



SONO E PLASTICIDADE NEURAL

*Wilfredo Blanco Figuerola
Sidarta Ribeiro*

RESUMO

O sono é um comportamento filogeneticamente antigo que compreende várias fases sequenciais com distintas características neurofisiológicas. Embora a ciência reconheça há várias décadas o papel crucial do sono na consolidação e reestruturação de memórias, os mecanismos subjacentes ainda são objeto de teorias divergentes e intensa atividade de pesquisa. O presente artigo revê as principais evidências do papel mnemônico do sono, discutindo os possíveis mecanismos moleculares e eletrofisiológicos capazes de explicar tal papel tanto em vertebrados quanto em invertebrados.

Palavras-chave: sono, estágios WK, SWS, REM, consolidação da memória.

ABSTRACT

Sleep is a phylogenetically old behavior which comprises several sequential phases with distinct neurophysiological features. While science recognizes the crucial role of sleep in the consolidation and restructuring of memories, the underlying mechanisms are still the subject of divergent theories and intense research activity. This article reviews the main findings of the mnemonic role of sleep, and discusses the possible molecular and electrophysiological mechanisms that could explain such a role both in vertebrates and invertebrates.

Keywords: *sleep, WK, SWS and REM stages, memory consolidation.*

O sono é um comportamento complexo que compreende várias fases sequenciais com distintas características neurofisiológicas. Em mamíferos e aves, episódios longos de sono de ondas lentas (*slow wave sleep* – SWS) são seguidos por episódios curtos de sono de movimento rápido dos olhos (*rapid eye movement* – REM) (Aserinsky & Kleitman, 1953; Dement & Kleitman, 1957; Dement, 1958; Jouvet, Michel & Courjon, 1959; Roffwarg et al., 1962; Tradardi, 1966; Jouvet, 1967). A alternância dessas duas fases (SWS e REM) caracteriza o ciclo de sono. Um período de sono pode incluir uma sequência de diversas alternâncias SWS-REM. Cada uma delas apresenta dinâmicas complexas, considerando-se que a

distribuição de tempo e as proporções das fases são diferentes durante o ciclo completo do sono. A quantidade de tempo em SWS é alta na primeira metade da noite de sono (sono inicial), e depois diminui progressivamente na segunda metade (Loomis, Harvey & Hobart, 1935; Blake & Gerard, 1937). A quantidade de REM, ao contrário, torna-se maior na segunda metade da noite de sono, sendo máxima pouco antes do despertar natural. A análise do sono nos seres humanos pode ser realizada através de um exame multiparamétrico conhecido como polissonografia. Nessa avaliação diversas medidas são realizadas, tais como: eletroencefalograma (EEG) de ondas cerebrais, eletro-oculograma (EOG) para registro dos movimentos oculares e eletromiografia (EMG) da atividade do músculo esquelético. A Tabela 1 mostra um resumo das principais características das fases do sono.

WILFREDO BLANCO FIGUEROLA

é pesquisador do Instituto do Cérebro da UFRN e professor da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN).

SIDARTA RIBEIRO

é diretor do Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

TABELA 1

OS ESTÁGIOS DO SONO NOS SERES HUMANOS

ESTÁGIO	FREQUÊNCIAS OBTIDAS COM EEG	DESCRIÇÃO
Fase 1	De ondas alfa (8-13 Hz) para ondas teta (4-7 Hz)	Refere-se à transição do cérebro de vigília para o sono. O sujeito perde tônus muscular e diminui a consciência do ambiente externo.
Fase 2	Fusos de sono (12-16 Hz) e complexos K	A atividade muscular diminui. A consciência do ambiente externo desaparece. Ocupa 45-55% do tempo total de sono em adultos.
Fase 3	Ondas delta (0,5-4 Hz)	Conhecido como sono profundo ou SWS. Os distúrbios do sono são evidenciados: enurese, sonambulismo e falar dormindo.
REM	Ondas alfa (8-12 Hz) e beta (12-30 Hz)	Atonia muscular, mas inclui os movimentos oculares rápidos. Sonhos mais vívidos ocorrem. Ocupa 20-25% do tempo total de sono em adultos. Geralmente ocorre cerca de quatro ou cinco vezes durante uma noite normal.

CARACTERÍSTICAS ELETROFISIOLÓGICAS DOS ESTÁGIOS DE SONO

Na Tabela 1 são apresentadas algumas características eletrofisiológicas das fases do sono, quando as ondas cerebrais são medidas com EEG. Assinaturas eletrofisiológicas ainda mais informativas podem ser registradas em modelos animais quando é empregada a técnica de implante intracerebral crônico de matrizes de eletrodos para registro extracelular (Kralik et alii, 2001; Nicolelis et alii, 2003; Ribeiro e Nicolelis, 2004). Essa técnica é capaz de registrar simultaneamente, de distintas regiões do cérebro, os potenciais de campo local (PCL) semelhantes ao sinal de EEG, bem como a atividade extracelular de neurônios isolados (potenciais de ação ou disparos neuronais).

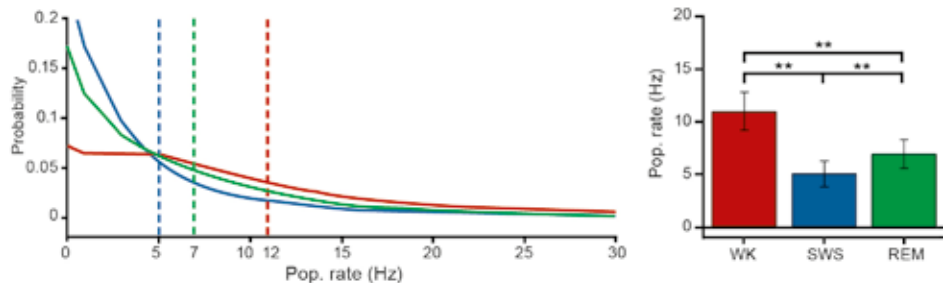
Quando os PCLs são medidos, a atividade elétrica cortical produzida durante os estágios da vigília (*waking* – WK) apresenta oscilações rápidas de baixa amplitude (faixa beta e gama de frequência > 15 Hz) (Destexhe, Contreras & Steriade, 1999). A fase SWS é marcada por oscilações corticais lentas de grande amplitude em faixas

de frequências distintas (ondas delta de 1-4 Hz e fusos de 7-14 Hz). O estágio REM é caracterizado por oscilações rápidas de baixa amplitude, similares ao padrão da vigília (Diekelmann & Born, 2010).

A atividade extracelular de neurônios isolados é dividida em *bins* (compartimentos) discretos no tempo com o mesmo tamanho (por exemplo, 1 s). Os números de disparos que ocorrem em um *bin* são contados com o objetivo de mensurar as taxas de disparo, isto é, o número de potenciais de ação em função do tempo. A Figura 1 representa as distribuições de probabilidade de taxas de disparo durante os estados WK, SWS e REM. Em geral, a fase SWS (cor azul) apresenta as taxas médias mais baixas de disparo, enquanto a fase WK (cor vermelha), conforme esperado, apresenta as maiores médias de taxas de disparo. O estágio REM (cor verde) apresenta PCLs muito semelhantes aos encontrados na fase WK, porém a taxa média de disparo é menor do que em WK, mas superior ao encontrado em SWS. Essas distribuições foram geradas a partir de trens de disparos reais de 45 neurônios da região do hipocampo (HP), durante um período de tempo de 48 horas.

FIGURA 1

CARACTERÍSTICAS ESTATÍSTICAS DE DADOS NEURONAIS REGISTRADOS DE UM RATO DURANTE OS ESTÁGIOS WK, SWS E REM (USANDO BIN DE 1 S)



Painel esquerdo: distribuições de probabilidade de taxas de disparo, com valores médios indicados por linhas pontilhadas.

Painel direito: médias e variâncias das taxas de disparo nos diferentes estados. O duplo asterisco indica diferença significativa com $p < 0,01$.

CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE DE DISPAROS ENTRE NEURÔNIOS PARA WK, SWS E REM

Nesta seção descrevemos brevemente a atividade de sincronização de disparo de neurônios do HP de ratos, utilizando o coeficiente de correlação linear de Pearson. A Figura 2 apresenta três matrizes quadradas simétricas para os estados de WK, SWS e REM, que correspondem aos valores da correlação linear de Pearson para as atividades de disparo entre 45 neurônios. O painel b exibe a média desses valores da correlação para os estados WK, SWS e REM. O estado WK apresenta o maior valor médio, seguido pelo SWS e REM, respectivamente.

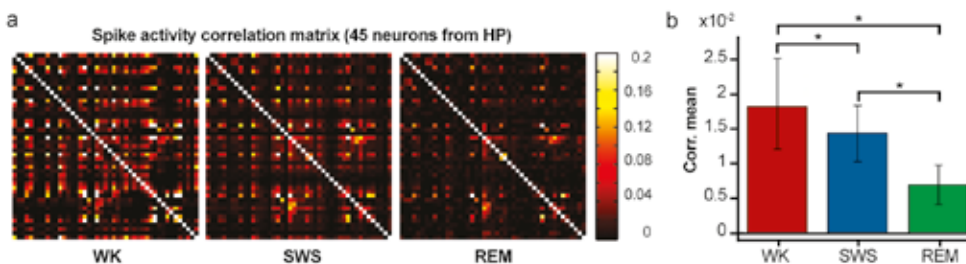
Sabe-se que as oscilações lentas predominantes na fase SWS são geradas pela sincronização das atividades de disparo em estados de elevação da excitabilidade (*up-states*), que têm como contrapartida estados de rebaixamento da excitabilidade (*down-states*) (Diekelmann & Born, 2010). Assim sendo, embora o SWS geralmente apresente taxas de disparos baixas, a média de correlação da atividade de disparo entre os neurônios durante o SWS é maior do que durante a fase REM, que representa o valor mais baixo entre os estados.

PAPEL DO SONO NA CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA

Há várias décadas a ciência reconhece o papel fundamental do sono no processo de consolidação da memória. Os principais achados que corroboram essa perspectiva são os efeitos nocivos da privação do sono na aprendizagem (Pearlman, 1969; Leconte & Bloch, 1970; Fishbein, 1971; Pearlman, 1973; Pearlman & Becker, 1974; Linden, Bern & Fishbein, 1975; Shiromani, Gutwein & Fishbein, 1979; Smith & Butler, 1982; Smith & Kelly, 1988; Karni et alii, 1994; Stickgold, James & Hobson, 2000; Walker et alii, 2002; Maquet et alii, 2003; Mednick, Nakayama & Stickgold, 2003), a melhoria na retenção da memória quando o sono REM é reforçado (Wetzel, Wagner & Balschun, 2003), o aumento da quantidade de sono após a aquisição de memória (Lucero, 1970; Leconte & Hennevin, 1971; Fishbein, Kastaniotis & Chattman, 1974; Smith et alii, 1974; Smith & Lapp, 1986; Smith & Wong, 1991), e o fato de que o ritmo teta, uma oscilação hipocampal relacionada ao alerta e à aprendizagem (Green & Arduini, 1954; Brown, 1968; Sainsbury, 1970; Harper, 1971; Arnolds et alii, 1980; Stewart & Fox, 1991; Kahana et alii, 1999), também caracteriza o sono REM (Vanderwolf, 1969; Timo-Iaria et alii,

FIGURA 2

MATRIZES DE CORRELAÇÃO CRUZADA DA ATIVIDADE DE DISPAROS DE NEURÔNIOS REAIS PARA CADA ESTADO WK, SWS E REM (PAINEL A) E SEUS RESPECTIVOS VALORES DE MÉDIAS E VARIÂNCIAS (PAINEL B)



O asterisco indica diferença significativa com $p < 0,05$.

1970; Winson, 1974; Cantero et alii, 2003). Considerando o envolvimento do hipocampo na aquisição de memórias episódicas, esses resultados indicam que o sono é uma janela privilegiada para o processamento *off-line* de informações novas e ecologicamente relevantes (Bryson & Schacher, 1969; Winson, 1972).

EVIDÊNCIAS DE REBAIXAMENTO SINÁPTICO DURANTE O SONO

A teoria do rebaixamento sináptico durante o sono propõe que os pesos sinápticos que foram saturados durante o estado de vigília sofrem redução de sua força, sendo assim levados a níveis basais, através de um processo homeostático (Tononi & Cirelli, 2003; 2006). Tal rebaixamento permitiria esquecer memórias irrelevantes, preparando o cérebro para novos episódios de vigília. Essa visão é apoiada, principalmente, por três fatores: 1) redução durante o sono da expressão de fatores de transcrição, enzimas metabólicas e proteínas quinases dependentes de cálcio (Vyazovskiy et alii, 2008); 2) potenciação sináptica durante a vigília, com depressão durante o sono (Vyazovskiy et alii, 2008; Liu et alii, 2010); e 3) aumento morfológico das sinapses durante a vigília, com uma redução durante o sono (Bushey, Tononi & Cirelli, 2011).

Os estudos iniciais que suportam essa teoria demonstraram em ratos que longos períodos de sono são concomitantes com baixos níveis dos fatores de transcrição *c-fos* e NGFI-A (*zif-268*), em comparação com os altos níveis dessas proteínas detectados em animais privados de sono (Pompeiano et alii, 1992; O'Hara et alii, 1993; Pompeiano, Palacios & Mengod, 1994; Tononi, Pompeiano & Cirelli, 1994; Pompeiano et alii, 1995; Pompeiano et alii, 1997). Posteriormente, as observações foram estendidas para outros genes imediatos (Tononi, Cirelli & Pompeiano, 1995; Cirelli & Tononi, 1998; Cirelli et alii, 1999; Cirelli & Tononi, 2000a; b; Huber et alii, 2004; Cirelli, 2005; Cirelli, Faraguna & Tononi, 2006; Hanlon et alii, 2009), quinases

dependentes de cálcio e outros marcadores moleculares da plasticidade (Vyazovskiy et alii, 2008).

Outra evidência que corrobora a ideia do rebaixamento sináptico durante o sono vem de experimentos eletrofisiológicos em ratos, que mostram que as respostas corticais evocadas aumentam durante a vigília, mas diminuem após o sono (Vyazovskiy et alii, 2008). Da mesma forma, registros corticais de roedores mostraram que pequenas correntes excitatórias pós-sinápticas são maiores e mais frequentes após período de vigília do que depois de períodos de sono (Liu et alii, 2010). Um modelo computacional que se ajusta a esses dados foi recentemente publicado (Olcese, Esser & Tononi, 2010).

Estudos conduzidos com *Drosophila melanogaster* revelaram que os períodos de sono estão associados ao aumento dos níveis de transcrição de genes relacionados ao deslocamento de proteínas através da membrana, bem como a uma diminuição dos níveis de expressão de enzimas metabólicas, tais como os citocromos essenciais para a respiração no interior das mitocôndrias (Shaw et alii, 2000; Huber et alii, 2004; Cirelli et alii, 2005; Cirelli, Lavaute & Tononi, 2005; Cirelli, 2006; Bushey et alii, 2007).

Adicionalmente, o sono foi também associado com o rebaixamento da regulação dos genes imediatos *arc*, *homer* e *zif-268*, bem como do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Cirelli, Lavaute & Tononi, 2005). Muito recentemente, uma combinação da genética de *Drosophila* com a microscopia confocal e a análise do comportamento mostrou, de forma direta, que o tamanho e o número das sinapses aumentam durante a vigília e diminuem após o sono (Bushey, Tononi & Cirelli, 2011).

De forma geral, esses resultados corroboram a hipótese da homeostase sináptica durante o sono (*synaptic homeostasis hypothesis* – SHY) (Tononi & Cirelli, 2003; 2006), segundo a qual o sono promove um ajuste descendente não hebbiano de pesos sinápticos ao nível dos circuitos, divergindo da plasticidade clássica hebbiana, que



Reprodução

Sono:
comportamento
complexo que
compreende
várias fases
sequenciais

atua em circuitos específicos. A SHY está intimamente relacionada com o princípio da plasticidade sináptica homeostática proposto por Gina Turrigiano para explicar o dimensionamento sináptico, a fim de manter a estabilidade funcional de circuitos neuronais (Turrigiano et alii, 1998; Turrigiano, 1999).

EVIDÊNCIAS DE ACRÉSCIMO SINÁPTICO DURANTE O SONO

As evidências de rebaixamento sináptico durante o sono se aplicam apenas a cérebros não impulsionados por novos estímulos. Durante o processo de codificação de novas memórias, a atividade neuronal reverbera até ocorrerem alterações celulares estruturais, permitindo a transformação de traços reverberantes de memória de curta duração em memória latente de longa duração (Hebb, 1949). Pavlides e Winson (1989), estudando neurônios hipocámpais de ratos especializados na codificação espacial, foram os pioneiros dos estudos sobre a reverberação neuronal durante o sono. Esses pesquisadores quantificaram as taxas de disparo neuronal antes, durante e após a permanência em

ambiente restrito e observaram que as altas taxas de disparo de neurônios espaciais observadas durante a vigília (WK) reaparecem no hipocampo durante os sonos SWS e REM subsequentes (Pavlides & Winson, 1989). Esses resultados indicaram que o sono possui o mecanismo proposto por Donald Hebb como necessário para a consolidação inicial da aprendizagem, qual seja, a reverberação pós-aquisição de traços mnemônicos.

Estudos posteriores produziram achados promissores: a reverberação neuronal foi considerada responsável por preservar as relações temporais de disparo no hipocampo (Wilson & McNaughton, 1994; Skaggs & McNaughton, 1996; Nádasdy et alii, 1999; Poe et alii, 2000; Hirase et alii, 2001; Louie & Wilson, 2001; Lee & Wilson, 2002) e no córtex cerebral (Qin et alii, 1997; Hoffman & McNaughton, 2002), originando uma reprodução de padrões de atividade entre pares neuronais (Wilson & McNaughton, 1994) ou entre grupos de múltiplos neurônios (Louie & Wilson, 2001; Ribeiro et alii, 2004). A reativação cerebral pós-aquisição durante o sono é proporcional à aquisição de memória em ratos (Gerrard et alii, 2001) e seres humanos (Peigneux et alii, 2003), e prevê quan-

titativamente a aprendizagem (Datta, 2000; Maquet et alii, 2003). A reativação cerebral durante o sono foi detectada em roedores (Pavlidis & Winson, 1989; Wilson e Mcnaughton, 1994; Skaggs e Mcnaughton, 1996; Qin et alii, 1997; Nádasdy et alii, 1999; Hirase et alii, 2001; Louie e Wilson, 2001; Lee e Wilson, 2002), primatas não humanos (Hoffman e Mcnaughton, 2002), humanos (Maquet et alii, 2000) e aves (Dave e Margoliash, 2000). Esse dado aponta para a existência de um fenômeno biológico geral.

Além disso, a expressão gênica relacionada à plasticidade sináptica foi observada durante o sono REM (Ribeiro et alii, 1999; 2002; 2007). Isso evidencia que o sono abriga uma combinação de reativação neuronal e plasticidade sináptica que, em tese, é necessária e suficiente para consolidar memórias, com base no acoplamento entre alterações eletrofisiológicas e regulação gênica (Agranoff, Davis e Brink, 1966; Milbrandt, 1987; Sukhatme et alii, 1988; Christy & Nathans, 1989; Cole et alii, 1989; Morgan & Curran, 1989; Wisden et alii, 1990; Madison, Malenka & Nicoll, 1991; Mello, Vicario & Clayton, 1992; Nikolaev et alii, 1992; Bliss & Collingridge, 1993; Thiel, Schoch & Petersohn, 1994; Petersohn et alii, 1995; Wallace et alii, 1995; Jones et alii, 2001).

Estudos atuais mostram que SWS e REM exercem papéis complementares no processo de consolidação da memória (Stickgold, James & Hobson, 2000; Mednick, Nakayama

& Stickgold, 2003). Os dados eletrofisiológicos e moleculares sugerem que a reverberação neuronal ocorre, principalmente, durante os episódios de SWS (Pavlidis & Winson, 1989; Wilson & Mcnaughton, 1994; Ribeiro et alii, 2004), enquanto os eventos capazes de promover o armazenamento de memória de longa duração só são ativados subsequentemente, durante o sono REM (Ribeiro et alii, 1999; 2002). Além disso, o ciclo vigília-sono desencadeia uma propagação pós-sináptica de traços de memória para longe dos sítios neurais envolvidos na codificação original (Ribeiro et alii, 2002). Em conjunto, esses estudos propõem que os mecanismos moleculares e celulares causam reverberação, armazenamento e propagação de memória durante o sono (Ribeiro & Nicolelis, 2004).

Em suma, há evidências suficientes para concluir que o sono desempenha um papel importante na reestruturação e consolidação da memória. No entanto, a maioria dos detalhes dos mecanismos subjacentes a esse processo ainda não está elucidada. Falta entender por que diferentes estágios do sono melhoram tipos diferentes de memórias (Ribeiro et alii, 2009; Diekelmann & Born, 2010). Talvez, até mais importante, falte entender de que forma os distintos estágios de sono se complementam para reestruturar as memórias, tornando-as não só mais fortes, mas também resistentes à deterioração (Ribeiro et alii, 2009; Diekelmann & Born, 2010).



BIBLIOGRAFIA



- AGRANOFF, B. W.; DAVIS, R. E.; BRINK, J. J. "Chemical Studies on Memory Fixation in Goldfish", in *Brain Res.*, v. 1, n. 3, 1966, pp. 303-9.
- ARNOLDS, D. E. et al. "The Spectral Properties of Hippocampal EEG Related to Behaviour in Man", in *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, v. 50, n. 3-4, Nov. 1980, pp. 324-8.
- ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. "Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep", in *Science*, v. 118, n. 3.062, Sep. 1953, pp. 273-4.

- BLAKE, H.; GERARD, R. W. "Brain Potentials During Sleep", in *Am. J. Physiol.*, v. 119, n. 4, 1937, pp. 692-703.
- BLISS, T. V.; COLLINGRIDGE, G. L. "A Synaptic Model of Memory: Long-term Potentiation in the Hippocampus", in *Nature*, v. 361, n. 6.407, Jan. 1993, p. 31-9.
- BROWN, B. B. "Frequency and Phase of Hippocampal Theta Activity in the Spontaneously Behaving Cat", in *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, v. 24, n. 1, Jan. 1968, pp. 53-62.
- BRYSON, D.; SCHACHER, S. "Behavioral Analysis of Mammalian Sleep and Learning", in *Perspect. Biol. Med.*, v. 13, n. 1, 1969, pp. 71-9.
- BUSHEY, D. et al. "Drosophila Hyperkinetic Mutants Have Reduced Sleep and Impaired Memory", in *The Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 20, 2007, pp. 5.384.
- BUSHEY, D.; TONONI, G.; CIRELLI, C. "Sleep and Synaptic Homeostasis: Structural Evidence in Drosophila", in *Science*, v. 332, n. 6.037, 2011, p. 1.576.
- CANTERO, J. L. et al. "Sleep-dependent Theta Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex", in *J. Neurosci.*, v. 23, n. 34, Nov. 2003, pp. 10.897-903.
- CHRISTY, B.; NATHANS, D. "DNA Binding Site of the Growth Factor-Inducible Protein Zif268", in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 86, n. 22, Nov. 1989, pp. 8.737-41.
- CIRELLI, C. "A Molecular Window on Sleep: Changes in Gene Expression Between Sleep and Wakefulness", in *The Neuroscientist*, v. 11, n. 1, 2005, pp. 63-74.
- _____. "Sleep Disruption, Oxidative Stress, and Aging: New Insights from Fruit Flies", in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 38, 2006, p. 13.901.
- CIRELLI, C. et al. "Reduced Sleep in Drosophila Shaker Mutants", in *Nature*, v. 434, n. 7.037, 2005, p. 1.087-92.
- CIRELLI, C.; FARAGUNA, U.; TONONI, G. "Changes in Brain Gene Expression After Long-term Sleep Deprivation", in *Journal of Neurochemistry*, v. 98, n. 5, 2006, pp. 1.632-45.
- CIRELLI, C.; LAVAUTE, T. M.; TONONI, G. "Sleep and Wakefulness Modulate Gene Expression in Drosophila", in *Journal of Neurochemistry*, v. 94, n. 5, 2005, pp. 1.411-19.
- CIRELLI, C.; TONONI, G. "Differences in Gene Expression Between Sleep and Waking as Revealed by mRNA Differential Display1", in *Molecular Brain Research*, v. 56, n. 1-2, 1998, pp. 293-305.
- CIRELLI, C.; TONONI, G. "Differential Expression of Plasticity-related Genes in Waking and Sleep and their Regulation by the Noradrenergic System", in *The Journal of Neuroscience*, v. 20, n. 24, 2000a, pp. 9.187-94.
- CIRELLI, C.; TONONI, G. "Gene Expression in the Brain Across the Sleep-waking Cycle1", in *Brain Research*, v. 885, n. 2, 2000b, pp. 303-21.
- CIRELLI, C.; TONONI, G.; OTHERS. "Differences in Brain Gene Expression Between Sleep and Waking as Revealed by mRNA Differential Display and cDNA Microarray Technology", in *Journal of Sleep Research*, v. 8, n. 1, 1999, pp. 44-52.
- COLE, A. J. et al. "Rapid Increase of an Immediate Early Gene Messenger RNA in Hippocampal Neurons by Synaptic NMDA Receptor Activation", in *Nature*, v. 340, n. 6.233, Aug. 1989, pp. 474-6.
- DATTA, S. "Avoidance Task Training Potentiates Phasic Pontine-wave Density in the Rat: A Mechanism for Sleep-dependent Plasticity", in *J. Neurosci.*, v. 20, n. 22, Nov. 2000, p. 8.607-13.
- DAVE, A. S.; MARGOLIASH, D. "Song Replay During Sleep and Computational Rules for Sensorimotor Vocal Learning", in *Science*, v. 290, n. 5.492, Oct. 2000, pp. 812-6.
- DEMENT, W. "The Occurrence of Low Voltage, Fast, Electroencephalogram Patterns During Behavioral Sleep in the Cat", in *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, v. 10, n. 2, May 1958, pp. 291-96.

- DEMENT, W.; KLEITMAN, N. "Cyclic Variations in EEG During Sleep and Their Relation to Eye Movements, Body Motility, and Dreaming", in *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, v. 9, n. 4, Nov. 1957, pp. 673-90.
- DESTEXHE, A.; CONTRERAS, D.; STERIADE, M. "Spatiotemporal Analysis of Local Field Potentials and Unit Discharges in Cat Cerebral Cortex During Natural Wake and Sleep States", in *J. Neurosci.*, v. 19, n. 11, Jun. 1999, pp. 4595-608.
- DIEKELMANN, S.; BORN, J. "The Memory Function of Sleep", in *Nat. Rev. Neurosci.*, v. 11, n. 2, February 2010, pp. 114-26.
- FISHBEIN, W. "Disruptive Effects of Rapid Eye Movement Sleep Deprivation on Long-term Memory", in *Physiol. Behav.*, v. 6, n. 4, Apr. 1971, pp. 279-82.
- FISHBEIN, W.; KASTANIOTIS, C.; CHATTMAN, D. "Paradoxical Sleep: Prolonged Augmentation Following Learning", in *Brain Res.*, v. 79, n. 1, Oct. 1974, pp. 61-75.
- GERRARD, J. L. et al. "Reactivation of Hippocampal Ensemble Activity Patterns in the Aging Rat", in *Behav. Neurosci.*, v. 115, n. 6, Dec. 2001, pp. 1180-92.
- GREEN, J. D.; ARDUINI, A. A. "Hippocampal Electrical Activity in Arousal", in *J. Neurophysiol.*, v. 17, n. 6, Nov. 1954, pp. 533-57.
- HANLON, E. C. et al. "Effects of Skilled Training on Sleep Slow Wave Activity and Cortical Gene Expression in the Rat", in *Sleep*, v. 32, n. 6, 2009, p. 719.
- HARPER, R. M. "Frequency Changes in Hippocampal Electrical Activity During Movement and Tonic Immobility", in *Physiol. Behav.*, v. 7, n. 1, Jul. 1971, p. 55-8.
- HEBB, D. O. *The Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory*. John Wiley & Sons, 1949.
- HIRASE, H. et al. "Firing Rates of Hippocampal Neurons Are Preserved During Subsequent Sleep Episodes and Modified by Novel Awake Experience", in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 98, n. 16, Jul. 2001, pp. 9386-90.
- HOFFMAN, K. L.; MCNAUGHTON, B. L. "Coordinated Reactivation of Distributed Memory Traces in Primate Neocortex", in *Science*, v. 297, n. 5589, Sep. 2002, pp. 2070-3.
- HUBER, R. et al. "Sleep Homeostasis in *Drosophila Melanogaster*", in *Sleep*, v. 27, n. 4, 2004, p. 628.
- JONES, M. W. et al. "A Requirement for the Immediate Early Gene *Zif268* in the Expression of Late LTP and Long-term Memories", in *Nat. Neurosci.*, v. 4, n. 3, Mar. 2001, pp. 289-96.
- JOUVET, M. "The States of Sleep", in *Sci. Am.*, v. 216, n. 2, Feb. 1967, pp. 62-8 passim.
- JOUVET, M.; MICHEL, F.; COURJON, J. "On a Stage of Rapid Cerebral Electrical Activity in the Course of Physiological Sleep", in *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, v. 153, 1959, pp. 1024-8.
- KAHANA, M. J. et al. "Human Theta Oscillations Exhibit Task Dependence During Virtual Maze Navigation", in *Nature*, v. 399, n. 6738, Jun. 1999, pp. 781-4.
- KARNI, A. et al. "Dependence on REM Sleep of Overnight Improvement of a Perceptual Skill", in *Science*, v. 265, n. 5172, Jul. 1994, pp. 679-682.
- KRALIK, J. D. et al. "Techniques for Long-term Multisite Neuronal Ensemble Recordings in Behaving Animals", in *Methods*, v. 25, n. 2, Oct 2001, pp. 121-50.
- LECONTE, P.; BLOCH, V. "Deficiency in Retention of Conditioning After Deprivation of Paradoxical Sleep in Rats", in *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, v. 271, n. 2, Jul. 1970, pp. 226-229.
- LECONTE, P.; HENNEVIN, E. "Increase of the Duration of Paradoxical Sleep Due to Learning in the Rat", in *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, v. 273, n. 1, Jul. 1971, pp. 86-8.
- LEE, A. K.; WILSON, M. A. "Memory of Sequential Experience in the Hippocampus During Slow Wave Sleep", in *Neuron.*, v. 36, n. 6, Dec. 2002, pp. 1183-94.

- LINDEN, E. R.; BERN, D.; FISHBEIN, W. "Retrograde Amnesia: Prolonging the Fixation Phase of Memory Consolidation by Paradoxical Sleep Deprivation", in *Physiol. Behav.*, v. 14, n. 04, Apr. 1975, pp. 409-12.
- LIU, Z. W. et al. "Direct Evidence for Wake-related Increases and Sleep-related Decreases in Synaptic Strength in Rodent Cortex", in *J. Neurosci.*, v. 30, n. 25, 2010, pp. 8.671-75.
- LOOMIS, A. L.; HARVEY, E. N.; HOBART, G. "Potential Rhythms of the Cerebral Cortex During Sleep", in *Science*, v. 81, n. 2.111, Jun. 1935, pp. 597-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.81.2111.597>.
- LOUIE, K.; WILSON, M. A. "Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity During Rapid Eye Movement Sleep", in *Neuron.*, v. 29, n. 1, Jan. 2001, pp. 145-56.
- LUCERO, M. A. "Lengthening of REM Sleep Duration Consecutive to Learning in the Rat", in *Brain Res.*, v. 20, n. 2, Jun. 1970, pp. 319-22.
- MADISON, D. V.; MALENKA, R. C.; NICOLL, R. A. "Mechanisms Underlying Long-term Potentiation of Synaptic Transmission", in *Annu. Rev. Neurosci.*, v. 14, 1991, pp. 379-97.
- MAQUET, P. et al. "Experience-dependent Changes in Cerebral Activation During Human REM Sleep", in *Nat. Neurosci.*, v. 3, n. 8, Aug. 2000, pp. 831-6.
- MAQUET, P. et al. "Sleep-related Consolidation of a Visuomotor Skill: Brain Mechanisms as Assessed by Functional Magnetic Resonance Imaging", in *J. Neurosci.*, v. 23, n. 4, Feb. 2003, pp. 1.432-40.
- MEDNICK, S.; NAKAYAMA, K.; STICKGOLD, R. "Sleep-dependent Learning: a Nap Is as Good as a Night", in *Nat. Neurosci.*, v. 6, n. 7, Jul. 2003, pp. 697-8.
- MELLO, C. V.; VICARIO, D. S.; CLAYTON, D. F. "Song Presentation Induces Gene Expression in the Songbird Forebrain", in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 89, n. 15, Aug. 1992, pp. 6.818-22.
- MILBRANDT, J. "A Nerve Growth Factor-induced Gene Encodes a Possible Transcriptional Regulatory Factor", in *Science*, v. 238, n. 4.828, Nov. 1987, pp. 797-9.
- MORGAN, J. I.; CURRAN, T. "Stimulus-transcription Coupling in Neurons: Role of Cellular Immediate-early Genes", in *Trends Neurosci.*, v. 12, n. 11, Nov. 1989, pp. 459-62.
- NÁDASDY, Z. et al. "Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus", in *J. Neurosci.*, v. 19, n. 21, Nov. 1999, pp. 9.497-507.
- NICOLELIS, M. A. L. et al. "Chronic, Multisite, Multielectrode Recordings in Macaque Monkeys", in *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 100, n. 19, Sep. 2003, pp. 11.041-6.
- NIKOLAEV, E. et al. "Induction of Expression of Genes Encoding Transcription Factors in the Rat Brain Elicited by Behavioral Training", in *Brain Res. Bull.*, v. 28, n. 3, Mar. 1992, pp. 479-84.
- O'HARA, B. F. et al. "Immediate Early Gene Expression in Brain During Sleep Deprivation: Preliminary Observations", in *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*, 1993.
- OLCESE, U.; ESSER, S. K.; TONONI, G. "Sleep and Synaptic Renormalization: a Computational Study", in *J. Neurophysiol.*, v. 104, n. 6, Dec. 2010, pp. 3.476-93.
- PAVLIDES, C.; WINSON, J. "Influences of Hippocampal Place Cell Firing in the Awake State on the Activity of These Cells During Subsequent Sleep Episodes", in *J. Neurosci.*, v. 9, n. 8, Aug. 1989, pp. 2.907-18.
- PEARLMAN, C. "REM Sleep Deprivation Impairs Latent Extinction in Rats", in *Physiol. Behav.*, v. 11, n. 2, Aug. 1973, pp. 233-7.
- PEARLMAN, C. A. "Effect of Rapid Eye Movement (Dreaming) Sleep Deprivation on Retention of Avoidance Learning in Rats, Rep No 563", in *Rep. US Nav. Submar. Med. Cent.*, Jan. 1969, pp. 1-4.

- PEARLMAN, C.; BECKER, M. "REM Sleep Deprivation Impairs Bar-press Acquisition in Rats", in *Physiol. Behav.*, v. 13, n. 6, Dec. 1974, pp. 813-7.
- PEIGNEUX, P. et al. "Learned Material Content and Acquisition Level Modulate Cerebral Reactivation During Posttraining Rapid-eye-movements Sleep", in *Neuroimage*, v. 20, n. 1, Sep. 2003, pp. 125-34.
- PETERSOHN, D. et al. "The Human Synapsin II Gene Promoter. POSSIBLE ROLE for the Transcription Factor zif268/egr-1, Polyoma Enhancer Activator 3, and AP2", in *J. Biol. Chem.*, v. 270, n. 41, Oct. 1995, pp. 24.361-69.
- POE, G. R. et al. "Experience-dependent Phase-reversal of Hippocampal Neuron Firing During REM Sleep", in *Brain Res.*, v. 855, n. 1, Feb. 2000, pp. 176-80.
- POMPEIANO, M. et al. "c-Fos Expression During Wakefulness and Sleep", in *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, v. 25, n. 6, 1995, pp. 329-41.
- POMPEIANO, M. et al. "Effects of Sleep Deprivation on Fos-like Immunoreactivity in the Rat Brain", in *Archives Italiennes de Biologie*, v. 130, n. 4, 1992, p. 325.
- POMPEIANO, M. et al. "NGFI-A Expression in the Rat Brain After Sleep Deprivation", in *Molecular Brain Research*, v. 46, n. 1-2, 1997, pp. 143-53.
- POMPEIANO, M.; PALACIOS, J.; MENGOD, G. "Distribution of the Serotonin 5-HT2 Receptor Family mRNAs: Comparison Between 5-HT2A and 5-HT2C Receptors", in *Molecular Brain Research*, v. 23, n. 1-2, 1994, pp. 163-78.
- QIN, Y. L. et al. "Memory Reprocessing in Corticocortical and Hippocampocortical Neuronal Ensembles", in *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, v. 352, n. 1.360, Oct. 1997, pp. 1.525-33.
- RIBEIRO, S. et al. "Brain Gene Expression During REM Sleep Depends on Prior Waking Experience", in *Learn Mem.*, v. 6, n. 5, 1999, pp. 500-8.
- RIBEIRO, S. et al. "Downscale or Emboss Synapses During Sleep", in *Frontiers in Neurosci.* (Print), v. 3, 2009, pp. 420-1.
- RIBEIRO, S. et al. "Induction of Hippocampal Long-term Potentiation During Waking Leads to Increased Extrahippocampal zif-268 Expression During Ensuing Rapid-eye-movement Sleep", in *J. Neurosci.*, v. 22, n. 24, 2002, pp. 10.914-23.
- RIBEIRO, S. et al. "Long-lasting Novelty-induced Neuronal Reverberation During Slow-wave Sleep in Multiple Forebrain Areas", in *PLoS Biol.*, v. 2, n. 1, Jan. 2004, p. E24.
- RIBEIRO, S. et al. "Novel Experience Induces Persistent Sleep-dependent Plasticity in the Cortex But Not in the Hippocampus", in *Frontiers in Neurosci.*, v. 1, 2007, pp. 43-55.
- RIBEIRO, S.; NICOLELIS, M. A. L. "Reverberation, Storage, and Postsynaptic Propagation of Memories During Sleep", in *Learn Mem.*, v. 11, n. 6, 2004, pp. 686-96.
- ROFFWARG, H. P. et al. "Dream Imagery: Relationship to Rapid Eye Movements of Sleep", in *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 7, Oct. 1962, pp. 235-58.
- SAINSBURY, R. S. "Hippocampal Activity During Natural Behavior in the Guinea Pig", in *Physiol. Behav.*, v. 5, n. 3, Mar. 1970, pp. 317-24.
- SHAW, P. J. et al. "Correlates of Sleep and Waking in *Drosophila Melanogaster*", in *Science*, v. 287, n. 5.459, 2000, p. 1.834.
- SHIROMANI, P.; GUTWEIN, B. M.; FISHBEIN, W. "Development of Learning and Memory in Mice After Brief Paradoxical Sleep Deprivation", in *Physiol. Behav.*, v. 22, n. 5, May 1979, pp. 971-8.
- SKAGGS, W. E.; MCNAUGHTON, B. L. "Replay of Neuronal Firing Sequences in Rat Hippocampus During Sleep Following Spatial Experience", in *Science*, v. 271, n. 5.257, Mar. 1996, pp. 1.870-3.

- SMITH, C. et al. "Increased Paradoxical Sleep in Mice During Acquisition of a Shock Avoidance Task", in *Brain Res.*, v. 77, n. 2, Sep. 1974, pp. 221-30.
- SMITH, C.; BUTLER, S. "Paradoxical Sleep at Selective Times Following Training Is Necessary for Learning", in *Physiol. Behav.*, v. 29, n. 3, Sep. 1982, pp. 469-73.
- SMITH, C.; KELLY, G. "Paradoxical Sleep Deprivation Applied Two Days After End of Training Retards Learning", in *Physiol. Behav.*, v. 43, n. 2, 1988, pp. 213-6.
- SMITH, C.; LAPP, L. "Prolonged Increases in Both PS and Number of REMS Following a Shuttle Avoidance Task", in *Physiol. Behav.*, v. 36, n. 6, 1986, pp. 1.053-7.
- SMITH, C.; WONG, P. T. "Paradoxical Sleep Increases Predict Successful Learning in a Complex Operant Task", in *Behav. Neurosci.*, v. 105, n. 2, Apr. 1991, pp. 282-8.
- STEWART, M.; FOX, S. E. "Hippocampal Theta Activity in Monkeys", in *Brain Res.*, v. 538, n. 1, Jan. 1991, pp. 59-63.
- STICKGOLD, R.; JAMES, L.; HOBSON, J. A. "Visual Discrimination Learning Requires Sleep After Training", in *Nat. Neurosci.*, v. 3, n. 12, Dec. 2000, pp. 1.237-8.
- SUKHATME, V. P. et al. "A Zinc Finger-encoding Gene Coregulated with c-fos During Growth and Differentiation, and After Cellular Depolarization", in *Cell*, v. 53, n. 1, Apr. 1988, pp. 37-43.
- THIEL, G.; SCHOCH, S.; PETERSOHN, D. "Regulation of Synapsin I Gene Expression by the Zinc Finger Transcription Factor zif268/egr-1", in *J. Biol. Chem.*, v. 269, n. 21, May 1994, pp. 15.294-301.
- TIMO-IARIA, C. et al. "Phases and States of Sleep in the Rat", in *Physiol. Behav.*, v. 5, n. 9, Sep. 1970, pp. 1.057-62.
- TONONI, G.; CIRELLI, C. "Sleep and Synaptic Homeostasis: a Hypothesis", in *Brain Res. Bull.*, v. 62, n. 2, Dec. 2003, pp. 143-50.
- TONONI, G.; CIRELLI, C. "Sleep Function and Synaptic Homeostasis", in *Sleep Medicine Reviews*, v. 10, n. 1, 2006, pp. 49-62.
- TONONI, G.; CIRELLI, C.; POMPEIANO, M. "Changes in Gene Expression During the Sleep-waking Cycle: a New View of Activating Systems", in *Archives Italiennes de Biologie*, v. 134, n. 1, 1995, pp. 21-37.
- TONONI, G.; POMPEIANO, M.; CIRELLI, C. "The Locus Coeruleus and Immediate-early Genes in Spontaneous and Forced Wakefulness", in *Brain Research Bulletin*, v. 35, n. 5-6, 1994, pp. 589-96.
- TRADARDI, V. "Sleep in the Pigeon", in *Arch. Ital. Biol.*, v. 104, n. 4, Dec. 1966, pp. 516-21.
- TURRIGIANO, G. G. "Homeostatic Plasticity in Neuronal Networks: the More Things Change, the More They Stay the Same", in *Trends in Neurosciences*, v. 22, n. 5, 1999, pp. 221-7.
- TURRIGIANO, G. G. et al. "Activity-dependent Scaling of Quantal Amplitude in Neocortical Neurons", in *Nature*, pp. 892-5, 1998.
- VANDERWOLF, C. H. "Hippocampal Electrical Activity and Voluntary Movement in the Rat", in *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 26, n. 4, 1969, pp. 407-18.
- VYAZOVSKIY, V. V. et al. "Molecular and Electrophysiological Evidence for Net Synaptic Potentiation in Wake and Depression in Sleep", in *Nature Neuroscience*, v. 11, n. 2, 2008, pp. 200-08.
- WALKER, M. P. et al. "Practice with Sleep Makes Perfect: Sleep-dependent Motor Skill Learning", in *Neuron*, v. 35, n. 1, Jul. 2002, pp. 205-211.
- WALLACE, C. S. et al. "Correspondence Between Sites of NGFI-A Induction and Sites of Morphological Plasticity Following Exposure to Environmental Complexity", in *Brain Res. Mol. Brain Res.*, v. 32, n. 2, Sep. 1995, pp. 211-20.

- WETZEL, W.; WAGNER, T.; BALSCHUN, D. "REM Sleep Enhancement Induced by Different Procedures Improves Memory Retention in Rats", in *Eur. J. Neurosci.*, v. 18, n. 9, Nov. 2003, pp. 2.611-7.
- WILSON, M. A.; MCNAUGHTON, B. L. "Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep", in *Science*, v. 265, n. 5.172, Jul. 1994, pp. 676-9.
- WINSON, J. "Interspecies Differences in the Occurrence of Theta", in *Behav. Biol.*, v. 7, n. 4, Aug. 1972, p. 479-87.
- WINSON, J. "Patterns of Hippocampal Theta Rhythm in the Freely Moving Rat", in *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 36, 1974, pp. 291-301.
- WISDEN, W. et al. "Differential Expression of Immediate Early Genes in the Hippocampus and Spinal Cord", in *Neuron*, v. 4, n. 4, Apr. 1990, pp. 603-14.