

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

GISIANE BARETA DE MATHIA GUARDA

**EFEITOS DA COMBINAÇÃO DA PRIVAÇÃO DE SONO E MODELO
DE DOENÇA DE PARKINSON EM PARÂMETROS
COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE RATOS**

**CRICIÚMA
AGOSTO, 2024**

GISIANE BARETA DE MATHIA GUARDA

**EFEITOS DA COMBINAÇÃO DA PRIVAÇÃO DE SONO E MODELO
DE DOENÇA DE PARKINSON EM PARÂMETROS
COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE RATOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Unesc para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gislaine Zilli Réus

**CRICIÚMA
AGOSTO, 2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

G914e Guarda, Gisiane Baretta de Mathia.

Efeitos da combinação da privação de sono e modelo de doença de Parkinson em parâmetros comportamentais e neuroquímicos de ratos / Gisiane Baretta de Mathia Guarda. - 2024.

95 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.

Orientação: Gislaine Zilli Réus.

1. Parkinson, Doença de. 2. Privação do sono.
3. Estresse oxidativo. 4. Metabolismo energético.
5. I. Título.

CDD 23. ed. 616.833

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

PARECER


No dia 26 (vinte e seis) do mês de agosto de 2024, às 14 (quatorze) horas, na Sala 107/Bloco R1, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a consequente defesa da tese intitulada: **“EFEITOS DA COMBINAÇÃO DA PRIVAÇÃO DE SONO E MODELO DE DOENÇA DE PARKINSON EM PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE RATOS”**, da candidata **Gisiane Baretta de Mathia Guarda**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dr. Paulo Cesar Lock Silveira** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Alexandra Ioppi Zugno** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Lisiane Tuon Generoso** (Membro Externo – UNESC) e **Dr. Rafael Mariano de Bitencourt** (Membro Externo – UNISUL). Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado


Trabalho não aprovado

Observações:


Criciúma, SC, 26 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
 PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Data: 28/08/2024 14:28:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
 ALEXANDRA IOPPI ZUGNO
Data: 28/08/2024 14:47:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
 LISIANE TUON GENEROSO
Data: 28/08/2024 16:28:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. LISIANE TUON GENEROSO
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente
 RAFAEL MARIANO DE BITENCOURT
Data: 29/08/2024 10:05:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. RAFAEL MARIANO DE BITENCOURT
Membro Externo – UNISUL

Documento assinado digitalmente
 GISLAINE ZILLI REUS
Data: 26/08/2024 10:18:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. GISLAINE ZILLI RÉUS
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 EMILIO LUIZ STRECK
Data: 11/09/2024 16:38:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK
Coordenador do PPGCS

A tese foi elaborada seguindo o estilo **ABNT** e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Psiquiatria Translacional, do Laboratório de Neurologia Experimental e do Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS da Universidade do Extremo Sul Catarinense – Unesc.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades concedidas a mim, pela força e tranquilidade nos momentos de fraqueza e dificuldades.

Ao meu pai Helio, minha mãe Gilda, minha maior incentivadora na vida acadêmica, e minha irmã Elisandra, pelo amor, carinho, atenção e incentivo que sempre me deram.

De forma carinhosa ao Andrei, pela disponibilidade, pela presença constante, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

À professora Doutora Gislaine Zilli Réus, minha orientadora pelo apoio, disponibilidade, e compreensão durante este período e, principalmente, à minha amiga Gi, por ser tão incrível e generosa, por me oportunizar e auxiliar nesta jornada desafiadora que é fazer ciência.

Ao coordenador do curso de Fisioterapia da Unoesc, Eduardo Linden Jr., que me permitiu estar mais presente nos experimentos e me auxiliou nos ajustes dos meus componentes como professora da universidade.

Aos meus colegas e amigos da Unoesc, que deram suporte quando precisei.

Ao apoio financeiro recebido pela Capes, que foi fundamental para que eu pudesse realizar este trabalho.

“Há tanta beleza nestas pessoas de voz suave e membros rígidos; tantas decisões por trás de cada feição tranquila. Há uma grandiosidade necessária para diminuir-se, curvados em uma graça inflexível.”

Robin Morgan

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa progressiva que afeta, predominantemente, os neurônios dopaminérgicos na substância nigra e está associada a sintomas motores e não motores, incluindo alterações no padrão de sono. A privação de sono (PS) pode agravar os sintomas da DP e, por outro lado, a própria neurodegeneração pode comprometer a qualidade do sono. Este estudo foi desenvolvido para investigar os efeitos bidirecionais entre a DP e a PS utilizando modelo animal. Este estudo objetivou explorar os efeitos da combinação entre a PS e a DP induzida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), avaliando suas influências mútuas em alterações comportamentais, atividade de complexos mitocondriais, e marcadores de estresse oxidativo em ratos. Para tal fim, foram utilizados ratos Wistar, divididos igualmente por sexo, submetidos a diferentes condições experimentais: 1) controle; 2) PS; 3) DP; 4) PS seguida de DP; e 5) DP seguida de PS. A PS foi induzida pelo método de plataforma única, enquanto a DP foi induzida por administração de 6-OHDA. Avaliações comportamentais incluíram testes de campo aberto e *splash* teste para medir a atividade locomotora e anedonia, respectivamente. Além disso, foi avaliada a atividade dos complexos mitocondriais I e II, atividade da succinato desidrogenase, níveis de peroxidação lipídica, níveis de carbonil, concentração de nitrito/nitrato, atividade da mieloperoxidase e das enzimas antioxidantes catalase e superóxido dismutase (SOD) no cérebro. Observou-se que a DP e a PS impactaram, diferencialmente, as variáveis analisadas. A DP elevou a atividade dos complexos mitocondriais e aumentou os marcadores de estresse oxidativo. A PS mostrou efeitos variáveis, dependendo da sequência de exposição e do sexo dos animais, influenciando de forma distinta a atividade locomotora e o comportamento anedônico. Os marcadores de estresse oxidativo também variaram, com algumas estruturas cerebrais apresentando maior sensibilidade aos efeitos combinados de DP e PS. Este estudo confirmou que a DP e a PS possuem efeitos bidirecionais, influenciando-se mutuamente de maneira complexa. A interação entre condições neurodegenerativas e a privação de sono sugere que a gestão da qualidade do sono pode ser um componente crucial no manejo clínico da DP. A resposta diferencial observada entre sexos e entre estruturas cerebrais específicas destaca a necessidade de abordagens personalizadas e mais direcionadas, tanto no tratamento quanto na investigação futura da DP. Esses achados enfatizam a importância de considerar os fatores de estilo de vida, como o sono, na compreensão e tratamento da fisiopatologia da DP, indicando caminhos para pesquisas futuras focadas em intervenções que modifiquem, tanto aspectos neurodegenerativos quanto comportamentais associados à doença.

Palavras chave: doença de Parkinson; privação de sono; estresse oxidativo; metabolismo energético.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that predominantly affects dopaminergic neurons in the substantia nigra and is associated with motor and non-motor symptoms, including changes in sleep patterns. Sleep deprivation (SD) has been suggested to worsen PD symptoms, while neurodegeneration itself may compromise sleep quality. This study was designed to investigate the effects between PD and SD using an animal model. This study aimed to explore the bidirectional interactions between SD and PD induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA), evaluating their mutual influences on behavioral changes, activity of mitochondrial complexes, and markers of oxidative stress in rats. We used Wistar rats, divided equally by sex, subjected to different experimental conditions: 1) control, 2) SD, 3) DP, 4) SD followed by PD, and 5) PD followed by SD. SD was induced by the single-platform method, while PD was induced by injection of 6-OHDA. Behavioral assessments included open field and splash tests to measure locomotor activity and anhedonia, respectively. In addition, it was analyzed the activity of mitochondrial complexes I and II, succinate dehydrogenase, lipid peroxidation, carbonyl levels, nitrite/nitrate concentration, myeloperoxidase activity and antioxidant enzymes catalase and superoxide dismutase in the brain. It was observed that PD and SD had a differential impact on the analyzed variables. PD increased the activity of mitochondrial complexes and increased markers of oxidative stress. SD showed variable effects, depending on the sequence of exposure and the sex of the animals, influencing locomotor activity and anhedonic behaviors differently. Markers of oxidative stress also varied, with some brain structures showing greater sensitivity to the combined effects of PD and PS. This study confirmed that PD and SD have bidirectional effects, influencing each other in a complex way. The interaction between these neurodegenerative conditions and SD suggests that managing sleep quality may be a crucial component in the clinical management of PD. The differential response observed between sexes and between specific brain structures highlights the need for personalized and more targeted approaches in both the treatment and future research of PD. These findings emphasize the importance of considering lifestyle factors, such as sleep, in understanding and treating the pathophysiology of PD, indicating avenues for future research focused on interventions that modify both neurodegenerative and behavioral aspects associated with the disease.

Keywords: Parkinson's disease; sleep deprivation; oxidative stress; energy metabolism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação dos grupos	33
Figura 2 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros comportamentais em ratos fêmeas,.....	39
Figura 3 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros comportamentais em ratos machos,.....	40
Figura 4 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros comportamentais de ratos fêmeas.....	41
Figura 5 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros comportamentais de ratos machos.....	41
Figura 6 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas.	43
Figura 7 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos machos.	44
Figura 8 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas.	45
Figura 9 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas e machos.	46
Figura 10 – Efeitos da doença da DP vs. PS sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas.	48
Figura 11 – Efeitos da doença da DP vs. PS sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos machos	50
Figura 12 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas.	53
Figura 13 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos machos.	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estágios neuropatológicos da Doença de Parkinson.	17
Quadro 2 – Sintomas motores, não motores e sinais da doença de Parkinson.	24

LISTA DE ABREVIATURAS

6-OHDA	6-Hidroxi-dopamina
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AMS	Atrofia de Múltiplos Sistemas
CAT	Catalase
CPF	Córtex Pré-Frontal
CTE	Cadeia Transportadora de Elétrons
DA	Dopamina
DAQs	Quinonas de Dopamina
DJ-1	<i>PARK7 – Parkinsonism associated deglycase</i>
DOPAL	3,4-Dihidroxifenilacetaldeído
DP	Doença de Parkinson
DRN	Núcleo Dorsal da Rafe
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERRO	Espécies Reativas de Oxigênio
GBA	Glucosylceramidase Beta 1
GI	Trato Gastrointestinal
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
hMPO	Mieloperoxidase Humana
LC	<i>Locus Coeruleus</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LRRK2	<i>Leucine Rich Repeat kinase</i>
MDA	Malondialdeído
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i>
MPO	Mieloperoxidase
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
MS	Septo Medial
NA	Noradrenalina
NMS	<i>Non Motor Symptoms</i>
NO•	Óxido Nítrico
NO ₂ •	Dióxido de Nitrogênio
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NSQ	Núcleo Supraquiasmático

O ₂ •	Ânion Superóxido
OH•	Radical Hidroxila
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PINK1	<i>PTEN induced kinase 1</i>
PPGCS	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
PRKN	<i>parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase</i>
PS	Privação de Sono
RBD	<i>REM Behavior Disorder</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNCA	<i>Synuclein Alfa</i>
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SNpc	Substância <i>nigra pars compacta</i>
SOD	Superóxido Dismutase
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TSD	Privação Total de Sono
Unesc	Universidade do Extremo Sul Catarinense
VBD	Banda Diagonal Vertical
VPS35	<i>VPS35 Retromer Complex Component</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	15
1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DP	16
1.2.1 Etiologia da DP	16
1.2.2 Fisiopatologia da DP	16
1.2.2.1 Estresse Oxidativo e Atividade Mitocondrial na DP	20
1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DA DP	23
1.3.1 Sintomas não Motores da DP	26
1.3.1.1 Sono e DP	26
1.3.1.2 O sono REM e a DP	28
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS	32
3.2 DESENHO EXPERIMENTAL	32
3.3 PRIVAÇÃO DE SONO	33
3.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E INDUÇÃO DA DP	33
3.5 TESTES COMPORTAMENTAIS	34
3.5.1 Campo Aberto	34
3.5.2 Splash Teste	35
3.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	35
3.6.1 Atividade dos Complexos Mitocondriais	35
3.6.1.1 Determinação da Atividade do Complexo I	35
3.6.1.2 Determinação da Atividade do Complexo II	36
3.6.1.3 Determinação da Atividade da Succinato Desidrogenase	36
3.6.2 Análise do Estresse Oxidativo	36
3.6.2.1 TBARS	36
3.6.2.2 Nitrito e Nitrato	37
3.6.2.3 Atividade da MPO	37
3.6.2.4 Atividade de Enzimas Antioxidantes	37
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38

4 RESULTADOS.....	39
4.1 EFEITOS DO MODELO ANIMAL DA DP VS. PS E PS VS. DP FÊMEAS E MACHOS SOBRE OS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS.....	39
4.2 EFEITOS DA DP VS. PS E PS VS. DP SOBRE PARÂMETROS DE METABOLISMO ENERGÉTICO EM HIPOCAMPO DE RATOS FÊMEAS E MACHOS	42
4.3 EFEITOS DA DOENÇA DA DP VS. PS E DS VS. DP SOBRE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CPF, HIPOCAMPO, ESTRIADO E TRONCO DE RATOS FÊMEAS E MACHOS.....	46
5 DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	72
APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) foi descrita, pela primeira vez, por James Parkinson em sua obra seminal “*An Essay on the Shaking Palsy*”, publicada em 1817. Nesse ensaio, Parkinson detalhou as observações clínicas de seis indivíduos do sexo masculino, caracterizando a condição por sintomas distintos, como tremor em repouso, redução da força muscular e alterações significativas da postura e da marcha (Parkinson, 2002).

A DP é reconhecida como a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente e está associada à perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* (SNpc) (Sherer et al., 2012). Atualmente, a DP é conceituada como uma doença neurodegenerativa multissistêmica, evidenciando o envolvimento não apenas do sistema nervoso central (SNC), mas também do sistema nervoso entérico (SNE), do sistema nervoso autônomo (SNA), do sistema imunológico adaptativo, e do trato gastrointestinal (GI). Essa abordagem ampliada reflete uma compreensão mais integrada e complexa da DP, destacando sua natureza sistêmica e as múltiplas facetas de sua patologia e sintomatologia (Costa et al., 2023).

A DP apresenta uma heterogeneidade marcante, variando, significativamente, quanto à idade de início, desde a terceira década de vida até a velhice extrema, aumentando a sua prevalência com o envelhecimento da população, com taxas de incidência anual medianas padronizadas por idade de 14 por 100.000 na população geral e de 160 por 100.000 entre indivíduos com 65 anos ou mais, em países de alta renda (Hirtz et al., 2007). Em termos de distribuição por gênero, a prevalência é maior em homens do que em mulheres, com uma proporção de 3:2, e embora as mulheres apresentem algumas vantagens, como menor prevalência da doença, início mais tardio dos sintomas e menor duração da incapacidade, elas enfrentam taxas de mortalidade mais altas e uma progressão mais rápida da doença (Deuschl et al., 2017; Dorsey et al., 2016; Pringsheim et al., 2014).

A incidência e prevalência da DP têm apresentado um aumento significativo globalmente nas últimas décadas, com projeções indicando que o número de casos pode ultrapassar 12 milhões até 2040 (Dorsey et al., 2018). Esse crescimento é parcialmente atribuído ao envelhecimento da população mundial e mesmo desconsiderando os fatores etários, estima-se que a incidência da DP continuará a crescer, sendo os fatores ambientais, como a exposição a pesticidas e outras toxinas, considerados contribuintes significativos para esse aumento

(Deuschl et al., 2017). Contudo, a maioria dos casos de DP é, provavelmente, de etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos, sublinhando a complexidade da patogênese da doença (Goldman, 2014).

1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DP

1.2.1 Etiologia da DP

A etiologia da DP permanece indeterminada na maioria dos casos, porém, avanços significativos têm sido feitos na identificação de causas genéticas, que são responsáveis por cerca de 5% a 15% dos casos e formam um espectro amplamente complexo e variado, abrangendo desde formas monogênicas até padrões de herança poligênica, que envolvem interações entre fatores ambientais e genéticos (Lesage; Brice, 2009). Desde os primeiros indícios de um componente genético na DP, vários genes foram identificados, contudo, alguns genes, como SNCA (*synuclein alfa*), LRRK2 (*leucine rich repeat kinase 2*), VPS35 (*VPS35 retromer complex component*), PRKN (*parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase*), PINK1 (*PTEN induced kinase 1*), GBA (glucosylceramidase beta 1) e DJ-1 (*PARK7 – Parkinsonism associated deglycase*) têm mostrado uma associação mais robusta com a forma típica da DP (Bandres-Ciga et al., 2020).

Muitos dos genes relacionados à DP estão envolvidos em vias biológicas comuns, sugerindo que múltiplas rotas celulares críticas contribuem para o risco da doença, dentre essas rotas, destacam-se a alteração da função mitocondrial, as alterações nas vias de transporte da membrana lisossomal e endocítica, e as alterações na resposta imunológica e neuroinflamação (Bandres-Ciga et al., 2019; Satake et al., 2009).

1.2.2 Fisiopatologia da DP

A característica patológica fundamental da DP é a presença de corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que são inclusões neuronais compostas, principalmente, por agregados da proteína α -sinucleína (α -Syn), sendo encontradas em regiões específicas do cérebro e estão associadas à progressiva degeneração de neurônios dopaminérgicos (Simon et al., 2020). Segundo a caracterização neuropatológica proposta por Braak e colaboradores em 2003, a progressão da DP pode ser dividida em seis estágios (Quadro 1). Esse modelo sugere que a doença inicia no tronco encefálico e no bulbo olfatório, progredindo, posteriormente, para os núcleos da base e

áreas motoras do cérebro. Tal progressão correlaciona-se com o desenvolvimento dos sintomas motores e não motores observados na DP, proporcionando um entendimento abrangente da evolução dos sinais clínicos ao longo do tempo (Braak et al., 2003; Wolters e Braak, 2006).

Estágio	Comprometimento neuropatológico	Sintomas
1	Acometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior.	Hiposmia, constipação, hipotensão ortostática e disfagia.
2	Comprometimento adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo <i>locus coeruleus</i> .	Dor, alterações de sono (insônia), depressão e alterações da função executiva.
3	Comprometimento da <i>substância nigra pars compacta</i> dos núcleos da base e subnúcleo central da amígdala.	Disfunção autonômica, disfunção executiva, alterações do sono REM, alterações cognitivas e sintomas motores.
4-5	Comprometimentos das regiões proencefálicas, do mesocórtex temporal e de áreas de associação do neocórtex e neocórtex pré-frontal respectivamente.	Apatia, apraxia, agnosia e alterações emocionais
6	Comprometimento de áreas de associação do neocórtex, áreas pré-motoras e área motora primária.	Disfunções sensoriomotoras.

Quadro 1 – Estágios neuropatológicos da Doença de Parkinson. Descrição dos estágios neuropatológicos, suas estruturas comprometidas e também os sintomas clínicos que iniciam em cada estágio baseados nos estudos de Braak et al. (2003) e Wolters e Braak (2006).

A α -Syn, que desempenha importante papel na fisiopatologia da DP, consiste em uma proteína de aproximadamente 140 aminoácidos, embora seu papel fisiológico ainda seja amplamente debatido, ela é predominantemente localizada nos terminais pré-sinápticos, sugerindo um papel crucial na plasticidade sináptica, além de estar envolvida no empacotamento e tráfego vesicular, aspectos essenciais para a funcionalidade neuronal (Fortin et al., 2004; Kahle et al., 2000). Em sua forma nativa, a α -Syn é caracteristicamente encontrada como monômeros desdobrados, contudo, alterações no ambiente celular, mutações genéticas e interações com moléculas exógenas podem induzir a formação de oligômeros e fibrilas da α -Syn e essas formas agregadas são consideradas patogênicas e estão implicadas na disfunção neuronal observada na DP (Bisi et al., 2021).

A formação de oligômeros de α -Syn ocorre por meio da ligação não covalente de várias dezenas de monômeros da proteína, resultando em um complexo macromolecular que é heterogêneo, em termos de estrutura e peso molecular (Li et al., 2018). A importância da α -Syn na patogênese da DP é enfatizada pela descoberta de mutações dominantes no gene SNCA, que

codifica essa proteína (Spillantini et al., 1997). As variações moleculares introduzidas por diferentes mutações no gene SNCA podem influenciar, significativamente, a patologia da DP e essas mutações podem ocorrer tanto no domínio N-terminal quanto no C-terminal da proteína, alterando as cargas elétricas dessas regiões, o que pode torná-las mais positivas ou mais negativas e tais mudanças nas cargas elétricas influenciam a tendência da α -Syn a formar protofibrilas e outros agregados, sejam eles maiores ou menores, contribuindo para a progressão da doença (Serratos et al., 2022).

A formação de corpos de *Lewy* e a interação inadequada dos oligômeros de α -Syn com as membranas celulares podem comprometer a integridade dessas membranas, um processo que está intimamente ligado à toxicidade e morte celular. Essas alterações são especialmente marcantes na SNpc, uma região cerebral rica em neurônios dopaminérgicos que faz parte dos núcleos da base, estruturas fundamentais na regulação das funções motoras voluntárias, que são notoriamente afetadas na DP (Fusco et al., 2017). A DP caracteriza-se pelo desequilíbrio na ação dopaminérgica, afetando as vias direta e indireta de controle do movimento. Especificamente, há uma perturbação nas projeções neuronais do feixe nigroestriatal, que se estendem da SNpc ao estriado, outra estrutura crítica dos núcleos da base, e esse desequilíbrio contribui para os sintomas motores clássicos da DP, como a bradicinesia, rigidez e tremor (Calabresi et al., 2014; Lashuel et al., 2013).

Um aspecto patognomônico da DP consiste na degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos e na concomitante redução nos níveis de dopamina (DA) na SNpc de pacientes afetados. A DA, principal neurotransmissor desses neurônios, é implicada na fisiopatologia da DP por meio de suas interações com variáveis genéticas e ambientais, resultando em alterações na biossíntese, no armazenamento, no transporte e no metabolismo da DA, contribuindo para a neurodegeneração (Zhou et al., 2023).

A DA manifesta toxicidade por meio de seus metabólitos nocivos, incluindo espécies reativas de oxigênio (ERO), quinonas de dopamina (DAQs) e 3,4-dihidroxiacetaldéido (DOPAL) (Danielson; Andersen, 2008). As ERO, resultantes da oxidação da DA, exacerbam o estresse oxidativo, conforme evidenciado por estudos *post-mortem* que demonstram impactos substanciais e amplos nas modificações oxidativas de ácidos nucleicos, lipídios, proteínas e glutatona (GSH) em indivíduos com DP (Asanuma et al., 2003; van Laar et al., 2009). Entretanto, estudos indicam que as DAQs, mais do que as ERO de moléculas pequenas, representam fatores patológicos mais significativos na degeneração de neurônios dopaminérgicos, pois podem se ligar de forma irreversível aos grupos sulfidrila dos resíduos de cisteína, já o DOPAL tem a capacidade de se ligar covalentemente aos resíduos de lisina, e essa

formação de conjugados entre proteínas e DAQ ou DOPAL pode resultar na inativação de proteínas funcionais, no dobramento incorreto de proteínas e na subsequente formação de agregados proteicos patogênicos (Zhou et al., 2019).

Além do comprometimento do sistema dopaminérgico, populações de neurônios não dopaminérgicos também estão comprometidas e são associadas aos sintomas clínicos não motores (Dickson et al., 2009). Em pacientes com DP, observam-se variações heterogêneas no sistema colinérgico em diversas regiões encefálicas associadas a um espectro de manifestações clínicas, tanto motoras quanto não motoras. Tais alterações podem ser contextualizadas dentro de um modelo sistêmico, no qual os déficits em nodos específicos podem resultar em disfunções circuitarias abrangentes que regulam funções vitais, incluindo o sono, as capacidades cognitivas, as funções motoras e as percepções visuo-auditivas, além de componentes do sistema autonômico (Bohnen et al., 2022).

Em estudos sobre DP, observações robustas indicam correlações significativas entre a extensão dos déficits colinérgicos e a gravidade das disfunções cognitivas, abrangendo todo o espectro da doença, desde estados de cognição preservada até quadros de demência e essas associações persistem, independentemente das perdas terminais observadas no sistema nigroestriatal (Barret et al., 2021; Bohnen et al., 2015). O sistema noradrenérgico também apresenta degeneração conforme demonstram estudos em modelo animal e estudos *post-mortem* (Paredes-Rodriguez et al., 2020). As alterações no sistema noradrenérgico, tanto no SNC quanto na periferia observadas na DP, estão associadas a um amplo espectro de sintomas não motores que afetam parâmetros autonômicos, comportamentais e cognitivos. Essas complicações não motoras, que emergem na fase prodrômica da DP, implicam, além de outras anormalidades nos neurotransmissores, no mau funcionamento dos neurônios do *locus coeruleus* (LC) (Paredes-Rodriguez et al., 2020; Schapira et al., 2017). O LC é um pequeno núcleo situado na região pontina no tronco encefálico, composto por neurônios de tamanho médio, imensamente ramificados, que se projetam por todo o neuroeixo, projeções estas que inervam o córtex, o tálamo, as estruturas límbicas, os núcleos da base, o cerebelo e a medula espinhal (Schwarz; Luo, 2015).

Estudos em modelo animal de DP utilizando 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) demonstram que, embora o número de neurônios do LC não seja afetado pela perda de DA, os níveis de noradrenalina (NA) em diferentes áreas de projeção, como o córtex pré-frontal e o estriado, são reduzidos de forma variável já em modelos bilaterais de 6-OHDA ocorre déficits de NA mais robustos no córtex e no corpo estriado (Ostock et al., 2018; Vieira et al., 2019). Em humanos, trabalhos utilizando imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET),

utilizando um antagonista seletivo de receptor de noradrenalina ([¹¹C]MeNER), demonstraram que indivíduos com DP exibem uma diminuição da ligação do [¹¹C]MeNER no LC, tálamo e outras regiões, sugerindo uma redução na densidade das sinapses noradrenérgicas. Essa redução sináptica também foi observada em indivíduos com transtorno idiopático de sono REM. Adicionalmente, indivíduos com DP e hipotensão ortostática mostraram uma diminuição do sinal de neuromelanina no LC e baixos níveis plasmáticos de NA. Esses achados são compatíveis com a neurodegeneração presente na fase prodrômica da DP, indicando que o dano noradrenérgico progressivo pode estar envolvido na disfunção autonômica e no declínio cognitivo em indivíduos com DP (Nahimi et al., 2018; Sommerauer et al., 2018).

1.2.2.1 Estresse Oxidativo e Atividade Mitocondrial na DP

O estresse oxidativo resulta da desregulação da atividade redox celular, em que a produção de ERO/espécies reativas de nitrogênio (ERN) excede a capacidade de depuração por enzimas antioxidantes endógenas (Sies, 2015). As ERO, moléculas extremamente reativas, são produzidas como subprodutos em sistemas biológicos durante processos fisiológicos rotineiros, com as mitocôndrias sendo responsáveis por cerca de 90% da geração de ERO em condições normais. Além das mitocôndrias, as ERO também são sintetizadas pelo metabolismo oxidativo em diversas localizações dentro da célula, incluindo lisossomos, peroxissomos, o citosol, o retículo endoplasmático e o núcleo celular (Zaric et al., 2023).

As ERO, como por exemplo, o ânion superóxido (O_2^{\bullet}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\bullet}) são formadas pela redução parcial do oxigênio e geradas endogenamente durante o processo de fosforilação oxidativa na cadeia transportadora de elétrons (CTE) mitocondrial, ou então, podem ser produzidas por interações com fontes exógenas, como compostos xenobióticos (Aramouni et al., 2023). As ERN como dióxido de nitrogênio (NO_2^{\bullet}) e óxido nítrico (NO^{\bullet}) são formadas no citoplasma, nas mitocôndrias e nas membranas das células (Hathazi et al., 2018).

Os componentes da CTE, situados na membrana mitocondrial, compreendem o complexo I (NADH/ubiquinona oxidoredutase), complexo II (succinato desidrogenase), complexo III (citocromo C redutase), complexo IV (citocromo C oxidase) e a ATP sintase (também referida como complexo V) (Davies; Daum, 2013). Esses complexos atuam de forma integrada no processo de fosforilação oxidativa para captar energia utilizável pela célula, em que os complexos I, III e IV são responsáveis pelo bombeamento de prótons pela membrana das cristas mitocondriais, estabelecendo, assim, o gradiente de prótons essencial para

impulsionar a síntese de ATP que se inicia com o complexo I, que capta elétrons do NADH, uma molécula transportadora solúvel, e os transfere para um quinol, após o complexo III, subsequente na cadeia, recebe elétrons do quinol reduzido e os passa para o citocromo c e o complexo IV finaliza a transferência de elétrons ao transportá-los do citocromo c para o oxigênio molecular, o que resulta na produção de água. Já o complexo II, transfere elétrons do succinato diretamente para o quinol, mas não participa da geração do gradiente de prótons (Kühlbrandt, 2019).

Durante o ciclo da CTE, cada molécula de glicose produzirá 32 moléculas de ATP aproximadamente, com o O_2 sendo transformado em água, ao mesmo tempo que íons prótons são bombeados pela membrana, gerando um gradiente eletroquímico que fornece energia para a formação de ATP (Pizzino et al., 2017). A ATP sintase mitocondrial humana, também conhecida como complexo V, utiliza a energia gerada pelo gradiente eletroquímico protônico para catalisar a fosforilação do ADP em ATP, um processo que envolve a transferência de quatro prótons (H^+) (Jonckheere et al., 2012). Durante essa atividade metabólica, uma pequena fração dos elétrons escapa e reage com o oxigênio molecular, resultando na formação de O_2^* , H_2O_2 e OH^* como subprodutos em condições fisiológicas normais (Dröge, 2002).

Os sistemas de defesa antioxidante, inicialmente identificados contra o dano oxidativo, incluem aqueles que previnem a formação de espécies reativas de oxigênio e aqueles que neutralizam e capturam os radicais já formados (Poljsak et al., 2013). Esses sistemas, presentes tanto nos compartimentos aquosos quanto nos membranares das células, podem ser categorizados como enzimáticos ou não enzimáticos, além desses, um componente crucial dos sistemas antioxidantes celulares envolve os processos de reparo que eliminam biomoléculas danificadas, impedindo que sua acumulação afete o metabolismo celular (Pisoschi; Pop, 2015).

O equilíbrio redox na matriz mitocondrial é assegurado por um robusto sistema antioxidante, no qual, o O_2^* , com uma vida útil extremamente curta de aproximadamente 1 nano segundo, pode se dismutar rapidamente, tanto de maneira espontânea quanto enzimaticamente (Forman et al., 2010). A dismutação enzimática é facilitada pela superóxido dismutase de manganês (Mn-SOD), localizada na matriz mitocondrial e pela superóxido dismutase de cobre e zinco (Cu, Zn-SOD) no espaço intermembranar, convertendo o superóxido em H_2O_2 (Zhu et al., 2014). Esse H_2O_2 , que é permeável, desempenha um papel nas cascatas de sinalização celular e é posteriormente degradado pela enzima catalase, que decompõe duas moléculas de H_2O_2 em duas moléculas de água e uma molécula de oxigênio (Nandi et al., 2019)

Nos sistemas biológicos, as ERO desempenham um papel bivalente. Em concentrações baixas a moderadas, e funcionam como mediadores essenciais da sinalização redox, suportando

o funcionamento fisiológico normal das células (Azzi, 2022). Em contrapartida, quando presentes em concentrações moderadas a altas, as ERO podem induzir danos significativos a uma vasta gama de biomoléculas, incluindo proteínas, DNA e lipídios de membrana. Devido à dificuldade de medições diretas *in vivo* das ERO, em virtude de suas curtas meias-vidas, a avaliação do nível de estresse oxidativo é, geralmente, realizada de maneira indireta, pela quantificação dos níveis de dano ao DNA, peroxidação lipídica e modificações proteicas (Sies, 2023).

O acúmulo de ERO na SNpc é um dos fatores centrais para a morte dos neurônios dopaminérgicos na DP e, embora o mecanismo bioquímico específico ainda não esteja totalmente elucidado, o estresse oxidativo desempenha um papel incontestável em uma cascata neurodegenerativa complexa e progressiva em todas as formas de DP (Trist et al., 2019). A produção excessiva de ERO na DP é impulsionada por diversos fatores, incluindo mutações genéticas, neuroinflamação, acúmulo de ferro e alterações na homeostase de Ca^{+2} (Chang; Chen, 2020). Esses fatores atuam em conjunto para promover o estresse oxidativo e os danos neuronais. Os altos níveis de ERO resultam na oxidação de proteínas, lipídios e outras macromoléculas, exacerbando a disfunção mitocondrial e amplificando a produção de ERO, o que estabelece um ciclo vicioso de dano celular (Hwang, 2013; Weng et al., 2018). Estudos indicam que as ERO não só causam danos oxidativos, mas também, comprometem os mecanismos de reparo celular nos neurônios, acelerando a neurodegeneração (Fedorova et al., 2017).

Em condições fisiológicas normais, as ERO produzidas como subprodutos do metabolismo da DA são neutralizadas pelo sistema endógeno de defesa antioxidante. No entanto, o processo de envelhecimento pode reduzir a eficiência desse sistema, aumentando a vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos ao estresse oxidativo. Além disso, a presença de concentrações elevadas de metais pró-oxidantes, como ferro e cobre no cérebro, intensifica o estresse oxidativo favorecendo o dobramento incorreto e a agregação da α -Syn (Rasool et al., 2024). Os neurônios dopaminérgicos do circuito nigroestriatal são particularmente vulneráveis à degeneração axonal, devido às suas características morfológicas específicas, como axônios longos, finos, pouco mielinizados e altamente arborizados e essas características resultam em maiores densidades mitocondriais axonais, necessárias para fornecer energia suficiente, ou seja, taxas mais altas de produção de ATP para manter potencial de repouso de membrana, propagar potenciais de ação e permitir a transmissão sináptica (Dionísio et al., 2021; Pacelli et al., 2015).

A disfunção mitocondrial também representa um fator crítico na patologia da DP, devido ao seu papel central, tanto como fontes quanto como alvos das ERO (Subramaniam; Chesselet,

2013). Esse ciclo de disfunção leva a danos oxidativos significativos e ao comprometimento da função celular, devido a alterações no substrato energético e ao estado redox perturbado, nas alterações na expressão gênica e na perturbação da síntese e liberação de dopamina (Deus et al., 2022). Além da exposição a fatores químicos ambientais, as mutações genéticas associadas à DP impactam, negativamente, a atividade mitocondrial, principalmente do complexo I e contribuem para a produção elevada de ERO, cada uma por diferentes vias moleculares. As mutações relacionadas às formas autossômicas recessivas de DP, incluindo DJ-1, PINK-1, PARK2, GBA-1 e ATP13A2, geralmente levam à fragmentação mitocondrial e à perda de atividade do complexo I, consequência da perda de função de seus produtos proteicos (Blesa et al., 2015; Hayashi et al., 2013) e as mutações que conduzem à DP autossômica dominante, como as no SNCA e LRRK2, estão associadas a um ganho de função tóxica por meio de produtos proteicos mal dobrados, como a α -Syn, que perturbam a fosforilação oxidativa mitocondrial interagindo com o complexo I, reduzindo a atividade do mesmo (Lau et al., 2023).

A bioenergética mitocondrial disfuncional, em particular as interrupções da CTE, desempenha um papel crucial na etiologia da DP, sendo o dano ao complexo I um fator significativo que contribui para o estresse oxidativo e a subsequente neurodegeneração em neurônios dopaminérgicos (Tryphena et al., 2023). Além disso, a modulação redox de proteínas mitocondriais, incluindo as do complexo II, pode ser um fator contribuinte para a DP induzida por agentes tóxicos, destacando a necessidade de uma compreensão abrangente das alterações proteicas mitocondriais envolvidas na neurodegeneração, o que reforça o papel das mitocôndrias como centrais energéticas cruciais nos neurônios dopaminérgicos, e essa conexão sugere que uma melhor compreensão da função e da disfunção mitocondrial pode ser chave para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para combater a progressão da DP (Kaur et al., 2021; Trinh et al., 2021).

1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DA DP

A DP é caracterizada por uma gama de alterações, tanto motoras quanto não motoras (Quadro 2). Indivíduos diagnosticados com DP, frequentemente, experienciam o desenvolvimento gradual de sintomas não motores durante vários anos, antes do surgimento dos sintomas motores. No entanto, esses sintomas não motores, muitas vezes, permanecem não relatados, a menos que sejam especificamente questionados durante avaliações médicas, devido à sua natureza não específica para a DP (Armstrong; Okun, 2020).

Sintomas ou sinais	Definição ou Características chave
MOTOR	
Bradicinesia	Lentidão e movimentos progressivamente menores (hipocinesia) à medida que um indivíduo repete uma tarefa (por exemplo, bater o dedo indicador e o polegar, abrir e fechar o punho) várias vezes seguidas
Tremor de repouso	Tremor de 4 a 6 Hz em um membro totalmente em repouso, que desaparece temporariamente quando o membro é mantido estendido e depois retorna (tremor reemergente) e não está presente durante o movimento.
Rigidez	Resistência involuntária e independente da velocidade de uma articulação ao movimento passivo (por exemplo, cotovelo, punho) por um examinador, com ou sem fenômeno de roda dentada.
Instabilidade postural	Comprometimento do equilíbrio que afeta a capacidade de uma pessoa de mudar ou manter posturas, como caminhar ou ficar em pé.
NÃO MOTOR	
Perda olfatória	Sentido de olfato diminuído (hiposmia) ou ausente (anosmia)
Alterações de sono	Sintomas de distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (REM – <i>Rapid Eyes Movement</i>), sonolência diurna e insônia.
Disfunções autonômicas	Constipação, retardo no esvaziamento gástrico, urgência e frequência urinária, disfunção erétil, hipotensão ortostática, variabilidade da pressão arterial.
Transtornos psiquiátricos	Depressão, ansiedade, apatia e psicose
Déficits cognitivos	Comprometimento cognitivo leve ou demência, muitas vezes afetando inicialmente a atenção, as funções executivas e visuoespaciais.
Outros	Fadiga, hipofonia (suavização da voz), sialorreia, dificuldade para engolir (disfagia)

Quadro 2 – Sintomas motores, não motores e sinais da doença de Parkinson. Legenda: Descrição dos sintomas motores e dos sintomas não motores da doença de Parkinson e suas definições adaptado de Armstrong e Okun (2020).

Historicamente, a DP foi, predominantemente, reconhecida como uma doença do movimento, no entanto, os sintomas não motores (NMS – *Non Motor Symptoms*) têm ganhado reconhecimento como componentes significativos do quadro clínico da DP (Balestrino; Schapira, 2020). Embora os sintomas não motores não sejam exclusivos da DP, sua ocorrência concomitante aumenta, significativamente, a probabilidade de um diagnóstico subsequente da doença, particularmente o distúrbio comportamental do sono REM (*Rapid Eye Movement*), que,

quando identificado por meio de polissonografia, está fortemente associado a um risco aumentado de diagnóstico subsequente de DP (Heinzel et al., 2019). Essa associação ressalta a importância de uma avaliação abrangente dos sintomas não motores em pacientes em risco, proporcionando uma oportunidade para diagnóstico e intervenção precoce (Fifel; Videnovic, 2021).

As manifestações motoras fundamentais da DP incluem bradicinesia, rigidez e tremor, sendo esses sintomas os sinais cardinais da doença, dentre eles, a bradicinesia destaca-se como um sintoma motor universalmente presente em todos os indivíduos diagnosticados com DP (Jankovic, 2008). A bradicinesia está associada a uma deficiência no recrutamento de neurônios motores corticais durante a execução de tarefas intencionais, tornando-se mais evidente quanto mais complexa for a ação realizada, facilitando sua detecção em contextos clínicos, enfatizando, contudo, a necessidade de avaliações detalhadas do desempenho motor em pacientes com DP, particularmente em atividades que exigem coordenação e precisão (Rodriguez-Oroz et al., 2009; Simonet et al., 2021).

A variabilidade nas manifestações da DP tem impulsionado esforços para desenvolver sistemas de subtipagem, visando categorizar os pacientes com base em características clínicas, que incluem sintomas motores e não motores. Uma das abordagens propostas para a subtipagem da DP identifica três grupos distintos (Fereshtehnejad et al., 2017; Pablo-Fernandez et al., 2019): 1) predominância motora leve, caracterizada por uma idade mais jovem de início, sintomas motores e não motores leves, uma progressão lenta da doença e uma resposta positiva à medicação. Esse subtipo sugere uma trajetória mais branda da doença com um manejo terapêutico eficaz; 2) intermediário, esse grupo apresenta uma idade de início e sintomatologia de gravidade intermediária, com uma resposta de moderada a boa à terapia farmacológica. Esse subtipo representa um espectro médio de manifestações da DP; e 3) maligno difuso, esse subtipo é marcado por sintomas motores basais severos, distúrbio comportamental do sono REM, comprometimento cognitivo leve, hipotensão ortostática, uma resposta subótima aos medicamentos e uma progressão rápida da doença (Fereshtehnejad et al., 2017; Pablo-Fernandez et al., 2019).

O diagnóstico da DP apresenta desafios substanciais, especialmente devido à sobreposição de suas características clínicas com outras condições neurodegenerativas e a falta de testes diagnósticos ou biomarcadores específicos que permitam um diagnóstico definitivo nos estágios iniciais, complica, ainda mais, a identificação precisa da DP (Rajput; Rajput, 2014). Uma das maiores dificuldades reside na diferenciação da DP de distúrbios parkinsonianos atípicos como a Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS), a Paralisia Supranuclear

Progressiva e a Degeneração Corticobasal, exemplos de parkinsonismos atípicos, que, apesar de compartilharem alguns sinais motores com a DP, apresentam trajetórias clínicas e respostas terapêuticas distintas, dificultando o manejo adequado e o prognóstico dos pacientes afetados (Levin et al., 2016).

O diagnóstico da DP, atualmente, é conduzido de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento (*International Parkinson and Movement Disorder Society – MDS*). Clinicamente, o diagnóstico é fundamentado na identificação de características motoras clássicas, exigindo a presença de bradicinesia acompanhada de, pelo menos, uma outra característica motora cardinal (rigidez ou tremor de repouso), além disso, são consideradas medidas de suporte e características excludentes para auxiliar na determinação diagnóstica. Os distúrbios posturais, incluindo posturas flexionadas do tronco e dos membros, bem como instabilidade postural, são sintomas que, geralmente, se manifestam em estágios mais avançados da DP, que historicamente, eram consideradas características diagnósticas significativas, mas de acordo com os estudos, como o de Lang e Obeso (2004), eles não são mais vistos como essenciais para o diagnóstico inicial da DP.

Os critérios da MDS estruturam dois níveis de certeza diagnóstica para a DP: “cl clinicamente estabelecida”; e “cl clinicamente provável”. O primeiro nível, “cl clinicamente estabelecida”, é delineado de modo a maximizar a especificidade do diagnóstico, potencialmente às custas da sensibilidade. Isso significa que os critérios são rigorosos para assegurar que os pacientes classificados nessa categoria, tenham alta probabilidade de possuir DP, minimizando a chance de diagnósticos falsos positivos. Em contraste, os critérios para “cl clinicamente provável” são projetados para serem mais sensíveis, facilitando a inclusão de pacientes que apresentam muitos dos sintomas típicos da DP, mas que podem não atender a todos os critérios rígidos do primeiro nível, permitindo a identificação precoce e o tratamento da doença, mesmo na presença de alguma incerteza diagnóstica (Tolosa et al., 2021).

1.3.1 Sintomas não Motores da DP

1.3.1.1 Sono e DP

Os ciclos circadianos, que englobam fenômenos fisiológicos e comportamentais, ocorrem com uma periodicidade aproximada de 24 horas e são originados pelo relógio biológico endógeno, situado no núcleo supraquiasmático (NSQ) e localizado na porção anterior

do hipotálamo (Dijk; Lockley, 2002; Ralph et al., 1990). Esses ritmos desempenham funções essenciais na regulação de múltiplas atividades biológicas e na manutenção da homeostase (Hastings et al., 2007). Variações nos ciclos circadianos, que podem ser induzidas por processos como o envelhecimento ou por patologias neurodegenerativas, tais como a Doença de Alzheimer e a DP, frequentemente resultam em alterações na amplitude e na duração desses ciclos (Duffy et al., 2002; Harper et al., 2005; Hofman, 2000; Touitou; Haus, 2000; Whitehead et al., 2008).

A complexidade e as implicações da cronobiologia na DP ainda são pouco compreendidas, contudo, evidências acumuladas na última década sugerem que perturbações na função circadiana na DP podem exacerbar os sintomas primários e influenciar diretamente a patogênese neurodegenerativa associada a essa condição (Videnovic; Willis, 2016). Na DP, observa-se uma variação diurna na intensidade e frequência das manifestações, tanto motoras quanto não motoras, incluindo interrupções das atividades de repouso, oscilações nos ritmos cardíacos e na pressão arterial, mudanças de humor e comportamento, e distúrbios do sono e do estado de alerta (van Hilten et al., 1993, 1994).

Estudos indicam que o desempenho motor degrada-se progressivamente ao longo do dia, um fenômeno que ocorre independentemente da administração de fármacos dopaminérgicos. Tal padrão sugere uma conexão mais profunda com a regulação circadiana dos sistemas dopaminérgicos, o que implica que os ritmos circadianos podem exercer influência significativa sobre a funcionalidade motora na DP (Bonuccelli et al., 2000; Nyholm et al., 2010).

O ciclo sono-vigília, intimamente integrado à regulação circadiana, sofre alterações significativas na DP, afetando aproximadamente 90% dos pacientes em algum momento da progressão da doença (Placidi et al., 2008). Distúrbios como fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva e distúrbios do sono de movimentos rápidos dos olhos (REM) são manifestações não motoras prevalentes. Avaliações objetivas da qualidade do sono em pacientes na fase inicial da DP revelam perturbações significativas nestes ciclos de sono-vigília (Stack; Ashburn, 2006). Adicionalmente, a interrupção do sono e os distúrbios do sono REM estão associados a um aumento triplicado no risco de desenvolvimento da DP, destacando a importância de monitorar e manejar essas disfunções para mitigar o avanço da doença (Abbott et al., 2005).

1.3.1.2 O sono REM e a DP

O distúrbio comportamental do sono REM (RBD – *REM Behavior Disorder*) manifesta-se por comportamentos anormais durante o sono REM, caracterizados frequentemente por sonhos vividos que são fisicamente atuados, acompanhados de um aumento anormal do tônus muscular e espasmos musculares fásicos (Sateia, 2014). A essencial falta de atonia muscular, que é a relaxação muscular típica desse estágio do sono, não ocorre adequadamente em indivíduos com RBD, resultando em um fenômeno conhecido como sono REM sem atonia (RSWA). Essa condição representa a principal característica clínica do RBD, destacando a necessidade de compreensão detalhada de seus mecanismos para melhorar a gestão e o tratamento desse distúrbio (Frauscher et al., 2012; Schenck et al., 2018).

O RBD é classificado em duas categorias principais: idiopática (iRBD) e sintomática, também conhecida como RBD secundária. O RBD idiopático ocorre independentemente de outras condições médicas conhecidas, enquanto o RBD sintomático está frequentemente associado a doenças neurodegenerativas relacionadas à proteína α -Syn, como a DP, a DLB e MSA. Além disso, o RBD pode estar vinculado a outros distúrbios neurológicos, particularmente a narcolepsia tipo 1, que geralmente apresenta uma severidade menos intensa em comparação com o RBD associado a α -sinucleinopatias. Essa diferenciação é crucial para o diagnóstico preciso e a abordagem terapêutica adequada aos pacientes afetados por essas condições (Boeve, 2010; Olson et al., 2000).

Em um estudo longitudinal que envolveu 2.930 homens idosos, inicialmente sem diagnóstico de DP, observou-se que o risco de desenvolvimento de DP incidente estava, significativamente, correlacionado com a diminuição da amplitude ou robustez dos ritmos circadianos. Os participantes que apresentaram valores mais baixos nessas medidas demonstraram um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolver a DP, em comparação com aqueles que mantiveram valores mais altos de robustez circadiana. Esse estudo sublinha a importância dos ritmos circadianos como um fator potencialmente modulável na prevenção do desenvolvimento da DP em populações de risco (Leng et al., 2020).

O RBD é reconhecido como um marcador prodrômico significativo das α -sinucleinopatias. Estudos retrospectivos têm mostrado que o RBD pode manifestar-se até 50 anos antes do aparecimento evidente de neurodegeneração, indicando que as alterações patológicas associadas à proteína α -sinucleína podem iniciar muito antes da emergência dos sintomas neurológicos. Assim, o RBD serve como um indicativo precoce do potencial progressão para neurodegeneração (Claassen et al., 2010). Dados longitudinais revelam que,

inicialmente, 38% dos indivíduos com RBD desenvolveram DP em cerca de quatro anos após o diagnóstico de RBD e 13 anos após o início dos sintomas. Esse percentual aumenta para 81% após 14 anos, desde o início dos sintomas de RBD (Schenck et al., 1996, 2013).

Estudos subsequentes, como os conduzidos por Iranzo e colaboradores, corroboram esses achados, demonstrando que 45% dos pacientes desenvolveram neurodegeneração ou comprometimento cognitivo leve em cinco anos após o diagnóstico de RBD, aumentando para 91% em cerca de 14 anos após o diagnóstico. Essas evidências destacam a importância do RBD como um marcador preditivo de condições neurodegenerativas, enfatizando a necessidade de vigilância e intervenção precoce nos indivíduos afetados (Iranzo et al., 2006, 2014, 2017).

O aumento do risco de neurodegeneração em pacientes com distúrbio comportamental do sono REM idiopático (iRBD) foi corroborado por um estudo multicêntrico conduzido pelo *International RBD Study Group*, que integrou dados de 12 centros de sono. Esse estudo evidenciou um risco anual médio de desenvolvimento de neurodegeneração em torno de 8%, um achado que se alinha com os resultados obtidos em estudos anteriores realizados em centros isolados (Rolinski et al., 2014; Schenck et al., 2013) Esse dado reforça a relevância do iRBD como um indicador preditivo significativo de progressão para condições neurodegenerativas, destacando a importância de monitoramento e intervenções precoces em populações de risco (Postuma et al., 2015).

Em estudos de Sampedro et al. (2021) e Stokholm et al. (2018) sobre o iRBD, observou-se que a degeneração dopaminérgica precede a conversão para neurodegeneração em aproximadamente seis anos, seguida por uma expansão gradual de regiões cerebrais com anormalidades. Uma análise utilizando a técnica de dose dupla de dopamina revelou que a área sob a curva é um preditor eficaz da conversão iminente para condições neurodegenerativas (Feng et al., 2023).

Os distúrbios do sono desempenham um papel significativo na DP, impactando diretamente a progressão da doença e a qualidade de vida dos pacientes. Esses distúrbios, não apenas surgem como consequências da DP, mas também, podem representar fatores de risco para o desenvolvimento e agravamento da doença, indicando uma relação bidirecional entre a qualidade do sono e a DP (Minakawa, 2022). Uma qualidade de sono inadequada está ligada à exacerbação dos sintomas da DP, tanto motores quanto não motores, além disso, a privação de sono pode contribuir para um aumento no comprometimento cognitivo, alterações de humor, como depressão, e diminuição da capacidade de atenção, complicando, ainda mais, o manejo clínico da doença (Mao et al., 2017; Yi et al., 2022). Dada a interconexão entre sono e DP, é fundamental compreender essa dinâmica para desenvolver estratégias terapêuticas e

preventivas mais eficazes. Otimizar o padrão de sono dos pacientes pode não apenas melhorar diretamente seus sintomas, mas também, retardar a progressão da DP, portanto, a abordagem dos distúrbios do sono deve ser uma componente essencial no tratamento abrangente da DP, visando não apenas a melhora dos sintomas da doença, mas também, o bem-estar geral dos pacientes (Loddo et al., 2017; Suzuki, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da combinação da PS e DP em parâmetros comportamentais e neuroquímicos de ratos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar parâmetros comportamentais de atividade locomotora (*crossings e rearings*) e anedonia em ratos submetidos à privação de sono e, posteriormente, a indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos à privação de sono precedida por indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos apenas a privação do sono ou somente a indução de DP por 6-OHDA;
- avaliar a atividade dos complexos mitocondriais I e II e atividade da succinato desidrogenase em hipocampo, de ratos submetidos à privação de sono e, posteriormente, a indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos à privação de sono precedida por indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos apenas à privação do sono ou somente a indução de DP por 6-OHDA; e
- avaliar parâmetros de EO (TBARS, nitrito/nitrato, atividade da MPO, e enzimas antioxidantes (CAT e SOD)) em estruturas cerebrais: estriado, córtex pré-frontal (CPF), tronco encefálico e hipocampo de ratos submetidos à privação de sono e, posteriormente, a indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos à privação de sono precedida por indução de DP por 6-OHDA, ou submetidos apenas à privação do sono ou somente a indução de DP por 6-OHDA.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa utilizou 100 ratos Wistar machos e fêmeas (50 machos e 50 fêmeas) de 60 dias com aproximadamente 230 gramas provenientes do biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc). Os animais ficaram alojados no Biotério da Universidade em local fresco e arejado, cinco por gaiola, onde ficaram mantidos em um ciclo 12 horas claro/escuro, a uma temperatura de 23°C +/- 1°C, com alimento e água sempre disponíveis. Todos os procedimentos foram realizados após a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Unesc e de acordo com as recomendações éticas para o uso de animais de laboratório sob o protocolo nº 050/2022 (Apêndice A).

3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Para a avaliação da existência de associação bidirecional entre a privação de sono (PS) e DP em modelo induzido por 6-OHDA, 100 animais de 60 dias, foram divididos em cinco grupos, cada grupo com 20 animais, sendo 10 machos e 10 fêmeas por grupo. Os animais foram agrupados da seguinte forma:

- Grupo 1 – Controle – os animais deste grupo não foram submetidos a nenhum tipo de intervenção, somente aos testes comportamentais e análises bioquímicas (Figura 1);
- Grupo 2 – PS – os animais deste subgrupo foram submetidos somente à PS como intervenção e, posteriormente, aos testes comportamentais e análises bioquímicas (Figura 1);
- Grupo 3 – DP – os animais deste subgrupo foram submetidos somente à DP como intervenção e, posteriormente, aos testes comportamentais e análises bioquímicas (Figura 1);
- Grupo 4 – PS seguida de DP – os animais deste grupo foram submetidos primeiro à privação de sono e, posteriormente, a cirurgia (DP), foram submetidos aos testes comportamentais e análises bioquímicas; e

- Grupo 5 – DP seguida de PS – os animais deste grupo foram submetidos primeiro à cirurgia (DP), posteriormente foram submetidos aos testes comportamentais e análises bioquímicas (Figura 1).

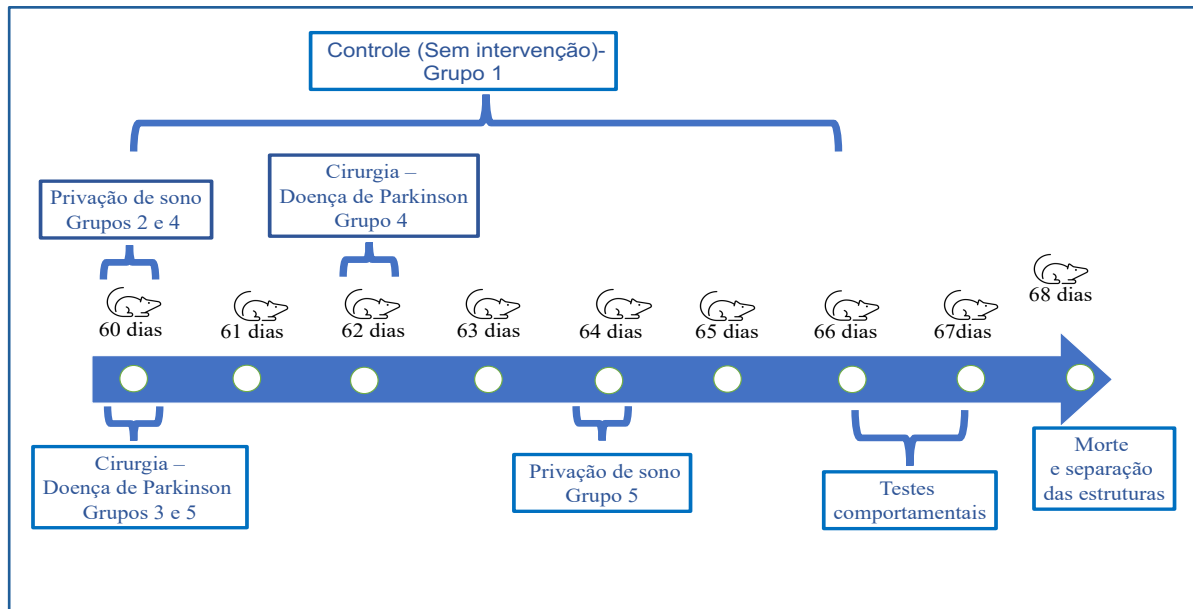


Figura 1 – Representação dos grupos

3.3 PRIVAÇÃO DE SONO

Para a os, foi utilizado o método de plataforma única, no qual os animais foram colocados, individualmente, em uma plataforma circular (6,5 cm de diâmetro) dentro de um tanque (23 x 23 x 35 cm) enchido com água até 1 cm abaixo da superfície da plataforma, por 24 horas. Quando o animal apresenta um episódio de sono REM, perde o tônus muscular e cai na água, sendo despertado. A utilização de plataformas desse tamanho elimina, completamente, o sono REM. Ao longo do estudo, a sala experimental foi mantida em condições controladas (22 ± 2 °C, ciclo claro/escuro de 12/12 h, luzes às 7h e desligado às 19h). Comida e água foram fornecidas *ad libitum*, colocando pellets de ração em um dispensador posicionado dentro da gaiola e as garrafas de água em uma grade localizada na parte superior do tanque (Machado et al., 2004; Rodrigues et al., 2014).

3.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E INDUÇÃO DA DP

A indução de DP foi feita pelo modelo induzido por 6-OHDA. Para o procedimento, os animais foram submetidos à anestesia geral intraperitoneal com cetamina na dose de 80 mg/kg

e xilazina na dose de 10 mg/kg, e imobilizados em aparelho estereotáxico. Receberam, também, injeção subcutânea de solução de lidocaína 2% com norepinefrina, visando formação de púpula com efeito anestésico local. Foram removidos a pele e o couro cabeludo do rato na região do crânio, iniciando pela realização de tricotomia para facilitar o procedimento e evitar possíveis complicações. Após assepsia com álcool iodado (70%), foi feita uma incisão cutânea mediana com lâmina bisturi para exposição da calota craniana, após foi realizada a limpeza com solução com nanoprata e, posteriormente, foi realizada a perfuração do crânio. Em seguida, os animais dos grupos DP receberam administração de 6-OHDA (20 µg em 4 µL resultando em uma solução de 5 µg/µL dissolvida em solução salina 0,9% contendo 0,2 mg / mL de ácido ascórbico (Sigma, St. Louis, MO, EUA). A infusão de 6-OHDA foi feita no corpo estriado direito usando uma microseringa Hamilton, seguindo as coordenadas: anterior (5,0 mm bregma), médio-lateral (2,1 mm da linha média) e dorsoventral (-7,7 mm do crânio) adaptado por Paxinos e Watson (2006). A taxa de injeção foi de um µL / minuto. Após a injeção, a seringa foi mantida no local por 5 minutos antes de ser retirada lentamente para evitar o refluxo (Hernandez-Baltazar et al., 2017; Paxinos; Watson, 2006).

Após a cirurgia, cada animal foi colocado em caixa próximo a aquecedores elétricos para a recuperação, a fim de evitar a hipotermia consequente da anestesia geral e, posteriormente, realocado em sua caixa original. Além disso, foi usado Butorfanol 2 mg/kg subcutâneo no primeiro dia pós-operatório de 6 em 6 horas e no segundo e terceiro dia pós-operatório, uma vez ao dia.

3.5 TESTES COMPORTAMENTAIS

Os testes comportamentais foram realizados nos animais de todos os grupos experimentais nos dias 66 e 67 de vida. Para a avaliação de atividade locomotora e comportamento anedônico foram realizados os testes de campo aberto e *splash* teste.

3.5.1 Campo Aberto

O teste de campo aberto avalia a atividade locomotora espontânea, que foi executada em uma caixa de 40 x 60 cm, cercada por paredes de 50 cm de altura feitas de madeira compensada, com uma parede de vidro frontal e assoalho dividido em nove retângulos iguais por linhas pretas. Os animais foram colocados delicadamente no quadrante posterior esquerdo, para explorar a arena por 5 minutos, em que foram contados os 24 cruzamentos entre as linhas

pretas (“*crossings*”) e a quantidade de vezes em que o rato ficou apoiado nas patas traseiras, a fim de explorar o ambiente (“*rearings*”) (Kraeuter et al., 2019).

3.5.2 *Splash* Teste

Este teste foi utilizado para avaliar o comportamento anedônico dos ratos e foi realizado 24h após o teste de campo aberto. Uma solução de sacarose (10%) foi esguichada na pelagem dorsal dos ratos que foram colocados na arena do campo aberto. O tempo total de *groomings* foi registrado durante 5 minutos após a vaporização da solução de sacarose (Smolinsky et al., 2009; Yalcin et al., 2005).

3.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Após a conclusão dos testes comportamentais, os animais foram mortos por decapitação e os crânios foram removidos. Todo o cérebro foi removido e colocado em uma placa Petre coberta com papel filtro sobre gelo e, então, o córtex pré-frontal (PFC), hipocampo, estriado e tronco encefálico foram rapidamente isolados por dissecação manual usando uma lupa, uma espátula e um pincel fino por um pesquisador qualificado. Além disso, a dissecação foi baseada nas distinções histológicas descritas por Paxinos e Watson (2006). Após a retirada das estruturas, elas foram colocadas em microtubo Eppendorf e armazenadas em freezer a -80°C , para posterior análise bioquímica.

3.6.1 Atividade dos Complexos Mitocondriais

O tecido do hipocampo foi homogeneizado com tampão SETH (250 mM sacarose, 2 mM EDTA, 10 mM Trisma base, 50 IU/ml heparina), pH 7,4. O homogenato foi centrifugado a 3000 RPM por 10 minutos e o sobrenadante foi mantido a -80°C até a realização das análises (Cassina; Radi, 1996).

3.6.1.1 Determinação da Atividade do Complexo I

Ao meio, contendo tampão fosfato de potássio (100 mM, pH 7,4) e proteínas do homogeneizado, foram adicionados NADH 14mM, rotenona 1,0 mM e ferrocianeto (FeCN 10 mM). As absorbâncias foram registradas por 3 minutos a 420nm a 25°C . A atividade do

complexo I foi medida por meio da taxa de NADH-dependente da redução do ferrocianeto, que pode ser observada pela diminuição da absorvância (Cassina; Radi, 1996).

3.6.1.2 Determinação da Atividade do Complexo II

O meio de incubação foi constituído de fosfato de potássio (40 mM, pH 7,4), succinato de sódio (16 mM) e 2,6-dicloroindofenol (DCIP) (8 μ M) e as proteínas do homogeneizado incubados a 30°C por 20 minutos. Depois, foi adicionado ao meio 4 mM de azida sódica e 7 mM de rotenona e a reação iniciou com adição de 40 mM de DCIP. As absorvâncias foram registradas por 5 minutos a 600 nm. A atividade do complexo II foi medida pela diminuição da absorvância causada pela redução do DCIP (Fischer et al., 1985).

3.6.1.3 Determinação da Atividade da Succinato Desidrogenase

O meio de reação, constituído de fosfato de potássio (40 mM, pH 7,4), contendo succinato de sódio (16 mM), foi pré-incubado com proteínas do homogeneizado a 30°C por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado 4 mM de azida sódica e 7mM de rotenona e a reação se iniciou pela adição de 0,6 μ g/mL de citocromo c e as absorvâncias foram registradas por 5 minutos a 550 nm. A atividade da succinato desidrogenase foi medida pelo aumento da absorvância causado pela redução do citocromo c (Fischer et al., 1985).

3.6.2 Análise do Estresse Oxidativo

Para a observação dos parâmetros do estresse oxidativo foram avaliados os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), concentrações de nitrito e nitrato, atividade da mieloperoxidase (MPO) e das enzimas antioxidantes: catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD).

3.6.2.1 TBARS

A peroxidação lipídica foi medida por meio da formação de TBARS, conforme Esterbauer e Cheeseman (1990). O CPF, o hipocampo, o estriado e o tronco encefálico foram lavados com PBS, colhidos e lisados. Espécies reativas tiobarbitúricas, obtidas por hidrólise ácida de 1,1,3,3-tetra-etoxi-propano (TEP), foram usadas como padrão para quantificar

TBARS. TBA 0,67% foram adicionados a cada tubo, e os tubos foram agitados (movimentados em vórtice). A mistura de reação foi incubada a 90°C por 20 min, e a reação foi interrompida colocando as amostras em gelo. A óptica densidade de cada solução foi medida em um espectrofotômetro em 535nm. Os dados foram expressos como nmol de malondialdeído (MDA) equivalentes por mg de proteína (Esterbauer; Cheeseman, 1990).

3.6.2.2 Nitrito e Nitrato

As concentrações totais de nitrito foram medidas nas estruturas, usando a reação de Griess adicionando 100 µL de Griess reagente 0,1% (p/v) dicloridrato de naftil etilenodiamina em H₂O e sulfanilamida a 1% (p/v) em H₃PO₄ concentrado a 5% (v/v), vol. para a amostra de 18 / 100 µL. A absorbância foi registrada em um espectrofotômetro a 550 nm. Os dados foram expressos como nmol de nitrito concentração por mg de proteína (Green et al., 1982).

3.6.2.3 Atividade da MPO

As estruturas foram homogeneizadas (50 mg/mL) em 0,5 % de brometo de hexadeciltrimetilamônio e centrifugadas a 15.000 x g por 40 min. A suspensão foi então sonicada três vezes por 30 s. Uma alíquota do sobrenadante foi misturada com uma solução de 1,6 mM de tetrametilbenzidina e um mM de H₂O₂. A atividade foi medida espectrofotometricamente como a mudança na absorbância a 650 nm a 37°C. Os dados foram expressos como mU por mg de proteína (De Young et al., 1989).

3.6.2.4 Atividade de Enzimas Antioxidantes

Para a determinação da atividade da catalase nas estruturas, foram sonicados em tampão fosfato 50 mM, e a suspensão resultante foi centrifugada a 3000 g por 10 min. O sobrenadante foi utilizado para o ensaio enzimático. A atividade da CAT foi medida pela taxa de diminuição da absorvência de H₂O₂ a 240 nm, e os resultados foram expressos como atividade de CAT (U/mg de proteína) (Aebi, 1984). A atividade SOD foi testada medindo a inibição da auto-oxidação da adrenalina, conforme descrito anteriormente por Bannister e Calabrese (1987). Os resultados foram expressos como atividade de SOD (U/mg de proteína) (Bannister; Calabrese, 1987).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças entre os grupos experimentais na avaliação dos testes comportamentais e de todos os ensaios bioquímicos foram determinadas por análise de variância de uma via (ANOVA). Quando o valor de F foi significativo, foi realizado o teste *post hoc* de Tukey. A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 EFEITOS DO MODELO ANIMAL DA DP VS. PS E PS VS. DP FÊMEAS E MACHOS SOBRE OS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS

As Figuras 2 e 3 ilustram os efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros comportamentais em ratos fêmeas e machos. Em fêmeas foi demonstrado um aumento no número de *rearings* do grupo DP combinado a PS comparado ao grupo PS ($F = 5.653$; $p = 0,002$). Já no número de *crossings* e no tempo de *grooming*, não foi observado diferenças entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 2A e B). Em machos foi encontrado uma diminuição no número de *rearings* em todos os grupos, comparado ao grupo controle ($F = 13,278$; $p < 0,0001$; Figura 3A). No número de *crossings* não foi encontrado diferenças entre os grupos ($F = 1,594$; $p = 0,206$). O tempo de *grooming* foi diminuído nos machos dos grupos DP e DP combinado a PS, comparado ao grupo controle ($F = 7,249$; $p = 0,001$; Figura 3B).

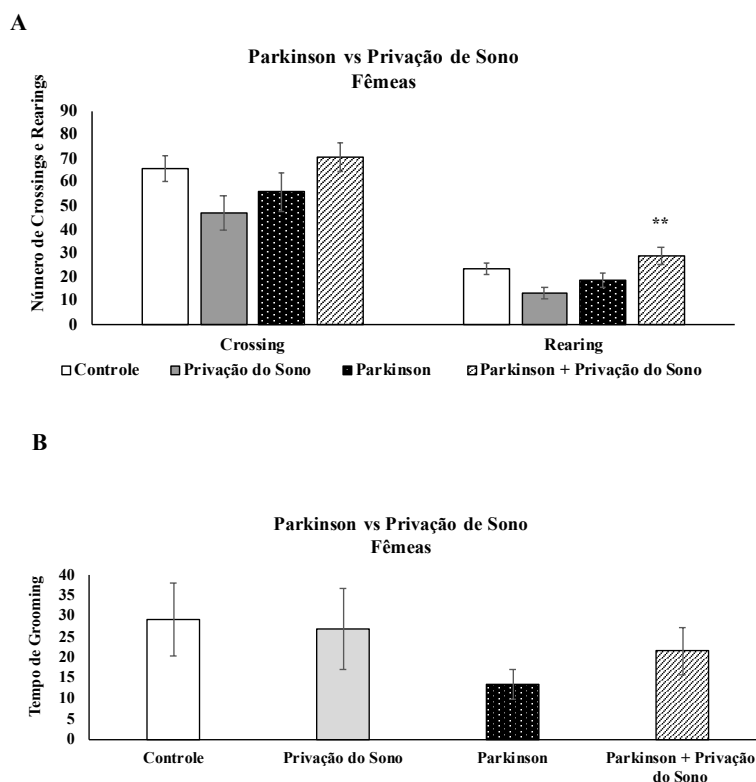
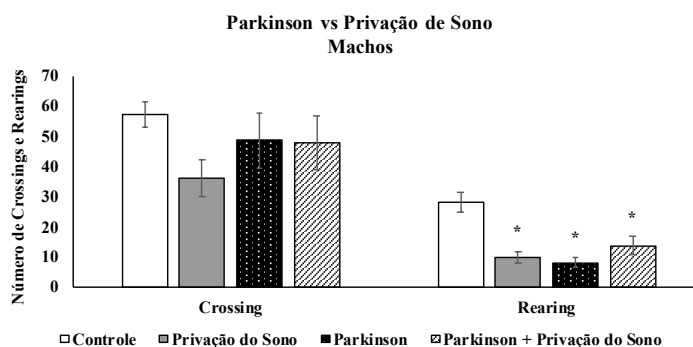


Figura 2 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros comportamentais em ratos fêmeas, sobre atividade motora espontânea (A) e tempo de *grooming* (B) em ratos fêmeas. A Figura mostra a média \pm EPM. de 10 animais em cada grupo. ** $p \leq 0,05$ vs. Privação de sono, de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

A



B

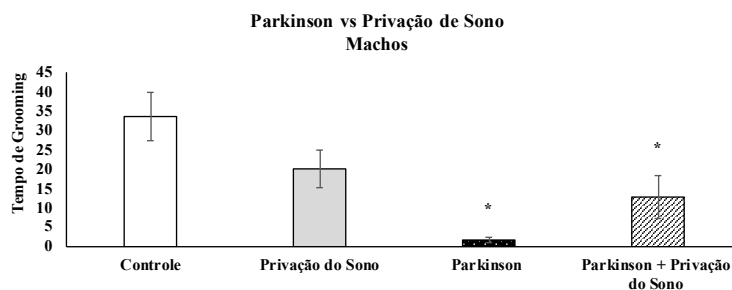


Figura 3 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros comportamentais em ratos machos, sobre atividade motora espontânea (A) e tempo de *grooming* (B) em ratos fêmeas. A Figura mostra a média \pm EPM. de 10 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle, de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

As Figuras 4 e 5 demonstram os efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros comportamentais de ratos fêmeas e machos. Nas fêmeas não foi encontrado diferenças entre os grupos, tanto na atividade motora espontânea ($p > 0,05$; Figura 4A) quanto no tempo de *grooming* ($p > 0,05$; Figura 4B). Nos machos não houve diferença no número de *crossings*, porém, o número de *rearings* foi reduzido no grupo DP, comparado ao grupo controle e ao grupo PS ($F = 6,034$; $p = 0,002$; Figura 5A). O tempo de *grooming* não foi diferente estatisticamente nos machos ($p > 0,05$; Figura 5B).

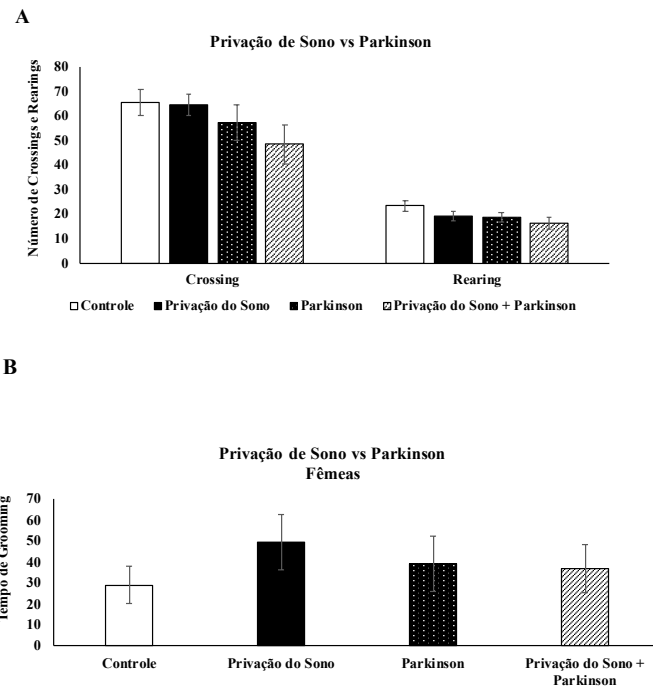


Figura 4 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros comportamentais de ratos fêmeas. Atividade motora espontânea (A) e tempo de *grooming* (B) em ratos fêmeas. A Figura mostra a média \pm EPM. de 10 animais em cada grupo. Fonte: Da Autora (2024).

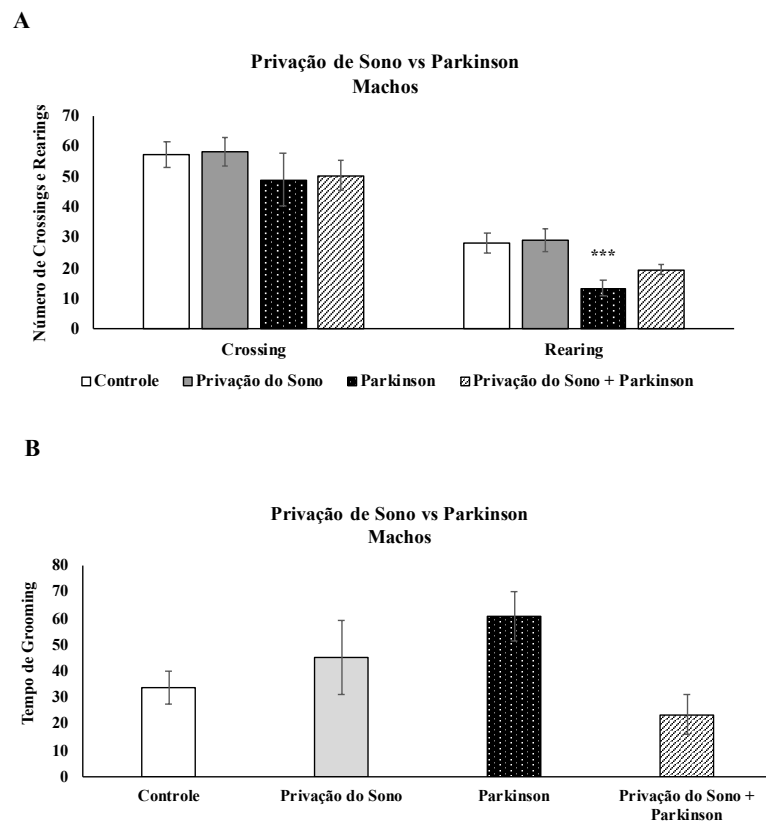
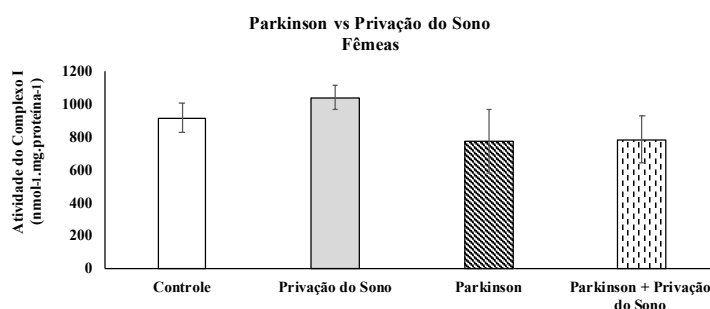


Figura 5 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros comportamentais de ratos machos. Atividade motora espontânea (A) e tempo de *grooming* (B) em ratos machos. A Figura mostra a média \pm EPM. de 10 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. PS, *** $p \leq 0,05$ DP vs. todos os grupos de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

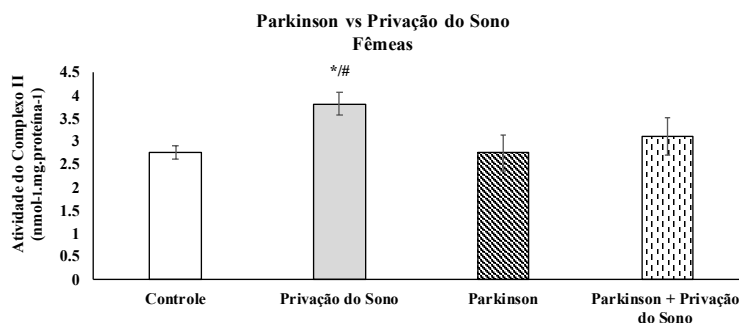
4.2 EFEITOS DA DP VS. PS E PS VS. DP SOBRE PARÂMETROS DE METABOLISMO ENERGÉTICO EM HIPOCAMPO DE RATOS FÊMEAS E MACHOS

As Figuras 6 e 7 demonstram os efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas e machos. Em ratos fêmeas não foi encontrada diferença entre os grupos na atividade do complexo I ($F = 1,078$; $p = 0,383$; Figura 6A). Na atividade do complexo II das fêmeas houve um aumento no grupo PS, comparado ao grupo controle e ao grupo DP ($F = 4,837$; $p = 0,012$; Figura 6B). Nas fêmeas também ocorreu um aumento da atividade da succinato desidrogenase no grupo PS, comparado ao grupo controle ($F = 7,842$; $p = 0,001$; Figura 6C). Nos machos não foram observadas diferenças entre os grupos nas atividades do complexo I e da succinato desidrogenase ($p > 0,05$; Figura 7C). A atividade do complexo II dos machos foi reduzida nos grupos DP e DP vs. PS, comparado ao grupo controle ($F = 5,885$; $p = 0,005$; Figura 7B).

A



B



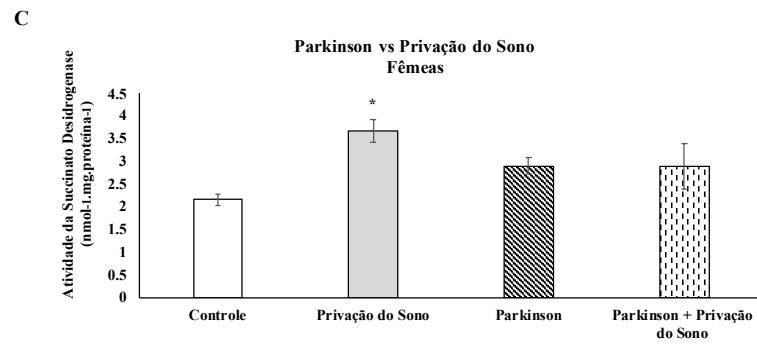
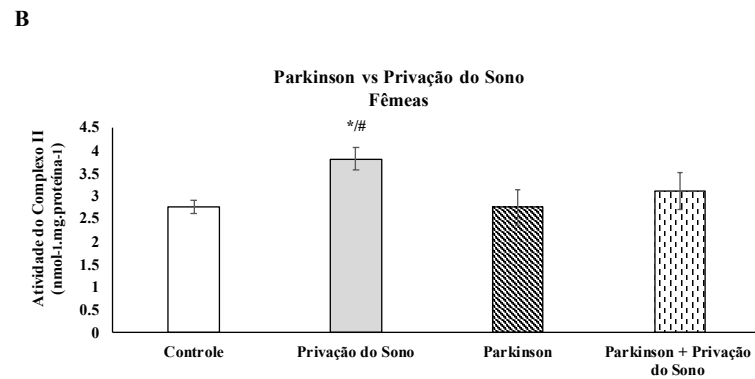
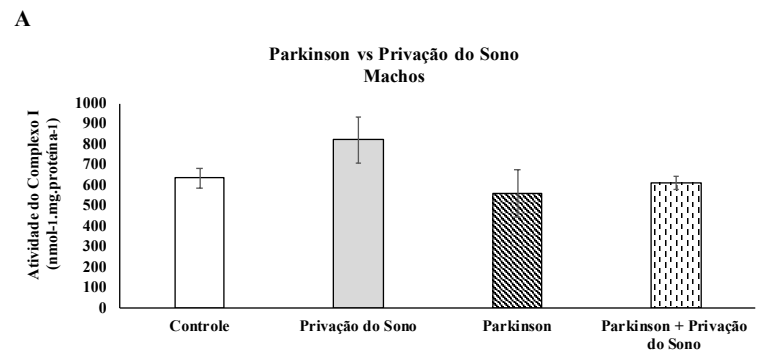


Figura 6 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas. Legenda: A figura A mostra a atividade do complexo I, a figura B mostra a atividade do complexo II e a figura C mostra a atividade da succinato desidrogenase no hipocampo. A Figura mostra a média \pm EPM. do hipocampo de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; # $p \leq 0,05$ vs. DP, de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).



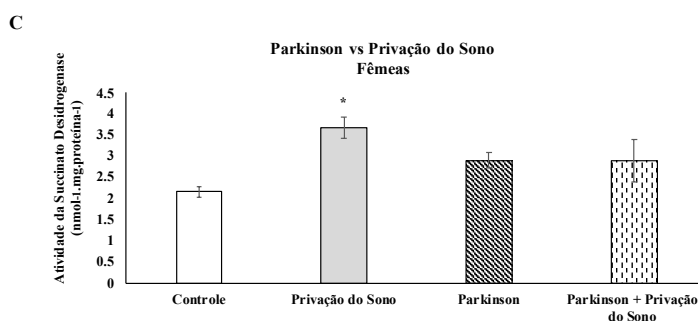
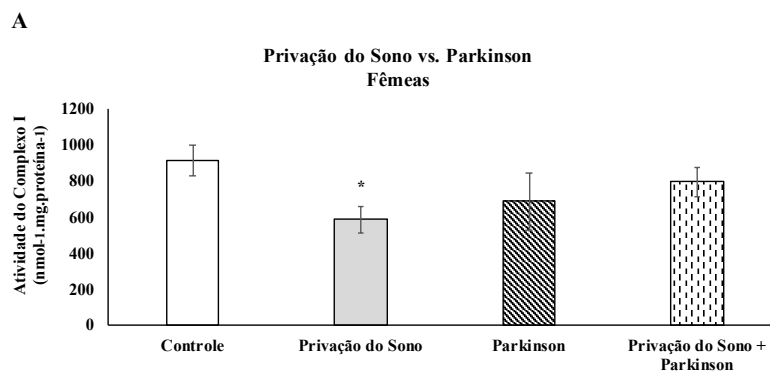


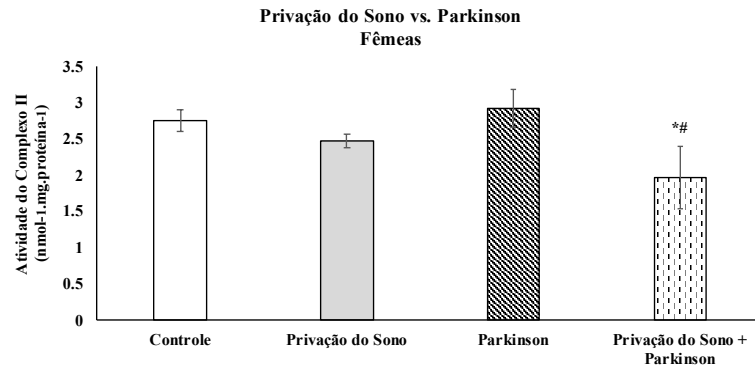
Figura 7 – Efeitos da DP vs. PS sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos machos. Legenda: A figura A mostra a atividade do complexo I, a figura B mostra a atividade do complexo II e a figura C mostra a atividade da succinato desidrogenase no hipocampo. A Figura mostra a média \pm EPM. do hipocampo de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle, de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

As Figuras 8 e 9 demonstram os efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas e machos. Em fêmeas, a atividade do complexo I foi reduzida no grupo PS, comparado ao grupo controle ($F = 3,794$; $p = 0,031$; Figura 8A). A atividade do complexo II nas fêmeas foi diminuída no grupo PS combinado a DP, comparado ao grupo controle e ao grupo DP ($F = 5,387$; $p = 0,009$; Figura 8B). Já a atividade da succinato desidrogenase nas fêmeas aumentou no grupo DP, comparado a todos os outros grupos ($F = 5,813$; $p = 0,007$; Figura 8C).

Nos machos, a atividade do complexo I aumentou no grupo PS combinado a DP, comparado ao grupo controle ($F = 7,521$; $p = 0,002$; Figura 9A). Na atividade do complexo II não foram observadas diferenças entre os grupos ($F = 1,531$; $p = 0,243$; Figura 9B). A atividade da succinato desidrogenase reduziu no grupo PS combinado a DP, comparado ao grupo PS e ao grupo controle ($F = 3,384$; $p = 0,042$; Figura 9C).



B



C

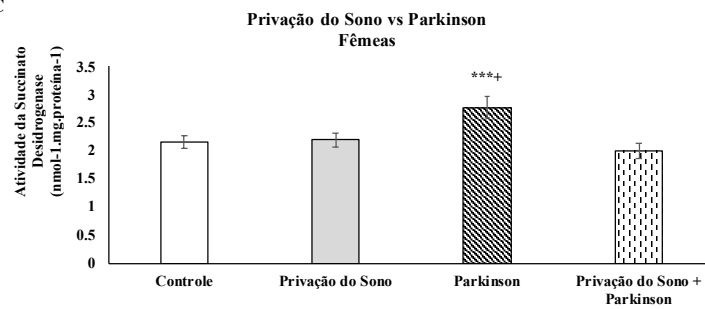
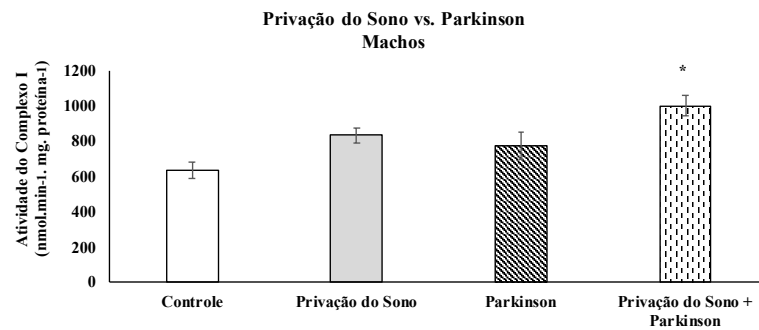
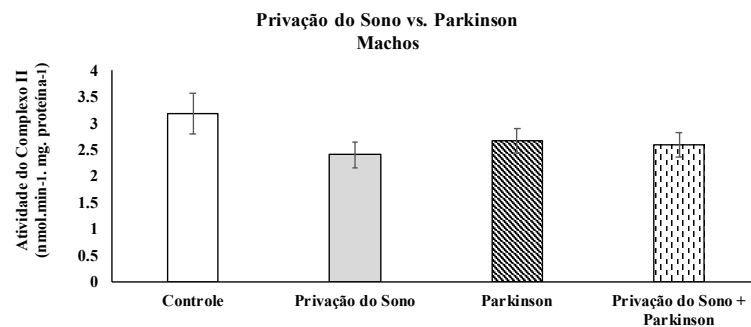


Figura 8 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas. Legenda: A figura A mostra a atividade do complexo I, a figura B mostra a atividade do complexo II e a figura C mostra a atividade da succinato desidrogenase no hipocampo. A Figura mostra a média \pm EPM. do hipocampo de 4 animais em cada grupo. * $p < 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. PS; # $p \leq 0,05$ vs. DP; + $p \leq 0,05$ vs. PS combinada com DP de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

A



B



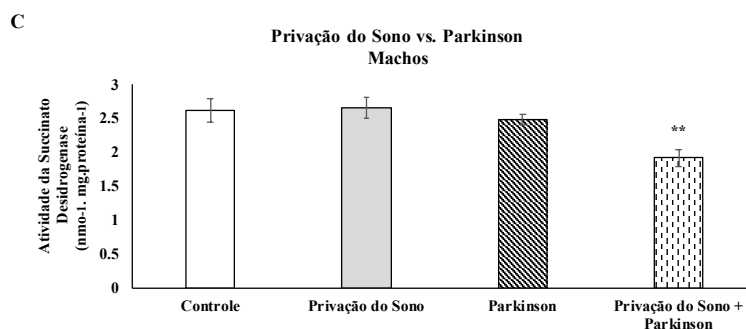


Figura 9 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de metabolismo energético em hipocampo de ratos fêmeas e machos. Legenda: A figura A mostra a atividade do complexo I, a figura B mostra a atividade do complexo II e a figura C mostra a atividade da succinato desidrogenase no hipocampo. A Figura mostra a média \pm EPM. do hipocampo de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. PS de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

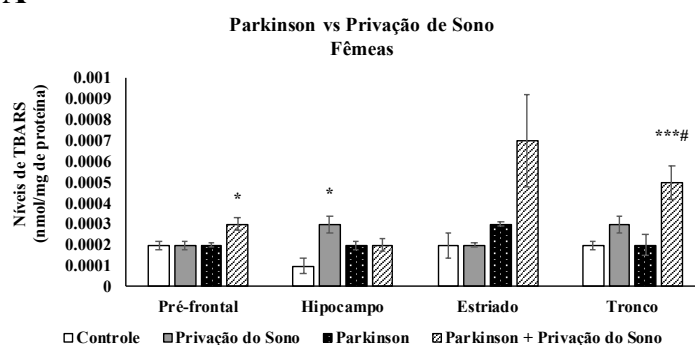
4.3 EFEITOS DA DOENÇA DA DP VS. PS E DS VS. DP SOBRE PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CPF, HIPOCAMPO, ESTRIADO E TRONCO DE RATOS FÊMEAS E MACHOS

As Figuras 10 e 11 demonstram os efeitos da doença da DP vs. PS sobre parâmetros de estresse oxidativo em CPF, hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas e machos. Nas fêmeas os níveis de TBARS foram aumentados no CPF ($F = 4,326$; $p = 0,022$) do grupo DP combinado a PS e no hipocampo ($F = 3,762$; $p = 0,034$) do grupo PS, comparado ao grupo controle. No estriado de fêmeas não houve diferença significativa entre os grupos nos níveis de TBARS ($p > 0,05$). No tronco de fêmeas ocorreu um aumento nos níveis de TBARS do grupo DP combinado a PS, comparado a todos os outros grupos ($F = 8,648$; $p = 0,001$; Figura 10A). A concentração de nitrito/nitrato não foi diferente entre os grupos no estriado e no hipocampo de fêmeas ($p > 0,05$). Porém, houve um aumento na concentração de nitrito/nitrato no CPF ($F = 4,491$; $p = 0,019$) do grupo DP comparado com controle e no tronco ($F = 7,010$; $p = 0,004$) do grupo DP combinado a PS, comparado a todos os outros grupos (Figura 10B). Na atividade da MPO não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas fêmeas ($p > 0,05$; Figura 10C). Nas fêmeas a atividade da CAT aumentou no estriado do grupo somente DP, comparado ao grupo controle ($F = 4,486$; $p = 0,025$; Figura 10D). Na atividade da SOD ocorreu um aumento no tronco do grupo DP combinado a PS, comparado ao grupo controle e ao grupo somente DP ($F = 7,967$; $P = 0,003$) e no estriado houve uma diminuição em todos os grupos, comparado ao grupo controle ($F = 14,269$; $p < 0,0001$; Figura 10E).

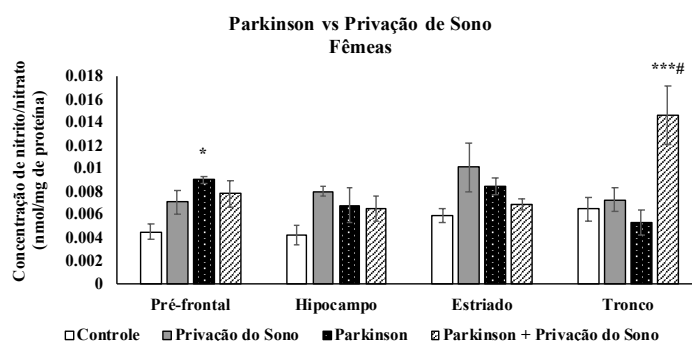
Em machos, os níveis de TBARS foram aumentados no hipocampo ($F = 3,090$; $p = 0,05$) e no estriado ($F = 3,131$; $p = 0,05$) do grupo DP combinado a PS e no tronco ($F = 7,999$; $p =$

0,002) dos grupos somente PS e somente DP, comparado ao grupo controle (Figura 11A). A concentração de nitrito/nitrato dos machos aumentou nos grupos DP no CPF ($F = 8,834$; $p = 0,001$) comparado a todos os outros grupos e no hipocampo ($F = 6,114$; $p = 0,006$), comparado ao grupo controle e ao grupo DP combinado a PS. No estriado e no tronco não houve diferença na concentração de nitrito/nitrato nos machos ($p > 0,05$; Figura 11B). Em machos, a atividade da MPO aumentou no grupo PS no estriado ($F = 4,492$; $p = 0,018$), comparado ao grupo controle e no tronco ($F = 9,670$; $p = 0,001$), comparado a todos os outros grupos; no CPF e no hipocampo não houve diferença na atividade da MPO nos machos ($p > 0,05$; Figura 11C). Na atividade da CAT não foi observada diferença entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 11D). Nos machos, a atividade da SOD aumentou no grupo DP combinado a PS no CPF ($F = 4,787$; $p = 0,014$), comparado ao grupo controle e no hipocampo ($F = 7,717$; $p = 0,002$), comparado a todos os outros grupos (Figura 11E).

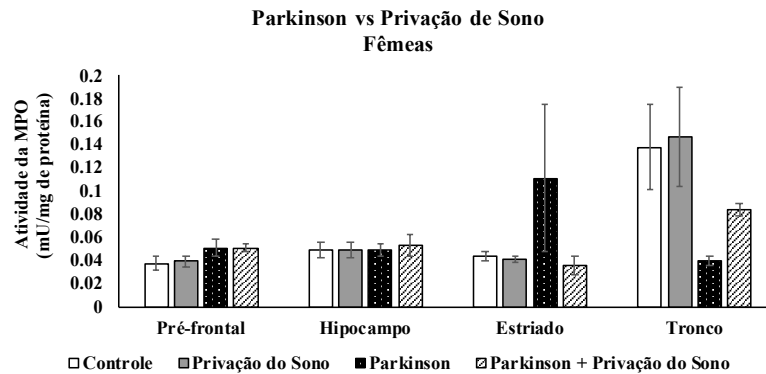
A



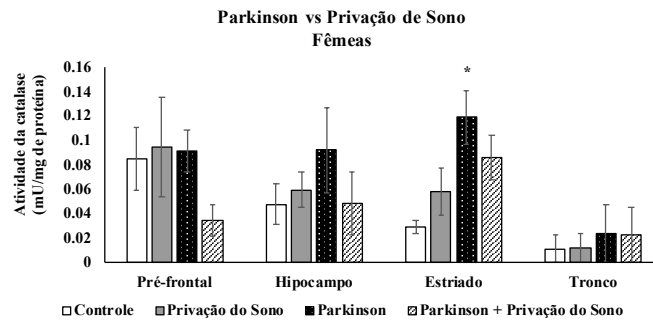
B



C



D



E

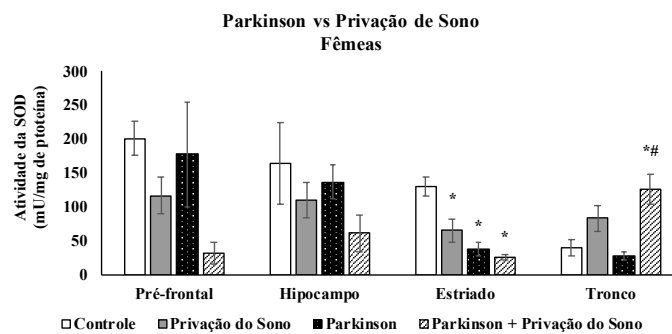
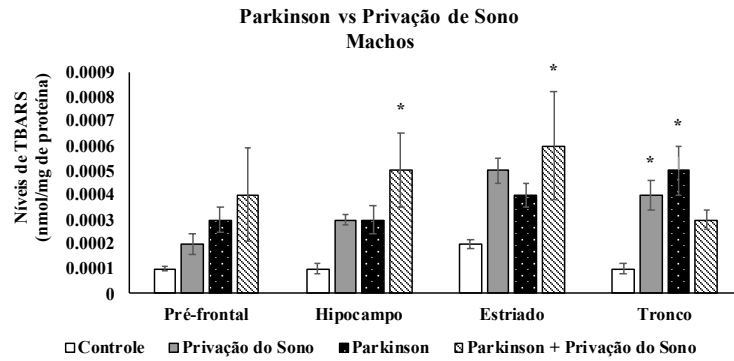
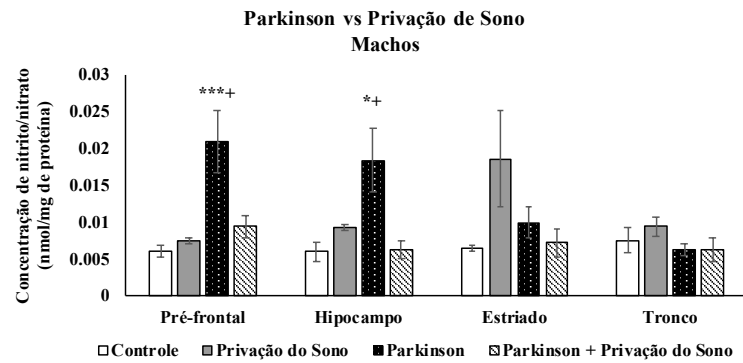


Figura 10 – Efeitos da doença da DP vs. PS sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas. Legenda: A Figura A mostra os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), a Figura B mostra a concentração de nitrito/nitrato, a Figura C mostra a atividade da mieloperoxidase (MPO), a Figura D mostra a atividade da enzima catalase (CAT) e a Figura E mostra a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). A Figura mostra a média \pm EPM. do córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. Privação do sono; # $p \leq 0,05$ vs. Parkinson de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

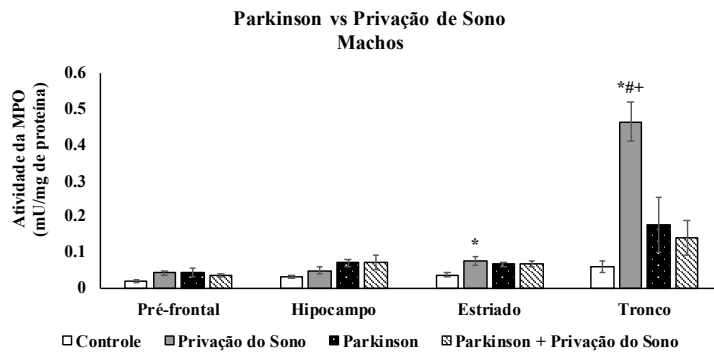
A



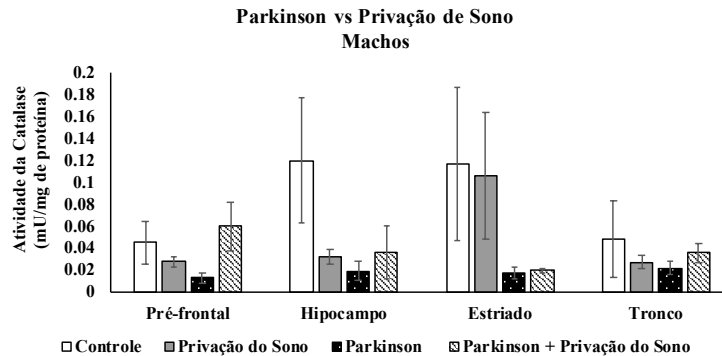
B



C



D



E

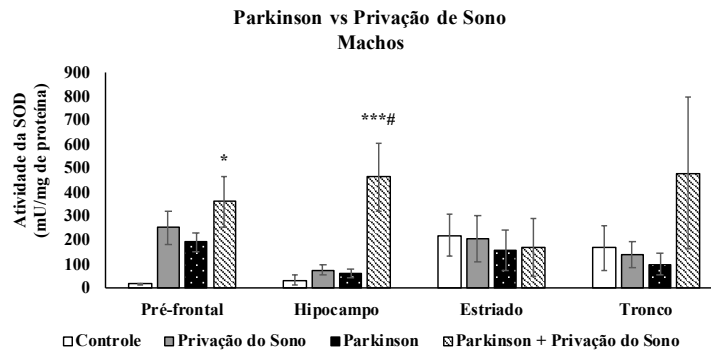
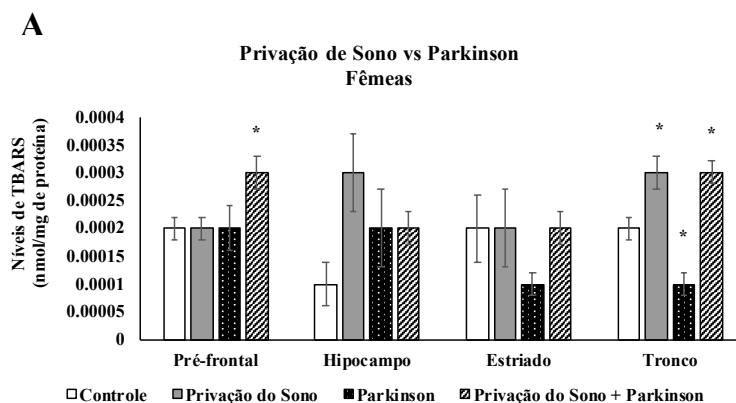


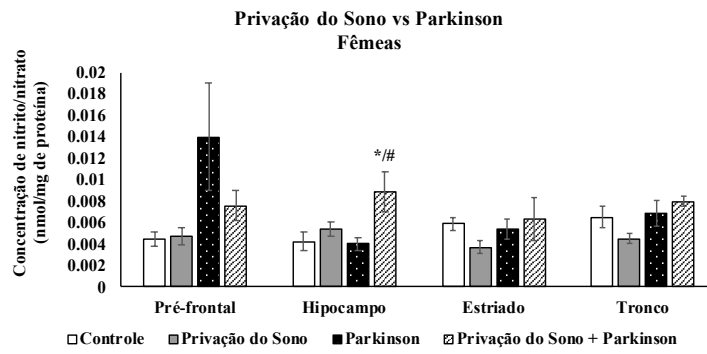
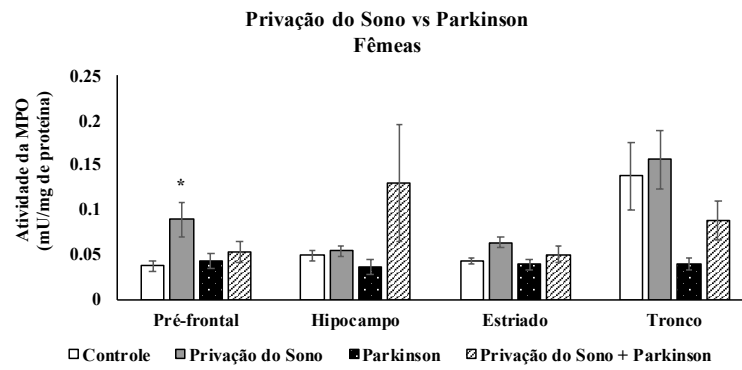
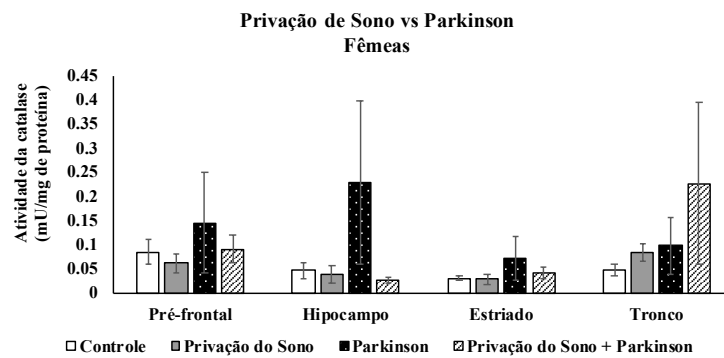
Figura 11 – Efeitos da doença da DP vs. PS sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos machos. Legenda: A Figura A mostra os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), a Figura B mostra a concentração de nitrato/nitrito, a Figura C mostra a atividade da mieloperoxidase (MPO), a Figura D mostra a atividade da enzima catalase (CAT) e a Figura E mostra a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). A Figura mostra a média \pm EPM. do córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. PS; # $p \leq 0,05$ vs. DP; + $p \leq 0,05$ vs. DP seguida de PS de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

As Figuras 12 e 13 demonstram os efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de estresse oxidativo em CPF, hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas e machos. Os níveis de TBARS aumentaram no CPF de fêmeas do grupo PS combinado a DP, comparado ao grupo controle ($F = 4,124$; $p = 0,027$). No hipocampo e estriado de fêmeas não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$). No tronco ocorreu um aumento nos níveis de TBARS de fêmeas nos grupos PS e PS combinado a DP, e uma redução no grupo somente DP, comparado ao grupo controle ($F = 10,305$; $p = 0,001$; Figura 12). A concentração de nitrito/nitrato nas fêmeas não foi diferente no CPF, estriado e tronco ($p > 0,05$), porém, aumentou no hipocampo do grupo PS combinado a DP, comparado aos grupos controle e DP sozinha ($F = 4,240$; $p = 0,025$; Figura 12B). A atividade da MPO nas fêmeas aumentou no CPF do grupo PS ($F = 3,603$; $p = 0,041$). No hipocampo, no estriado e no tronco não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 12C). Nas fêmeas e nos machos, a atividade da CAT não diferiu entre os grupos em nenhuma das

estruturas analisadas ($p > 0,05$; Figura 12D e 13D). A atividade da SOD reduziu nas fêmeas no CPF ($F = 35,288$; $p < 0,0001$) e no estriado ($F = 21,389$; $p < 0,0001$) em todos os grupos, e no hipocampo ($F = 1,503$; $p = 0,015$) os grupos DP e PS combinada a DP, comparado ao grupo controle. No tronco, a atividade da SOD não foi diferente entre os grupos nos ratos fêmeas ($p > 0,05$; Figura 12E).

Nos machos, os níveis de TBARS aumentaram no grupo somente DP no CPF comparado aos grupos controle e somente PS ($F = 11,222$; $p < 0,0001$), no estriado comparado a todos os outros grupos ($F = 9,561$; $p = 0,001$) e no tronco comparado ao grupo controle ($F = 5,771$; $p = 0,009$). No hipocampo não houve diferenças entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 13). A concentração de nitrito/nitrato nos machos aumentou no estriado do grupo DP, comparado ao grupo PS ($F = 9,561$; $p = 0,001$). Nas outras estruturas analisadas não houve diferença entre os grupos na concentração de nitrito/nitrato de machos ($p > 0,05$; Figura 13B). A atividade da MPO no grupo DP foi aumentada no CPF comparado ao grupo controle ($F = 3,821$; $p = 0,031$), no hipocampo comparado aos grupos controle e PS ($F = 8,184$; $p = 0,002$) e foi diminuída no tronco comparado ao grupo PS ($F = 3,533$; $p = 0,043$). No estriado não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 13C). Na atividade da CAT não foi encontrada diferença entre os grupos experimentais nos machos ($p > 0,05$; Figura 13D). Nos machos, a atividade da SOD no grupo PS aumentou no pré-frontal ($F = 5,082$; $p = 0,013$) e no hipocampo ($F = 11,066$; $p < 0,0001$), comparado a todos os outros grupos e no tronco ($F = 4,134$; $p = 0,027$) comparado ao grupo PS combinado a DP; por outro lado, diminuiu no estriado com relação ao grupo controle ($F = 3,471$; $p = 0,037$; Figura 13E).



B**C****D**

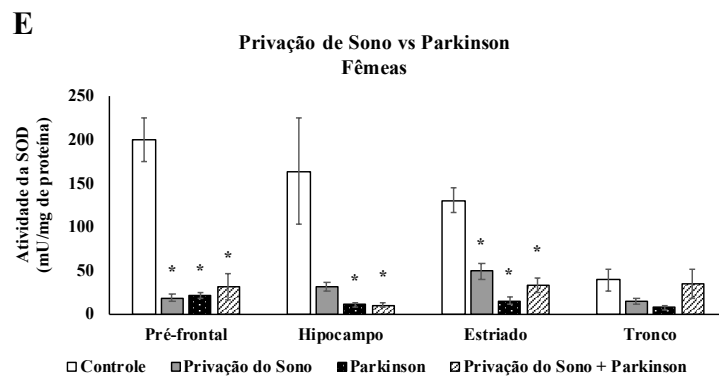
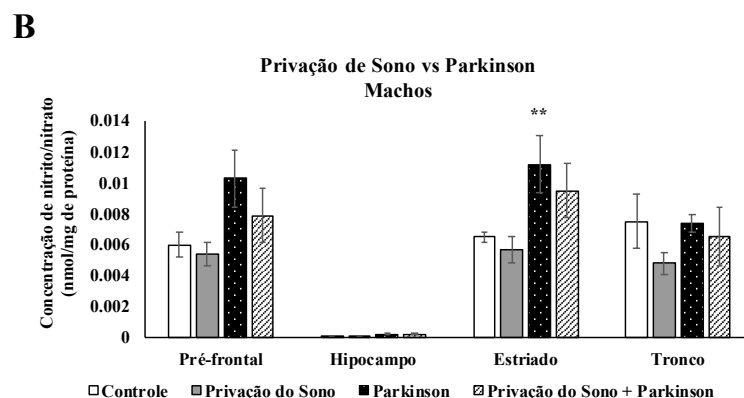
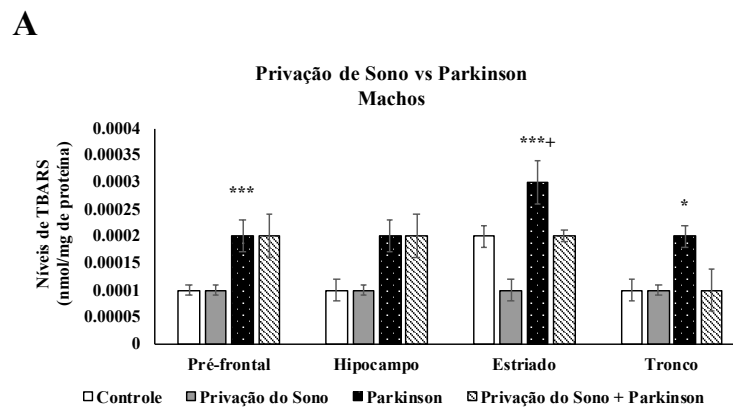
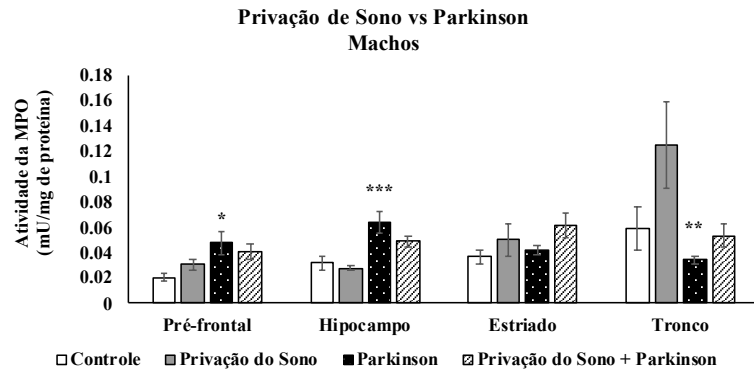


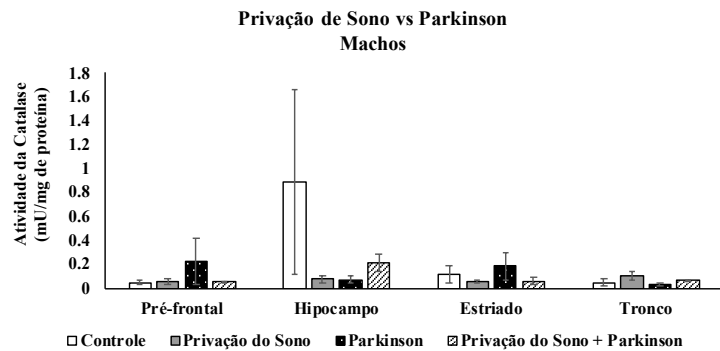
Figura 12 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos fêmeas. Legenda: A Figura A mostra os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), a Figura B mostra a concentração de nitrito/nitrato, a Figura C mostra a atividade da mieloperoxidase (MPO), a Figura D mostra a atividade da enzima catalase (CAT) e a Figura E mostra a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). A Figura mostra a média \pm EPM. do pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; # $p \leq 0,05$ vs. DP de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).



C



D



E

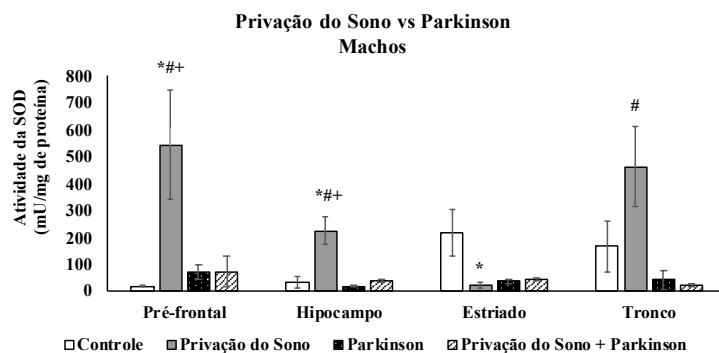


Figura 13 – Efeitos da PS vs. DP sobre parâmetros de estresse oxidativo em córtex pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de ratos machos. Legenda: A Figura A mostra os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), a Figura B mostra a concentração de nitrito/nitrato, a Figura C mostra a atividade da mieloperoxidase (MPO), a Figura D mostra a atividade da enzima catalase (CAT) e a Figura E mostra a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). A Figura mostra a média \pm EPM. do pré-frontal (CPF), hipocampo, estriado e tronco de 4 animais em cada grupo. * $p \leq 0,05$ vs. Controle; ** $p \leq 0,05$ vs. PS; # $p < 0,05$ vs. DP; + $p < 0,05$ vs. PS combinada a DP *** $p \leq 0,05$ DP vs. todos os grupos de acordo com ANOVA seguido de *post hoc* Tukey. Fonte: Da Autora (2024).

5 DISCUSSÃO

A PS entre outros distúrbios do sono são aspectos significativos entre os sintomas não motores da DP e os modelos animais desempenham um papel crucial na investigação dessas questões e modelos de roedores, especialmente aqueles induzidos por manipulações genéticas ou neurotóxicas, têm sido desenvolvidos para replicar as anormalidades do sono observadas em pacientes com DP (Summa et al., 2024). A precisão na modelagem das disfunções do sono e dos ritmos circadianos em modelos de DP é vital e têm sido fundamentais para explorar os sintomas não motores da DP, revelando que os distúrbios do sono na doença podem, também, estar associados a sistemas não dopaminérgicos, incluindo os sistemas de NA, serotonina e orexina (Ekimova et al., 2021; Medeiros et al., 2019).

O estudo desses modelos proporciona uma visão mais aprofundada da complexa etiologia dos distúrbios do sono relacionados à DP. A neurotoxina 6-OHDA é, frequentemente, empregada como ferramenta para modelar a DP em estudos com animais, devido à sua capacidade de induzir neurodegeneração seletiva na via nigroestriatal (Sokouti et al., 2022). Os efeitos da 6-OHDA no sono têm sido extensivamente estudados, revelando que, em modelos de roedores, essa neurotoxina provoca tanto déficits motores quanto não motores, incluindo notáveis distúrbios do sono, caracterizados por uma maior fragmentação do sono, com mudanças de estado mais frequentes, períodos de vigília prolongados e episódios reduzidos de sono não REM (NREM) nos estágios prodrômico e avançado da DP (Requejo et al., 2020). Adicionalmente, a administração de 6-OHDA na região do estriado de ratos também foi associada a danos no tronco cerebral, essa degeneração é significativa, pois o tronco cerebral desempenha um papel crucial na regulação das funções respiratórias, e seu comprometimento pode exacerbar ainda mais os distúrbios do sono (Falquetto, 2023).

Neste estudo, avaliou-se os efeitos da DP combinada com a PS sobre o comportamento locomotor de ratos, medidos pelo número de *crossings* e *rearings*. Em fêmeas, observou-se um aumento significativo no número de *rearings* no grupo submetido à DP e, posteriormente, a PS, em comparação com o grupo que foi submetido somente a PS. Por outro lado, nos machos, houve uma redução no número de *rearings* em todos os grupos experimentais, quando comparados ao grupo controle, sem diferenças notáveis no número de *crossings* entre os grupos de ambos os sexos. Além disso, quando os animais foram expostos primeiro à PS e depois à DP, não se notaram diferenças significativas entre os grupos femininos em nenhum dos parâmetros avaliados. Contudo, entre os machos, embora não tenha havido alterações no número de *crossings*, o número de *rearings* foi, significativamente, menor no grupo DP em

comparação com o grupo controle e o grupo submetido apenas à PS. Estudo de Ahmadian et al. (2018) que estudou os efeitos da PS em ratos machos submetidos a DP, embora não tenha estudado separadamente o número de *crossings* e *rearings*, observou que os animais que combinaram DP e PS apresentavam menos atividade locomotora, comparados aos que não foram privados de sono durante o teste de campo aberto, diferentemente deste estudo, que não observou esse efeito tanto no grupo que combinou DP e PS, como no grupo PS e DP (Ahmadian et al., 2018). Corroborando os resultados deste estudo, os resultados Baier et al. (2006), que analisaram a atividade locomotora durante o ciclo circadiano com relação a distância percorrida e o número de *rearings* e os períodos de movimento e descanso, observaram que os animais submetidos a DP apresentaram proporção menor de distância percorrida e *rearings* entre as fases de repouso e ativa em comparação com os ratos controle, demonstrando que a DP pode interferir nos padrões de atividade motora, e na capacidade dos animais de manter ritmos circadianos normais (Baier et al., 2006).

O estudo conduzido por Metz et al. (2005) avaliou os efeitos de uma lesão unilateral induzida por 6-OHDA em ratos, utilizando-se de eletromiografia para medir a atividade muscular. O estudo revelou que os ratos submetidos a essa condição experimental apresentaram uma marcha caracteristicamente arrastada e passos mais curtos. Esse padrão de marcha não apenas reflete a perda de função motora típica na DP, mas também, destaca a influência da perda unilateral de DA sobre a coordenação motora. Além disso, foi observado um comportamento de rotação ou giro espontâneo dos ratos para o lado da lesão, evidenciando uma manifestação notável da disfunção motora induzida pela lesão. Essa tendência ao giro, ressalta a assimetria induzida na atividade dopaminérgica entre os hemisférios do cérebro, ilustrando como um desequilíbrio na liberação de neurotransmissores pode afetar de maneira profunda a coordenação e o controle dos movimentos (Metz et al., 2005).

Os efeitos estimulantes da PS em modelos animais de DP observados nos estudos de Andrade et al. (1987), que submeteram animais a 72h de PS e Fagotti et al. (2019) que submeteram os animais a 6 horas de PS durante 21 dias, reforçam a ideia de que a privação de sono pode ativar mecanismos compensatórios que temporariamente melhoram a motricidade, podendo ser devido a uma resposta adaptativa do SNC, em que a falta de descanso adequado leva a um estado de alerta aumentado, compensando temporariamente os déficits motores observados em modelos de DP, semelhante ao que foi observado em fêmeas neste estudo que apresentaram o número de *rearings* aumentados em relação ao grupo somente PS (Andrade et al., 1987; Fagotti et al., 2019). O modelo de Mitsumoto et al. (2020), que utilizaram camundongos submetidos a PS por 20 horas durante 3 dias e, posteriormente, a DP, também

observaram que a atividade locomotora dos animais foi aumentada em relação ao grupo controle, diferente dos resultados deste estudo, que quando os animais foram submetidos anteriormente a PS e depois DP, não apresentaram diferenças entre os grupos (Mitsumoto et al., 2020).

No estudo conduzido por Xu et al. (2019), foi investigado o impacto da PS na locomoção de camundongos C57BL/6J, machos, particularmente após a administração de injeções de MPTP durante um período de quatro semanas. A interrupção do sono foi provocada por um agitador orbital ao longo de oito semanas. Os resultados obtidos indicaram que o MPTP comprometeu, significativamente, a habilidade de locomoção dos camundongos, observando-se uma desaceleração mais rápida e um tempo reduzido na fase de frenagem. Isso sugere que a neurotoxina provocou alterações motoras características da DP. Por outro lado, a PS isoladamente não replicou o impacto significativo observado com o MPTP sobre a capacidade motora dos animais e quando a PS foi combinada com o MPTP, a função motora dos camundongos pareceu melhorar em comparação com apenas o MPTP, tornando sua caminhada mais parecida com a do grupo controle, oferecendo pistas sobre mecanismos compensatórios que poderiam ser explorados para atenuar os sintomas motores em modelos de DP (Xu et al., 2019).

Estudos que exploraram a interação entre a DP e os padrões de sono, especialmente considerando o sistema colinérgico, como o estudo realizado por Ciric et al. (2018), que empregou neurotoxinas específicas para afetar os neurônios colinérgicos, simulando a degeneração característica da DP. Por meio da utilização de técnicas de eletroencefalograma e eletromiograma, os pesquisadores monitoraram meticulosamente os ciclos de sono-vigília dos ratos, incluindo a duração do sono e as transições entre os estágios do sono. Foi mostrada uma correlação marcante entre a gravidade dos distúrbios do sono e o aumento dos déficits locomotores, sugerindo que alterações nos padrões de sono podem servir como indicadores precoces de progressão da DP. De forma complementar, o trabalho de Petrovic et al. (2021), focou na interação entre o hemiparkinsonismo e a colinopatia, e buscou simular tanto os sintomas motores quanto cognitivos da DP, examinando como a coexistência desses dois fatores afeta os padrões de sono e a atividade locomotora em campo aberto. Os resultados revelaram que a combinação de hemiparkinsonismo e colinopatia produziu efeitos mais severos do que quando cada condição era apresentada isoladamente, ilustrando como o comprometimento colinérgico pode exacerbar os sintomas motores provocados pelo hemiparkinsonismo (Ciric et al., 2018; Petrovic et al., 2021).

Neste estudo foi observada uma ausência de diferenças no tempo de *grooming* em fêmeas, independentemente do grupo, contrastando com a redução significativa deste comportamento nos machos dos grupos somente DP e DP combinada com PS, em comparação ao grupo controle, indicativo de um possível impacto negativo da DP isolada e da DP combinada com a PS sobre o autocuidado nesse gênero. O tempo de *grooming* não foi diferente, estatisticamente nas fêmeas e nos machos, quando os animais foram submetidos primeiramente a PS e depois a DP, independente dos grupos. A diminuição observada no tempo de *grooming* em machos pode refletir um prejuízo na capacidade dos ratos de manter comportamentos normais de higiene, o que pode ser atribuído à exacerbação dos sintomas motores ou neurológicos causados pela DP e agravados pela PS. Esse achado é consistente com o estudo de Pelosi et al (2015), que encontraram uma redução na capacidade de completar sessões de *grooming* em camundongos com lesões induzidas por 6-OHDA, um modelo clássico de DP (Pelosi et al., 2015). Estudos focados, exclusivamente na PS, como os de Atrooz et al. (2022) e Lakshmi et al. (2012), mostram que a PS pode diminuir significativamente o comportamento de *grooming*, sugerindo que a PS, por si só, é suficiente para alterar atividades essenciais de autocuidado, o que não foi observado neste estudo, uma vez que o grupo PS não apresentou diferença significativa no tempo de *grooming* (Atrooz et al., 2022; Lakshmi et al., 2012). Os efeitos da PS sobre os comportamentos de *grooming* em contextos de DP podem variar de acordo com o modelo experimental e o gênero dos animais. O estudo de Pires et al. (2013) mostrou que a PS pode aumentar a frequência e duração do *grooming* em ratos submetidos à privação de sono paradoxal, indicando uma possível resposta comportamental a um estado aumentado de estresse ou ansiedade (Pires et al., 2013).

Os resultados deste estudo sobre os efeitos bidirecionais da DP e PS revelam diferenças significativas nas respostas mitocondriais entre machos e fêmeas, assim como variações dependendo da sequência de exposição aos estressores. Nos grupos de fêmeas, quando submetidas primeiro à DP e em seguida à PS, a atividade do complexo II e da succinato desidrogenase aumentou no grupo somente PS, em relação aos grupos controle e somente DP. Curiosamente, em fêmeas que primeiro passaram pela PS antes da DP, a redução na atividade do complexo I e II sugere que a PS pode ter um impacto depressor sobre a funcionalidade mitocondrial, que é exacerbado pela subsequente indução de DP. Por outro lado, os machos demonstraram uma resposta diferente. Aqueles expostos primeiro à DP e depois à PS apresentaram uma redução na atividade do complexo II, exclusivamente em contextos combinados ou isolados de DP, sugerindo uma vulnerabilidade maior à disfunção mitocondrial induzida pela DP antes da PS. Interessantemente, quando a PS precedeu a DP, observou-se um

aumento na atividade do complexo I, mas uma redução na succinato desidrogenase, indicando que a PS apresenta efeitos diversos sobre o metabolismo energético.

A grande maioria dos estudos, de maneira geral, relaciona a atividade do complexo mitocondrial I com a DP, estudos avaliando o complexo II e a succinato desidrogenase são mais escassos na literatura, bem como estudos que avaliem a associação da DP com a PS baseados nos parâmetros de metabolismo energético em hipocampo. Na literatura, a disfunção do complexo I da CTE na patogênese da DP já é bem documentada e sua atividade é, significativamente, impactada em vários modelos animais de DP. Estudos como os de González-Rodríguez et al. (2021) e Cornejo-Olivas et al. (2022) demonstraram que a interrupção do gene *NADH:Ubiquinone Oxidoreductase Core Subunit S2* (*Ndufs2*), um gene fundamental para o funcionamento do complexo I, em neurônios dopaminérgicos de camundongos levou ao parkinsonismo progressivo. Esses estudos mostraram que os neurônios afetados deixaram de produzir ATP para consumir ATP, indicando uma mudança significativa em sua atividade metabólica e que as mitocôndrias nos neurônios afetados mostraram mudanças estruturais modestas, que são alterações pequenas, mas perceptíveis em sua forma e função. Além disso, foram encontradas mudanças na forma como a DA foi liberada na SNpc, reforçando a teoria de que a disfunção do complexo I nos neurônios dopaminérgicos da *SNpc* pode induzir parkinsonismo progressivo. A disfunção do complexo mitocondrial I causada pelo acúmulo de α -Syn em cultura de células humanas, nas quais foi adicionado uma forma mutante da proteína ligada à DP familiar, levou à diminuição da produção de energia e ao aumento da produção de ERO e esse estresse oxidativo pode danificar os neurônios cerebrais, exacerbando a neurodegeneração observada na DP (Devi et al., 2008).

Os estudos de Morales-Martinez et al. (2022) e Soliz et al. (2020) ressaltam a redução significativa na atividade dos complexos I e II em modelos de camundongos com DP, sugerindo uma deficiência generalizada na capacidade mitocondrial de sustentar a demanda energética neuronal, o que é crucial para a manutenção das funções celulares normais e para a prevenção do acúmulo de ERO. Essa deficiência energética e o subsequente estresse oxidativo estão intrinsecamente ligados ao dano neuronal observado na DP, corroborando em partes com o resultado deste estudo, que observou a redução da atividade do complexo II em machos nos grupo DP isolados e combinado com PS. Em contraste, o estudo realizado por Höglinger et al. (2003), indica para um impacto diferenciado da disfunção mitocondrial em diferentes regiões cerebrais, com o hipocampo, cerebelo e córtex cerebral mostrando danos leves a moderados, comparados com regiões mais tradicionalmente associadas à DP, como a SNpc. Adicionalmente, Gonçalves et al. (2019) demonstram que, no hipocampo, a exposição à 6-

OHDA aumenta a produção de EROs sem uma resposta adaptativa correspondente, sugerindo uma susceptibilidade particular dessa região ao dano oxidativo que pode facilitar as disfunções cognitivas na DP. Esse resultado é complementado pelo estudo de Bellosso-Iguerategui et al. (2023), que observa disfunção hipocampal precoce no parkinsonismo experimental, associada a comprometimentos na plasticidade sináptica.

O estudo de Cavalheiro (2022) adiciona uma comorbidade de obesidade à DP, demonstrando que essa situação pode exacerbar as alterações metabólicas no hipocampo, sugerindo que fatores sistêmicos adicionais podem influenciar a progressão da patologia mitocondrial e, por extensão, a severidade da DP. Por fim, o trabalho de Ahn et al. (2021), que investigou os efeitos de deleção genética no complexo II, reforça o papel dessa unidade mitocondrial na modulação dos níveis de ERO e na manifestação de distúrbios motores na DP. A redução funcional do complexo II, como mostrado neste estudo, pode ser um gatilho para um aumento nos níveis de ERO, exacerbando o estresse oxidativo e contribuindo para a neurodegeneração na DP.

O estudo de Kuter et al. (2019), que investigou os efeitos na SNpc do dano aos astrócitos em conjunto com a DP induzida por 6-OHDA, destacou que os tratamentos combinados diminuíram, significativamente, a função do Complexo I, após uma semana e continuaram diminuídos após quatro semanas. A persistência da diminuição do Complexo I indica para um comprometimento sustentado da função mitocondrial que pode contribuir para a progressão da DP. A morte de astrócitos e neurônios, resultou em uma diminuição marcante na visibilidade do Complexo II, evidenciando uma degradação da funcionalidade mitocondrial decorrente da perda celular. Com o decorrer do tempo, especificamente após quatro semanas, notou-se que a atividade do Complexo II apresentou aumento, sugerindo uma adaptação mitocondrial ao dano prolongado. Intrigantemente, os níveis da proteína succinato desidrogenase aumentaram no início, especialmente sob condições de estresse, mas essa tendência inverteu-se após quatro semanas, com uma diminuição nos níveis de succinato desidrogenase A, enquanto a atividade do Complexo II mostrou-se aumentada, destacando uma complexa resposta adaptativa das mitocôndrias, frente ao estresse metabólico e celular. Além disso, o estudo de Grünewald et al. (2016) revelou que a deficiência nos complexos I e II é notadamente pronunciada nos neurônios dopaminérgicos da SNpc, que já possuem alta demanda metabólica. Esse estudo sugere que a vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos na DP pode ser exacerbada por um ambiente mitocondrial comprometido, que é inadequado para sustentar suas altas necessidades energéticas, especialmente sob condições de estresse adicional como a PS (Grünewald et al., 2016; Kuter et al., 2019).

Ao se considerar a PS isoladamente, um estudo conduzido por Ren et al. (2016), apresenta resultados interessantes sobre a adaptação bioquímica do cérebro à PS, explorando especificamente a regulação das proteínas envolvidas no metabolismo energético em camundongos C57BL/6N machos. Este estudo distingue-se por sua análise global do cérebro, em contraste com pesquisas que se concentram em regiões cerebrais específicas, proporcionando uma compreensão abrangente das respostas metabólicas ao estresse induzido pela PS. Os resultados revelaram uma regulação positiva de proteínas-chave relacionadas à produção de energia e ao manejo de pequenas moléculas, indicando uma intensificação dos processos metabólicos para lidar com as demandas energéticas elevadas durante períodos de PS, dentre estas proteínas, a *Ndufv2*, sugerindo que, no curto prazo, diante da PS, o cérebro tenta compensar o estresse celular aumentando a capacidade de suas vias de transporte de elétrons, potencialmente para sustentar a produção de ATP e combater o déficit energético causado pela falta de repouso adequado (Ren et al., 2016).

Na avaliação dos níveis de TBARS em CPF, hipocampo, estriado e tronco encefálico, em fêmeas após a sequência de DP seguida de PS, houve um aumento significativo nos níveis de TBARS no CPF e no tronco, indicando um elevado estresse oxidativo nessas áreas. Interessantemente, quando a sequência foi invertida (PS seguido de DP), os aumentos foram notados nos mesmos locais, sugerindo que a ordem de exposição pode não alterar significativamente o estresse oxidativo no CPF e no tronco em fêmeas. Os machos mostraram aumentos similares nos níveis de TBARS no hipocampo e tronco quando expostos primeiro à DP e, subsequentemente, à PS. Contudo, quando a PS precedeu a DP, observou-se aumento no CPF e estriado, sugerindo que a sequência de exposição pode afetar, diferentemente, o estresse oxidativo, dependendo da região cerebral em machos. Ao se levar em consideração as estruturas cerebrais, o hipocampo e CPF mostraram variações no aumento dos níveis de TBARS de acordo com o sexo e a sequência de exposição. Isso pode refletir diferenças na vulnerabilidade regional ao estresse oxidativo, induzido por distúrbios neurodegenerativos e PS. De fato, quando analisado o estriado e tronco, em machos, o estriado apenas mostrou alterações quando PS precedeu a DP, o que pode indicar uma sensibilidade específica do estriado à ordem de exposição aos estressores em machos.

Os níveis de TBARS são um marcador crucial para o estresse oxidativo, que está significativamente implicado na patogênese da DP. Em estudo de Nikam et al. (2009) com modelo animal de DP, foram observados níveis elevados de TBARS, indicando aumento da peroxidação lipídica, refletindo danos oxidativos às células neuronais. Já o presente estudo, observou que, independentemente da ordem de exposição, fêmeas exibem aumentos

significativos nos níveis de TBARS no CPF e no tronco. Em contraste, a sequência de exposição influencia diferencialmente a resposta nos machos, com aumentos notáveis no CPF e estriado quando a PS precede a DP. A especificidade regional da resposta de dano a lipídios é ainda mais evidenciada pelo estudo de Lopes-Silva et al. (2024), que examinou os efeitos da PS associada ao tratamento com reserpina, um modelo de DP. Aqui, o hipocampo, uma região-chave para a memória e aprendizagem, mostrou-se particularmente vulnerável ao estresse oxidativo, quando a PS foi combinada com o tratamento com reserpina, destacando o impacto exacerbado da combinação de estressores sobre a vulnerabilidade do hipocampo, em contraste com o estriado, que não mostrou alterações significativas nos níveis de TBARS, sugerindo uma possível resiliência dessa região ou diferentes mecanismos de resposta ao estresse oxidativo (Lopes-Silva et al., 2024).

A comparação dos resultados deste estudo com estudos que examinaram apenas a PS revela que a PS, por si só, também apresenta resultados diversos nos níveis de lipoperoxidação lipídica em várias estruturas cerebrais. No estudo de Sahin et al. (2021) não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de malondialdeído entre os grupos controle, exercício, PS e exercício combinado com PS. Esse resultado sugere que a PS, mesmo quando combinada com exercício físico, não induziu alterações detectáveis na lipoperoxidação lipídica no hipocampo dos ratos. Por outro lado, Aboul Ezz et al. (2021) observaram um aumento significativo nos níveis de TBARS no hipocampo em ratos submetidos, tanto à PS quanto à combinação de PS e epilepsia. Esse aumento contrastante em relação ao grupo que sofreu apenas de epilepsia e o grupo controle implica que a PS pode exacerbar o estresse oxidativo em condições patológicas, potencializando os danos celulares (Aboul Ezz et al., 2021; Sahin et al., 2021).

Os estudos de Ahmad et al. (2020), Turan et al. (2021) e Vosahlikova et al. (2020) contribuem para um entendimento mais profundo dos impactos da PS e de intervenções farmacológicas na lipoperoxidação lipídica em diferentes regiões cerebrais e contextos experimentais. Estes estudos, ao utilizarem modelos variados e tratamentos específicos, demonstraram a complexidade das respostas neuronais ao estresse induzido por PS. Vosahlikova et al. (2020) focaram no papel do lítio como uma possível intervenção neuroprotetora em ratos submetidos à PS. O aumento da lipoperoxidação lipídica no córtex e no hipocampo, em animais não tratados com lítio, sugere uma suscetibilidade acentuada dessas regiões ao dano oxidativo induzido pela PS. No entanto, o efeito protetor do lítio foi notadamente mais eficaz no córtex do que no hipocampo, o que ressalta a variabilidade regional na resposta ao tratamento. Por outro lado, Turan et al. (2021) investigaram o exenatido, um peptídeo 1 (GLP-1), agonista do receptor do tipo glucagon, enfocando seus efeitos nos níveis

de lipoperoxidação em várias regiões cerebrais incluindo o hipocampo, córtex pré-frontal, cerebelo e tronco encefálico após privação de sono REM. A ausência de alterações nos níveis de TBARS sugerindo que a duração e a modalidade de PS (REM) aplicada não foram suficientemente disruptivas para causar alterações detectáveis pelo método empregado. Ahmad et al. (2020) exploraram os efeitos neuroprotetores do extrato de *Cajanus cajan* em ratos submetidos a PS por cinco dias. Os resultados indicam que a PS intensa sem intervenção resulta em aumento da lipoperoxidação em todo o cérebro (Ahmad et al., 2020; Turan et al., 2021; Vosahlikova et al., 2020).

Ao se considerar a DP, vários estudos como os de Andreeva-Gateva et al. (2020), Hovsepyan et al. (2017), Lin et al. (2023) e Romuk et al. (2017) e exploram a complexidade da relação entre peroxidação lipídica, DP e diferentes intervenções ou estressores, demonstrando como essas interações afetam a patologia da DP. Esses trabalhos corroboram com os dados do presente estudo, destacando o papel central da peroxidação lipídica como um marcador de dano oxidativo em contextos de neurodegeneração. O estudo de Lin et al. (2023) demonstrou que o estresse psicológico exacerba a peroxidação lipídica em um modelo animal de DP, aumentando a susceptibilidade a danos neurais. Esse achado é consistente com a hipótese de que o estresse adicional, seja bioquímico ou ambiental, pode acelerar ou intensificar os processos patológicos da DP. Por outro lado, o estudo de Romuk et al. (2017) destaca a variabilidade regional da peroxidação lipídica dentro do cérebro em modelos de DP induzida por 6-OHDA, em que áreas como o estriado e o hipocampo mostraram maior suscetibilidade ao estresse oxidativo. Isso sugere uma distribuição heterogênea do estresse oxidativo que pode refletir diferenças na densidade de dopamina ou na atividade metabólica entre as regiões cerebrais. Adicionalmente, Andreeva-Gateva et al. (2020) fornecem informações sobre a temporalidade do estresse oxidativo e a eficácia de intervenções antioxidantes como o ácido alfa-lipóico. O aumento dos níveis de TBARS com o tempo ilustra a progressão do estresse oxidativo e a necessidade de intervenções precoces e sustentadas, o que corrobora com o entendimento de que a progressão da DP pode ser influenciada positivamente por terapias antioxidantes. Além disso, o estudo de Hovsepyan et al. (2017) realça o papel dos tratamentos moduladores de estresse oxidativo, como o sal de lítio, sugerindo que intervenções que modulam a resposta ao estresse celular podem ser potenciais estratégias terapêuticas na DP.

A análise da concentração de nitrito/nitrato como marcadores de estresse oxidativo em contextos da DP e PS revela a dinâmica neurobiológica associada a essas condições. A variação nas concentrações desses biomarcadores nas diferentes regiões cerebrais e entre os sexos, sob diferentes sequências de exposição a DP e PS, ilustra a complexa interação entre o estresse

metabólico e os fatores neuroanatômicos e de gênero. Nas fêmeas (exposição DP seguida de PS) no CPF e tronco levou a um aumento significativo na concentração no CPF, exclusivamente no grupo DP e no tronco no grupo DP combinado a PS. Isso sugere uma resposta regional específica ao estresse oxidativo induzido pela DP, que parece ser exacerbada pela subsequente exposição à PS. No hipocampo e estriado não houve diferenças significativas, indicando uma possível resistência ou adaptação dessas áreas ao estresse oxidativo sob as condições experimentais impostas. Ao se inverter a exposição (PS seguida de DP) houve aumento na concentração de nitrito/nitrato, apenas no grupo PS combinado a DP, indicando que a PS inicial pode predispor ao aumento do estresse nitrosativo quando seguida pela DP. Na exposição DP seguida de PS, nos machos houve aumento da concentração no CPF e hipocampo, especialmente quando expostos somente à DP, o que pode refletir uma maior sensibilidade ou menor capacidade de compensação ao estresse oxidativo nesses locais em comparação com as fêmeas, já no estriado e tronco a estabilidade nos níveis sugere uma menor influência da sequência de DP e PS nessas regiões para machos. Quando os animais foram submetidos a PS e depois a DP, as concentrações aumentadas foram observadas somente no estriado, e somente no grupo DP, indicando que, para os machos, a DP tem um impacto mais pronunciado no estriado.

A interação entre a DP e a PS desencadeia uma cascata complexa de eventos no metabolismo cerebral, especialmente relacionados ao estresse nitrosativo, como demonstrado pela variação nos níveis de nitrito e nitrato em diversas regiões cerebrais. Trabalhos que focaram exclusivamente em modelos de DP, sem a complicação adicional da PS, já indicavam um aumento na produção de ERN, como nitrito e nitrato, que são produtos da síntese de óxido nítrico (NO) pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Esse aumento está vinculado tanto à neurodegeneração quanto à neuroinflamação, componentes centrais na patogênese da DP (Stykel; Ryan, 2022).

Este estudo demonstrou que a sequência de exposição a DP e PS altera a dinâmica desses biomarcadores. Por exemplo, nas fêmeas, a sequência de DP seguida de PS exacerbou a produção de nitritos e nitratos no CPF e no tronco, enquanto em machos, alterações significativas foram notadas no CPF e hipocampo, sugerindo uma sensibilidade diferenciada baseada em sexo e na sequência de estresse. Isso pode implicar que os mecanismos compensatórios ou a magnitude do dano neuronal variam significativamente, não só pela região cerebral, mas também, pelo sexo dos indivíduos expostos a esses estressores. Já na sequência de exposição PS e DP houve um aumento dos níveis nos machos somente no estriado. Relacionando esses achados com estudos focados unicamente em modelos de DP, como os

conduzidos por Gupta et al. (2010) e Singh et al. (2005), observa-se uma coerência nos padrões de aumento dos níveis de nitrito e nitrato. Esses estudos destacaram o papel crucial do NO na progressão da DP por meio do estresse oxidativo, corroborando com a hipótese de que a DP eleva os níveis de ERN, exacerbando danos celulares, especialmente o estudo de Gupta et al. (2010) observou níveis aumentados no estriado, assim como outros estudos (Gupta et al., 2010; Singh et al., 2005).

Estudos em humanos, como os de Santos-Lobato et al. (2022) e Taskiran et al. (2003) também ressaltam o papel dos níveis elevados de nitritos e nitratos no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP, associando esses aumentos com manifestações clínicas como as discinesias induzidas por levodopa. Essas observações em humanos são particularmente valiosas, pois sugerem que os biomarcadores de estresse nitrosativo podem ser indicativos não apenas de presença da doença, mas também, de suas complicações terapêuticas. O estudo de Taskiran et al. (2003) também observou que esses níveis de nitrito e nitrato foram mais elevados em homens em comparação com mulheres, enquanto nestas o estudo sugeriu uma correlação entre a idade e os metabólitos do NO, que não foi observado nos homens, enfatizando a importância de considerar as diferenças específicas do sexo nos níveis de nitrito e nitrato em relação aos sintomas de Parkinson (Santos-Lobato et al., 2022; Taskiran et al., 2003).

A análise dos efeitos da PS sobre a atividade neuronal óxido nítrico sintase (nNOS) e os níveis de nitrito/nitrato oferece dados sobre as interações complexas entre estresse neurodegenerativo e perturbações no sono e apresentam variabilidade em seus resultados, assim como este estudo. Embora alguns estudos não tenham avaliado especificamente os níveis de nitrito e nitrato, a avaliação dos níveis de NOS e NO reflete os níveis desses compostos, já que a produção de NO está intimamente relacionada ao nitrito e nitrato. Estudos como os de Chittora et al. (2022) e Kalinchuk et al. (2006) ressaltam como a PS pode exacerbar os processos neurodegenerativos e alterar, significativamente, a química cerebral relacionada ao NO, um mediador crucial em várias funções neuronais e processos patológicos. Chittora et al. (2022) observaram um aumento na expressão de nNOS em várias regiões cerebrais críticas, como o hipocampo, o córtex pré-frontal e os núcleos amigdalóides resultado da PS, sugerindo que esta pode amplificar os processos neurodegenerativos, possivelmente pela maior produção de NO, que em excesso pode contribuir para danos neuronais por meio de mecanismos de estresse oxidativo. Esse achado é complementado pelo estudo de Kalinchuk et al. (2006) que demonstrou um aumento nos níveis de nitrito/nitrato durante a PS, indicando uma produção elevada de NO que poderia estar envolvida na regulação do sono de recuperação, um aspecto crítico para a manutenção da homeostase neuronal.

Contrastando com esses achados, Hsu et al. (2003) encontraram uma redução na expressão de enzimas sintetizadoras de NO no hipocampo, após privação de sono prolongada, indicando uma resposta adaptativa ou uma exaustão dos mecanismos neuronais, devido ao estresse metabólico prolongado. Essa redução pode refletir uma tentativa de proteger neurônios contra o excesso de NO, que é conhecido por suas propriedades neurotóxicas quando produzido em grandes quantidades. O estudo de Chiem et al. (2021) traz à tona implicações cruciais sobre a dinâmica da NOS em resposta ao estresse e à PS, especialmente em relação ao gênero em camundongos. Esta pesquisa detalha como a atividade da NOS é diferentemente regulada entre os sexos e entre regiões específicas do cérebro que estão envolvidas na modulação do sono e no processamento do estresse, como o septo medial (MS), a banda diagonal vertical (VDB) e o núcleo dorsal da rafe (DRN). A descoberta de que a privação total de sono (TSD) e o estresse de contenção diminuem a atividade da NOS no septo medial, exclusivamente em fêmeas de camundongos, enquanto em machos essa atividade se mantém inalterada, sugere uma sensibilidade maior das fêmeas a esses tipos de estresse neurológico, ao menos nessa região cerebral específica. Isso pode indicar que as fêmeas têm mecanismos de resposta ao estresse e recuperação de sono que são distintos dos machos, possivelmente devido a diferenças hormonais ou de expressão gênica ligadas ao sexo. Essas informações demonstram que há variabilidade nas respostas do sistema nitrérgico e que isso pode ter implicações para o entendimento de como intervenções leves ou moderadas na qualidade ou quantidade de sono impactam nesse sistema e, por extensão, nos processos neurobiológicos relacionados ao estresse e à neurodegeneração (Chiem et al., 2021; Hsu et al., 2003).

A análise da atividade da MPO baseada em sexo e sequência de exposição, nas fêmeas expostas a DP seguida de os não mostrou mudanças significativas na atividade da MPO nas fêmeas, indicando uma possível resiliência ou mecanismos compensatórios mais eficazes em resposta ao estresse oxidativo induzido por DP e subsequente os. Já quando expostas a PS seguida de DP, o aumento significativo da MPO no pré-frontal após PS sugere que a PS inicial pode predispor ao estresse inflamatório nessa região, que é exacerbado pela subsequente exposição à DP. Em machos em que a DP foi seguida de PS, no estriado e tronco observou-se um aumento na atividade da MPO, indicando uma resposta inflamatória localizada nesses tecidos quando expostos primeiro à DP e então à PS. Isso pode refletir uma vulnerabilidade regional ao estresse oxidativo induzido por DP seguido de PS e, na PS seguida de DP, o aumento da atividade da MPO no CPF e hipocampo sugere que a PS inicial pode amplificar a resposta inflamatória subsequente à exposição à DP, com um efeito notável no CPF e no hipocampo.

Os resultados deste estudo demonstraram que, em fêmeas, a sequência de DP seguida de PS não alterou significativamente a atividade da MPO, sugerindo uma possível resiliência ou eficácia de mecanismos compensatórios, ante o estresse oxidativo induzido. Por outro lado, a inversão dessa sequência (PS seguida de DP) aumentou a atividade da MPO no CPF, sugerindo que a PS pode preparar o terreno para uma inflamação exacerbada, quando seguida pela DP. Em contraste, os machos demonstraram um aumento na atividade da MPO, principalmente, no estriado e tronco quando a DP precedeu a PS, refletindo uma possível maior susceptibilidade ou menor capacidade de resposta adaptativa nessas regiões, quando expostas primeiro à DP. Ao analisar os dados sob a ótica da DP somente, Choi et al. (2005) reforçam a relevância da MPO na neurodegeneração associada à DP, indicando que a MPO é regulada positivamente no mesencéfalo ventral, que abrange o estriado e SNpc em modelos de camundongos da PD induzida por MPTP. Esse achado, da mesma forma que o resultado deste estudo, apoia a ideia de que a MPO contribui diretamente para a patologia da DP, assim como o estudo de Sampaio et al. (2017), que observaram um aumento da atividade da MPO no estriado em camundongos tratados com MPTP, reafirmando a contribuição dessa enzima para o estresse oxidativo no contexto da DP. No trabalho de Gellhaar et al. (2017), o aumento de células imunorreativas à MPO em áreas cerebrais críticas para a DP, como o mesencéfalo, caudado e putâmen (que formam o estriado) em pacientes, contrasta com a falta de indução da MPO em modelos animais. Isso pode indicar diferenças na expressão da MPO e sua contribuição para a patogênese entre humanos e modelos animais, ou variabilidade na indução dependente do modelo de doença utilizado (Choi et al., 2005; Gellhaar et al., 2017; Sampaio et al., 2017).

Os estudos em humanos de Fernández-Espejo et al. (2022) e Maki et al. (2019) reforçam o papel da MPO na DP, destacando a complexidade da relação entre biomarcadores inflamatórios e características clínicas da DP, bem como as diferenças patológicas nos tecidos cerebrais afetados pela doença. A análise de Fernández-Espejo et al. (2022) explorou a concentração e atividade de MPO no LCR de pacientes com DP idiopática, comparando-os com controles saudáveis. Curiosamente, enquanto as concentrações gerais de MPO não diferiram significativamente entre pacientes e controles, houve uma distinção notável baseada no gênero e na duração da doença nos pacientes. Os homens com DP de longa duração exibiram níveis mais altos de MPO no LCR, o que sugere uma possível intensificação do estresse oxidativo ou inflamatório associado com a progressão da doença. Essa observação ressalta a importância de considerar, tanto a duração da doença quanto as diferenças de gênero, ao avaliar os biomarcadores de DP. O estudo de Maki et al. (2019) demonstrou que a mieloperoxidase

humana (hMPO) é expressa em neurônios da SNpc de pacientes com DP, mas não em indivíduos idosos sem a doença. A presença de hMPO nos neurônios da SNpc está implicada na oxidação e agregação de α -sinucleína, processos que são centrais na patogênese da DP (Fernández-Espejo et al., 2022; Maki et al., 2019).

A investigação sobre a atividade das enzimas antioxidantes CAT e SOD em contextos de DP e PS demonstra informações valiosas sobre as respostas neurobiológicas a esses estressores. Os padrões observados de atividade enzimática variam, significativamente, dependendo do sexo, da sequência de exposição e das estruturas cerebrais envolvidas, ilustrando a complexa interação entre fatores neurodegenerativos e PS. Com relação aos níveis da CAT, em fêmeas, um aumento significativo da sua atividade foi observado no estriado, somente no grupo exposto primeiramente à DP, sugerindo uma resposta antioxidante intensificada para combater o estresse oxidativo induzido por essa condição. Surpreendentemente, não foram observadas mudanças significativas na atividade da CAT em outras estruturas ou sequências, o que pode indicar que a DP, mais do que a PS, é um fator determinante para a ativação da CAT, especialmente no estriado, que é uma região crucial para o controle motor afetado pela DP. Nos machos, a atividade da CAT permaneceu estável, independentemente da sequência de exposição ou estrutura cerebral, sugerindo uma possível resiliência ou um mecanismo regulatório que mantém a atividade dessa enzima antioxidante constante, frente aos estressores aplicados. Com relação a atividade da SOD, houve um aumento no tronco nos grupos de fêmeas expostas à DP seguida de PS, indicando uma resposta adaptativa ao estresse oxidativo sistêmico. No entanto, uma redução na atividade da SOD no estriado sugere uma possível exaustão dos mecanismos antioxidantes ou um dano mais irreversível, exacerbado pela combinação de DP e PS, enquanto nos machos, observou-se um aumento na atividade da SOD no CPF e no hipocampo, especialmente quando a DP precedeu a PS, ressaltando uma maior demanda por defesa antioxidante nessas áreas.

Nos estudos que investigaram a atividade da SOD em animais submetidos a PS como o de Singh et al. (2008) foi observado um aumento da atividade da SOD no córtex e tronco após privação paradoxal do sono, o que pode refletir em uma tentativa de frear o aumento do estresse oxidativo nessas áreas, enquanto a diminuição no hipocampo, tálamo e hipotálamo indica para uma vulnerabilidade nessas regiões. Ramanathan et al. (2002) observaram uma redução da atividade da SOD no hipocampo e tronco após privação prolongada do sono, ao contrário dos achados deste estudo, sugerindo que a exposição prolongada ao estresse (seja por DP ou PS) pode comprometer de maneira diversa a defesa antioxidante nesses locais críticos. Ao ampliar o olhar para um evento sistêmico, os estudos Hao et al. (2019) e Zhang et al. (2017) avaliaram

os níveis de SOD no soro de animais privados de sono e observaram que estes níveis estavam diminuídos em relação aos controles, sugerindo que a OS apresenta efeitos sistêmicos e não somente localizados (Hao et al., 2019; Ramanathan et al., 2002; Singh et al., 2008; Zhang et al., 2017). Ao avaliarem os níveis de SOD e CAT, Ahmad et al. (2017) e Suganya et al. (2020), destacaram que a PS prolongada, uma semana e cinco dias, respectivamente em ratos Wistar, levou a uma redução nos níveis de SOD e CAT no córtex em geral e não em estruturas isoladas, confirmando que a PS pode causar um aumento no estresse oxidativo, um fator contribuinte para a patologia da DP. Já os estudos Chang et al. (2021) e Tang et al. (2020) demonstraram uma diminuição nos níveis de SOD e CAT no córtex e no hipocampo, após longos períodos de PS, indicando que áreas cerebrais críticas para funções cognitivas e de memória são particularmente vulneráveis ao estresse oxidativo decorrente da falta de sono, o que não foi observado neste estudo (Ahmad et al., 2020; Chang et al., 2021; Suganya et al., 2020; Tang et al., 2020).

A investigação da atividade das enzimas antioxidantes como SOD e CAT em modelos de DP revela nuances importantes no papel dessas enzimas na neuroproteção e no estresse oxidativo associado à DP. Romuk et al. (2017) demonstram em um modelo animal de DP, uma diminuição significativa da atividade de SOD no hipocampo assim como neste estudo, além de um aumento no estriado. Esse padrão contrastante pode indicar uma resposta regional diferenciada ao estresse oxidativo, induzido pela DP. A diminuição no hipocampo e o aumento no estriado sugerem uma possível sobrecompensação no estriado, que é uma região crucialmente afetada pela DP. Já no hipocampo, a diminuição da atividade da SOD poderia contribuir para as deficiências cognitivas observadas na DP. Kuruvilla et al. (2013) reforçam que a diminuição das atividades da SOD e da CAT no estriado de ratos induzidos à DP e que intervenções terapêuticas com neurotransmissores e células da medula óssea, indicam caminhos potenciais para a neuroproteção e a restauração da homeostase redox. Nos estudos humanos, Medeiros et al. (2016) e Zhou et al. (2015) fornecem um panorama sobre as discrepâncias nos níveis dessas enzimas no soro de pacientes com DP. Enquanto Zhou et al. (2015) observaram uma diminuição nos níveis, indicando redução nos mecanismos defensivos contra o estresse oxidativo, Medeiros et al. (2016) não encontraram diferenças significativas. Essas variações podem refletir diferenças metodológicas ou estágios variados da doença entre os participantes dos estudos (Kuruvilla et al., 2013; Medeiros et al., 2016; Romuk et al., 2017; Zhou et al., 2015).

A integração dos dados derivados deste estudo sobre a atividade locomotora, anedonia, função mitocondrial e parâmetros de estresse oxidativo em modelos animais de DP e PS

apresenta dados importantes, mas também, revela limitações inerentes aos modelos experimentais e abordagens metodológicas adotadas. Primeiramente, enquanto os modelos animais, como os utilizados nestes estudos, são essenciais para desvendar mecanismos patofisiológicos da DP e os efeitos da PS, eles também possuem limitações significativas na translacionalidade dos achados para o contexto humano. A indução de DP por meio de agentes neurotóxicos como a 6-OHDA ou MPTP, apesar de bem estabelecida, não replica completamente a progressão gradual e o espectro completo de características patológicas observadas em pacientes humanos com DP (Strzelec et al., 2023; Thirugnanam; Santhakumar, 2022). Além disso, a PS, frequentemente induzida por métodos como a privação total de sono ou plataformas de água, pode não mimetizar fielmente o padrão de interrupção do sono observado clinicamente, o que pode resultar em variações na interpretação dos impactos sobre a neurodegeneração e funções mitocondriais (Zamore; Veasey, 2022). Além disso, a escolha das estruturas cerebrais estudadas e a extensão dos parâmetros avaliados podem influenciar significativamente a interpretação dos dados. Por exemplo, enquanto muitos estudos focam no estriado e na SNpc devido ao seu envolvimento direto na DP, outras regiões como o córtex e o hipocampo também são críticas para a compreensão completa dos efeitos cognitivos e emocionais da DP e da PS. A variabilidade nas respostas enzimáticas antioxidantes e nas atividades dos complexos mitocondriais entre essas regiões pode sugerir diferenças regionais na vulnerabilidade ao estresse oxidativo e danos, que são cruciais para estratégias terapêuticas, mas muitas vezes são subestimadas ou não totalmente exploradas nos modelos animais (Pingale; Gupta, 2020).

Finalmente, a análise dos resultados é frequentemente complicada pela falta de homogeneidade nos protocolos experimentais e nas medidas de resultados, especialmente quando são consideradas variáveis como sexo e idade dos animais, que podem influenciar tanto na progressão da DP quanto nas consequências da PS. A ausência de padronização nessas variáveis pode levar a conclusões conflitantes ou limitadas, restringindo a aplicabilidade dos achados ao tratamento ou manejo clínico da DP e dos distúrbios do sono em pacientes humanos.

6 CONCLUSÃO

Este estudo abrangente investigou a interação entre a DP e a PS em modelos animais, explorando seu impacto nos parâmetros comportamentais e bioquímicos. Notavelmente, as alterações observadas nas atividades dos complexos mitocondriais e nos marcadores de estresse oxidativo fornecem importantes dados sobre como essas condições estressantes podem influenciar a fisiologia cerebral e a função mitocondrial. Os resultados indicaram que tanto o sexo dos animais quanto a sequência de exposição às condições de estresse (DP seguida de PS ou vice-versa) desempenham papéis cruciais na modulação das respostas bioquímicas e comportamentais.

Foi observado que a exposição à DP antes da PS apresentou diferenças entre sexos, podendo refletir variações na vulnerabilidade ou na capacidade adaptativa dos sexos em resposta ao estresse neurodegenerativo e à PS. A ordem de exposição aos estressores parece influenciar significativamente esses resultados, com implicações importantes para a compreensão da progressão da DP e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

Os achados deste estudo podem indicar mecanismos compensatórios nos neurônios para manter a produção de energia sob estresse neurodegenerativo, os quais podem ser influenciados pelo sexo. Perspectivas futuras para esse campo de pesquisa devem incluir estudos longitudinais para monitorar as alterações progressivas nos parâmetros bioquímicos e comportamentais em resposta a múltiplos ciclos de DP e PS. Além disso, a exploração de intervenções terapêuticas que possam mitigar os efeitos da DP e da PS sobre o metabolismo energético e o estresse oxidativo pode oferecer novas abordagens para o tratamento da DP.

Investigar o papel dos sexos nas respostas a essas condições também poderia levar ao desenvolvimento de estratégias personalizadas, potencialmente aumentando a eficácia dos tratamentos para DP em homens e mulheres. Este estudo destaca a complexidade das interações entre a DP e a PS e seus efeitos no comportamento e na fisiologia celular. Além disso, abre novas perspectivas para o entendimento de como os distúrbios do sono e as condições neurodegenerativas como a DP, interagem, potencialmente, exacerbando-se mutuamente, e como essas interações podem ser contidas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. São necessários mais estudos para um entendimento mais aprofundado e claro sobre a ação da DP em relação a PS e da PS em relação a DP, não só em modelo animal, mas em humanos também.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, R. D. et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1442-1446, 8 nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>. Acesso em: 25 out. 2023.
- ABOUL EZZ, H. S. et al. Neurochemical effects of sleep deprivation in the hippocampus of the pilocarpine-induced rat model of epilepsy. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 24, n. 1, p. 85-91, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.50621>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7894633/>. Acesso em: 29 out. 2023.
- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121-126, 1984. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0076687984050163?via%3Dihub>. Acesso em: 29 nov. 2023.
- AHMAD, L. et al. Protective role of hydroalcoholic extract of *Cajanus cajan* Linn leaves against memory impairment in sleep deprived experimental rats. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 471-477, out./dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.08.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S097594761730503X?via%3Dihub>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- AHMADIAN, N. et al. Sleep deprivation disrupts striatal anti-apoptotic responses in 6-hydroxy dopamine-lesioned parkinsonian rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 21, n. 12, p. 1289-1296, dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.28546.6919>. Disponível em: https://ijbms.mums.ac.ir/article_11706.html. Acesso em: 18 nov. 2023.
- AHN, E. H. et al. Mitochondrial dysfunction triggers the pathogenesis of Parkinson's disease in neuronal C/EBP β transgenic mice. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 12, p. 7838-7850, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01284-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01284-x>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- ANDRADE, L. A. F. et al. Privação de sono REM em um modelo experimental da doença de Parkinson. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 45, n. 3, set. 1987. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1987000300001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/GYnwhrcjR7Vzt7Xbj9SG43f/?lang=pt>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- ANDREEVA-GATEVA, P. et al. Antioxidant Effect of Alpha-Lipoic Acid in 6-Hydroxydopamine Unilateral Intrastratial Injected Rats. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 2, art. 122, 1 fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9020122>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/2/122>. Acesso em: 18 out. 2023.
- ARAMOUNI, K. et al. Biochemical and cellular basis of oxidative stress: Implications for disease onset. **Journal of Cellular Physiology**, v. 238, n. 9, p. 1951-1963, set. 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jcp.31071>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.31071>. Acesso em: 5 jan. 2024.

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 11 fev. 2020. DOI:
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>. Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2760741>. Acesso em: 5 jan. 2024.

ASANUMA, M. et al. Dopamine – or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. **Neurotox Res.**, v. 5, n. 3, p. 165-76, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03033137>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF03033137>. Acesso em: 8 jan. 2024.

ATROOZ, F. et al. Early-Life Sleep Deprivation Enhanced Alcohol Consumption in Adolescent Rats. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, art. 856120, 25 abr. 2022. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.856120>. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.856120/full>.
Acesso em: 8 jan. 2024.

AZZI, A. Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 8, p. 1431, jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11081431>. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/2076-3921/11/8/1431>. Acesso em: 8 jan. 2024.

BAIER, P. C. et al. Circadian distribution of motor-activity in unilaterally 6-hydroxy-dopamine lesioned rats. **Experimental Brain Research**, v. 169, n. 2, p. 283-288, fev. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0343-0>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-005-0343-0>. Acesso em: 8 jan. 2024

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14108>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14108>. Acesso em: 27 nov. 2019.

BANDRES-CIGA, S. et al. The endocytic membrane trafficking pathway plays a major role in the risk of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 34, n. 4, p. 460-468, abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27614>. Disponível em:
<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27614>. Acesso em: 8 jan. 2024.

BANNISTER, J. V.; CALABRESE, L. Assays for superoxide dismutase. **Methods in Biochemical Analysis**, v. 32, p. 279-312, 1987. DOI:
<https://doi.org/10.1002/9780470110539.ch5>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470110539.ch5>. Acesso em: 8 jan. 2024.

BARRETT, M. J. et al. Olfaction, cholinergic basal forebrain degeneration, and cognition in early Parkinson disease. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 90, p. 27-32, sep. 2021. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.07.024>. Disponível em: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(21\)00273-X/abstract](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(21)00273-X/abstract). Acesso em: 15 jan. 2024.

BELLOSO-IGUERATEGUI, A. et al. Hippocampal synaptic failure is an early event in experimental parkinsonism with subtle cognitive deficit. **Brain**, v. 146, n. 12, p. 4949-4963, 1 dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awad227>. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/146/12/4949/7219171>. Acesso em: 15 jan. 2024.

BISI, N. et al. α -Synuclein: An All-Inclusive Trip Around its Structure, Influencing Factors and Applied Techniques. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, 666585, 7 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.666585>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/chemistry/articles/10.3389/fchem.2021.666585/full>. Acesso em: 18 jan. 2024.

BLESA, J. et al. Oxidative stress and Parkinson's disease. **Front Neuroanat.**, v. 9, p. 91, jul. 2015. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/fnana.2015.00091/full>. Acesso em: 18 jan. 2024.

BOEVE, B. F. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1184, p. 15-54, jan. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x>. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x>. Acesso em: 18 fev. 2024.

BOHNEN, N. I. et al. Cholinergic system changes in Parkinson's disease: emerging therapeutic approaches. **Lancet Neurol.**, v. 21, n. 4, p. 381-392, apr. 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00377-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00377-X). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444222100377X>. Acesso em: 18 mar. 2024.

BONUCCELLI, U. et al. Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease. **Clinical Neuropharmacology**, v. 23, n. 1, p. 28-33, jan./fev. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002826-200001000-00006>. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/abstract/2000/01000/diurnal_motor_variations_to_repeated_doses_of.6.aspx. Acesso em: 18 mar. 2024.

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197-211, mar./abr. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458002000659>. Acesso em: 18 mar. 2024.

CALABRESI, P. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 1022-1030, ago. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3743>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.3743>. Acesso em: 18 abr. 2024.

CASSINA, A.; RADI, R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 328, n. 2, p. 309-316, 15 abr. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0178>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986196901782?via%3Dihub>. Acesso em: 18 abr. 2024.

- CAVALHEIRO, E. K. F. F. Effects of obesity on neuroinflammatory and neurochemical parameters in an animal model of reserpine-induced Parkinson's disease. **Behav Brain Res.**, v. 434, p. 114019, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114019>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016643282200287X>. Acesso em: 18 abr. 2024.
- CHANG, H. M. et al. Melatonin successfully rescues the hippocampal molecular machinery and enhances anti-oxidative activity following early-life sleep deprivation injury. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 5, p. 774, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10050774>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/774>. Acesso em: 28 abr. 2024.
- CHANG, K. H.; CHEN, C. M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 7, p. 597, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9070597>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/7/597>. Acesso em: 18 abr. 2024.
- CHIEM, E. et al. Sleep loss mediates the effect of stress on nitregeric signaling in female mice. **Neuroscience Letters**, v. 740, p. 135362, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135362>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394020306327>. Acesso em: 25 jun. 2024.
- CHITTORA, R. et al. Cytomorphological analysis and interpretation of nitric oxide-mediated neurotoxicity in sleep-deprived mice model. **Annals of Neurosciences**, v. 29, n. 1, p. 7-15, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/09727531211059925>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09727531211059925>. Acesso em: 25 jun. 2024.
- CHOI, D. K. et al. Ablation of the inflammatory enzyme myeloperoxidase mitigates features of Parkinson's disease in mice. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 28, p. 6594-6600, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-05.2005>. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/25/28/6594>. Acesso em: 22 jun. 2024.
- CIRIC, J. et al. Sleep disorder and altered locomotor activity as biomarkers of the Parkinson's disease cholinopathy in rat. **Behavioural Brain Research**, v. 339, p. 79-92, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.021>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432817312391>. Acesso em: 22 jul. 2024.
- CLAASSEN, D. O. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. **Neurology**, v. 75, n. 6, p. 494-499, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac>. Acesso em: 22 jul. 2024.
- CORNEJO-OLIVAS, M. et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. **Movement Disorders**, v. 37, n. 3, p. 478, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.28961>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.28961>. Acesso em: 25 jul. 2024.
- COSTA, H. N. et al. Parkinson's disease: A multisystem disorder. **Neuroscience Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 113-124, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-022-00934-6>. Acesso em: 27 jul. 2024.

DANIELSON, S. R.; ANDERSEN, J. K. Oxidative and nitrative protein modifications in Parkinson's disease. **Free Radic Biol Med.**, v. 44, n. 10, p. 1787-94, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.005>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584908001494>. Acesso em: 27 jul. 2024.

DAVIES, K. M.; DAUM, B. Role of cryo-ET in membrane bioenergetics research. **Biochemical Society Transactions**, v. 41, n. 5, p. 1227-1234, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20130029>. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/41/5/1227/66322/Role-of-cryo-ET-in-membrane-bioenergetics-research?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 25 jul. 2024.

DE YOUNG, L. M. et al. Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. **Agents and Actions**, v. 26, n. 3-4, p. 335-341, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01967298>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01967298>. Acesso em: 25 jul. 2024.

DEUS, C. M. et al. Modulation of cellular redox environment as a novel therapeutic strategy for Parkinson's disease. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 10, e13820, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13820>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13820>. Acesso em: 20 jul. 2024.

DEUSCHL, G. et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Public Health**, v. 5, n. 10, p. e551-e567, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266720301900>. Acesso em: 26 jul. 2024.

DICKSON, D. W. et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. **Parkinsonism Relat Disord.**, Suppl 3, p. S1-5, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70769-2](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70769-2). Disponível em: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(09\)70769-2/abstract](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(09)70769-2/abstract). Acesso em: 16 jul. 2024.

DEVI, L. et al. Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, p. 9089-9100, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M710012200>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2431021/>. Acesso em: 16 jul. 2024.

DIJK, D. J.; LOCKLEY, S. W. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 92, n. 2, p. 852-862, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00924.2001>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00924.2001>. Acesso em: 13 jul. 2024.

DIONÍSIO, P. A. et al. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 67, p. 101263, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101263>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163721000106>. Acesso em: 10 jul. 2024.

- DORSEY, E. R. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 939-953, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30295-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30295-3/fulltext). Acesso em: 15 ago. 2024.
- DORSEY, E. R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 8, supl. 1, p. S3-S8, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd181474>. Acesso em: 19 jul. 2024.
- DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2001>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- DUFFY, J. F. et al. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 2, p. E297-E303, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00268.2001>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00268.2001>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- EKIMOVA, I. V. et al. Age-related characteristics of sleep impairments in a model of the preclinical stage of Parkinson's disease in rats. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 51, p. 704-710, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-021-01124-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11055-021-01124-z>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 407-421, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-h](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-h). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/007668799086134H>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- FAGOTTI, J. et al. Chronic sleep restriction in the rotenone Parkinson's disease model in rats reveals peripheral early-phase biomarkers. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1898, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37657-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37657-6>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- FALQUETTO, B. 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) rodent model of Parkinson's disease: Investigating neural control of cardiorespiratory function. **University of São Paulo**, Elsevier eBooks, p. 493-506, 2023.
- FEDOROVA, T. N. et al. The state of systemic oxidative stress during Parkinson's disease. **Neurochemical Journal**, v. 11, p. 340-345, 2017.
- FENG, S. et al. Dopaminergic damage pattern predicts phenoconversion time in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 51, n. 1, p. 159-167, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06402-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-023-06402-1>. Acesso em: 22 ago. 2024.

FERESHTEHNEJAD, S. M. et al. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. **Brain**, v. 140, n. 7, p. 1959-1976, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/140/7/1959/3855005>. Acesso em: 18 ago. 2024.

FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. et al. Myeloperoxidase and advanced oxidation protein products in the cerebrospinal fluid in women and men with Parkinson's disease. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 6, p. 1088, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11061088>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/6/1088>. Acesso em: 18 ago. 2024.

FIFEL, K.; VIDENOVIC, A. Circadian and sleep dysfunctions in neurodegenerative disorders – An update. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 627330, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.627330>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.627330/full>. Acesso em: 11 ago. 2024.

FISCHER, J. C. et al. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. **Clinica Chimica Acta**, v. 153, n. 1, p. 23-36, 1985. DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(85\)90135-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(85)90135-4). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0009898185901354>. Acesso em: 9 ago. 2024.

FORMAN, H. J. et al. Signaling functions of reactive oxygen species. **Biochemistry**, v. 49, n. 5, p. 835-842, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi9020378>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi9020378>. Acesso em: 7 ago. 2024.

FORTIN, D. L. et al. Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 30, p. 6715-6723, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1594-04.2004>. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/24/30/6715>. Acesso em: 7 ago. 2024.

FRAUSCHER, B. et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. **Sleep**, v. 35, n. 6, p. 835-847, 2012. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article-abstract/35/6/835/2709395?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 28 ago. 2024.

FUSCO, G. et al. Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by α -synuclein oligomers. **Science**, v. 358, n. 6369, p. 1440-1443, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan6160>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aan6160>. Acesso em: 28 ago. 2024.

GELLHAAR, S. et al. Myeloperoxidase-immunoreactive cells are significantly increased in brain areas affected by neurodegeneration in Parkinson's and Alzheimer's disease. **Cell and Tissue Research**, v. 369, n. 3, p. 445-454, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2626-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-017-2626-8>. Acesso em: 18 ago. 2024.

GOLDMAN, S. M. Environmental toxins and Parkinson's disease. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 54, p. 141-164, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937>. Disponível em:

<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937>. Acesso em: 18 ago. 2024.

GONÇALVES, D. F. et al. 6-Hydroxydopamine induces different mitochondrial bioenergetics response in brain regions of rat. **Neurotoxicology**, v. 70, p. 1-11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.10.005>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X18302523>. Acesso em: 8 set. 2024.

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, P. et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. **Nature**, v. 599, n. 7886, p. 650-656, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04059-0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04059-0>. Acesso em: 8 ago. 2024.

GREEN, L. C. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, v. 126, n. 1, p. 131-138, 1982. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-x). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000326978290118X?via%3Dihub>. Acesso em: 8 ago. 2024.

GRÜNEWALD, A. et al. Mitochondrial DNA depletion in respiratory chain-deficient Parkinson disease neurons. **Annals of Neurology**, v. 79, n. 3, p. 366-378, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24571>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24571>. Acesso em: 8 ago. 2024.

GUPTA, S. P. et al. Involvement of nitric oxide in maneb – and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: is there any link with lipid peroxidation? **Neurochemical Research**, v. 35, n. 8, p. 1206-1213, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0176-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-010-0176-5>. Acesso em: 26 ago. 2024.

HAO, L. et al. Effects of exercise of equal intensity on working memory and BDNF protein expression in the prefrontal cortex in rats with different degrees of sleep deprivation. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 12, p. 11490-11496, 2019.

HARPER, D. G. et al. Disturbance of endogenous circadian rhythm in aging and Alzheimer disease. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 359-368, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.5.359>. Disponível em: [https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(12\)61422-5/abstract](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(12)61422-5/abstract). Acesso em: 26 ago. 2024.

HASTINGS, M. et al. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. **Journal of Endocrinology**, v. 195, n. 2, p. 187-198, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0378>. Disponível em: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/195/2/1940187.xml>. Acesso em: 16 ago. 2024.

HATHAZI, D. et al. The reaction of oxy hemoglobin with nitrite: mechanism, antioxidant-modulated effect, and implications for blood substitute evaluation. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 350, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23020350>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/350>. Acesso em: 26 ago. 2024.

HAYASHI, A. et al. A disruption mechanism of the molecular clock in a MPTP mouse model of Parkinson's disease. **Neuromolecular Med.**, v. 15, n. 2, p. 238-51, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8214-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12017-012-8214-x>. Acesso em: 28 ago. 2024.

HEINZEL, S. et al. MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 34, n. 10, p. 1464-1470, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27802>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27802>. Acesso em: 8 ago. 2024.

HERNANDEZ-BALTAZAR, D. et al. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: novel findings in an older model. **Neurología**, v. 32, n. 8, p. 533-539, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315001620?via%3Dihub>. Acesso em: 5 ago. 2024.

HIRTZ, D. et al. How common are the "common" neurologic disorders? **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 326-337, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>. Acesso em: 5 ago. 2024.

HOFMAN, M. A. The human circadian clock and aging. **Chronobiology International**, v. 17, n. 3, p. 245-259, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1081/cbi-100101047>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CBI-100101047>. Acesso em: 15 ago. 2024.

HÖGLINGER, G. U. et al. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. **Journal of Neurochemistry**, v. 84, n. 3, p. 491-502, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01533.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1471-4159.2003.01533.x>. Acesso em: 15 ago. 2024.

HOVSEPYAN, L. et al. The oxidative modification of lipids and proteins, and neutral lipid contents at experimentally induced Parkinson's disease. **Brain Nerves**, v. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.15761/JBN.1000101>. Disponível em: <https://oatext.com/The-oxidative-modification-of-lipids-and-proteins-and-neutral-lipid-contents-at-experimentally-induced-parkinsons-disease.php>. Acesso em: 15 ago. 2024.

HSU, J. C. et al. Sleep deprivation inhibits expression of NADPH-d and NOS while activating microglia and astroglia in the rat hippocampus. **Cells Tissues Organs**, v. 173, n. 4, p. 242-254, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1159/000070380>. Disponível em: <https://karger.com/cto/article-abstract/173/4/242/89990/Sleep-Deprivation-Inhibits-Expression-of-NADPH-d?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 15 jul. 2024.

HWANG, O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. **Experimental Neurobiology**, v. 22, n. 1, p. 11-17, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.1.11>. Disponível em: <https://www.en-journal.org/journal/view.html?doi=10.5607/en.2013.22.1.11>. Acesso em: 15 jul. 2024.

IRANZO, A. et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. **PLoS One**, v. 9, n. 2, e89741, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089741>. Acesso em: 10 jul. 2024.

IRANZO, A. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 7, p. 572-577, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(06\)70476-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(06)70476-8/abstract). Acesso em: 12 jul. 2024.

IRANZO, A. et al. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) group. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. **Neurology**, v. 89, n. 3, p. 242-248, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004121>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000004121>. Acesso em: 2 jul. 2024.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/79/4/368>. Acesso em: 2 jul. 2024.

JONCKHEERE, A. I. et al. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 35, n. 2, p. 211-225, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9382-9>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10545-011-9382-9>. Acesso em: 12 jul. 2024.

KAHLE, P. J. et al. Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant alpha-synuclein in human and transgenic mouse brain. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 17, p. 6365-6373, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-17-06365.2000>. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/20/17/6365>. Acesso em: 22 jul. 2024.

KALINCHUK, A. V. et al. Nitric oxide production in the basal forebrain is required for recovery sleep. **Journal of Neurochemistry**, v. 99, n. 2, p. 483-498, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04077.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1471-4159.2006.04077.x>. Acesso em: 2 jul. 2024.

KAUR, I. et al. Connecting the dots between mitochondrial dysfunction and Parkinson's disorder: focus mitochondria-targeting therapeutic paradigm in mitigating the disease severity. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 28, n. 28, p. 37060-37081, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14619-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-021-14619-6>. Acesso em: 2 jul. 2024.

KRAEUTER, A. K. et al. The Open Field Test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, p. 99-103, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8994-2_9. Acesso em: 5 jul. 2024.

KÜHLBRANDT, W. Structure and mechanisms of F-Type ATP synthases. **Annual Review of Biochemistry**, v. 88, p. 515-549, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-110903>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-biochem-013118-110903>. Acesso em: 5 jul. 2024.

KURUVILLA, K. P. et al. Oxidative stress mediated neuronal damage in the corpus striatum of 6-hydroxydopamine lesioned Parkinson's rats: neuroprotection by serotonin, GABA and bone marrow cells supplementation. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 331, n. 1-2, p. 31-37, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.020>. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(13\)00200-1/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(13)00200-1/abstract). Acesso em: 15 jul. 2024.

KUTER, K. Z. et al. Increased energetic demand supported by mitochondrial electron transfer chain and astrocyte assistance is essential to maintain the compensatory ability of the dopaminergic neurons in an animal model of early Parkinson's disease. **Mitochondrion**, v. 47, p. 227-237, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.12.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567724918300953?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jul. 2024.

LAKSHMI, D.; KAYALVIZHI, P. "Effect of sleep deprivation on memory in rats." **International Journal of Current Research and Review**, v. 6, p. 01-06, 2012.

LANG, A. E.; OBESO, J. A. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 55, n. 6, p. 761-765, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20102>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20102>. Acesso em: 14 jul. 2024.

LASHUEL, H. A. et al. The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 38-48, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3406>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3406>. Acesso em: 14 jul. 2024.

LAU, H. H. C. et al. The G51D SNCA mutation generates a slowly progressive α -synuclein strain in early-onset Parkinson's disease. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 11, n. 1, p. 72, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01570-5>. Disponível em: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-023-01570-5>. Acesso em: 24 jul. 2024.

LENG, Y. et al. Association of circadian abnormalities in older adults with an increased risk of developing Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 10, p. 12701-1278. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1623>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767087>. Acesso em: 24 jul. 2024.

LESAGE, S.; BRICE, A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. **Human Molecular Genetics**, v. 18, suppl. 1, p. R48-R59, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/18/R1/R48/2901114?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 14 jul. 2024.

- LEVIN, J. et al. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 5, p. 61-69, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0061>. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/174708>. Acesso em: 14 jul. 2024.
- LI, B. et al. Cryo-EM of full-length α -synuclein reveals fibril polymorphs with a common structural kernel. **Nature Communications**, v. 1, p. 3609, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05971-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05971-2>. Acesso em: 4 jul. 2024.
- LIN, X. M. et al. Membrane phospholipid peroxidation promotes loss of dopaminergic neurons in psychological stress-induced Parkinson's disease susceptibility. **Aging Cell**, v. 22, n. 10, e13970, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.13970>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.13970>. Acesso em: 8 jul. 2024.
- LODDO, G. et al. The treatment of sleep disorders in Parkinson's disease: from research to clinical practice. **Frontiers in Neurology**, v. 8, p. 42, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00042>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00042/full>. Acesso em: 18 jul. 2024.
- LOPES-SILVA, L. B. et al. Sleep deprivation induces late deleterious effects in a pharmacological model of Parkinsonism. **Experimental Brain Research**, v. 242, n. 5, p. 1175-1190, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-024-06811-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-024-06811-0>. Acesso em: 28 jul. 2024.
- MACHADO, R. B. et al. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. **Brain Research**, v. 1004, n. 1-2, p. 45-51, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.019>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899304000599>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- MAKI, R. A. et al. Human myeloperoxidase (hMPO) is expressed in neurons in the substantia nigra in Parkinson's disease and in the hMPO- α -synuclein-A53T mouse model, correlating with increased nitration and aggregation of α -synuclein and exacerbation of motor impairment. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 141, p. 115-140, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.033>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584919305374>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- MAO, Z. J. et al. Clinical characteristics of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]**, v. 37, n. 1, p. 100-104, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1701-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-017-1701-4>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- MEDEIROS, D. C. et al. Sleep disorders in rodent models of Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1414, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01414>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01414/full>. Acesso em: 19 jul. 2024.

- MEDEIROS, M. S. et al. Iron and oxidative stress in Parkinson's disease: an observational study of injury biomarkers. **PLoS One**, v. 11, n. 1, e0146129, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146129>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146129>. Acesso em: 19 jul. 2024.
- METZ, G. A. et al. The unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson's disease revisited: an electromyographic and behavioural analysis. **European Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 735-744, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04238.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2005.04238.x>. Acesso em: 22 jul. 2024.
- MINAKAWA, E. N. Bidirectional relationship between sleep disturbances and Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 927994, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.927994>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.927994/full>. Acesso em: 22 jul. 2024.
- MITSUMOTO, Y. et al. Rapid eye movement sleep deprivation enhances vulnerability of striatal dopaminergic neurons to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in mice. **Psychogeriatrics**, v. 20, n. 1, p. 129-130, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyg.12456>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyg.12456>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- MORALES-MARTÍNEZ, A. et al. Oxidative stress and mitochondrial complex I dysfunction correlate with neurodegeneration in an α -synucleinopathy animal model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11394, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911394>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11394>. Acesso em: 16 jul. 2024.
- NAHIMI, A. et al. Molecular imaging of the noradrenergic system in idiopathic Parkinson's disease. **International Review of Neurobiology**, v. 141, p. 251-274, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.028>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774218300576>. Acesso em: 26 jul. 2024.
- NANDI, A. et al. Role of catalase in oxidative stress – and age-associated degenerative diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 9613090, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2019/9613090>. Acesso em: 6 jul. 2024.
- NIKAM, S. et al. Oxidative stress in Parkinson's disease. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 24, n. 1, p. 98-101, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-009-0017-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12291-009-0017-y>. Acesso em: 6 jul. 2024.
- NYHOLM, D. et al. Circadian rhythmicity in levodopa pharmacokinetics in patients with Parkinson disease. **Clinical Neuropharmacology**, v. 33, n. 4, p. 181-185, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181e70f7a>. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/abstract/2010/07000/circadian_rhythmicity_in_1_evodopa_pharmacokinetics.4.aspx. Acesso em: 11 jul. 2024.

OLSON, E. J. et al. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. **Brain**, v. 123, pt. 2, p. 331-339, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/brain/article/123/2/331/346052>. Acesso em: 17 jul. 2024.

OSTOCK, C. Y. et al. Striatal norepinephrine efflux in l-DOPA-induced dyskinesia. **Neurochemistry International**, v. 114, p. 85-98, 2018. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.01.010>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018617305260?via%3Dihub>.

Acesso em: 19 jul. 2024.

PABLO-FERNÁNDEZ, E. et al. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 4, p. 470-479, 2019. DOI:

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2719823>. Acesso em: 15 jul. 2024.

PACELLI, C. et al. Elevated mitochondrial bioenergetics and axonal arborization size are key contributors to the vulnerability of dopamine neurons. **Current Biology**, v. 25, n. 18, p. 2349-2360, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.050>. Disponível em:

[https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(15\)00884-](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(15)00884-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982215008842%3Fshowall%3Dtrue)

[2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982215008842%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(15)00884-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982215008842%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 13 jul. 2024.

PAREDES-RODRIGUEZ, E. et al. The noradrenergic system in Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 435, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00435>. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.00435/full>.

Acesso em: 18 jul. 2024.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. 1817. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 14, n. 2, p. 223-236; discussion 222, 2002. DOI:

<https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>. Disponível em:

<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/jnp.14.2.223>. Acesso em: 18 jul. 2024.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain: stereotaxic coordinates**. 6. ed. Academic Press, 2006. eBook.

PELOSI, A. et al. Unilateral lesion of dopamine neurons induces grooming asymmetry in the mouse. **PLoS One**, v. 10, n. 9, e0137185, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137185>. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137185>. Acesso em: 28 jul. 2024.

PETROVIC, J. et al. Prodromal local sleep disorders in a rat model of Parkinson's disease cholinopathy, hemiparkinsonism and hemiparkinsonism with cholinopathy. **Behavioural Brain Research**, v. 397, p. 112957, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112957>.

Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432820306562>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PINGALE, T.; GUPTA, G. L. Classic and evolving animal models in Parkinson's disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 199, p. 173060, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173060>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305720303828?via%3Dihub>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PIRES, G. N. et al. Grooming analysis algorithm: use in the relationship between sleep deprivation and anxiety-like behavior. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 41, p. 6-10, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.11.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584612002886?via%3Dihub>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 55-74, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523415300039>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PIZZINO, G. et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 8416763, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/8416763>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PLACIDI, F. et al. Sleep-wake cycle and effects of cabergoline monotherapy in de novo Parkinson's disease patients: an ambulatory polysomnographic study. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 7, p. 1032-1037, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0836-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-008-0836-4>. Acesso em: 26 jul. 2024.

POLJSAK, B. et al. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 956792, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/956792>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2013/956792>. Acesso em: 26 jul. 2024.

POSTUMA, R. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. **Annals of Neurology**, v. 77, n. 5, p. 830-839, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24385>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24385>. Acesso em: 26 jul. 2024.

PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.25945>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25945>. Acesso em: 26 jul. 2024.

RAJPUT, A. H.; RAJPUT, A. Accuracy of Parkinson disease diagnosis unchanged in 2 decades. **Neurology**, v. 83, n. 5, p. 386-387, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000653>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000000653>. Acesso em: 16 jul. 2024.

RALPH, M. R. et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. **Science**, v. 247, n. 4945, p. 975-978, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2305266>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.2305266>. Acesso em: 18 jul. 2024.

RAMANATHAN, L. et al. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. **Neuroreport.**, v. 13, n. 11, p. 1387-90, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001756-200208070-00007>. Disponível em: https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/2002/08070/sleep_deprivation_decreases_superoxide_dismutase.7.aspx. Acesso em: 18 jul. 2024.

RASOOL, A. et al. Oxidative stress and dopaminergic metabolism: a major PD pathogenic mechanism and basis of potential antioxidant therapies. **CNS & Neurological Disorders – Drug Targets**, v. 23, n. 7, p. 852-864, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527322666230609141519>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/132444>. Acesso em: 8 jul. 2024.

REN, J. et al. Quantitative proteomics of sleep-deprived mouse brains reveals global changes in mitochondrial proteins. **PLoS One**, v. 11, n. 9, e0163500, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163500>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163500>. Acesso em: 22 jul. 2024.

REQUEJO, C. et al. Changes in day/night activity in the 6-OHDA-induced experimental model of Parkinson's disease: exploring prodromal biomarkers. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 590029, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.590029>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.590029/full>. Acesso em: 12 jul. 2024.

RODRIGUES, L. S. et al. Olfactory impairment in the rotenone model of Parkinson's disease is associated with bulbar dopaminergic D2 activity after REM sleep deprivation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, p. 383, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00383>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2014.00383/full>. Acesso em: 26 jul. 2024.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C. et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1128-1139, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(09\)70293-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(09)70293-5/abstract). Acesso em: 6 jul. 2024.

ROLINSKI, M. et al. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 5, p. 560-566, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306104>. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/85/5/560>. Acesso em: 11 jul. 2024.

ROMUK, E. B. et al. The evaluation of the changes in enzymatic antioxidant reserves and lipid peroxidation in chosen parts of the brain in an animal model of Parkinson disease.

Advances in Clinical and Experimental Medicine, v. 26, n. 6, p. 953-959, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/63999>. Disponível em: <http://www.advances.umed.wroc.pl/en/article/2017/26/6/953/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

SAHIN, L. et al. Mild regular treadmill exercise ameliorated the detrimental effects of acute sleep deprivation on spatial memory. **Brain Research**, v. 1759, p. 147367, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147367>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899321000925>. Acesso em: 15 jul. 2024.

SAMPAIO, T. B. et al. δ -Aminolevulinate dehydratase activity is stimulated in a MPTP mouse model of Parkinson's disease: correlation with myeloperoxidase activity. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 37, n. 5, p. 911-917, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0428-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-016-0428-2>. Acesso em: 25 jul. 2024.

SAMPEDRO, F. et al. Extrastriatal SPECT-DAT uptake correlates with clinical and biological features of de novo Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 97, p. 120-128, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458020303286?via%3Dihub>. Acesso em: 5 jul. 2024.

SANTOS-LOBATO, B. L. et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease increase cerebrospinal fluid nitric oxide metabolites' levels. **Journal of Neural Transmission (Vienna)**, v. 129, n. 1, p. 55-63, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02447-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-021-02447-4>. Acesso em: 23 jul. 2024.

SATAKE, W. et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. **Nature Genetics**, v. 41, n. 12, p. 1303-1307, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.485>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.485>. Acesso em: 3 jul. 2024.

SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215524070>. Acesso em: 3 jul. 2024.

SCHAPIRA, A. H. V. et al. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435-450, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592904/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

SCHENCK, C. H. et al. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. **Neurology**, v. 46, n. 2, p. 388-393, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.388>. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.46.2.388>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SCHENCK, C. H. et al. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. **Sleep Medicine**, v. 14, n. 8, p. 744-748, 2013.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945712003814?via%3Dihub>. Acesso em: 23 jul. 2024.

SCHENCK, C. H. et al. **Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder**. Springer, 2018.

SCHWARZ, L. A.; LUO, L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. **Current Biology**, v. 25, n. 21, p. R1051-R1056, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(15\)01150-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982215011501%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(15)01150-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982215011501%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 25 jul. 2024.

SERRATOS, I. N. et al. An update on the critical role of α -synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from tissue to cellular and molecular levels. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 1, p. 620-642, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02596-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-021-02596-3>. Acesso em: 25 jul. 2024.

SHERER, T. B. et al. Overcoming obstacles in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 13, p. 1606-1611, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.25260>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25260>. Acesso em: 15 jul. 2024.

SIES H. Oxidative eustress: the physiological role of oxidants. **Sci China Life Sci.**, v. 66, n. 8, p. 1947-1948, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2336-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-023-2336-1>. Acesso em: 11 jul. 2024.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180-183, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231715000038?via%3Dihub>. Acesso em: 11 jul. 2024.

SIMON, D. K. et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clin Geriatr Med.**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>. Disponível em: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(19\)30063-1/abstract](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(19)30063-1/abstract). Acesso em: 11 jul. 2024.

SIMONET, C. et al. The motor prodromes of Parkinson's disease: from bedside observation to large-scale application. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 6, p. 2099-2108, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09642-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-019-09642-0>. Acesso em: 10 jul. 2024.

SINGH, R. et al. Effect of paradoxical sleep deprivation on oxidative stress parameters in brain regions of adult and old rats. **Biogerontology**, v. 9, n. 3, p. 153-162, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9124-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-008-9124-z>. Acesso em: 14 jul. 2024.

SINGH, S. et al. Involvement of nitric oxide in neurodegeneration: a study on the experimental models of Parkinson's disease. **Redox Report**, v. 10, n. 2, p. 103-109, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1179/135100005X38842>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/135100005X38842>. Acesso em: 14 jul. 2024.

SMOLINSKY, A. N. et al. Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety, and depression. *In*: GOULD, T. D. (ed.). **Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice**. 1. ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2009. p. 21-36.

SOKOUTI, H. et al. 6-Hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rat model of Parkinson's disease: is reversed via anti-oxidative activities of curcumin and aerobic exercise therapy. **Physiological Research**, v. 71, n. 4, p. 551-560, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934929>. Disponível em: https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2022/71_551.pdf. Acesso em: 4 jul. 2024.

SOLIZ, J. et al. Activity of NADH – and FADH₂-linked mitochondrial respiration are significantly decreased in two mice models of Parkinson's disease. **The FASEB Journal**, v. 34, p. 1-1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.04414>. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2020.34.s1.04414>. Acesso em: 24 jul. 2024.

SOMMERAUER, M. et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. **Brain**, v. 141, n. 2, p. 496-504, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awx348>. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/141/2/496/4759463>. Acesso em: 24 jul. 2024.

SPILLANTINI, M. G. et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. **Nature**, v. 388, n. 6645, p. 839-840, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1038/42166>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/42166>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STACK, E. L.; ASHBURN, A. M. Impaired bed mobility and disordered sleep in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 9, p. 1340-1342, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.20944>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20944>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STOKHOLM, M. G. et al. Extrastriatal monoaminergic dysfunction and enhanced microglial activation in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. **Neurobiology of Disease**, v. 115, p. 9-16, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.02.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996118300494?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STRZELEC, M. et al. Synthetic neuromelanin as a trigger of inflammation in the brain – new mouse model of Parkinson's disease. **bioRxiv**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.04.28.538536>. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.04.28.538536v1>. Acesso em: 24 jun. 2024.

STYKEL, M. G.; RYAN, S. D. Nitrosative stress in Parkinson's disease. **NPJ Parkinson's Disease**, v. 8, n. 1, p. 104, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00370-3>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41531-022-00370-3>. Acesso em: 24 jun. 2024.

SUBRAMANIAM, S. R.; CHESSELET, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. **Progress in Neurobiology**, v. 106-107, p. 17-32, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301008213000403?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SUGANYA, K. et al. Effect of Withania Somnifera on the antioxidant and neurotransmitter status in sleep deprivation induced Wistar rats. **Bioinformation**, v. 16, n. 8, p. 631-637, 2020. DOI: <https://doi.org/10.6026/97320630016631>. Disponível em: <https://www.bioinformation.net/016/97320630016631.htm>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SUMMA, K. C. et al. Disrupted sleep-wake regulation in the MCI-Park mouse model of Parkinson's disease. **NPJ Parkinson's Disease**, v. 10, n. 1, p. 54, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00670-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41531-024-00670-w>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SUZUKI, K. Current update on clinically relevant sleep issues in Parkinson's disease: a narrative review. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 3, p. 971-992, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-202425>. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd202425>. Acesso em: 14 jun. 2024.

TANG, H. et al. The neuroprotective effect of osthole against chronic sleep deprivation (CSD)-induced memory impairment in rats. **Life Sciences**, v. 263, p. 118524, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118524>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520312777?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jun. 2024.

TASKIRAN, D. et al. Involvement of nitric oxide in Parkinson's disease: emphasis on sex difference in prevalence. **Neuroscience Research Communications**, v. 32, n. 2, p. 135-142, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/nrc.10068>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230108819_Involvement_of_nitric_oxide_in_Parkinson's_disease_Emphasis_on_sex_difference_in_prevalence. Acesso em: 24 jun. 2024.

THIRUGNANAM, T.; SANTHAKUMAR, K. Chemically induced models of Parkinson's disease. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 252, p. 109213, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109213>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1532045621002404?via%3Dihub>. Acesso em: 4 jun. 2024.

TOLOSA, E. et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00030-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00030-2/abstract). Acesso em: 3 jun. 2024.

TOUITOU, Y.; HAUS, E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. **Chronobiology International**, v. 17, n. 3, p. 369-390, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1081/cbi-100101052>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CBI-100101052>. Acesso em: 13 jun. 2024.

TRINH, D. et al. The multi-faceted role of mitochondria in the pathology of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 156, n. 6, p. 715-752, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.15154>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.15154>. Acesso em: 23 jun. 2024.

TRIST, B. G. et al. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. **Aging Cell**, v. 18, n. 6, e13031, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/acel.13031>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acel.13031>. Acesso em: 28 jun. 2024.

TRYPHENA, K. P. et al. Mitochondrial complex I as a pathologic and therapeutic target for Parkinson's disease. **ACS Chemical Neuroscience**, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00819>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.2c00819>. Acesso em: 28 jun. 2024.

TURAN, I. et al. The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, and anxiety – and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. **Brain Research Bulletin**, v. 174, p. 194-202, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923021001854?via%3Dihub>. Acesso em: 28 jun. 2024.

VAN HILTEN, B. et al. Sleep disruption in Parkinson's disease: assessment by continuous activity monitoring. **Archives of Neurology**, v. 51, n. 9, p. 922-928, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540210094018>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/593054>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VAN HILTEN, J. J. et al. A. Assessment of response fluctuations in Parkinson's disease by ambulatory wrist activity monitoring. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 87, n. 3, p. 171-177, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04096.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04096.x>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VAN LAAR, V. S.; BERMAN, S. B. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. **Exp Neurol**, v. 218, n. 2, p. 247-56, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488609000922?via%3Dihub>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VIDENOVIC, A.; WILLIS, G. L. Circadian system – A novel diagnostic and therapeutic target in Parkinson's disease? **Movement Disorders**, v. 31, n. 3, p. 260-269, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.26509>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26509>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VIEIRA, J. C. F. et al. Anxiety-like behavior induced by 6-OHDA animal model of Parkinson's disease may be related to a dysregulation of neurotransmitter systems in brain areas related to anxiety. **Behavioural Brain Research**, v. 371, p. 111981, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111981>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432818317819?via%3Dihub>. Acesso em: 18 jun. 2024.

VOSAHLIKOVA, M. et al. Na⁺/K⁺-ATPase and lipid peroxidation in forebrain cortex and hippocampus of sleep-deprived rats treated with therapeutic lithium concentration for different periods of time. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 102, p. 109953, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109953>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584620302694?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jun. 2024.

WENG, M. et al. The sources of reactive oxygen species and its possible role in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, 2018, p. 9163040. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9163040>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2018/9163040>. Acesso em: 8 jun. 2024.

WHITEHEAD, D. L. et al. Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. **Movement Disorders**, v. 23, n. 8, p. 1137-1145, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.22057>. Disponível em: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22057>. Acesso em: 8 jun. 2024.

WOLTERS, E. C. H.; BRAAK, H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. **Journal of Neural Transmission Supplement**, v. 70, p. 309-319, 2006. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-211-45295-0_47. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-211-45295-0_47. Acesso em: 18 jun. 2024.

XU, M. et al. Effects of sleep disruption on stress, nigrostriatal markers, and behavior in a chronic/progressive MPTP male mouse model of parkinsonism. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 12, p. 1706-1719, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24520>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.24520>. Acesso em: 18 jun. 2024.

YALCIN, I. et al. Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. **European Journal of Pharmacology**, v. 514, n. 2-3, p. 165-174, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.03.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299905003262?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jun. 2024.

YI, Q. et al. Worse sleep quality aggravates the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 887094, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.887094>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.887094/full>. Acesso em: 12 jun. 2024.

ZAMORE, Z.; VEASEY, S. C. Neural consequences of chronic sleep disruption. **Trends in Neurosciences**, v. 45, n. 9, p. 678-691, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.05.007>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(22\)00101-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223622001011%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(22)00101-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223622001011%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 22 jun. 2024.

ZARIC, B. L. et al. Free radicals: relationship to human diseases and potential therapeutic applications. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 154, p. 106346, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106346>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272522001911?via%3Dihub>. Acesso em: 22 jun. 2024.

ZHANG, L. et al. The impact of different exercise intensities on working memory and BDNF protein expression in prefrontal cortex of sleep deprivation rat. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 10, p. 9265-9270, 2017.

ZHOU, H. et al. [Study on changes of plasma levels of oxidative stress biomarkers and its relation with cognition function in patients with Parkinson's disease]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 95, n. 41, p. 3357-3360, 2015.

ZHOU, L. et al. From Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder to Parkinson's Disease: Possible Predictive Markers of Conversion. **ACS Chem Neurosci.**, v. 10, n. 2, p. 824-827, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00388>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.8b00388>. Acesso em: 22 jun. 2024.

ZHOU, Z. D. et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. **Transl Neurodegener.**, v. 12, n. 1, p. 44, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>. Disponível em: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-023-00378-6>. Acesso em: 12 jun. 2024.

ZHU, Y. et al. Cloning and characterization of a new manganese superoxide dismutase from deep-sea thermophile *Geobacillus* sp. EPT3. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 4, p. 1347-1357, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1536-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-013-1536-5>. Acesso em: 12 jun. 2024.

APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



**Universidade do Extremo Sul Catarinense
Comissão de Ética no Uso de Animais**



CERTIFICADO

Certificamos que o projeto abaixo especificado, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, em reunião de **20/06/2023**.

Título do projeto	Estudo da Associação Bidirecional de Estressores Ambientais e a Doença de Parkinson
Project title	Bidirectional Association of Environmental Stressors and Parkinson's Disease
Número do protocolo Protocol number	50/2022 adendo
Pesquisador principal Principal Investigator	Gislaine Zilli Réus
Pesquisadores Researchers	Caion Alves Rodrigues, Letícia Manfredini Leonardo, Laísa Nazário dos Santos, Lucas Cândido Pedro, Flavia Seccon Niero, Maria Eduarda Mendes Botelho, Gislaine Baretta de Mathia Guarda, Josimar Grassi Pereira, Deise Crisitina Veron, Talita Nora, Viviane Demarco, Heloisy da Silva Serafim, Brenda Carolina de Mattia Maximiano, Rafaela Roque Caetano, Gabriel Savi Mondo Ramos, Nátalli Rosa Rocha, Deborah Spagnoli e Laura Biazuz Cortina.
Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	29/08/2022 a 29/08/2023
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico / Wistar
Idade/Peso	40-86 dias/250-450 gramas
Número de animais	Masculino 192+72 + Feminino 192+72 = 384+144
Procedência	Biotério UNESC

The Ethics Committee on Animal Use on Research, sanctioned by the resolution number 03/2017/Câmara Propex, in accordance with federal law number 11.794/08, has analyzed the Project that was Approved in its ethical and methodological aspects. Any alteration of the original version of this project must be previously submitted to the Committee for further analyzes. May you have further questions, please contact us by e-mail ceua@unesc.net.

Criciúma-SC, 20 de junho de 2023.

Josiane Budni
Josiane Budni

Coordenadora da CEUA