

JULIANA BOHNEN GUIMARÃES

**RESPOSTAS TERMORREGULATÓRIAS AO EXERCÍCIO AGUDO
E AO TREINAMENTO FÍSICO:
PARTICIPAÇÃO DO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

JULIANA BOHNEN GUIMARÃES

**RESPOSTAS TERMORREGULATÓRIAS AO EXERCÍCIO AGUDO
E AO TREINAMENTO FÍSICO:
PARTICIPAÇÃO DO NÚCLEO
PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Cândido Celso Coimbra.

Belo Horizonte / 2012

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo e contou com a colaboração do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular – ambos do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Além disso, parte dos dados foi coletada na University of Nebraska Medical Center, na cidade de Omaha, NE nos Estados Unidos, sob supervisão do Dr. Kaushik P. Patel, durante estágio no exterior.

O trabalho foi realizado na vigência dos auxílios concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

RESUMO

A temperatura corporal interna é o resultado do balanço entre a produção e a dissipação de calor, sendo regulada em uma estreita variação independente de alterações na temperatura ambiente. Projeções da POA para o hipotálamo, além de evidências fisiológicas, indicam que o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) está envolvido em vias centrais que modulam a atividade simpática para órgãos termofetores. Além disso, o PVN é ativado durante o estresse ao calor e durante o exercício físico de alta intensidade. Por outro lado, estudos com lesão eletrolítica no PVN contradizem essa indicação, sugerindo que o núcleo não seja determinante para a regulação térmica. Dessa forma, um dos objetivos do estudo foi verificar a participação do núcleo sobre a termorregulação e desempenho, além de verificar se o exercício de intensidade moderado até a fadiga induz ativação do núcleo e sua relação com os ajustes termorregulatórios e modulação do desempenho.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a expressão de c-Fos no PVN foi aumentada pelo exercício físico até a fadiga, a qual foi associada à taxa de acúmulo de calor e tempo de exercício. Além disso, a lesão eletrolítica, bilateral, no PVN atenuou a dissipação de calor, alterando a taxa de acúmulo de calor, o que pode ter contribuído para a redução no desempenho. Entretanto, a lesão no PVN parece não alterar as vias que ativam os mecanismos comportamentais em defesa à elevação da temperatura interna, uma vez que a elevação da taxa de acúmulo de calor foi percebida centralmente, antecipando a fadiga.

A partir desses resultados, verificamos se a tolerância ao calor e o efeito ergogênico induzido pelo treinamento físico são modulados via dopamina no PVN. O treinamento físico promove respostas adaptativas semelhantes às descritas pelo aumento da disponibilidade central de dopamina. Assim, hipotetizamos que o treinamento físico possa modificar o sistema dopaminérgico, mais especificamente no PVN, associada às alterações termorregulatórias e de desempenho, induzidas pelo exercício até a fadiga.

O treinamento físico induziu um aumento da dissipação de calor, verificado tanto *in vivo*, pela antecipação da vasodilatação da cauda, quanto *in*

vitro pelo aumento da reatividade vascular da artéria caudal. Além disso, foi verificada aumentada e reduzida expressão de D₁ e D₂, respectivamente, no PVN de ratos treinados, embora não tenha sido alterada a concentração de dopamina, do seu metabólito DOPAC, ou do turnover dopaminérgico no hipotálamo, hipocampo ou POA. A concentração de dopamina e DOPAC medidos na POA e no hipotálamo correlacionaram-se positivamente com o calor acumulado/trabalho realizado apenas no grupo treinado. Esse resultado evidencia a alteração na sinalização dopaminérgica no PVN contribuindo para o aumento da dissipação de calor. Além disso, o receptor D₁ no PVN apresentou uma correlação positiva com o tempo de exercício até a fadiga, evidenciando também a participação do sistema dopaminérgico sobre o desempenho.

Embora esses resultados indiquem fortes evidências da participação do sistema dopaminérgico do PVN sobre a termorregulação e desempenho, a função direta ainda não foi esclarecida. Assim, foi avaliado o efeito do bloqueio do receptor D₁ no PVN sobre os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares durante o estresse térmico, condição similar de hipertermia induzida pelo exercício, que possibilitasse a medição direta da atividade simpática. O bloqueio de D₁ no PVN atenuou a atividade do nervo simpático renal sugerindo uma atenuação da vasoconstrição renal e conseqüente menor redistribuição de fluxo para a periferia. Essa resposta refletiu-se sobre uma menor vasodilatação da cauda, reduzida dissipação de calor e uma atenuação na pressão arterial média. Entretanto, a frequência cardíaca não foi diferente, sugerindo uma alteração barorreflexa em ratos com bloqueio de D₁ no PVN.

Assim, nossos dados apontam que o sistema dopaminérgico no PVN participa da modulação térmica durante o exercício, o que pode determinar o desempenho e as adaptações induzidas pelo treinamento físico. Além disso, o exercício aumenta a ativação neuronal do PVN, sendo este essencial para os ajustes térmicos durante o exercício.

Palavras chaves: Exercício, núcleo paraventricular do hipotálamo, termorregulação, treinamento físico, dopamina.

ABSTRACT

Core body temperature is a result from the balance between heat production and heat dissipation, and it is regulated within a narrow range regardless of changes in ambient temperature. Projections from the POA to the hypothalamus and also physiological evidences indicate that paraventricular nucleus of hypothalamus (PVN) is involved in central pathways that modulate sympathetic activity to organs thermoeffectors. In addition, PVN is activated during heat stress and during exercise with high intensity. On the other hand, studies that used electrolytic lesions into the PVN contradict the indication of this nucleus in the participation of thermoregulation. Thus, one of the aims of this study was to investigate the involvement of the PVN on thermoregulation and performance, and verify whether the exercise with moderate intensity until fatigue induces the activation of the nucleus and its relation to thermoregulatory adjustments and to performance.

In this study, the results demonstrated that the expression of c-Fos into the PVN was increased by exercise until fatigue, which is associated with heat storage rate and performance. Furthermore, electrolytic lesions, bilaterally, in the PVN attenuated heat dissipation and changing heat storage rate, which may have contribute to the reduction on performance. However, lesions into the PVN does not appear changing the pathways that activate behavioral mechanisms to defend core body temperature, since that the elevation of heat storage rate was centrally perceived, inducing the fatigue anticipation.

From these results, we found that some adaptations induced by physical training could be mediated via dopamine in the PVN. Physical training promotes adaptive responses similar to those described by the increased availability of central dopamine. Thus, we hypothesized that exercise training could modify the dopaminergic system, specifically in the PVN, in association with performance and thermoregulatory changes, induced by exercise until fatigue.

Physical training induced an increased heat dissipation, which was verified *in vivo*, by anticipation of tail vasodilation, and *in vitro*, by increased caudal artery vascular reactivity. Furthermore, physical training increased and reduced D₁ and D₂ receptor expression, respectively, in the PVN, although no difference was found in dopamine concentration, its metabolite DOPAC, or in

dopaminergic turnover in hypothalamus, hippocampus or POA. The dopamine and DOPAC concentration measured in the POA and hypothalamus were positively correlated with the heat storage / workload performed, only in trained group. This result evidences that the changes in dopaminergic signaling in the PVN contributes to increased heat dissipation. Furthermore, D₁ receptor expression in the PVN significantly correlated with time of exercise until fatigue, also evidencing the involvement of dopaminergic system on performance.

Although these results indicate strong evidences of the participation of the dopaminergic system in the PVN on thermoregulation and performance, the direct function of the dopamine is still unclear. Thus, the effect of D₁ receptor blockade in the PVN on thermoregulatory and cardiovascular adjustments was evaluated during heat stress, a similar hyperthermic condition to the increase of core body temperature, however with the possibility of measuring the direct sympathetic activity. The blockade of D₁ receptor in the PVN attenuated the renal sympathetic nerve activity, suggesting an attenuation of renal vasoconstriction and consequently reduced blood flow redistribution to periphery. This response could be checked by the reduced tail vasodilation and heat dissipation, and also attenuation on mean arterial pressure. However, heart rate was not different between groups, suggesting a possible change on baroreflex stimulus in rats with D₁ receptors blocked in PVN.

Our data indicate that dopaminergic system in the PVN participate on thermal regulation during the exercise, which can determine performance and influence some adaptations induced by physical training. Furthermore, exercise increases neuronal activation in the PVN, which is crucial for the thermal adjustments and performance.

Key-words: Exercise, Paraventricular nucleus of hypothalamus, thermoregulation, physical training, dopamine.