Endocrinology**, v. 116, n. 6, p. 2167-2173, 1985.

WAJCHENBERG, B. L.; MALERBI, D. A.; LUZ, P. L.; ROCHA, M. S. Insulin resistance syndrome I. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 58, n. 2, p. 129-140, 1992.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine Rev.**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

WALLBERG-HENRIKSSON, H.; HOLLOSZY, J. O. Contractile activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. **J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.**, v. 57, n. 4, p. 1045–1049, 1984.

WEI, X.; LIU, X.; ROSENZWEIG, A. What do we know about the cardiac benefits of exercise? **Trends Cardiovasc. Med.**, v. 25, n. 6, p. 529-536, 2015.

WINDER, W. W.; BALDWIN, K. M.; HOLLOSZY, J. O. Enzymes involved in ketone utilization in different types of muscle: adaptation to exercise. **Eur. J. Biochem.**, v. 47, n. 3, p. 461-467, 1974.

YAGA, K.; TAN, D. X.; REITER, R. J.; MANCHESTER, L. C.; HATTORI, A. Unusual responses of nocturnal pineal melatonin synthesis and secretion to swimming: attempts to define mechanisms. **J. Pineal Res.**, v. 14, n. 2, p. 98-103, 1993.

YAMADA, H.; OGURA, A.; KOIZUMI, S.; YAMAGUCHI, A.; MORIYAMA, Y. Acetylcholine triggers L-glutamate exocytosis via nicotinic receptors and inhibits melatonin synthesis in rat pinealocytes. **J. Neur.**, v. 18, n. 13, p. 4946-4952, 1998.

ZALATAN, F.; KRAUSE, J. A.; BLASK, D. E. Inhibition of isoproterenol-induced lipolysis in rat inguinal adipocytes in vitro by physiological melatonin via a receptor-mediated mechanism. **Endocrinology**, v. 142, n. 9, p. 3783-3790, 2001.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 782-787, 2001.