

Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Os benefícios do exercício físico materno
durante a gravidez na neurogénese do feto

Joaquim de Jesus Gonçalves, Rui Carvalho Lopes Madureira Marques

RESUMO

Nos últimos anos vários foram os avanços científicos na compreensão dos benefícios da prática do exercício físico, não só no bem-estar físico, mas também no bem-estar mental e social de quem o pratica. Para além disso, estudos recentes iam mostrando que a realização de exercício físico durante a gravidez traz benefícios tanto para a grávida como para o feto. Assim, este estudo visa rever, de forma crítica e imparcial, os artigos publicados até novembro de 2016 na biblioteca online de literatura biomédica PubMed. Em suma, foi possível constatar que a realização de exercício físico durante a gravidez produz, direta ou indiretamente, inúmeros benefícios na neurogênese do feto.

ABSTRACT

In the last years, there were several scientific advances related with understanding the benefits of the practice of physical activity, not only in the physical welfare, but also in the social and mental welfare one those who practice it. Besides, recent studies have proven that this brings benefits not only to the pregnant woman, but also to the fetus. Therefore, this study aims to revise, critically and impartially, the articles published till november 2016 at the online library of biomedical literature PubMed. After that, revision it became clear that this practice during pregnancy, directly and indirectly, brings countless benefits to the fetus neurogenesis.

Key words: Brain development; Neurogenesis; Exercise; Physical activity; Pregnancy; Offspring; Fetus.

LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

BDNF-*Brain-derived neurotrophic factor*

CA- Corno ámon

cAMP- *Cyclic adenosine monophosphate*

CPF- Córtex pré-frontal

GABA-*Gamma-aminobutyric acid*

HDL- *High density lipoprotein*

IGF-*Insulin-like growth factor*

LCR- Líquido cefalorraquidiano

LTP-*Long-term potentiation*

mRNA-*Messenger ribonucleic acid*

NMDA- N-metil-D-aspartato

ROS-*Reactive oxygen species*

SNC- Sistema nervoso central

SNP- Sistema nervoso periférico

SPMMR-*Slow positive mismatch response*

TrkB-*Tropomyosin related kinase receptor B*

VEGF-*Vascular endothelial growth factor*

MÉTODO DE PESQUISA

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE, através da interface de pesquisa PubMed até novembro de 2016. Na pesquisa utilizaram-se os termos *Medical Subject Headings* “Brain development” OR “Neurogenesis” AND (“Exercise” OR “Physical activity”) AND “Pregnancy” OR “Offspring”).

EXEMPLO

A systematic review of PubMed and ISI web of Knowledge on the effects of physical exercise during pregnancy on maternal and fetal outcomes was performed. Databases were screened using the Medical Subject Heading terms (‘physical exercise’ or ‘physical activity’ and ‘pregnancy’ or ‘gestation’). The literature search produced a total of 2368 articles, with 359 from PubMed and 2009 from ISI AQ4. After limiting the search to allow for inclusion criteria (only randomized controlled trials conducted in healthy pregnant women, who underwent any form of physical exercise program with maternal or fetal outcomes being assessed, published in the last 2 years – from July 2010 to July 2012 – and in English), a total of 184 potential articles remained for analysis. Two independent reviewers carried out the selection and methodological evaluation of the articles. First, these articles were screened by analyzing their titles. Second, each abstract was then systematically reviewed. Third, the 29 full-text articles remaining from the previous steps, and that potentially addressed the topic were accessed and their reference lists were also reviewed to identify additional articles. In the final analysis, 19 articles remained. We grouped the articles according to maternal and fetal outcomes (low back pain, depression, gestational weight gain, gestational diabetes, urinary incontinence, quality of life, newborn weight, gestational age at delivery, and Apgar score) (Table 1) [3–21].

NEUROGÉNESE

O cérebro humano é provavelmente o mais complexo de todos os sistemas biológicos. Este órgão quando maduro é composto por cerca de 100 bilhões de neurónios ¹. Sendo que cada neurónio pode ter conexões com mais de mil outros neurónios. Assim, estima-se que o cérebro adulto possui mais do que 60 trilhões de conexões neuronais ².

A neurogênese humana é um processo demorado que começa na terceira semana de gestação com a diferenciação de células progenitoras neuronais até, pelo menos, o fim da adolescência e provavelmente ao longo de toda a vida. Os processos que contribuem para o desenvolvimento cerebral podem ser desde eventos moleculares de expressão de genes a estímulos ambientais. Apesar de seguir uma ordem e determinados padrões ao longo do

tempo, nada no desenvolvimento neuronal parece estar “pré-determinado”. Essa regularidade da neurogênese passa por restrições impostas por fatores genéticos e ambientais. Os genes fornecem o molde, porque criam proteínas particulares que são essenciais ao processo de desenvolvimento, já o ambiente fornece os estímulos necessários que moldam e influenciam a direção das redes neuronais emergentes. Como tal, em cada etapa da neurogênese fatores intrínsecos ao organismo e ambientais interagem de forma a suportar as cada vez mais complexas e elaboradas funções e estruturas cerebrais. Juntos, a expressão genética e os estímulos ambientais, são essenciais para o desenvolvimento normal do cérebro e qualquer interrupção pode alterar este processo. O cérebro não se desenvolve normalmente na ausência de sinais genéticos críticos nem na ausência de estímulos ambientais essenciais. Cada etapa da neurogênese deve ser completada corretamente para que o cérebro atinja a sua configuração normal ².

Neste contexto, foi observado em estudos em animais e humanos que estímulos ambientais como o exercício físico parecem influenciar positivamente o desenvolvimento cerebral ³⁻⁶.

EXERCÍCIO FÍSICO

Nos últimos anos, muitos estudos têm sido feitos com o intuito de perceber qual o impacto da realização de exercício físico na saúde e bem-estar do indivíduo.

A inatividade física mostrou ser um fator de risco modificador de doenças cardiovasculares e muitas outras doenças crônicas, como por exemplo: diabetes tipo 2; obesidade; hipertensão arterial; doenças dos ossos e articulações (osteoporose e osteoartrite) e cancro (cólon e mama)⁷⁻¹⁵. No que toca a doenças do foro cerebral (neurológicas e/ou psiquiátricas) a prática de exercício físico demonstrou um enorme benefício, tanto como prevenção, como tratamento não farmacológico¹⁶. Por exemplo, na população adulta americana a prática regular de exercício está associada a uma diminuição significativa da prevalência de depressão *major*, distúrbios de pânico, e de múltiplas fobias¹⁷. Os mecanismos envolvidos parecem estar relacionados com a libertação de: serotonina e endorfinas, que afetam o humor; fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor*- BDNF), que tem funções neuroprotetivas; péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*- ANP), que tem ação ansiolítica; e pela ação sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que altera a reatividade ao stress¹⁶.

No que toca às doenças neurológicas, a prática de exercício físico previne o declínio cognitivo associado à idade, assim como aquele provocado por doenças neurodegenerativas, como a

doença de Alzheimer^{18,19}. Para além disso, nos últimos anos, alguns estudos vêm demonstrando os benefícios da prática de exercício físico na capacidade cognitiva de crianças^{20,21}, adultos²² e idosos²³. Vários são os mecanismos que podem justificar estes efeitos da realização de exercício físico no cérebro, como por exemplo a ativação dos recetores do BDNF²⁴, do N-metil-D-aspartato (NMDA)²⁴, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1- IGF-I*)^{25,26} e do fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor- VEGF*)²⁷ e a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica^{28,29}, assim como outros supracitados.

Além do mais, a realização de exercício físico durante a gravidez não se mostrou menos importante para a grávida. As grávidas que praticam exercício físico durante o período gestacional obtêm um efeito positivo na sua saúde e bem-estar. Para além de prevenir o aumento de peso excessivo e reduzir condições musculoesqueléticas (condições causadoras de enormes desconfortos durante a gravidez), a prática de exercício é também capaz de diminuir complicações da gestação, como o aparecimento de diabetes gestacional e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, e reduzir a prevalência de distúrbios psiquiátricos, como a ansiedade e a depressão, quando comparadas com grávidas sedentárias durante a gravidez^{30,31}.

Stress psicológico

Para várias mulheres a gravidez é um processo e estado causador de muito stress psicológico que pode provocar ansiedade, depressão e fadiga. Este stress é mais comum durante o terceiro trimestre da gravidez do que no pós-parto. Da Costa et al. vai mais longe e mostra uma associação entre a pouca atividade física durante a gravidez e maiores níveis de ansiedade, depressão e fadiga nestas mulheres³². Isto sugere que a prática de exercício físico promove uma maior saúde mental na grávida.

Mas será este stress passível de prejudicar o feto? Estudos em animais demonstraram que os efeitos da realização de exercício pela grávida podem ser transferidos para os seus fetos³³ e, como tal, este stress psicológico tem efeito não só na grávida, mas também na neurogénese do feto. Para além disso, estudos recentes sugerem que o stress durante a gravidez diminuí a memória espacial da descendência^{34,35}. Contudo, parece também provável que o stress pré-natal também tenha a sua influência no cérebro do feto. Como mostram alguns estudos prévios, o stress pré-natal aumenta a corticosterona materna, que facilmente atinge o cérebro do feto³⁶. Esta hormona induzida pelo stress é conhecida por diminuir a neurogénese hipocampal³⁷ e

prejudicar a capacidade de aprendizagem e de memória ³⁸. Como tal, não foi de estranhar que Lemaire et al. tenha reportado que o stress materno induz à formação de hipocampus mais pequenos e a um défice na aprendizagem espacial devido a uma neurogénesse prejudicada na descendência ³⁵.

Concluimos então que, a redução dos níveis de stress materno, pré-natal e natal, através da prática de exercício físico durante a gravidez produz uma ação benéfica sobre a neurogénesse do feto.

Hipocampo e o BDNF

Como referido anteriormente, o hipocampo parece ser uma área sensível ao stress. Uma vez que, ao contrário de outras áreas do cérebro, as células do hipocampo são extremamente suscetíveis a fatores externos durante a vida. Diversos fatores, como recetores antagonistas NMDA, serotonina, isquemia, convulsões, aprendizagem e exercício físico podem potenciar as funcionalidades do hipocampo através do aumento do número de neurónios nesta área pela proliferação de percursores de células granulares e/ou neurogénesse no giro denteado ³⁹⁻⁴⁴. Alguns estudos em ratos demonstraram que, de facto, o processo de neurogénesse do hipocampo ocorre continuamente e a um ritmo baixo ao longo da vida destes animais ⁴⁵⁻⁴⁷. Já em humanos, vários estudos confirmaram uma produção também ela continua de células no giro denteado hipocampal ^{42,48-50}, tendo sido confirmada a presença de neurogénesse hipocampal em humanos entre os 57 e os 72 anos ⁵⁰. Este processo de neurogénesse tem mostrado estar intimamente relacionado com a capacidade de aprendizagem e de memorização ^{42,48,51}, uma vez que o hipocampo é uma das regiões do cérebro relacionadas com funções cognitivas, sendo o centro da memória e aprendizagem espacial ⁵². Por sua vez, outros fatores, como o stress, tem um efeito deletério sobre esta região ⁵³.

Num estudo realizado em ratos, Van Praag et al. mostrou que a corrida voluntária aumenta a proliferação e sobrevivência das células do giro denteado hipocampal ⁵⁴, assim como Trejo et al. revelou que o exercício físico na passadeira aumentou a proliferação celular no giro denteado do hipocampo ⁵⁵. Já Kim et al. demonstrou que a prática de exercício físico na passadeira, através do aumento na neurogénesse e da supressão da apoptose no giro denteado hipocampal melhora a perda de memória associada à idade ⁵⁶. Para além disso, a realização de exercício físico mostrou aumentar o neurodesenvolvimento no hipocampo pelo aumento de BDNF ⁵⁷, e de outros mecanismos mediados por fatores neurotróficos de crescimento ⁵⁸.

Durante a gravidez, a realização de exercício físico mostrou também um impacto positivo na neurogênese hipocampal da descendência^{6,59,60}. Parnpiansil et al. realizou um estudo em ratos mostrando que a prática de exercício físico durante a gravidez aumenta a neurogênese hipocampal, assim como melhora a capacidade de memorização e aprendizagem nos recém-nascidos⁶. Akhavan et al., através de um estudo também ele realizado em ratos, descobriu que a prática de exercício durante a gravidez aumenta a quantidade de células no hipocampo, mais concretamente no corno de ámon (CA) 1 e no giro denteado da descendência, facilitando a aprendizagem no Labirinto Aquático de Morris⁵⁹. Mais recentemente, Dayi et al., mostrou um aumento no número de neurónios na CA1 e CA3 na descendência. Este aumento foi observado no período pré-puberal e em idade adulta, sugerindo que a realização de exercício físico durante a gravidez induz a efeitos de longo prazo na descendência⁶⁰.

Como referido anteriormente, a prática de exercício físico aumenta a expressão de BDNF no hipocampo. Esta molécula, pertencente à família das neurotrofinas dos fatores neurotróficos de crescimento, está difundida pelo sistema nervoso central (SNC)⁶¹, apesar de se encontrar, tal como o ácido ribonucleico mensageiro (*messenger ribonucleic acid-mRNA*) de BDNF, maioritariamente no hipocampo⁶¹. Curiosamente, a sua produção é regulada em parte por hormonas tiroideias⁶². Liu D et al. realizou uma experiência em ratos que demonstrou uma redução significativa na produção cerebral de BDNF em crias de progenitoras que realizaram tiroidectomia⁶³. O BDNF mediado pelos recetores tropomiosina cinase B (*tropomyosin receptor kinase B- TrkB*)⁶⁴ tem inúmeros benefícios sobre o SNC, promovendo a sobrevivência⁶⁵ e a proliferação⁶⁶ neuronal. Estas características tornam o BDNF uma peça fundamental no processo de desenvolvimento cerebral⁶². De tal modo, que fetos homozigóticos sem o gene BDNF acabam por morrer poucas semanas após o nascimento⁶⁷, já a mutação deste gene pode causar alterações cerebrais funcionais e morfológicas⁶⁸. Tapia-Arancibia L et al. mostrou que, em adolescentes, o BDNF afeta quase todos os aspetos do desenvolvimento, como a diferenciação de células estaminais em neurónio, estimulação do crescimento e melhoria da sobrevivência das células recentemente formadas e da sinaptogênese⁶⁹. Para além disso, a estimulação dos níveis de mRNA de BDNF parece ser provocado fundamentalmente pelo sistema glutaminérgico, sendo que a inibição parece ser promovida principalmente pelo sistema GABAérgico⁷⁰. A prática de exercício físico parece diminuir as sinapses inibitórias GABAérgicas⁶, aumentando assim a variação entre os neurotransmissores de glutamato e

GABA, que regula a expressão de mRNA de BDNF⁷¹. Como tal, ocorre um aumento da expressão de mRNA BDNF, enfraquecendo as sinapses inibitórias GABAérgicas (*gamma-aminobutyric acid*) e fortalecendo as sinapses excitatórias glutaminérgicas⁷². Tal acontece através da ativação dos recetores TrkB nos terminais pré-sinápticos, o BDNF promove a fosforilação da sinapsina I resultando na libertação de neurotransmissores, como o glutamato⁷³. Nos terminais pós-sinápticos tem sido proposto que a interação do BDNF com recetores NMDA do glutamato possa significativamente modular os seus efeitos na plasticidade hipocampal²⁴. Para além disso, a ativação destes recetores gera LTP, um dos mecanismos celulares *major* necessários para fortalecer as sinapses, a aprendizagem e a formação de memórias^{64,74,75}. Assim, o BDNF mostrou aumentar a plasticidade neuronal do sistema nervoso central⁷⁶ e regular positivamente a LTP^{77,78}. No córtex pré-frontal (CPF)^{79,80} e no estriatum^{80,81} o BDNF é um importante regulador de funções relacionadas com o stress. Vários estudos em ratos demonstraram que o exercício promove o aumento da expressão de BDNF mRNA^{82,83}, e a transcrição específica de BDNF⁸³, do TrkB e da proteína de ligação ao elemento de resposta do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) no hipocampo²⁴. Tanto o BDNF como o seu recetor de elevada afinidade TrkB são vastamente expressos no cérebro dos mamíferos⁸⁴ e têm um papel crucial no desenvolvimento, manutenção e função do SNC⁶⁴. As mulheres grávidas que praticam exercício físico possuem um aumento global do volume sanguíneo quando comparadas com grávidas sedentárias⁸⁵. Assim, é possível que o feto receba um melhor suprimento de nutrientes e oxigénio, podendo também potenciar o suprimento de BDNF ao feto. Em ratos esta molécula é capaz de atravessar a barreira placentária⁸⁶ e as mulheres que realizam exercício possuem maior concentração desta molécula no sangue⁸⁷. Desta forma e tal como esperado, estudos em animais demonstram um aumento na concentração hipocampal de BDNF em fetos de mães ativas durante a gravidez^{6,59,88}. Parnpiansil et al. mostrou uma maior neurogénese hipocampal e níveis mais elevados de BDNF no hipocampo em ratos descendentes de mães que praticaram exercício físico durante a gravidez⁶. A prática de exercício físico durante a gravidez poderá não só influenciar a performance cognitiva como também ter efeitos positivos sobre o sistema visual. Esta molécula é conhecida por modular o desenvolvimento e plasticidade do córtex visual⁸⁹, possivelmente por regular o sistema inibitório GABAérgico, que tem um papel crucial no desenvolvimento cortical⁹⁰. Ainda assim, apenas estudos realizados em ambiente enriquecidos, que possuem uma roda de corrida que permite às grávidas realizarem exercício físico e que aumentam os níveis de

BDNF, demonstram uma relação com a aceleração desenvolvimento do sistema visual na descendência^{91,92}. Não havendo por isso ainda evidências de uma relação direta entre a prática de exercício físico e a aceleração do desenvolvimento do sistema visual.

Sistema noradrenérgico e serotoninérgico

Akhavan et al. mostrou, num estudo realizado em 2008, que uma lesão no sistema noradrenérgico elimina os efeitos da prática de exercício físico da grávida na melhoria da fase de aquisição e retenção de informação espacial na descendência, ao contrário do que acontece nas mães sedentárias. Da mesma forma a lesão do sistema serotoninérgico suprime os benefícios do exercício físico materno na aprendizagem e memória da descendência, ao contrário do que acontece em mães sedentárias⁵⁹. Através deste estudo, Akhavan demonstrou que o sistema serotoninérgico e noradrenérgico tem um papel específico crucial na mediação dos efeitos da realização de exercício físico durante a gravidez na memória e aprendizagem da descendência tanto no modelo forçado, como voluntário, de exercício⁵⁹. Para além disso, Ivy et al. sugeriu que pela prática de exercício físico os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico potenciariam a transcrição de mRNA BDNF²⁸. Esta afirmação mostra-se por isso concordante com o trabalho de Akhavan e o papel do BDNF no SNC reportado anteriormente.

Metabolismo energético

Outro dos processos que parece ser influenciado positivamente pela prática de exercício físico durante a gravidez é o metabolismo energético.

As mitocôndrias dentro das células neuronais encontram-se principalmente distribuídas em axónios e dendrites^{93,94}. A disfunção mitocondrial no SNC está intimamente relacionada com a idade e com doenças neurodegenerativas, e é caracterizada pela diminuição da transferência de eletrões, redução do suprimento de energia, e aumento dos danos oxidativos, todos estes processos resultam num aumento da apoptose celular⁹⁵⁻⁹⁹. A mitocôndria gera espécies reativas de oxigénio (*reactive oxygen species*- ROS) como os aniões de superóxido. O stress oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a produção de ROS e a atividade antioxidante provocando danos nas células neuronais e neurodegeneração^{100,101}. O exercício pode também induzir a produção de ROS pela mitocôndria, induzindo a stress oxidativo. Apesar disso, mostrou estar relacionado com o aumento do metabolismo e

longevidade devido a mecanismos ligados à mito-hormese (resposta adaptativa ao stress oxidativo) ^{102,103}.

O metabolismo energético pode estar alterado em regiões do cérebro associadas à performance motora, sugerindo uma conexão entre o músculo e o cérebro ¹⁰⁴. Um estudo recente mostrou que a prática de natação durante a gravidez promove a biogénese mitocondrial no cerebelo e córtex parietal, evidenciado pelo aumento da massa mitocondrial e do potencial de membrana na descendência. Para além disso, evidenciou-se um aumento da atividade antioxidante enzimática e não enzimática no cerebelo, córtex parietal e hipocampo. Estas alterações parecem ser desencadeadas em resposta a um aumento da produção de outros compostos, como o óxido nítrico. Assim, a descendência poderá usufruir de uma maior neuroprotecção contra futuros insultos cerebrais ¹⁰⁵. A par deste estudo, Park et al. realizou um estudo em ratos que mostrou que prática de corrida na passadeira (40 min diários de exercício físico, durante 3 semanas) durante a gravidez melhora a atividade enzimática mitocondrial e a biogénese no cérebro da descendência, num mecanismo adaptativo para eliminar espécies reativas. Este trabalho de investigação mostrou também que a duração do exercício possui um grande impacto nestes benefícios, de uma forma dependente da duração do exercício ¹⁰⁶. Por outro lado, em ratos transgénicos CRND8 para a doença de Alzheimer, mostrou que a prática de exercício físico durante a gravidez reduz o stress oxidativo e concomitantemente reduziu os depósitos de β amilóide e microgliose no recém-nascido ¹⁰⁷. Este achado suporta que o comportamento materno afeta diretamente a função cerebral da descendência.

Leptina

A leptina é uma proteína proveniente do gene da obesidade e produzida principalmente pelo tecido adiposo ¹⁰⁸. Contudo, pensa-se que o SNC tem também capacidade de produção e secreção desta hormona ¹⁰⁹. Esta proteína é transportada no líquido cefalorraquidiano (LCR) ¹¹⁰, atinge o cérebro após atravessar a barreira hematoencefálica e é transferida para a maioria das regiões deste ¹¹¹. Em humanos e roedores, o mRNA recetores da leptina são expressas no hipotálamo ¹¹², hipocampo, cerebelo e amígdala ^{113,114}. Consequentemente, pensa-se que a leptina tem um papel importante no desenvolvimento do cérebro. Ratos com deficiência em leptina possuem cérebros mais pequenos ¹¹⁵, e menos mielina ¹¹⁶ e a administração de leptina a estes ratos corrige estas anormalidades ¹¹⁷. Para além disso, foi observada uma diminuição da memória espacial em roedores com recetores de leptina

deficientes ¹¹⁸. Em contraste, a administração de leptina mostrou aumento da memória e a aprendizagem ¹¹⁹, e facilitou a LTP ¹²⁰. A leptina é também importante para a regulação da atividade motora e para a maturação neuronal e glial no cérebro ¹²¹. Assim, esta proteína tem um papel no desenvolvimento e crescimento do cérebro ¹¹⁷, e contribui para a plasticidade sináptica hipocampal através do aumento dos recetores NMDA do glutamato mediados pelo influxo de Ca²⁺ ¹²². Dayi et al. mostrou que a prática de exercício físico durante a gravidez aumentou a expressão genética dos recetores da leptina na formação hipocampal da descendência, exceto em fêmeas em idade pré-puberal⁶⁰. Assim, é plausível que a elevação da expressão dos recetores da leptina na formação hipocampal do feto tenha um papel importante na melhoria da performance cognitiva detetada na descendência de progenitoras que praticaram exercício durante a gravidez.

Associação direta entre exercício materno e benefícios na neurogênese fetal

Fase ao supracitado, não admira que várias evidências clínicas indiquem que a prática de exercício durante a gravidez influencie positivamente a saúde fetal e melhore a performance cognitiva durante o início da infância ^{4,123,124}. Os descendentes de mães que se exercitaram regularmente durante a gravidez possuem melhores performances em testes gerais de inteligência e de capacidade de linguagem do que aqueles em que as mães eram sedentárias ⁴. Em animais de laboratório, estudos também demonstraram que o exercício durante a gravidez afeta várias funções cerebrais nas crias ^{6,59,125-127} e atenua os efeitos de patologias como o Alzheimer na descendência adulta ¹⁰⁷.

Um estudo em humanos publicado em setembro de 2016 no *Journal of clinical and experimental neurophysiology* pretendeu medir de forma objetiva e direta a influência da prática regular de exercício físico durante a gravidez na maturação cerebral do recém-nascido. Labonte-Lemoyne et al. revelou que a realização de exercício físico durante a gravidez tem um impacto significativo nos cérebros da descendência, mais especificamente na SPMR (*slow positive mismatch response*), um parâmetro de discriminação de sons e de memória auditiva³³. Estas duas características são fundamentais para a aquisição da linguagem, isto pode ser o precursor dos benefícios de longo prazo do exercício durante a gravidez no desenvolvimento da linguagem em crianças que foi observada noutros estudos ¹²⁸.

Um estudo realizado em humanos por Clapp et al. comparou mulheres ativas e inativas durante a gravidez como objetivo de perceber a relação entre o exercício físico durante a

gravidez e as respostas comportamentais dos recém-nascidos. As grávidas realizaram no mínimo 20 min de exercício físico por dia, três vezes por semana, com intensidade moderada. Cinco dias após o nascimento, os recém-nascidos das mães ativas durante o período gestacional tinham maior capacidade de orientação a estímulos do ambiente e em regular a sua resposta perante estímulos de som e luz ¹²⁹. Apesar da sua importância, este estudo possui algumas limitações que afetam a interpretação dos resultados. Primeiro, estes dados sugerem que o exercício durante a gravidez influencia certos comportamentos do recém-nascidos, mas, ao contrário dos estudos em animais, não demonstra evidências diretas de modificações cerebrais relacionadas com o exercício. Em segundo lugar, o estilo de vida sedentário ou ativo das mulheres grávidas vai muito para além da realização de exercício físico, podendo estar associado a outros hábitos de saúde que possam influenciar o desenvolvimento fetal e a eventualmente ser responsáveis pelas alterações reportadas.

O exercício tipo

Se é difícil encontrar o melhor nível de exercício para uma pessoa saudável, para pessoas com alguma necessidade especial como são as grávidas é ainda mais complicado. Ainda assim, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda 30 min de exercício de moderada intensidade por dia, sete dias por semana, semelhante às recomendações britânicas ¹³⁰. Além de que, durante a gravidez é recomendado alterar o exercício *wheighthbearing* (termo usado para descrever exercícios em que o peso corporal é suportado pelos pés e pernas) para não *wheighthbearing* ¹³¹. A realização de exercício físico não *wheighthbearing* permite a continuação deste ao longo do terço trimestre de gravidez ¹³². Como tal, de entre os diferentes tipos de exercício físico, a natação parece ser a melhor opção para a grávida devido à flutuação (não *weightbearing*) e à propriedade de regulação da temperatura corporal pela água envolvente ¹³³. Outros estudos mostraram que a natação melhorou o sistema imune e os seus efeitos neuroprotetores ^{134,135}. Para além disso, nadar não mostrou qualquer risco aparente nem para a grávida nem para o feto ¹³⁶. Ainda assim, a realização de corrida por parte da mãe tem demonstrado efeitos benéficos no metabolismo do feto ^{137,138}.

Em modelos animais é possível distinguir entre exercício físico voluntário e forçado. O exercício forçado acoplado a fatores de stress podem aumentar os níveis de corticosterona e conseqüentemente minimizar os efeitos benéficos do exercício físico na função e estrutura dos neurónios. Por exemplo, níveis significativamente altos de corticosterona foram vistos

em ratos forçados a nadar apenas uma vez ¹³⁹. Sendo que, um estudo realizado recentemente, mostrou que a prática de natação forçada de alta intensidade pela mãe durante a gravidez tem um efeito negativo na neurogênese pós-natal do giro denteado da descendência ¹⁴⁰. Tal pode acontecer quando o exercício físico tem duração ou intensidade inadequadas ^{141,142}. Contudo, num estudo publicado por Kim et al. realizado em ratos, um protocolo de exercício em passadeira de corrida de baixa intensidade é extremamente efetivo no aumento dos neurónios hipocampais no rato ¹⁴³.

CONCLUSÃO

Concluimos então que a prática de exercício físico durante o período gestacional produz através de vários mecanismos benéficos na neurogênese fetal. Estes benéficos são obtidos de forma direta, através da produção de BDNF, por exemplo, ou indireta através da redução do stress psicológico experienciado pela grávida. Apesar de ser revisados maioritariamente os estudos realizados em ratos, as evidências em humanos tem apoiado e confirmado os resultados dos primeiros.

REFERÊNCIAS

1. Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *The Journal of comparative neurology*. 1997;384(2):312-320.
2. Stiles J, Jernigan TL. The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*. 2010;20(4):327-348.
3. Åberg MAI, Pedersen NL, Torén K, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(49):20906-20911.
4. Clapp JF, 3rd. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(6):856-863.
5. Gomes da Silva S, Unsain N, Masco DH, et al. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats. *Hippocampus*. 2012;22(2):347-358.
6. Parnpiansil P, Jutapakdeegul N, Chentanez T, Kotchabhakdi N. Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neuroscience letters*. 2003;352(1):45-48.
7. Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine*. 1994;121(2):133-140.
8. Warburton DE, Gledhill N, Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 2001;26(2):161-216.
9. Warburton DE, Gledhill N, Quinney A. Musculoskeletal fitness and health. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 2001;26(2):217-237.
10. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Hsieh CC, Wing AL. Physical activity, other life-style patterns, cardiovascular disease and longevity. *Acta medica Scandinavica Supplementum*. 1986;711:85-91.
11. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *Jama*. 1989;262(17):2395-2401.
12. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(6 Suppl):S379-399; discussion S419-320.
13. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2004;116(10):682-692.
14. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998;30(6):992-1008.
15. Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999;31(11 Suppl):S646-662.
16. Wolff E, Gaudlitz K, von Lindenberger BL, Plag J, Heinz A, Strohle A. Exercise and physical activity in mental disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2011;261 Suppl 2:S186-191.
17. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive medicine*. 2003;36(6):698-703.

18. Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, Dong W, Greenough WT. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004;59(9):M940-957.
19. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of aging research*. 2013;2013:657508.
20. Tomporowski PD, Davis CL, Miller PH, Naglieri JA. Exercise and Children's Intelligence, Cognition, and Academic Achievement. *Educational psychology review*. 2008;20(2):111-131.
21. Hillman CH, Buck SM, Themanson JR, Pontifex MB, Castelli DM. Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. *Developmental psychology*. 2009;45(1):114-129.
22. Christie BR, Eadie BD, Kannangara TS, Robillard JM, Shin J, Titterness AK. Exercising our brains: how physical activity impacts synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Neuromolecular medicine*. 2008;10(2):47-58.
23. Renaud M, Bherer L, Maquestiaux F. A high level of physical fitness is associated with more efficient response preparation in older adults. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2010;65b(3):317-322.
24. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*. 2003;122(3):647-657.
25. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*. 2006;140(3):823-833.
26. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(8):2926-2933.
27. Fabel K, Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *The European journal of neuroscience*. 2003;18(10):2803-2812.
28. Ivy AS, Rodriguez FG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2003;75(1):81-88.
29. Garcia C, Chen MJ, Garza AA, Cotman CW, Russo-Neustadt A. The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following voluntary physical activity. *Neuroscience*. 2003;119(3):721-732.
30. Impact of physical activity during pregnancy and postpartum on chronic disease risk. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(5):989-1006.
31. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2012;24(6):387-394.
32. Da Costa D, Rippen N, Dritsa M, Ring A. Self-reported leisure-time physical activity during pregnancy and relationship to psychological well-being. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2003;24(2):111-119.
33. Labonte-Lemoyne E, Curnier D, Ellemberg D. Exercise during pregnancy enhances cerebral maturation in the newborn: A randomized controlled trial. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2016:1-8.

34. Kim H, Lee MH, Chang HK, et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain & development*. 2006;28(2):109-114.
35. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(20):11032-11037.
36. Zarrow MX, Philpott JE, Denenberg VH. Passage of 14C-4-corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate. *Nature*. 1970;226(5250):1058-1059.
37. Tanapat P, Galea LA, Gould E. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 1998;16(3-4):235-239.
38. de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998;394(6695):787-790.
39. Briones TL, Suh E, Hattar H, Wadowska M. Dentate gyrus neurogenesis after cerebral ischemia and behavioral training. *Biological research for nursing*. 2005;6(3):167-179.
40. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 Suppl):46s-51s.
41. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience*. 1998;82(2):349-354.
42. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature neuroscience*. 1999;2(3):260-265.
43. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(23):13427-13431.
44. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research*. 1996;78(1):57-65.
45. Rodriguez JJ, Montaron MF, Petry KG, et al. Complex regulation of the expression of the polysialylated form of the neuronal cell adhesion molecule by glucocorticoids in the rat hippocampus. *The European journal of neuroscience*. 1998;10(9):2994-3006.
46. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature neuroscience*. 1999;2(10):894-897.
47. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(6):2027-2033.
48. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(9):3206-3212.
49. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(9):5263-5267.
50. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*. 1998;4(11):1313-1317.

51. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*. 2001;410(6826):372-376.
52. Nadel JOKaL. The Hippocampus as a Cognitive Map. *Oxford University Press*. 1978.
53. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological psychiatry*. 1999;46(11):1472-1479.
54. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*. 1999;2(3):266-270.
55. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(5):1628-1634.
56. Kim SE, Ko IG, Kim BK, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experimental gerontology*. 2010;45(5):357-365.
57. Helfer JL, Goodlett CR, Greenough WT, Klintsova AY. The Effects of Exercise on Adolescent Hippocampal Neurogenesis in a Rat Model of Binge Alcohol Exposure During the Brain Growth Spurt. *Brain research*. 2009;1294:1-11.
58. Baek SS, Jun TW, Kim KJ, Shin MS, Kang SY, Kim CJ. Effects of postnatal treadmill exercise on apoptotic neuronal cell death and cell proliferation of maternal-separated rat pups. *Brain & development*. 2012;34(1):45-56.
59. Akhavan MM, Emami-Abarghoie M, Safari M, et al. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience*. 2008;151(4):1173-1183.
60. Dayi A, Agilkaya S, Ozbal S, et al. Maternal aerobic exercise during pregnancy can increase spatial learning by affecting leptin expression on offspring's early and late period in life depending on gender. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:429803.
61. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(7):2295-2313.
62. Wang Y, Su B, Xia Z. Brain-derived neurotrophic factor activates ERK5 in cortical neurons via a Rap1-MEKK2 signaling cascade. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(47):35965-35974.
63. Liu D, Teng W, Shan Z, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(8):909-915.
64. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annual review of biochemistry*. 2003;72:609-642.
65. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of neurochemistry*. 2002;82(6):1367-1375.
66. Kato-Semba R, Asano T, Ueda H, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(10):1328-1330.

67. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *The EMBO Journal*. 2000;19(6):1290-1300.
68. Bernd P. The role of neurotrophins during early development. *Gene expression*. 2008;14(4):241-250.
69. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2004;25(2):77-107.
70. Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *The European journal of neuroscience*. 2002;16(6):1107-1116.
71. Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D. Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(22):10037-10041.
72. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2004;22(3):123-131.
73. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nature neuroscience*. 2000;3(4):323-329.
74. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*. 1996;87(7):1327-1338.
75. Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, et al. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature*. 1995;373(6510):151-155.
76. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*. 2000;23(12):639-645.
77. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361(6407):31-39.
78. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*. 1996;381(6584):706-709.
79. Zoladz PR, Park CR, Halonen JD, et al. Differential expression of molecular markers of synaptic plasticity in the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala in response to spatial learning, predator exposure, and stress-induced amnesia. *Hippocampus*. 2012;22(3):577-589.
80. Fumagalli F, Bedogni F, Perez J, Racagni G, Riva MA. Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *The European journal of neuroscience*. 2004;20(5):1348-1354.
81. Coppens CM, Siripornmongkolchai T, Wibrand K, et al. Social Defeat during Adolescence and Adulthood Differentially Induce BDNF-Regulated Immediate Early Genes. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2011;5:72.
82. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T, Jr., Mitchell GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neuroscience*. 2003;121(1):1-7.
83. Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, Cotman CW. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2000;101(2):305-312.

84. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annual review of neuroscience*. 1996;19:289-317.
85. Clapp JF. *Exercising through your pregnancy*. Omaha, NE: Addicus Books; 2002.
86. Kodomari I, Wada E, Nakamura S, Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochemistry international*. 2009;54(2):95-98.
87. Vega SR, Kleinert J, Sulprizio M, Hollmann W, Bloch W, Struder HK. Responses of serum neurotrophic factors to exercise in pregnant and postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(2):220-227.
88. Bick-Sander A, Steiner B, Wolf SA, Babu H, Kempermann G. Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(10):3852-3857.
89. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*. 1999;98(6):739-755.
90. Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science (New York, NY)*. 1998;282(5393):1504-1508.
91. Sale A, Putignano E, Cancedda L, et al. Enriched environment and acceleration of visual system development. *Neuropharmacology*. 2004;47(5):649-660.
92. Cancedda L, Putignano E, Sale A, Viegi A, Berardi N, Maffei L. Acceleration of visual system development by environmental enrichment. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(20):4840-4848.
93. Popov V, Medvedev NI, Davies HA, Stewart MG. Mitochondria form a filamentous reticular network in hippocampal dendrites but are present as discrete bodies in axons: a three-dimensional ultrastructural study. *The Journal of comparative neurology*. 2005;492(1):50-65.
94. Cameron HA, Kaliszewski CK, Greer CA. Organization of mitochondria in olfactory bulb granule cell dendritic spines. *Synapse (New York, NY)*. 1991;8(2):107-118.
95. Navarro A, Lopez-Cepero JM, Bandez MJ, et al. Hippocampal mitochondrial dysfunction in rat aging. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008;294(2):R501-509.
96. Navarro A, Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007;292(2):C670-686.
97. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science (New York, NY)*. 2003;302(5646):819-822.
98. Briones TL, Suh E, Jozsa L, Rogozinska M, Woods J, Wadowska M. Changes in number of synapses and mitochondria in presynaptic terminals in the dentate gyrus following cerebral ischemia and rehabilitation training. *Brain research*. 2005;1033(1):51-57.
99. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*. 1998;78(2):547-581.
100. Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2004;58(1):39-46.
101. Esposito F, Ammendola R, Faraonio R, Russo T, Cimino F. Redox control of signal transduction, gene expression and cellular senescence. *Neurochemical research*. 2004;29(3):617-628.

102. Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Experimental gerontology*. 2010;45(6):410-418.
103. Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free radical biology & medicine*. 2011;51(2):327-336.
104. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(3):345-356.
105. Marcelino TB, Longoni A, Kudo KY, et al. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. *Neuroscience*. 2013;246:28-39.
106. Park JW, Kim MH, Eo SJ, et al. Maternal exercise during pregnancy affects mitochondrial enzymatic activity and biogenesis in offspring brain. *The International journal of neuroscience*. 2013;123(4):253-264.
107. Herring A, Donath A, Yarmolenko M, et al. Exercise during pregnancy mitigates Alzheimer-like pathology in mouse offspring. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012;26(1):117-128.
108. Ahima RS. Leptin and the neuroendocrinology of fasting. *Frontiers of hormone research*. 2000;26:42-56.
109. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology*. 1999;140(12):5995-5998.
110. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature medicine*. 1996;2(5):589-593.
111. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996;17(2):305-311.
112. Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*. 1997;66(3):145-150.
113. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(1):559-572.
114. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *The Journal of comparative neurology*. 1998;395(4):535-547.
115. Bereiter DA, Jeanrenaud B. Altered neuroanatomical organization in the central nervous system of the genetically obese (ob/ob) mouse. *Brain research*. 1979;165(2):249-260.
116. Sena A, Sarlieve LL, Rebel G. Brain myelin of genetically obese mice. *Journal of the neurological sciences*. 1985;68(2-3):233-243.
117. Steppan CM, Swick AG. A role for leptin in brain development. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;256(3):600-602.
118. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience*. 2002;113(3):607-615.
119. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*. 2006;27(11):2738-2749.
120. Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, Oomura Y. Orexin-A (Hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. *Peptides*. 2004;25(6):991-996.

121. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology*. 1999;140(6):2755-2762.
122. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(24):Rc186.
123. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA, Mottola MF. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2006;31(6):661-674.
124. Wolfe LA, Brenner IK, Mottola MF. Maternal exercise, fetal well-being and pregnancy outcome. *Exercise and sport sciences reviews*. 1994;22:145-194.
125. Robinson AM, Bucci DJ. Physical exercise during pregnancy improves object recognition memory in adult offspring. *Neuroscience*. 2014;256:53-60.
126. Kim H, Lee SH, Kim SS, Yoo JH, Kim CJ. The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2007;25(4):243-249.
127. Lee HH, Kim H, Lee JW, et al. Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. *Brain & development*. 2006;28(3):147-154.
128. Jukic AMZ, Lawlor DA, Juhl M, et al. Physical activity during pregnancy and language development in the offspring. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013;27(3):283-293.
129. Clapp JF, 3rd, Lopez B, Harcar-Sevcik R. Neonatal behavioral profile of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(1 Pt 1):91-94.
130. Artal R, O'Toole M, White S. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *British Journal of Sports Medicine*. 2003;37(1):6-12.
131. Hartmann S, Bung P. Physical exercise during pregnancy--physiological considerations and recommendations. *Journal of perinatal medicine*. 1999;27(3):204-215.
132. Watson WJ, Katz VL, Hackney AC, Gall MM, McMurray RG. Fetal responses to maximal swimming and cycling exercise during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(3):382-386.
133. Katz VL. Water exercise in pregnancy. *Seminars in perinatology*. 1996;20(4):285-291.
134. Goes AT, Souza LC, Filho CB, et al. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*. 2014;256:61-71.
135. Wasinski F, Bacurau RF, Moraes MR, et al. Exercise and caloric restriction alter the immune system of mice submitted to a high-fat diet. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:395672.
136. Lynch AM, McDonald S, Magann EF, et al. Effectiveness and safety of a structured swimming program in previously sedentary women during pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2003;14(3):163-169.

137. Stanford KI, Lee MY, Getchell KM, So K, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes*. 2015;64(2):427-433.
138. Carter LG, Qi NR, De Cabo R, Pearson KJ. Maternal exercise improves insulin sensitivity in mature rat offspring. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(5):832-840.
139. Hall FS, Sundstrom JM, Lerner J, Pert A. Enhanced corticosterone release after a modified forced swim test in Fawn hooded rats is independent of rearing experience. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2001;69(3-4):629-634.
140. Wasinski F, Estrela GR, Arakaki AM, et al. Maternal Forced Swimming Reduces Cell Proliferation in the Postnatal Dentate Gyrus of Mouse Offspring. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:402.
141. Contarteze RV, Machado Fde B, Gobatto CA, De Mello MA. Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises. *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology*. 2008;151(3):415-422.
142. Girard I, Garland T, Jr. Plasma corticosterone response to acute and chronic voluntary exercise in female house mice. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002;92(4):1553-1561.
143. Kim YP, Kim HB, Jang MH, et al. Magnitude- and time-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *International journal of sports medicine*. 2003;24(2):114-117.

AGRADECIMENTOS

Resta então agradecer ao Prof. Dr. Joaquim de Jesus Gonçalves por toda a transmissão de conhecimentos e experiência, absolutamente fundamentais e imprescindíveis à realização desta tese de mestrado.