

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA E BIOFÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
FISIOLÓGIA E FARMACOLOGIA

QUÉZIA TEIXEIRA RODRIGUES

EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A MODULAÇÃO DO SISTEMA
DOPAMINÉRGICO CENTRAL

BELO HORIZONTE

2022

Quézia Teixeira Rodrigues

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A MODULAÇÃO DO SISTEMA
DOPAMINÉRGICO CENTRAL**

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas: Fisiologia.

Orientador: Prof. Dr. Cândido Celso Coimbra

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Rios Drummond

BELO HORIZONTE

2022

043

Rodrigues, Quézia Teixeira.

Efeito do treinamento físico sobre a modulação do sistema dopaminérgico central [manuscrito] / Quézia Teixeira Rodrigues. – 2022.

108 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Cândido Celso Coimbra. Coorientador: Prof. Dr. Lucas Rios Drummond.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia.

1. Fisiologia. 2. Exercício. 3. Dopamina. 4. Serotonina. 5. Núcleo Caudado. 6. Putamen. 7. Área Pré-Óptica. 8. Tonsila do Cerebelo. 9. Receptores de Dopamina D2. I. Coimbra, Cândido Celso. II. Drummond, Lucas Rios. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE TESE N° 360 DE QUEZIA TEIXEIRA RODRIGUES

"Efeito do Treinamento Físico Sobre A Modulação do Sistema Dopaminérgico Central"

QUEZIA TEIXEIRA RODRIGUES

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia 19 de agosto de 2022, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Profa. Dra. Andrea Siqueira Haibara, ICB/UFMG
Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante, ICB/UFMG
Profa. Dra. Laura Hora Rios Leite, ICB/UFJF
Profa. Dra. Juliana Bohnen Guimarães, DCMH/UEMG
Prof. Dr. Lucas Rios Drummond, ICB/UFMG - Coorientador
Prof. Dr. Cândido Celso Coimbra, ICB/UFMG - Orientador

Belo Horizonte, 19 de agosto de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Walter Luis Garrido Cavalcante**, Subchefe de departamento, em 22/08/2022, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Siqueira Haibara**, Professora do Magistério Superior, em 22/08/2022, às 19:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Rios Drummond**, Usuário Externo, em 23/08/2022, às 06:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Bohnen Guimarães**, Usuário Externo, em 24/08/2022, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura Hora Rios Leite**, Usuária Externa, em 25/08/2022, às 09:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Candido Celso Coimbra**, Professor do Magistério Superior, em 02/09/2022, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orcao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1662483 e o código CRC E3BCE836.

Trabalho realizado no Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Apoio financeiro: Conselho Nacional e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Aos meus pais, pelo incentivo, pelos esforços e pelas orações sempre contínuos.

À Ludmila, pela parceria e pelo apoio constante.

AGRADECIMENTOS

A Deus, todo meu agradecimento por ter me concedido força e sabedoria para que esse trabalho pudesse ser finalizado.

Ao Prof. Cândido Celso Coimbra pela compreensão, pela orientação sábia, pela confiança, e pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao Prof. Lucas Rios Drummond pela colaboração, pela disponibilidade constante e pelas discussões valiosas.

Aos professores do Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo (Prof. Raphael, Prof^a. Adelina, Prof^a. Maristela, Prof. Glauber, Prof^a. Paula) por todo apoio, ensinamento e atenção.

À técnica Simone pela ajuda sempre presente e por compartilhar o conhecimento técnico fundamental para a concretização deste estudo, mesmo que por pouco tempo durante meu percurso de doutoramento.

Às alunas Kaoma e Nayara Aquino e ao Prof. Rafael Escorsim Szawka do Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo pela colaboração neste projeto de doutorado mediante a dosagem das monoaminas centrais por meio da técnica de HPLC.

Ao Itamar e à Prof^a. Silvia Carolina Guatimosim Fonseca do Laboratório de Eletrofisiologia Celular pela colaboração neste projeto de doutorado mediante a padronização e a quantificação da expressão proteica dos receptores dopaminérgicos por meio da técnica de western blot.

A todos os amigos do Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo pela convivência agradável e divertida e pelo apoio constante, em especial, Lucas, Helton, Gleisy, Cristiane, Bruna e Flávia.

À minha família e aos amigos pelo carinho, pela confiança e pelo apoio em minhas decisões.

Aos funcionários da secretaria do programa de pós-graduação pela disponibilidade e orientações durante o andamento do curso.

Aos bioteristas do programa de pós-graduação por auxiliar no cuidado para com os animais, tão fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos animais.

À população brasileira que, através da CAPES, CNPq e FAPEMIG financiaram a realização desse projeto, assim como, o ensino e as pesquisas nas universidades federais.

À CAPES, FAPEMIG e CNPq pelo apoio financeiro.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização dessa tese.

*“Confie no senhor de todo coração e não se apoie na sua própria inteligência.
Lembre-se de Deus em tudo o que fizer e Ele lhe mostrará o caminho certo.”
(Provérbios 3:5-6)*

RESUMO

Este trabalho propôs verificar se as adaptações decorrentes do treinamento físico aeróbico estão relacionadas com a modulação das monoaminas centrais, principalmente do sistema dopaminérgico no caudado putamen (CPU), na área pré-óptica (APO) e na amígdala (Amy). Estas regiões estão envolvidas no controle motor e da temperatura corporal e no sistema de recompensa, sendo importantes para o desempenho durante o exercício. Para isto, foram utilizados ratos Wistar com idade entre 3-4 semanas divididos em: grupo não treinado (NT, n=38) e treinado (T, n=41). O treinamento físico foi realizado em esteira durante 8 semanas/5 dias por semana atingindo a velocidade de 18 m.min⁻¹ e duração de 60 minutos. Após o treinamento, os grupos foram divididos em dois protocolos. No primeiro, os animais permaneceram em repouso na esteira por 60 minutos ou realizaram exercício constante (70% da velocidade máxima) por 30 minutos ou até a fadiga. Nas três situações foram registrados: consumo de oxigênio, quociente respiratório e temperatura corporal. Durante o exercício foram calculados o trabalho e o gasto energético. Imediatamente após o experimento foi realizada a eutanásia dos animais e o cérebro retirado para dosagem das monoaminas nas áreas de interesse. No segundo protocolo foi realizada a eutanásia dos animais NT e T 48h após a última sessão de exercício físico, sendo o cérebro retirado para quantificar a expressão proteica do receptor DRD₂. Os resultados mostraram que no CPU o treinamento físico aumentou em 35% o *turnover* dopaminérgico no repouso assim como em 55% no momento da fadiga. Além disso, o treinamento físico aumentou em 65% o *turnover* serotoninérgico na fadiga e reduziu em 22% o conteúdo noradrenérgico durante a fase estável do exercício constante no CPU. Na Amy, o treinamento físico aumentou em 46% o *turnover* dopaminérgico no repouso bem como em 43% no momento da fadiga. Em ambos os núcleos, a maior atividade dopaminérgica estava relacionada com o maior trabalho realizado até a fadiga pelos animais T, assim como, com o menor quociente respiratório desses animais, indicando que o sistema dopaminérgico participa no aprimoramento do desempenho e no uso dos substratos energéticos após o treinamento físico. Durante a fase estável do exercício, o *turnover* dopaminérgico na Amy apresentou 29% de redução nos animais T. Tal diminuição na atividade dopaminérgica foi relacionada ao menor gasto energético desses animais durante a fase estável do exercício. Associado à modulação do *turnover* dopaminérgico na Amy, os animais T apresentaram aumento de 52% na expressão proteica dos receptores DRD₂ nesta região. Embora o sistema serotoninérgico não tenha sido modificado na Amy, a razão 5-HT/DA nesta área foi 43% menor nos animais T durante a fase estável do exercício, sendo

que essa redução se relacionou com o menor quociente respiratório dos animais T. Para a APO, não foram observadas modificações nas catecolaminas induzidas pelo treinamento físico. Mediante os resultados alcançados, conclui-se que o efeito ergogênico do treinamento físico aeróbico está relacionado com a maior atividade dopaminérgica basal e na fadiga nas áreas cerebrais relacionadas ao controle motor e com a motivação e recompensa.

Palavras-chave: Treinamento físico. Dopamina. Serotonina. Receptor DRD₂. Caudado putamen. Área pré-óptica. Amígdala.

ABSTRACT

This study aimed to verify if the adaptations resulting from aerobic physical training are related to the modulation of central monoamines, mainly of the dopaminergic system, in the caudate putamen (CPU) in the preoptic area (APO), and the amygdala (Amy). These regions are involved in motor and body temperature control and the reward system, being important for performance during exercise. For this, Wistar rats aged 3-4 weeks were used, divided into: untrained (NT, n=38) and trained (T, n=41) groups. Physical training was performed on a treadmill for 8 weeks/5 days a week, reaching a speed of 18 m.min⁻¹ and a duration of 60 minutes. After training, the groups were divided into two protocols. In the first, the animals remained resting on the treadmill for 60 minutes or performed constant exercise (70% of maximum speed) for 30 minutes or until fatigue. In the three experimental situations, oxygen consumption, respiratory quotient and body temperature were recorded. During exercise, work and energy expenditure were calculated. Immediately after the experiment, the animals were euthanized and the brain was removed for monoamine dosage in the areas of interest. In the second protocol, the animals NT and T were euthanized 48 hours after the last physical exercise session, and the brain was removed to quantify the protein expression of the DRD₂ receptor. The results showed that in the CPU, physical training increased the dopaminergic *turnover* by 35% at rest as well as by 55% at the time of fatigue. Furthermore, in the CPU, physical training increased the serotonergic *turnover* at fatigue by 65% and reduced the noradrenergic content by 22% during the steady-state phase of constant exercise. At Amy, exercise training increased dopaminergic *turnover* by 46% at rest as well as 43% at the time of fatigue. In both nuclei, the greater dopaminergic activity was related to the greater work performed until fatigue by the T animals, as well as with the lower respiratory quotient of these animals, indicating the participation of the dopaminergic system in the improvement of performance and the use of energetic substrates after the physical training. During the stable phase of the exercise, dopaminergic *turnover* in Amy showed a 29% reduction in T animals. Such a decrease in dopaminergic activity was related to the lower energy expenditure of these animals during the stable phase of exercise. Associated with modulation of dopaminergic *turnover* in Amy, T animals showed a 52% increase in protein expression of DRD₂ receptors. Although the serotonergic system was not modified in Amy, the 5-HT/DA ratio in this area was 43% lower in T animals during the stable phase of the exercise, and this reduction was related to the lower respiratory quotient of T animals. For APO, no changes were observed in catecholamines induced by physical training. Based on the results achieved, it is concluded

that the ergogenic effect of aerobic physical training is related to greater basal dopaminergic activity and fatigue in brain areas related to motor control and to motivation and reward.

Keywords: Physical training. Dopamine. Serotonin. DRD₂ receptor. Caudate putamen. Preoptic area. Amygdala.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação dos mecanismos autonômicos de regulação da temperatura corporal interna (T_{interna}) em relação à zona termoneutra (ZTN) em mamíferos	24
Figura 2. Representação esquemática das vias neurais aferentes (lado esquerdo) e eferentes (lado direito) que estão envolvidas no controle da termogênese pelo tecido adiposo marrom e pela vasoconstrição cutânea mediante a estimulação térmica da pele.....	26
Figura 3. Consumo de oxigênio (VO_2), temperatura da pele da cauda (T_{cauda}) e temperatura corporal (T_{corporal}) de ratos durante o exercício submáximo na esteira (18 m.min ⁻¹ , 5% de inclinação) até a fadiga, em ambiente termoneutro (21-24°C)	29
Figura 4. Ilustração das principais vias dopaminérgicas no sistema nervoso central.....	34
Figura 5. Delineamento experimental 1	40
Figura 6. Delineamento experimental 2	41
Quadro 1. Coordenadas para a coleta de amostra cerebral das técnicas HPLC e WB	45
Figura 7. Tempo de corrida (A) e velocidade média (B) durante o exercício físico progressivo até a fadiga anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbio de 8 semanas.....	52
Figura 8. Trabalho (A) e $VO_{2\text{pico}}$ (B) realizado no exercício progressivo até a fadiga, anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbio de 8 semanas	53
Figura 9. Quociente respiratório durante o exercício progressivo até a fadiga, anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbio de 8 semanas	54
Figura 10. Temperatura corporal interna durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo.....	56
Figura 11. Consumo de oxigênio durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo de exercício	57
Figura 12. Economia de corrida durante o exercício constante a 70% até a fadiga em função do tempo de exercício.....	58
Figura 13. Quociente respiratório durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo.....	59

Figura 14. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	61
Figura 15. Correlação entre a razão DOPAC/DA e o trabalho realizado (A) e o quociente respiratório (B) ao final do exercício constante a 70% (EF) nos animais NT e T.....	62
Figura 16. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA / 5-HT (C) no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	63
Figura 17. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	64
Figura 18. Concentração de noradrenalina no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	65
Figura 19. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	67
Figura 20. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA/5-HT (C) na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	68
Figura 21. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T.....	69
Figura 22. Concentração de noradrenalina na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T.....	70
Figura 23. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) na Amy após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	72
Figura 24. Correlação entre a razão DOPAC/DA e a economia de corrida após 30 minutos de exercício constante a 70% (E30) nos animais NT e T.....	73
Figura 25. Correlação entre a razão DOPAC/DA e o trabalho realizado (A) e o quociente respiratório (B) no momento de fadiga do exercício constante a 70% (EF) nos animais NT e T.....	73

Figura 26. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA/5-HT (C) na Amy após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	75
Figura 27. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T	76
Figura 28. Correlação entre a razão 5-HT/DA e a quociente respiratório após 30 minutos de exercício constante a 70% (E30) nos animais NT e T.....	76
Figura 29. Concentração de noradrenalina na Amy (C) após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T.	77
Figura 30. Expressão proteica de DRD ₂ no núcleo caudado putamen (CPU) nos animais NT e T.....	78
Figura 31. Expressão proteica de DRD ₂ na área pré-óptica (APO) nos animais NT e T	79
Figura 32. Expressão proteica de DRD ₂ na amígdala (Amy) nos animais NT e T	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico aeróbico em esteira rolante durante 8 semanas 43

Tabela 2. Caracterização dos animais E30 e EF ao final de 8 semanas de treinamento físico..... 44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C	Graus Celsius
μL	Microlitro
μg	Micrograma
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5-HIAA	5-hidroxiindoleacético
AMPc	3',5' -adenosina-monofosfato cíclico
Amy	Amígdala
ANOVA	Análise de variância
APO	Área pré-óptica
ATP	Adenosina trifosfato
CEBIO	Centro de Bioterismo
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CPU	Núcleo caudado putâmen
DRD₂	Receptor dopaminérgicos do tipo 2
DA	Dopamina (3,4 dihidroxifeniletamina)
DOPAC	Ácido diidroxifenilacético
E30	Exercício constante em esteira durante 30 min
EF	Exercício constante em esteira até a fadiga
E.P.M.	Erro padrão da média
g	Grama
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
J	Joules
Kg	Quilograma
L-NAME	L-NG-nitro-arginina metil éster
m.min⁻¹	Metros por minutos
ml.kg	Mililitros por quilograma
mA	Miliamper
MnPO	Núcleos pré-óptico mediano
MPO	Núcleos pré-óptico medial
NA	Noradrenalina
NT	Não treinado

pg/μg	Picograma por micrograma
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
r	Coefficiente de correlação
R60	Repouso em esteira por 60 min
RQ	Quociente respiratório
SNC	Sistema nervoso central
SON	Núcleo supra-óptico
T	Treinado
T_a	Temperatura ambiente
T_{cauda}	Temperatura da pele da cauda
TE	Tempo de exercício
T_{interna}	Temperatura corporal interna
VCO₂	Volume de dióxido de carbono expirado
VO₂	Volume de oxigênio consumido (consumo de oxigênio)
VO_{2pico}	Consumo de oxigênio pico
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
W	Trabalho
WB	Western blot
ZTN	Zona termoneutra

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	Termorregulação	23
2.2	Termorregulação, exercício físico e fadiga.....	28
2.3	Sistema dopaminérgico, termorregulação e exercício físico	32
2.4	Treinamento físico	35
3.	OBJETIVOS	38
3.1	Objetivo geral.....	38
3.2	Objetivos específicos	38
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1	Amostra.....	39
4.2	Protocolo experimental	39
4.2.1	Delineamento experimental 1	39
4.2.2	Delineamento experimental 2	40
4.3	Procedimentos e técnicas experimentais.....	41
4.3.1	Adaptação ao exercício na esteira.....	41
4.3.2	Protocolo de exercício progressivo	42
4.3.3	Treinamento físico	42
4.3.4	Procedimento cirúrgico	43
4.3.5	Protocolo experimental para a dosagem de monoaminas	44
4.3.6	Coleta das áreas cerebrais de interesse (punch).....	44
4.3.7	Dosagem de monoaminas centrais.....	45
4.3.8	Análise da expressão proteica por Western Blot	46
4.4	Variáveis analisadas.....	47
4.4.1	Variáveis medidas.....	47
4.4.2	Variáveis calculadas.....	48
4.4.3	Variáveis de controle	49
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
5.	RESULTADOS	51
5.1.	Caracterização do protocolo de treinamento físico aeróbico.....	51
5.2.	Caracterização da resposta aguda em animais treinados e não treinados durante o exercício constante a 70%	55

5.3. Efeito do treinamento físico na atividade monoaminérgica central basal e durante o exercício constante a 70%	60
5.4. Efeito do treinamento físico na expressão de receptores DRD ₂	78
6. DISCUSSÃO	81
7. CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS	94

1. INTRODUÇÃO

O controle homeostático da temperatura corporal interna (T_{interna}) durante o exercício físico é desafiado e, em geral, observa-se elevação da T_{interna} proporcional à intensidade do exercício, resultando em hipertermia (GALLOWAY; MAUGHAN, 1997). Este aumento da T_{interna} é decorrente do descompasso entre o aumento do calor metabolicamente produzido e da capacidade de dissipação do mesmo (WEBB, 1995; GLEESON, 1998). Dessa forma, diversos ajustes nos sistemas fisiológicos são ativados (KAYSER, 2003) para garantir a manutenção da homeostasia e a continuação do esforço.

O aumento da T_{interna} e da taxa de acúmulo de calor tem sido apontados como fatores limitantes do desempenho físico durante o exercício prolongado (FULLER et al., 1998; GONZÁLEZ-ALONSO et al., 1999; NYBO & NIELSEN, 2001; RODRIGUES et al., 2003). Segundo Cheung e Sleivert (2004), a fadiga seria uma resposta protetora na qual o animal voluntariamente interromperia o exercício, evitando o choque térmico, uma vez que ocorre o aumento da percepção de esforço da força ou potência requerida para execução do exercício físico, resultando na incapacidade de produzir tal força ou potência (DAVIS; BAILEY, 1997; MEEUSEN; ROELANDS, 2017). Assim, a fadiga tem sido relacionada a causas multifatoriais e pode ter sua origem periférica ou central. A fadiga central pode ser causada por diversos fatores, como, por exemplo, pela redução dos estímulos motivacionais provenientes do sistema nervoso central (SNC) e pela flutuação na relação do conteúdo dos neurotransmissores cerebrais, como a dopamina (DA) e a serotonina (5-HT) (NYBO; SECHER, 2004; GANDEVIA, 2001; MEEUSEN; ROELANDS, 2017).

A DA central tem sido destacada como uma monoamina relevante para o desempenho físico e para a termorregulação, dado que desencadeia efeitos ergogênicos durante o exercício físico, além de ter sua concentração modificada no SNC (BALTHAZAR et al., 2009; COX; KERWIN; LEE, 1978; HEYES; GARNETT; COATES, 1988). A diferença na capacidade intrínseca para a execução do exercício físico de roedores foi relacionada com o sistema dopaminérgico, uma vez que os animais com maior capacidade intrínseca apresentam maior razão DOPAC/DA basal no núcleo caudado putâmen (CPU) em relação aos animais com menor capacidade intrínseca (RABELO et al., 2015). O CPU está relacionado diretamente com o controle motor e também possui conexões neurais com as vias envolvidas com a motivação e recompensa (HABER;

FUDGE, 1997; KRAVITZ; KREITZER, 2012). Os animais com menor capacidade intrínseca, após serem submetidos ao treinamento físico apresentaram aumento do desempenho físico e da razão DOPAC/DA associado à redução na expressão de receptores dopaminérgico DRD₂ (RABELO et al., 2017). Portanto, essas alterações na via nigroestriatal, tem sido relacionada com a melhoria no desempenho físico e na eficiência mecânica durante o exercício físico.

O aumento da disponibilidade hipotalâmica de DA também potencializa os mecanismos de dissipação de calor (COX; LEE, 1980; HASEGAWA et al., 2000), aumenta a tolerância ao exercício físico em ambiente quente (BRIDGE et al., 2003) e o tempo de exercício, mesmo com o alcance de valores de T_{interna} mais elevados (BALTHAZAR et al., 2009; HASEGAWA et al., 2008; ROELANDS et al., 2008a). Nesta mesma direção, os receptores dopaminérgicos D₁ e D₂ são importantes na modulação do exercício físico, já que ao serem bloqueados causam redução expressiva do desempenho físico durante o exercício incremental até a fadiga (BALTHAZAR et al., 2010). Dados do laboratório (ainda não publicados) mostraram que a redução do desempenho físico após a microinjeção intracerebroventricular do bloqueador seletivo dos receptores DRD₁ (SCH-23390) não se relacionou com alterações no balanço térmico durante o exercício constante até a fadiga (RODRIGUES, QUEZIA TEIXEIRA, 2017). Esse estudo demonstrou que a após o bloqueio central de DRD₁ a ativação neuronal da área pré-óptica mediana, do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e do núcleo supra-óptico (SON) durante o exercício físico até a fadiga foi maior em relação aos animais controle que tiveram a mesma intensidade e tempo do exercício. Contudo, a ativação neuronal dessas áreas foi semelhante aos animais controle que correram até a fadiga. Portanto, esses achados sugerem que a redução do desempenho físico observada após o bloqueio do receptor DRD₁ pode estar relacionada com modificações na percepção de esforço dos animais durante a corrida.

Tendo em vista que o treinamento físico também gera adaptações favoráveis ao aprimoramento da capacidade funcional (DE MORAES et al., 2004), resultando em melhoria do desempenho físico e, que o sistema dopaminérgico também participa da modulação do desempenho, do controle motor e da motivação, e que animais com menor capacidade intrínseca de corrida após serem treinados por seis semanas tiveram aumento da atividade dopaminérgica no CPU e aumento do desempenho, a hipótese do presente trabalho sugere que a atividade do sistema dopaminérgico esteja aumentada após o

treinamento físico aeróbico na área pré-óptica (APO) que está relacionada com o desempenho físico e o balanço térmico, assim como, nas áreas cerebrais (CPU e amígdala, Amy) relacionadas com a motivação, a recompensa e o controle motor.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Termorregulação

Os mamíferos são animais homeotérmicos, capazes de manter sua T_{interna} relativamente constante, mesmo quando expostos a diferentes temperaturas ambientais (IUPS THERMAL COMMISSION, 2003). Essa regulação da T_{interna} se deve ao ajuste constante e integrado dos mecanismos autonômicos e comportamentais que modificam as taxas de produção e dissipação de calor (KIYATKIN, 2007; ROMANOVSKY, 2007; WEBB, 1995).

As respostas termofetoras se diferenciam de acordo com a temperatura ambiente (T_a) na qual o animal homeotérmico está exposto. Pode-se afirmar que existe um equilíbrio dinâmico entre as taxas de produção e de dissipação do calor corporal (GORDON, 1990) visando manter a T_{interna} em aproximadamente 37°C mesmo em ambientes com temperaturas extremas. Quando a T_a está em uma faixa termoneutra, a atividade metabólica é mínima, sendo a T_{interna} regulada principalmente pela modulação do tônus vasomotor periférico. Entretanto, quando a temperatura do ambiente está acima da zona termoneutra, ocorre a intensificação dos mecanismos autonômicos para a dissipação de calor. Em contrapartida, quando o animal homeotérmico está em ambiente com a temperatura abaixo da zona termoneutra, os mecanismos para conservação do calor e/ou produção do calor são requisitados. Associado a este ajuste autonômico, as mudanças comportamentais potencializam os mecanismos autonômicos responsáveis pela manutenção da T_{interna} dentro da faixa estreita de variação.

Em ratos, os mecanismos autonômicos responsáveis pela produção de calor são a termogênese associada ao tremor e ao metabolismo do tecido adiposo marrom, enquanto os responsáveis pela dissipação de calor são a vasodilatação cutânea e a evaporação de fluidos corporais (evaporação de saliva que o animal dispersa sobre o próprio corpo ou de água nas vias respiratórias) (Figura 1) (GORDON, 1990). Dentre as reações comportamentais estão a dispersão de saliva pelo corpo (SCHWIMMER; GERSTBERGER; HOROWITZ, 2004), a seleção de temperatura ambiente mais confortável (ROMANOVSKY; IVANOV; SHIMANSKY, 2002) e os ajustes posturais que alteram a área de superfície corporal exposta ao ambiente (NAGASHIMA et al., 2000).

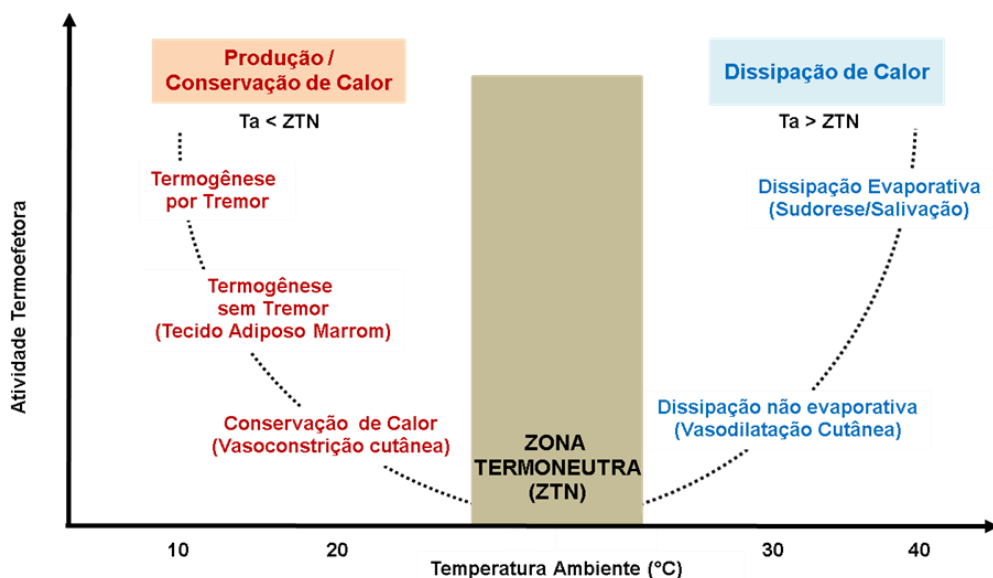


Figura 1. Representação dos mecanismos autônômicos de regulação da temperatura corporal interna (T_{interna}) em relação à zona termoneutra (ZTN) em mamíferos. A exposição ao frio ($T_a < ZTN$) ativa os mecanismos de produção de calor e inibe os mecanismos de dissipação de calor. Situação inversa ocorre quando se tem a exposição ao calor ($T_a > ZTN$). Adaptado de (ALMEIDA, MARIA CAMILA, 2006).

A organização funcional do sistema termorregulatório é um tema que permanece em debate na literatura. No modelo atualmente aceito (BOULANT, 2005; ROMANOVSKY, 2007; ROMANOVSKY et al., 2009), sugere-se que o sistema termorregulatório funcione por meio de uma associação de alças efetoras relativamente independentes, contrapondo a ideia de um único controlador ou um único ponto de referência (*set point*) (HAMMEL et al., 1963; WERNER, 1980). Cada alça termoefetora inclui uma única via neural eferente que controla a resposta efetora correspondente (MORRISON; NAKAMURA; MADDEN, 2008; NAGASHIMA et al., 2000). Cada alça termoefetora recebe informações aferentes por meio de retroalimentação negativa a partir da principal variável de controle, a T_{interna} , e por meio de retroalimentação positiva ou negativa advinda das variáveis auxiliares, como, por exemplo, a temperatura cutânea de várias regiões do corpo. O uso da variável auxiliar permite um controle mais estável da T_{interna} , possibilitando respostas mais rápidas às alterações que ocorrem no ambiente. Além disso, cada termoefetor é sensível a uma única combinação de T_{interna} e da temperatura da pele, e por isso, os termorreceptores estão distribuídos em diferentes locais pelo corpo (OOTSUKA; MCALLEN, 2006; ROMANOVSKY, 2007).

Segundo este modelo teórico sobre a organização funcional do sistema termorregulatório, um neurônio termossensível apenas irá gerar o sinal elétrico quando a temperatura local atingir o limiar de despolarização desse termorreceptor. Após alcançar o limiar, o sinal irá trafegar pela via neural para que ocorra a produção e a condução da resposta efetora (OKAZAWA et al., 2002). Essa forma de organização enfatiza a importância de elementos termorreceptivos que funcionam como sensores e confere a esses elementos o papel principal na determinação se uma resposta efetora será acionada ou silenciada (ROMANOVSKY et al., 2009).

O hipotálamo anterior e, principalmente, a APO têm sido destacados como centros primários da integração dos sinais térmicos oriundos dos sensores térmicos sendo, portanto, componentes essenciais na regulação da T_{interna} (HASEGAWA et al., 2005; NAGASHIMA, 2006; NAKAMURA; MORRISON, 2008; ROMANOVSKY, 2007). As informações térmicas são percebidas pelos termossensores presentes na pele, nas vísceras e nas regiões cerebrais, e são transmitidas ao centro termorregulador, por meio da medula espinhal. Após as informações neurais ascendentes serem integradas na APO, eferências sensoriais são projetadas para outros sítios e, desses locais, para os órgãos termoefetores, afim de que a T_{interna} seja ajustada (BOULANT, 2000; ROMANOVSKY et al., 2009; NAKAMURA, 2011).

Apesar de cada termoefetor ter sua alça neural independente, algumas destas vias seguem padrões similares. Os estímulos de calor captados pelos sensores cutâneos são direcionados através do gânglio da raiz dorsal até a APO, mais especificamente, até os núcleos pré-óptico mediano (MnPO) e medial (MPO). Nestes núcleos, os neurônios GABAérgicos sensíveis ao calor são estimulados e, dessa maneira, inibem tonicamente os neurônios do hipotálamo dorsomedial e do núcleo rostral da rafe pálida (Figura 2), que são protagonistas na estimulação simpático-excitatória para a ativação dos mecanismos termogênicos (MORRISON; NAKAMURA; MADDEN, 2008; NAKAMURA; MORRISON, 2007). Assim, como mecanismos protetores do aumento da T_{interna} , as respostas efetoras de inibição da vasoconstrição cutânea, da termogênese pelo tecido adiposo marrom e do tremor pelo tecido muscular esquelético são inibidas (NAKAMURA, 2011; ROMANOVSKY et al., 2009).

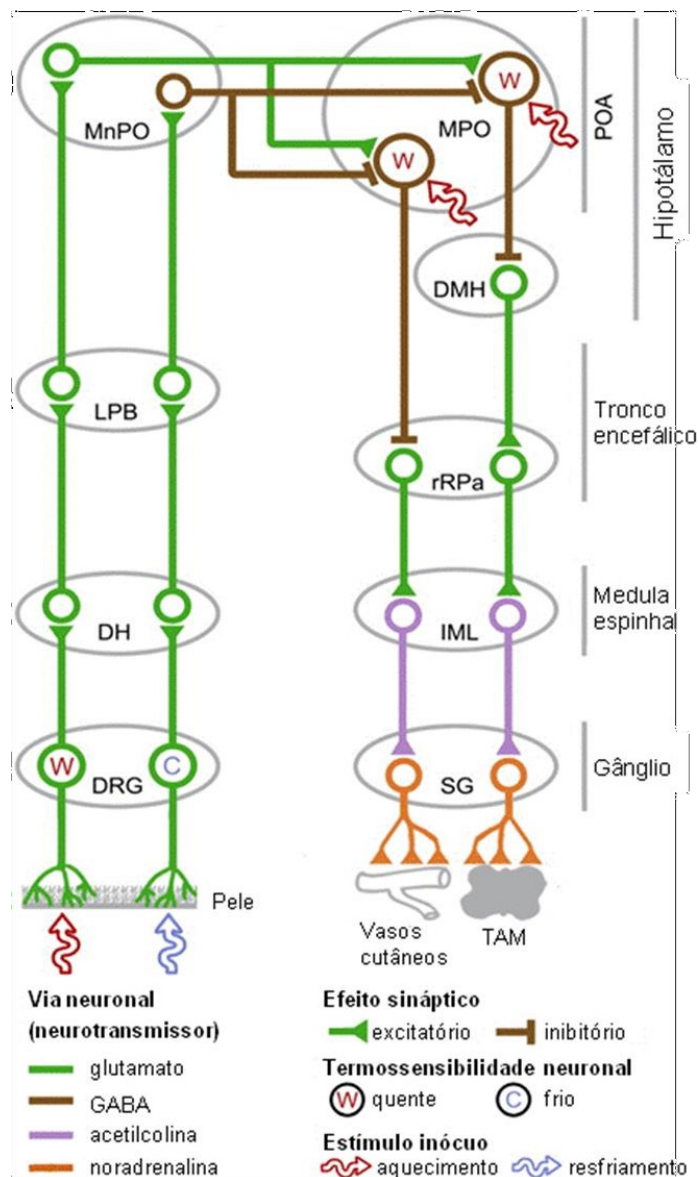


Figura 2. Representação esquemática das vias neurais aferentes (lado esquerdo) e eferentes (lado direito) que estão envolvidas no controle da termogênese pelo tecido adiposo marrom e pela vasoconstrição cutânea mediante a estimulação térmica da pele. DRG, gânglio da raiz dorsal; DH, corno dorsal; LPB, núcleo parabraquial lateral; MnPO, núcleo pré-óptico mediano; MPO, núcleo pré-óptico medial; POA, área pré-óptica; DMH, hipotálamo dorsomedial; rRPa, rafe pálida rostral; IML, coluna intermédio-lateral; SG, gânglio simpático; TAM, tecido adiposo marrom. Adaptado de Romanovsky e colaboradores (2009).

O controle autônomo em condição de exposição ao frio segue vias neurais semelhantes àsquelas do estímulo de calor (Figura 2). Entretanto, ao serem integradas no MnPO, as informações provenientes dos neurônios sensíveis ao frio estimulam as terminações GABAérgicas que se projetam para o MPO e, de tal modo, os neurônios

sensíveis ao calor são inibidos. Como resultado, a resposta eferente proporciona a liberação de neurotransmissores que estimulam a vasoconstrição cutânea, assim como, a termogênese pelo tecido adiposo marrom e pelo tremor do tecido muscular esquelético. Dessa maneira, a redução acentuada da T_{interna} é prevenida (NAKAMURA, 2011; ROMANOVSKY et al., 2009).

Apesar das respostas termorregulatórias serem em grande parte integradas na APO, o controle homeostático da T_{interna} também pode sofrer influência de outras áreas cerebrais. A APO emite projeções neuronais para várias regiões do SNC modulando a atividade desses sítios participantes do controle da T_{interna} , como o PVN e o núcleo ventromedial (NAGASHIMA, 2006; ROMANOVSKY, 2007). As eferências neurais decorrentes desses núcleos modulam as respostas efetoras específicas como a salivação, o tônus vasomotor, o tremor, a atividade metabólica do tecido adiposo marrom e o comportamento, sendo cada uma por via neural distinta e independente (KAZUYUKI et al., 1998; NAGASHIMA, 2006; ROMANOVSKY, 2007). Outro núcleo cerebral que recebe projeções neurais do centro integrador da termorregulação e, que participa indiretamente do ajuste homeostático da temperatura corporal, é o SON. Este núcleo está relacionado com a manutenção do balanço hidroeletrólítico durante o estresse térmico (NUÑEZ et al., 2012; YOSHIDA et al., 2002).

Os núcleos hipotalâmicos que participam diretamente do controle da T_{interna} , também estão relacionados com as respostas comportamentais, dado que recebem e enviam projeções neuronais para áreas cerebrais relacionadas com o sistema mesolímbico. (BILANG-BLEUEL et al., 2002; BUSNARDO et al., 2010; CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). A APO recebe e envia projeções para a amígdala, fato que relaciona o componente comportamental, como a percepção corpórea dos movimentos e a interpretação emocional dos estímulos sensoriais, com o centro integrador da temperatura corporal (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). O PVN é um centro hipotalâmico que também está relacionado não apenas com o controle da T_{interna} ou com a integração da atividade nervosa simpática relacionada à função cardiovascular (LEITE et al., 2012; PATEL, 2000). Estudos apontam este núcleo hipotalâmico como participante das respostas comportamentais e motoras, devido à presença de projeções neurais com as estruturas límbicas e motoras, como a amígdala e o núcleo accumbens (BURKETT; YOUNG, 2012;

BUSNARDO et al., 2010, 2013; CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997).

Dessa forma, é possível observar que o ajuste da temperatura corporal é composto por um complexo mecanismo que possui uma vasta e ampla rede de conexões neurais, as quais integram as informações sensoriais periféricas e as respostas comportamentais e motoras dos indivíduos.

2.2 Termorregulação, exercício físico e fadiga

Durante o exercício físico o controle homeostático da T_{interna} é desafiado e, em geral, observa-se elevação da T_{interna} proporcional à intensidade do exercício, resultando em hipertermia (GALLOWAY; MAUGHAN, 1997) e em uma necessidade maior de dissipação de calor. Este aumento da T_{interna} é decorrente do descompasso entre o aumento do calor metabolicamente produzido e da capacidade de dissipação do mesmo (WEBB, 1995; GLEESON, 1998). Em ratos, a liberação de calor para o ambiente durante o exercício em esteira rolante ocorre principalmente pela vasodilatação para a pele da cauda. Nesses animais a cauda é um órgão especializado para a dissipação de calor. A cauda dos roedores possui uma elevada razão entre a área de superfície e o seu volume, não possui pelos, além de uma rede densa de vasos sanguíneos e anastomoses artério-venosas (ROMANOVSKY; IVANOV; SHIMANSKY, 2002).

O balanço térmico durante o exercício físico pode ser dividido em duas fases: dinâmica e estável. A fase dinâmica do balanço térmico corresponde aos minutos iniciais e é caracterizada pela elevação abrupta da T_{interna} em consequência do aumento acentuado da taxa metabólica e da diminuição expressiva da dissipação de calor devido à ativação simpática na vasculatura da pele (HARTLEY et al., 1972; MCALLISTER; HIRAI; MUSCH, 1995). Entretanto, quando o limiar térmico para vasodilatação cutânea é alcançado os mecanismos para dissipação de calor são otimizados, uma vez que o tônus simpático cutâneo é superado. Conjuntamente a este fator, observa-se um relativo equilíbrio entre a energia necessária para contração muscular e a produção de ATP pelo metabolismo aeróbico resultando em aumento menos acentuado da taxa metabólica (BARSTOW, 1994). Sendo assim, a fase estável corresponde ao período do exercício em que a T_{interna} tem uma elevação mais lenta e gradual até o momento da interrupção do exercício (Figura 3) (LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005).

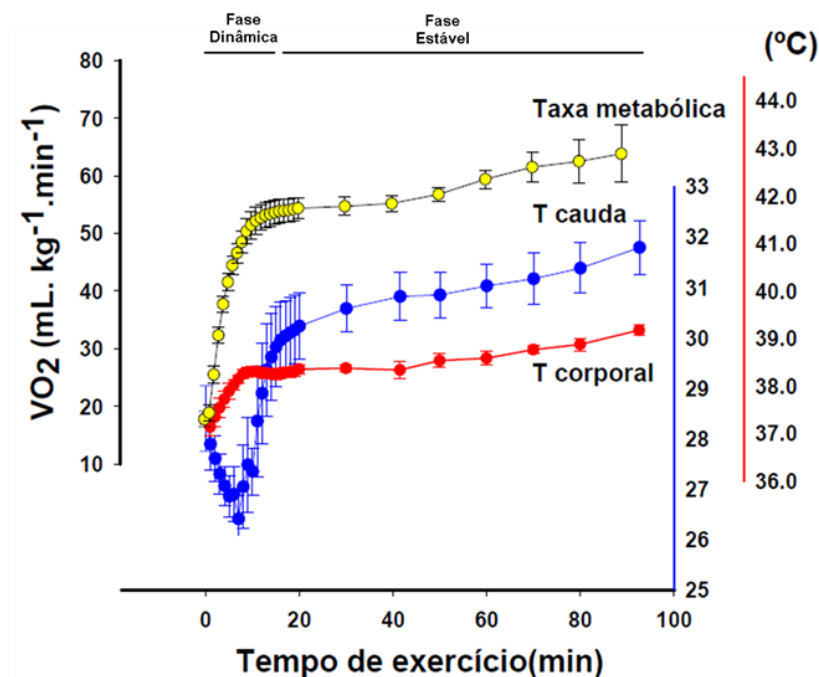


Figura 3. Consumo de oxigênio (VO_2), temperatura da pele da cauda (T_{cauda}) e temperatura corporal ($T_{corporal}$) de ratos durante o exercício submáximo na esteira ($18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$, 5% de inclinação) até a fadiga, em ambiente termoneuro ($21\text{-}24^\circ\text{C}$). Nos minutos iniciais do exercício ocorre aumento pronunciado da $T_{corporal}$ em decorrência do aumento da taxa metabólica pelos músculos ativos, seguida pela ativação simpática que gera vasoconstrição na pele da cauda que é demonstrada pela redução da T_{cauda} . A $T_{corporal}$ aumenta até que o limiar térmico para vasodilatação cutânea seja alcançado e, então, a taxa de dissipação de calor se aproxima da taxa de aquecimento corporal resultando em aumento menos acentuado da $T_{corporal}$, a qual permanece estável em um novo patamar até o momento da fadiga. Adaptado de Lacerda (2006).

O aumento da $T_{interna}$ e da taxa de acúmulo de calor tem sido apontados como fatores limitantes do desempenho físico durante o exercício prolongado (FULLER; CARTER; MITCHELL, 1998; GONZÁLEZ-ALONSO et al., 1999; NYBO; NIELSEN, 2001; RODRIGUES et al., 2003). A manutenção do exercício nessas condições poderia ocasionar hipertermia excessiva que resultaria em apoptose celular e/ou dano cerebral e muscular. Por isso, a fadiga é elencada como uma resposta protetora na qual o animal voluntariamente interrompe o exercício evitando o choque térmico (CHEUNG; SLEIVERT, 2004). O aumento dos valores da $T_{interna}$ durante o exercício físico tem sido proposto como um fator que acentua a percepção do esforço, a qual resulta em diminuição

do estímulo do SNC para as áreas motoras e, conseqüentemente, ocasiona a interrupção voluntária do exercício físico (NYBO; NIELSEN, 2001).

A fadiga pode ser definida como uma redução aguda do desempenho físico devido ao aumento da percepção de esforço da força ou potência requerida para execução do exercício físico e à inabilidade de produzir tal força ou potência (DAVIS; BAILEY, 1997; MEEUSEN; ROELANDS, 2017). A percepção do esforço pode ser definida como a percepção/sensação consciente de uma tarefa física como sendo difícil, pesada e extenuante (PAGEAUX, 2016; VAN CUTSEM et al., 2017). Essa percepção não consiste apenas em um marcador da intensidade do exercício, mas também é uma característica importante na determinação da fadiga (MARCORA, 2009; PAGEAUX; LEPERS, 2016). Assim, a fadiga tem sido relacionada com causas multifatoriais e pode ter origem periférica ou central, sendo que a última pode ser causada pela redução do SNC em proporcionar motivação adequada para os músculos ativos, assim como, pela modificação nas neurotransmissões centrais monoaminérgicas (GANDEVIA, 2001; MEEUSEN; ROELANDS, 2017; NYBO; SECHER, 2004), angiotensinérgicas (LEITE et al., 2006, 2010a) e colinérgicas (RODRIGUES et al., 2004; WANNER et al., 2007; PIRES et al., 2007).

A fadiga também se relaciona com causas multifatoriais como, por exemplo, a redução de substratos energéticos e do fluxo sanguíneo para os músculos ativos, o cérebro e demais órgãos vitais (CHEUNG; SLEIVERT, 2004; COIMBRA; SOARES; LEITE, 2012). Trabalhos desenvolvidos nesse laboratório também demonstraram que o bloqueio central dos sistemas de óxido nítrico e de angiotensina resultou na antecipação da fadiga, dado que houve aumento da taxa de aquecimento corporal como consequência do aumento do limiar térmico para a vasodilatação cutânea dos animais (LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005; LEITE et al., 2006). O uso do inibidor não seletivo da produção de óxido nítrico (L-NAME) durante o exercício agudo de ratos comprometeu a dissipação de calor e reduziu a expressão de c-Fos no PVN resultando na antecipação da fadiga (LIMA; MACHADO; COIMBRA, 2014). O bloqueio angiotensinérgico central com losartana durante o exercício demonstrou causar o aumento das concentrações de 5-HT na área pré-óptica e no hipotálamo anterior e, que essa elevação foi associada a hipertermia excessiva e fadiga central prematura nos animais (LEITE et al., 2010a). Por meio desses estudos, é demonstrado que a fadiga pode ser desencadeada por diversos mecanismos caso o equilíbrio homeostático seja colocado em risco.

Muitos autores consideram que a fadiga central durante o exercício prolongado seria consequência de um acúmulo ou depleção de neurotransmissores, como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina (FOLEY; FLESHNER, 2008; MEEUSEN; ROELANDS, 2010; NYBO; SECHER, 2004). A alta atividade cerebral de serotonina é associada com letargia e diminuição do drive/motivação (MEEUSEN et al., 2006; CORDEIRO et al., 2017). Evidências sugerem que o aumento do conteúdo de serotonina em áreas cerebrais responsáveis pela termorregulação, como a área pré-óptica e hipotálamo anterior são relacionados ao aumento da produção de calor e precipitação da fadiga (SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a; CAPERUTO et al., 2009; RODRIGUES et al., 2009). Quanto a contribuição da noradrenalina para a precipitação da fadiga, estudo realizado com humanos mostrou que o aumento da disponibilidade de noradrenalina por meio da ingestão oral de reboxetina causou redução na performance física (ROELANDS et al., 2008b). Nesse estudo, o uso do inibidor da recaptção de noradrenalina (reboxetina) resultou em diminuição do desempenho físico dos atletas em ambientes temperado e quente, porém esse efeito inibitório sobre o desempenho não foi acompanhado por alterações na temperatura corporal.

Estudos mostraram que quando o sistema colinérgico central é estimulado aumenta a dissipação de calor através da vasodilatação cutânea, fato que atenua o aumento da T_{interna} durante o exercício. Com isso, o principal fator indutor da fadiga seria o esforço cardiovascular (PIRES et al., 2007; PRÍMOLA-GOMES et al., 2007). Já quando o sistema dopaminérgico central é estimulado durante o exercício físico, ocorre uma modificação na percepção do esforço postergando a fadiga. A injeção central de dopamina em animais durante o exercício incremental resultou em maior desempenho apesar de ser observado aumento da taxa metabólica seguida de hipertermia e do aumento do calor acumulado (BALTHAZAR et al., 2009). O uso de bupropiona (inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina, NA) em estudos realizados com humanos (WATSON et al., 2005; ROELANDS et al., 2008a) e com animais (HASEGAWA et al., 2008) mostrou que houve melhora do desempenho físico no ambiente quente (30°C) embora tenha ocasionado maior T_{interna} ao final do exercício. Segundo os autores, a hipertermia registrada após o uso de bupropiona não foi relacionada com modificações na percepção subjetiva do esforço dos participantes (WATSON et al., 2005; ROELANDS et al., 2008a).

Mediante a compreensão da fadiga como um fator protetor e necessário à homeostasia, é necessário entender que existem diversos mecanismos que irão atuar para

prevenir danos ao organismo durante as mudanças térmicas vistas no exercício físico. Embora seja desejado o aprimoramento do desempenho físico, é preciso cautela devido ao risco de desenvolvimento de doenças relativas ao calor após o uso de agonistas dopaminérgicos. Isso porque, o papel da dopamina no SNC melhora o desempenho físico, mas também parece minimizar os sinais inibitórios para a interrupção do exercício devido ao aumento exacerbado da T_{interna} (HASEGAWA et al., 2008; WATSON et al., 2005).

2.3 Sistema dopaminérgico, termorregulação e exercício físico

A dopamina (DA, 3,4 dihidroxifeniletilamina) é uma catecolamina endógena sintetizada a partir do aminoácido tirosina pelas enzimas tirosina hidroxilase e DOPA descarboxilase. Após as etapas de síntese, a DA é translocada para vesículas secretórias para que seja armazenada. A fusão das vesículas secretórias com a membrana plasmática do terminal pré-sináptico resulta na liberação da DA na fenda sináptica ou no espaço extracelular (para os neurônios dopaminérgicos túbero-infundibular). A DA liberada se liga aos receptores de membrana, nos terminais pós-sinápticos, e a parcela que não se ligou aos receptores é recaptada pelos transportadores de dopamina localizados na membrana plasmática dos neurônios pré-sinápticos. Juntamente com a DA recém-sintetizada, a DA recaptada é translocada para dentro das vesículas secretórias por meio dos transportadores de monoaminas vesiculares. Uma parte da DA nos terminais pré-sinápticos pode ser catabolizada através da ação da monoamina oxidase presente na membrana mitocondrial, resultando em ácido diidroxifenilacético (DOPAC) (BEN-JONATHAN; HNASKO, 2001; GOODMAN; GILMAN; BRUNTON, 2010).

A DA exerce suas ações nos sistemas biológicos através da ligação a receptores específicos presentes nas membranas das células-alvo. Os receptores dopaminérgicos constituem uma superfamília de receptores acoplados a proteína G e possuem sete domínios de expansão transmembranar com três alças para o lado extracelular e três para o intracelular (LACHOWICZ; SIBLEY, 1997; MISSALE et al., 1998). Os receptores dopaminérgicos são agrupados em duas subfamílias: família D1, que inclui DRD₁ e DRD₅, e a família D2, que é composta por DRD₂, DRD₃ e DRD₄. Os receptores da família D1 são acoplados à subunidade da proteína G excitatória (G_s), proporcionando aumento na concentração intracelular de AMPc, enquanto que os da família D2 são acoplados à

subunidade inibitória (G_i) resultando em redução da concentração de AMPc intracelular (VALLONE; PICETTI; BORRELLI, 2000; GOODMAN; GILMAN; BRUNTON, 2010).

Os receptores DRD_1 , no SNC, são expressos principalmente no caudado putâmen, no núcleo accumbens, no tubérculo olfatório, no córtex cerebral, na amígdala, no tálamo e no hipotálamo. Os DRD_5 têm distribuição menos abrangente quando comparados com o DRD_1 e são expressos no hipocampo, no núcleo mamilar lateral e no núcleo parafascicular do tálamo. Dentre os receptores dopaminérgicos da família D2, os receptores DRD_2 são os que possuem maior abrangência nos tecidos cerebrais, sendo expressos no caudado putâmen, no hipotálamo, no tubérculo olfatório, no núcleo accumbens, na amígdala, na substância nigra compacta e na área tegmentar ventral. Os DRD_3 são mais expressos nas ilhas de Calleja e em menor intensidade no núcleo septal, no hipotálamo e em diferentes regiões do cerebelo e do tálamo. Já os DRD_4 são encontrados principalmente no córtex frontal, na amígdala, no bulbo olfatório, no hipocampo e no mesencéfalo (COX et al., 1980; JACKSON; WESTLIND-DANIELSSON, 1994; MISSALE et al., 1998; VALLONE; PICETTI; BORRELLI, 2000).

Os neurônios dopaminérgicos no SNC se distribuem de maneira a organizar três sistemas dopaminérgicos principais: o nigroestriatal, o mesolímbico/mesocortical e o tuberoinfundibular (Figura 4). O sistema nigroestriatal contém os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra compacta e emitem suas projeções para o corpo estriado, predominantemente para o caudado putâmen, característica que lhe confere influência sobre a coordenação motora. O sistema mesolímbico/mesocortical possui os corpos celulares na área tegmentar ventral e os axônios projetam para diversas estruturas relacionadas com o sistema de recompensa. A via mesolímbica envia projeções para o núcleo accumbens, o tubérculo olfatório, núcleo amigdalóide e hipocampo enquanto que a mesocortical se projeta para o córtex pré-frontal, o córtex cingulado e o córtex perirrinal. Tais vias estão relacionadas com a função cognitiva, isto é, com a memória, o aprendizado, a motivação e a resposta emocional. Por fim, o sistema túbero-hipofisário, ou sistema tuberoinfundibular de neurônios dopaminérgicos, contém seus corpos celulares nos núcleos arqueado e periventricular do hipotálamo, do qual saem projeções para a eminência mediana e para a hipófise. Neste sistema em especial, a secreção da DA acontece na vasculatura do sistema porta-hipofisário e atua na regulação funcional do eixo hipotálamo-hipófise inibindo a secreção de prolactina (GREENSTEIN; GREENSTEIN, 2000;

VALLONE; PICETTI; BORRELLI, 2000; WISE, 2004; ARIAS-CARRIÓN et al., 2010; GARDNER; GREENSPAN, 2011; RANG, 2012).

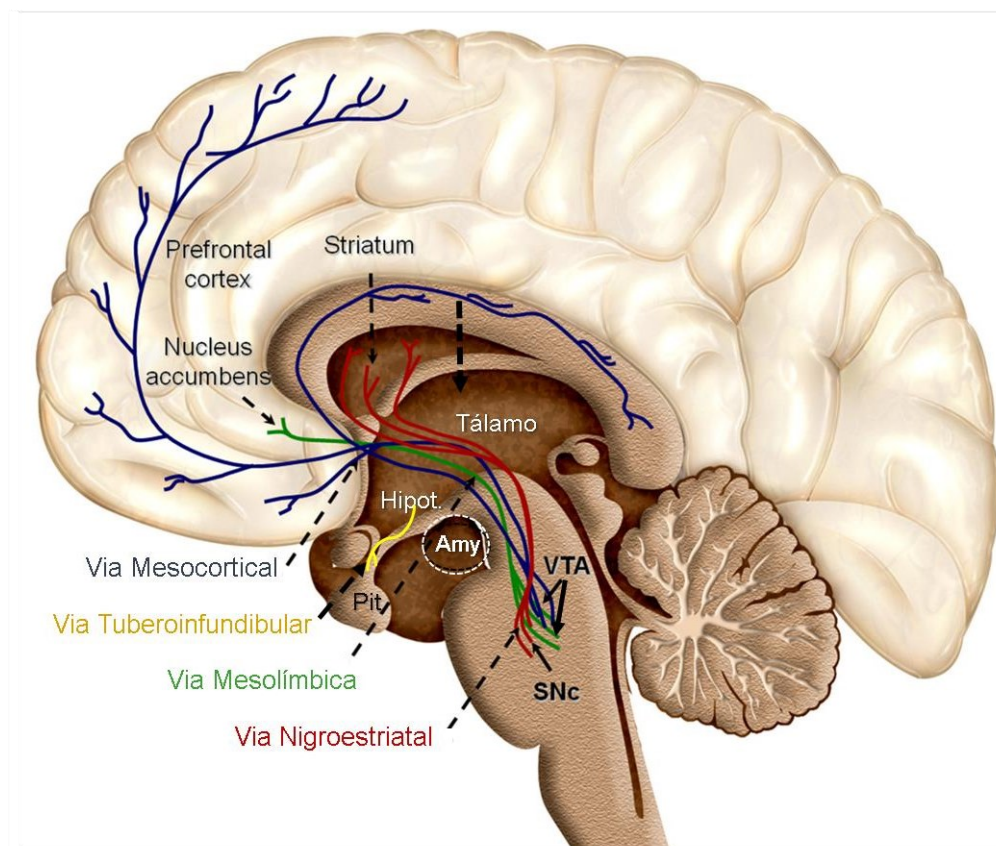


Figura 4. Ilustração das principais vias dopaminérgicas no sistema nervoso central. Hipot = hipotálamo; Pit = glândula pituitária; Amy = núcleo amigdalóide; VTA = área tegmentar ventral; SNc = substância nigra compacta. Adaptado de Arias-Carrión e colaboradores (2010).

O envolvimento da DA na capacidade de realizar o exercício físico começou a ser discutido na década de 70, quando foi observado que o uso do agonista dopaminérgico metanfetamina proporcionava aumento no tempo de exercício (GERALD, 1978). Na década seguinte esse achado foi corroborado por meio da lesão na via estriatal de ratos que resultou em prejuízo no desempenho físico (HEYES; GARNETT; COATES, 1985). Além disso, estudos comprovaram que o exercício físico ocasiona aumentos gradativos da concentração de DA, e, por conseguinte, na de seus metabólitos em áreas cerebrais, como, por exemplo, o núcleo accumbens, o caudado putâmen, o corpo estriado e o hipotálamo (FREED; YAMAMOTO, 1985; CHAOULOFF et al., 1987; HEYES; GARNETT; COATES, 1988).

Durante o exercício físico, o aumento nas concentrações de monoaminas no SNC influencia a termorregulação e o desempenho físico, como discutido anteriormente. Estudos demonstraram que durante o exercício físico, o metabolismo dopaminérgico cerebral aumenta, assim como o serotoninérgico (NYBO; SECHER, 2004). Todavia, no ponto de fadiga, a concentração de DA reduz em direção aos níveis basais, enquanto que a concentração de 5-HT permanece elevada (DAVIS; BAILEY, 1997; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a; BALTHAZAR et al., 2009; CORDEIRO et al., 2014). Ademais, a elevação na concentração de 5-HT na APO se correlacionou negativamente com o desempenho físico (LEITE et al., 2010a; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a). Dessa maneira, o exercício gera alterações nas concentrações centrais de monoaminas, sendo que o aumento da razão 5-HT/DA é sugerido como um dos principais mecanismos da fadiga central, uma vez que tal elevação está envolvida com o aumento da percepção de esforço e a redução da motivação (CHAOULOFF, 1989; NEWSHOLME; BLOMSTRAND, 1996; FOLEY et al., 2006).

A DA também exerce efeito sobre o sistema nervoso simpático, sendo esse efeito inibitório (GURRERA, 1999), e desempenha função importante sobre a termorregulação (COX; LEE, 1980). O aumento da disponibilidade hipotalâmica de DA potencializa os mecanismos de dissipação de calor em ratos durante o repouso (COX; KERWIN; LEE, 1978; COX et al., 1980), aumenta a tolerância ao exercício físico em ambiente quente (BRIDGE et al., 2003) e aumenta o tempo de exercício mesmo com valores elevados de T_{interna} . Porém, a percepção de esforço ou o desconforto térmico não é aumentada (WATSON et al., 2005; HASEGAWA et al., 2008; ROELANDS et al., 2008a; BALTHAZAR et al., 2009). Portanto, a liberação de DA não está envolvida apenas com respostas térmicas, mas também com mudanças comportamentais, como, por exemplo, a percepção de esforço.

2.4 Treinamento físico

O treinamento físico é uma estratégia, na qual a manipulação da intensidade, da duração e da frequência das sessões de exercício físico, proporciona respostas adaptativas no organismo (WENGER; BELL, 1986). As repetições frequentes, sistematizadas e planejadas de sessões isoladas de exercício resultam em perturbações à homeostase corporal promovendo adaptações nos sistemas fisiológicos denominadas de respostas

crônicas ao exercício ou adaptações ao treinamento físico (MEEUSEN et al., 2013; THOMPSON et al., 2001).

Os princípios do treinamento físico estabelecem que para um sistema, órgão ou tecido se adaptar, este deverá ser exposto a estímulo de intensidade crescente e desafiadora da homeostase para que resulte em um conjunto de adaptações cardiovasculares, metabólicas, hormonais e termorregulatórias, bem como o aperfeiçoamento da eficiência mecânica (MORA-RODRIGUEZ, 2012; THOMPSON et al., 2001). Dentre as adaptações resultantes do treinamento físico em humanos, já foi demonstrado que houve aumento do calibre das artérias, melhora na função vasodilatadora de todo o organismo, assim como, a redução do tônus vasomotor (GREEN et al., 2004). Essas alterações combinadas elevam a condutância vascular periférica e facilitam a dissipação de calor (KONDO et al., 2009). Da mesma forma, o treinamento físico causa adaptações nas vias centrais de controle da termorregulação ao produzir elevações periódicas e frequentes da $T_{interna}$. Estudo do nosso laboratório demonstrou que o treinamento físico de animais, em esteira rolante, induziu modificações nos centros termorreguladores, uma vez que houve maior marcação de c-Fos na área pré-óptica e no PVN durante a sessão de exercício progressivo até a fadiga após o treinamento (SANTIAGO et al., 2016). A adaptação observada no aumento da ativação neuronal dessas áreas foi relacionada com a melhora na adaptação ao estresse térmico e no aprimoramento do desempenho físico dos animais treinados em relação aos não treinados.

As adaptações termorregulatórias centrais mediante o treinamento físico são também sustentadas por outros estudos que demonstraram que o aumento sistematizado e repetitivo da $T_{interna}$ gera adaptações hipotalâmicas. Animais expostos ao calor tiveram ativação dos neurônios termossensíveis e indução da proliferação celular no hipotálamo. Além disso, nos animais com exposição repetitiva ao calor houve indução da plasticidade neuronal na área pré-óptica, no núcleo ventromedial, no núcleo dorsomedial e no PVN, sugerindo uma possível contribuição dessas modificações neuronais no estabelecimento do equilíbrio térmico e aclimatação ao calor desses animais (ARMSTRONG; STOPPANI, 2002; BRATINCSÁK; PALKOVITS, 2004; CHAM et al., 2006; MATSUZAKI et al., 2009).

De fato, os ajustes decorrentes do exercício físico parecem ser orquestrados pelo sistema nervoso central principalmente através de um conjunto de regiões distribuídas pelo hipotálamo, hipocampo, amígdala e tronco encefálico (NAGASHIMA et al., 2000; MASTORAKOS et al., 2005; SOYA et al., 2007; MICHELINI; STERN, 2009; BARNA;

TAKAKURA; MOREIRA, 2012). A alteração do sistema nervoso autônomo induzido pelo treinamento físico foi sugerida ser devido a maior atividade do sistema dopaminérgico sobre o sistema noradrenérgico, o que levaria ao aumento do tônus vagal alterando os sistemas fisiológicos (GILBERT, 1995). A capacidade intrínseca aumentada para o desempenho físico em roedores tem sido associada à manutenção da concentração de DA durante o exercício físico (FOLEY et al., 2006), bem como, ao aumento da razão DOPAC/DA no caudado putâmen (RABELO et al., 2015). A capacidade intrínseca dos roedores para o exercício físico, assim como, a atividade dopaminérgica pode ser modulada através do treinamento físico aeróbico (RABELO et al., 2017). Neste estudo os animais com menor capacidade intrínseca após o período de treinamento aeróbico apresentaram maior atividade dopaminérgica no núcleo caudado putâmen associado ao aumento no desempenho físico.

Em vista dos estudos apresentados, o treinamento físico gera adaptações centrais e periféricas que melhoram/aprimoram, a termorregulação, a função cardiovascular, a função metabólica durante o exercício físico, além de modificar a atividade dopaminérgica. Aliado a isso e sabendo que o sistema dopaminérgico também modifica a percepção do esforço realizado durante o exercício físico e, que está envolvido com o controle motor, a recompensa, a motivação e a termorregulação, torna-se importante conhecer se as alterações no desempenho decorrentes do treinamento físico passam por modificações do sistema dopaminérgico em regiões envolvidas com a termorregulação, o controle motor e o sistema límbico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar se as adaptações decorrentes do treinamento físico sobre o desempenho físico estão associadas com alterações das monoaminas centrais em centros de controle termorregulatório, motor e motivacional.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a influência do protocolo de treinamento físico escolhido sobre a T_{interna} , o desempenho físico, o consumo de oxigênio e o quociente respiratório em ratos durante o exercício incremental e constante a 70% até a fadiga.
- Avaliar o efeito do treinamento físico sobre às mudanças nas concentrações de dopamina, serotonina e noradrenalina no núcleo caudado putamen (controle motor), na área pré-óptica (controle termorregulatório), e na amígdala (sistema límbico) em ratos.
- Verificar a influência do treinamento físico na expressão dos receptores dopaminérgicos D_2 no núcleo caudado putamen, na área pré-óptica, e na amígdala em ratos.
- Avaliar se as mudanças observadas no sistema dopaminérgico central estão associadas com o desempenho físico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar, com quatro semanas, provenientes do Centro de Bioterismo (CEBIO) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB/UFMG). Os procedimentos experimentais utilizados para o presente trabalho foram submetidos à aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA/UFMG) pelo protocolo nº 170/2015.

Os animais foram alojados em caixas coletivas (5/caixa) e mantidos em ambiente com temperatura entre 23 ± 2 °C e fotoperíodo de 12h luz/12h escuro, com livre acesso à ração e à água. Os animais foram separados em dois grupos experimentais: não treinado (NT, n=38) e treinado (T, n=41), sendo que o número de animais utilizado para cada análise está sinalizado na legenda das figuras.

4.2 Protocolo experimental

O estudo foi dividido em dois delineamentos experimentais. O primeiro delineamento teve como objetivo avaliar se as adaptações induzidas pelo treinamento físico no desempenho físico, no balanço térmico e na taxa metabólica são decorrentes da modulação na concentração de monoaminas centrais em áreas hipotalâmicas, mesolímbicas e nigroestriatal. No segundo delineamento o objetivo foi verificar se essas adaptações induzidas pelo treinamento são decorrentes da modulação na expressão dos receptores dopaminérgicos D₂ nas áreas hipotalâmicas, mesolímbicas e nigroestriatais.

4.2.1 Delineamento experimental 1

No delineamento 1 (Figura 5), os animais passaram por cinco dias de adaptação ao exercício físico em esteira rolante (Gaustec, Contagem, Brasil e Panlab, S.L.U, Barcelona, Espanha) (*ver tópico 4.3.1*). Após esse período, os animais foram submetidos a uma sessão de exercício progressivo até a fadiga (*ver tópico 4.3.2*) sendo posteriormente divididos em grupos não treinado e treinado. A distribuição dos animais foi realizada em ordem balanceada garantindo a similaridade da média de tempo e de velocidade entre os grupos.

O grupo treinado realizou o protocolo de treinamento físico em esteira rolante com duração de oito semanas e os animais do grupo não treinado realizaram apenas estímulo de corrida 2x/semana (*ver tópico 4.3.3*). Após oito semanas de treinamento todos os animais foram submetidos novamente ao exercício progressivo até a fadiga em ambiente temperado ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) para avaliar o efeito do treinamento aeróbico no desempenho físico e na taxa metabólica. Ao término da oitava semana os animais receberam um sensor para registro de T_{interna} (*ver tópico 4.3.4*) e passaram por exercício físico constante por 30 minutos ou até a fadiga, ou período de repouso em esteira (*ver tópico 4.3.5*).

Imediatamente após o término dos testes, os animais foram decapitados e os cérebros removidos e congelados a -80°C até ser realizado o punch das regiões cerebrais para serem analisadas pelo protocolo de dosagem de catecolaminas através de HPLC (*ver tópico 4.3.7*).

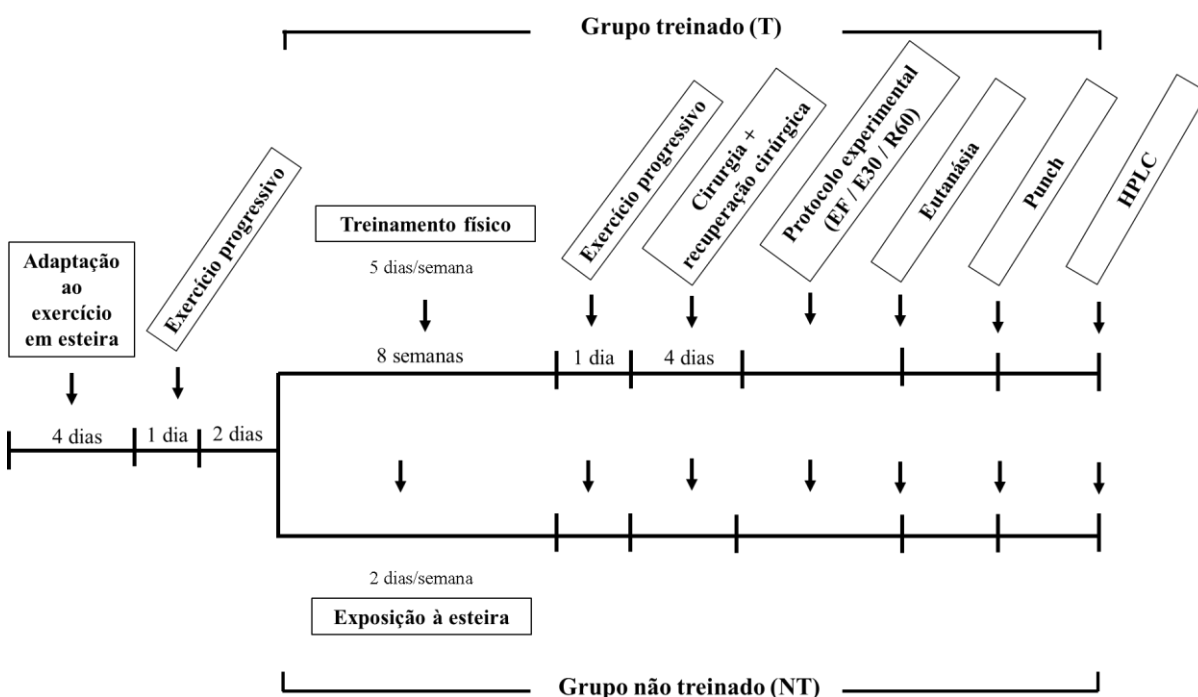


Figura 5. Delineamento experimental 1. HPLC, Dosagens de catecolaminas centrais por cromatografia líquida de alta performance.

4.2.2 Delineamento experimental 2

No delineamento 2 (Figura 6), os animais foram familiarizados à corrida em esteira rolante (Gaustec, Contagem, Brasil) e separados em grupo não treinado e treinado a

semelhança do delineamento 1. Ao final de oito semanas de treinamento todos os animais foram submetidos novamente ao exercício progressivo até a fadiga (*ver tópico 4.3.2*) em ambiente temperado ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) para avaliar o efeito do treinamento aeróbico no desempenho físico.

Após 48 horas do último teste progressivo, os animais foram decapitados e os cérebros removidos e congelados em gelo seco. Posteriormente, foram armazenados em freezer -80°C até ser realizado o punch das regiões cerebrais (*ver tópico 4.3.6*) para realizar a extração e quantificação de proteínas e analisar por meio do protocolo de western blot (*ver tópico 4.3.8*).

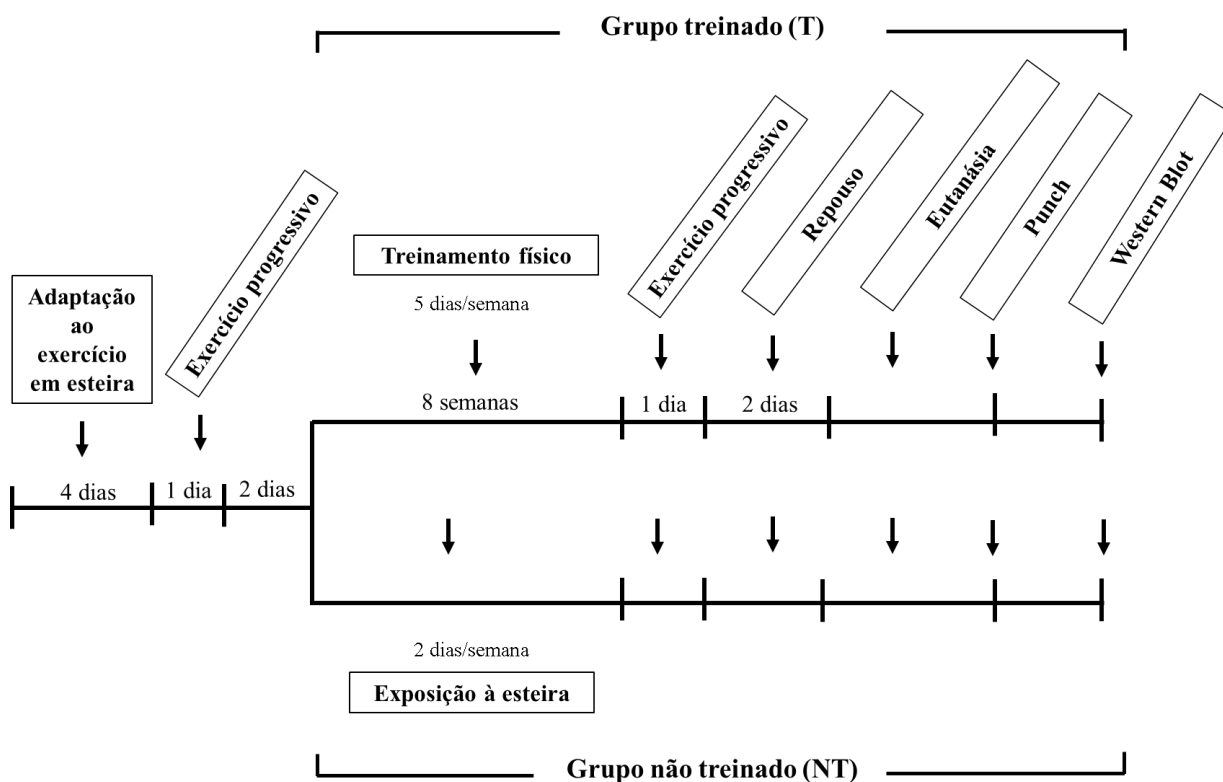


Figura 6. Delineamento experimental 2.

4.3 Procedimentos e técnicas experimentais

4.3.1 Adaptação ao exercício na esteira

Na primeira semana, os animais foram submetidos a sessões de adaptação ao exercício físico em esteira motorizada (Gaustec, Contagem, MG, Brasil) para que os

mesmos se adaptassem ao local de treinamento e à direção da corrida (WANNER et al., 2007).

O protocolo de adaptação consistiu de quatro dias consecutivos de sessão diária de exercício, na qual os animais foram colocados na esteira e permaneceram em repouso durante cinco minutos e em seguida correram por mais cinco minutos. A corrida iniciou com velocidade de $10 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ no primeiro dia até atingir $15 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ no último dia de adaptação, com inclinação de 5° da esteira [adaptado (DRUMMOND et al., 2016)]. A estimulação elétrica foi definida em $0,2 \text{ mA}$ apenas para causar pequeno desconforto no animal, e, assim, estimulá-lo a sair da grade de choque e iniciar a atividade na esteira. No quinto dia, os animais foram submetidos ao protocolo de exercício progressivo até a fadiga (*ver tópico 4.3.2*) para caracterizar a amostra e possibilitar a devida separação em grupo NT e T.

4.3.2 Protocolo de exercício progressivo

Todos os animais foram submetidos ao protocolo de exercício progressivo antes e após o treinamento físico. A inclinação da esteira foi sempre mantida em 5° e o estímulo elétrico em $0,2 \text{ mA}$. A velocidade inicial da esteira foi de $10 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$, com incrementos de $1 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ a cada 3 minutos até a fadiga. O critério para determinar o momento da fadiga foi quando o animal não conseguisse manter o ritmo da esteira rolante e, dessa forma, permanecesse por 10 segundos sobre a grade de estímulo elétrico (CAMPOS et al., 2014; DRUMMOND et al., 2020).

Esse protocolo de exercício serviu para determinar o desempenho aeróbico dos animais e o consumo de oxigênio no período pré e pós treinamento físico, assim como, determinar a velocidade de corrida dos animais durante os experimentos posteriores (*ver tópico 4.3.5*).

4.3.3 Treinamento físico

O protocolo de treinamento físico aeróbico foi realizado em esteira durante 8 semanas/5 dias por semana. O protocolo iniciou com velocidade de $8 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$, com 5° de inclinação, durante 30 minutos. A intensidade e a duração do exercício foram aumentadas gradualmente até que os animais alcançassem a velocidade de $18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$, com 5° de

inclinação da esteira, durante 60 minutos (TEIXEIRA-COELHO et al., 2014). A Tabela 1 apresenta a evolução da carga de treinamento.

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico aeróbico em esteira rolante durante 8 semanas.

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
	T (min)	T (min)	T (min)	T (min)	T (min)
	V (m.min⁻¹)	V (m.min⁻¹)	V (m.min⁻¹)	V (m.min⁻¹)	V (m.min⁻¹)
Semana 1	30,0 – 8	30,0 – 8	30,0 – 8	30,0 – 8	30,0 – 10
Semana 2	30,0 – 10	30,0 – 10	30,0 – 10	37,5 – 10	37,5 – 10
Semana 3	37,5 – 10	37,5 – 10	37,5 – 12	37,5 – 12	37,5 – 12
Semana 4	37,5 – 12	45,0 – 12	45,0 – 12	45,0 – 12	45,0 – 12
Semana 5	45,0 – 14	45,0 – 14	45,0 – 14	45,0 – 14	52,5 – 14
Semana 6	52,5 – 14	52,5 – 14	52,5 – 14	52,5 – 16	52,5 – 16
Semana 7	52,5 – 16	52,5 – 16	60,0 – 16	60,0 – 16	60,0 – 16
Semana 8	60,0 – 16	60,0 – 18	60,0 – 18	60,0 – 18	60,0 – 18

T, tempo da sessão de treinamento; V, velocidade durante a sessão de treinamento.

Para garantir manipulação semelhante ao grupo treinado, os animais do grupo NT realizaram o exercício em esteira durante oito semanas, com velocidade de 8 m.min⁻¹, porém com duração de 5 min/dia, 2x/semana.

4.3.4 Procedimento cirúrgico

Após o treinamento, os animais do delineamento experimental 1 foram submetidos ao procedimento cirúrgico para implante do sensor G2 E-Mitter (Mini-Mitter, Sun River, OR, USA) na cavidade peritoneal para o registro da T_{interna} . Para isso, foram anestesiados através da associação de Ketamina (Cetamina 10%, Syntec, 75 mg/kg) e Xilazina (Xilazina 2%, Syntec, 10 mg/kg) administradas por via intraperitoneal.

Finalizado o procedimento cirúrgico, os animais receberam dose única de pentabiótico (48.000 UI/kg, Pentabiótico Veterinário, Fort Dodge) no volume de 0,2 mL via intramuscular e analgésico / antiinflamatório (1,0 mg/kg, Banamine, Schering-Plough, S/A) no volume de 0,02 mL via subcutânea.

4.3.5 Protocolo experimental para a dosagem de monoaminas

Após o período de recuperação cirúrgica, para o implante do sensor de T_{interna} , os animais NT e T foram sorteados e divididos entre as três situações experimentais:

- Repouso em esteira por 60 min (R60);
- Exercício constante em esteira durante 30 min (E30); e
- Exercício constante em esteira até a fadiga (EF).

A velocidade do exercício submáximo foi individualizada e correspondente a 70% da velocidade máxima alcançada no teste progressivo após o treinamento físico. A velocidade média e a massa corporal dos grupos no exercício constante podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização dos animais E30 e EF ao final de 8 semanas de treinamento físico.

	Exercício _ NT	Exercício _ T
Velocidade 70% (m.min⁻¹)	13,75 ± 0,38	19,00 ± 0,40*
Massa corporal (g)	382,13 ± 7,75	344,25 ± 6,49*

NT, animais não treinados (n=16); T, animais treinados (n=16). *, p < 0,05.

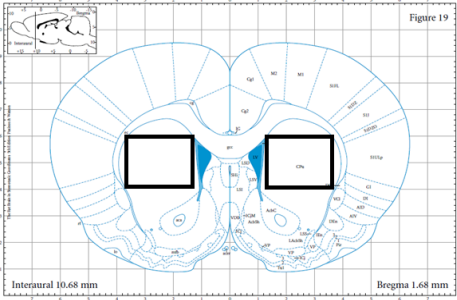
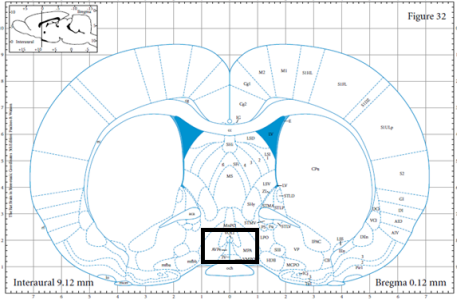
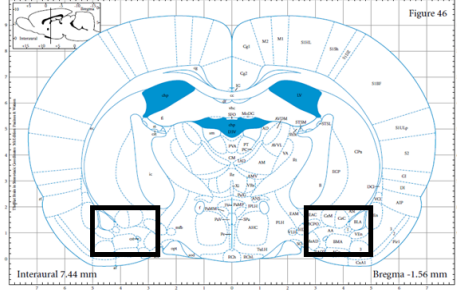
Os protocolos experimentais foram executados em sala com temperatura ambiente de $23 \pm 2^\circ\text{C}$. A T_{interna} foi registrada continuamente por telemetria até o final do protocolo, bem como, o consumo de oxigênio através do software *Metabolism* (Panlab, Harvard Apparatus, Spain) por calorimetria indireta (Oxylet System, Panlab, Harvard Apparatus, Spain).

4.3.6 Coleta das áreas cerebrais de interesse (punch)

Após a eutanásia dos animais nos delineamentos experimentais 1 e 2, os cérebros foram removidos e imediatamente congelados em gelo seco e armazenados posteriormente em freezer -80°C .

Os cérebros congelados foram seccionados transversalmente com o auxílio de um criostato (Leica microsystems, Srt. Heidelberg, Alemanha) para obtenção das regiões de interesse (CPU, APO e Amy). Para as secções de cada uma das regiões de interesse, foram utilizadas, como referência, coordenadas anteroposteriores em relação ao bregma (PALKOVITS, 1973; PAXINOS; WATSON, 2005; RABELO et al., 2015) (quadro 1):

Quadro 1. Coordenadas para a coleta de amostra cerebral das técnicas HPLC e WB.

Caudado putâmen				
	Espessura	Coordenadas anteroposteriores*	Agulha utilizada	Localização da agulha para coleta
	480 µm	1,68 a 1,20 mm	2,0 mm	Bilateral e acima dos ventrículos laterais.
Área pré-óptica				
	Espessura	Coordenadas anteroposteriores*	Agulha utilizada	Localização da agulha para coleta
	480 µm	0,12 a -0,36 mm	2,0 mm	Centralizada no 3º ventrículo
Amígdala				
	Espessura	Coordenadas anteroposteriores*	Agulha utilizada	Localização da agulha para coleta
	480 µm	-1,56 a -2,52 mm	2,0 mm	Bilateral e ao lado do quiasma óptico
*, em relação ao bregma.				

4.3.7 Dosagem de monoaminas centrais

Para a análise biológica do delineamento experimental 1, os níveis cerebrais de NA, DOPAC, DA, 5-HT e 5-HIAA (5-hidroxiindoleacético), bem como a taxa de renovação de serotonina e dopamina (expressas em função da razão entre o metabólito e a monoamina

de interesse), foram determinados nas áreas de interesse (CPU, APO e Amy) por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE ou HPLC, *high performance liquid chromatography*) de fase reversa.

Para a execução da técnica, os tecidos cerebrais foram homogeneizados com sonificador em 400 μL (CPU e APO) e 300 μL (Amy) da solução 0,15 M de ácido perclórico e 0,1 M de EDTA acrescida do padrão interno 3,4 dihidrobenzilamina (DHBA – Sigma Aldrich, Milwaukee, Estados Unidos) na concentração de 7.500 $\text{pg}/\mu\text{l}$. A solução foi centrifugada e o sobrenadante filtrado em membrana não estéril 0,22 U / 13 mm (Millex, SP, Brasil). Desse filtrado, 20 μL foram injetados no sistema de cromatografia. Esse sistema é formado por uma coluna de carbono 18 (Purospher 5m, Merck, Darmstadt, Alemanha) precedida por uma coluna com a mesma constituição. O potencial elétrico aplicado no eletrodo de referência de Ag/AgCl foi de 850 mV. A fase móvel do sistema foi composta por 100 mM de dihidrogenofosfato de sódio monohidratado (NaH_2PO_4), 10 mM de NaCl, 0,1 mM de EDTA, 0,14 mM de ácido octanosulfônico, 90% de água MiliQ e 10% de metanol. O pH foi ajustado para 3,5 com ácido orto-fosfórico 85% e a solução foi filtrada com uma membrana de éster de celulose 0,22 U /47 mm (Millipore, SP, Brasil) antes de ser inserida no sistema com um fluxo de 1 mL/min.

A identificação e quantificação de cada pico foram alcançadas através da comparação da curva padrão previamente testada e determinada para cada área de interesse. Para relativizar a quantidade de catecolaminas e metabólitos pela quantidade de tecido utilizado, quantificou-se o nível de proteínas nas amostras pelo método de Bradford. Desta forma, todos os dados de monoaminas estão expressos em $\text{pg}.\mu\text{g}^{-1}$ de proteína.

4.3.8 Análise da expressão proteica por Western Blot

4.3.8.1 Extração e quantificação de proteínas

Para a análise biológica do delineamento experimental 2, as proteínas das áreas CPU, APO e Amy foram isoladas através da dissociação mecânica dos tecidos contendo tampão de lise (pH 8,0, Tris-Base a 50 mmol/L, NaCl a 100 mmol/L, EGTA a 5 mmol/L, $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ a 50 mmol/L, MgCl_2 a 1 M, Nonidet P/40 a 1%, Triton X-100 a 0,3%, deoxicolato de sódio a 0,5% e coquetel de inibidores de protease a 1%, Sigma-Aldrich). As proteínas foram

quantificadas pelo método de Bradford. Para a corrida de eletroforese, 40 µg de proteínas foram utilizadas para todas as amostras.

4.3.8.2 Western Blot (WB)

Amostras contendo 40 µg de proteínas foram desnaturadas a 95°C por 5 minutos com tampão contendo 5% de 2-mercaptoethanol (Invitrogen). As amostras foram corridas em gel 10% SDS-PAGE a 120V (1 hora e 50 min) e transferidas por 40 minutos a 20V no sistema de transferência Trans-Blot® SD Semi-Dry Transfer Cell (BioRad) para membranas de fluoreto de polivinilidene (PVDF). Após a transferência, as membranas foram coradas com o corante Ponceau, para a conferência da uniformidade da transferência. Os sítios inespecíficos de ligação nas membranas foram bloqueados com solução de 5% de leite desnatado diluído em TBS/Tween 0,05% por 1 hora em temperatura ambiente.

Em seguida, as membranas foram incubadas com anticorpo para: DRD₂ (1:1000, sc-5303, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) a 4°C overnight. Após esse período, as membranas foram lavadas por 30 min e incubadas com anticorpo secundário anti-mouse (1:15000, A2554, Sigma Aldrich) por 1 hora, lavadas por 30 min e então reveladas. A normalização da densidade de pixels da proteína foi feita pela correção dos valores da banda pela expressão da GAPDH (1:3000, sc-32233, Santa Cruz Biotechnology, Inc.). A imunodeteção foi feita através do ganho de quimioluminescência através da solução ECL conjugada à peroxidase (n. Cat. 170-5060, Bio-Rad Laboratories, Inc.) aplicada diretamente sobre a membrana. As imagens foram capturadas e analisadas através do Software Image Quant LAS 4000.

4.4 Variáveis analisadas

4.4.1 Variáveis medidas

- **Tempo de exercício (TE, min):** medida correspondente ao intervalo de tempo entre o início e o final da sessão experimental. Foi utilizado como índice de desempenho físico.

- **Temperatura corporal interna (T_{interna} , °C):** medida por telemetria utilizando o sensor de temperatura implantado intraperitonealmente (G2 E-Mitter, modelo ER4000, Minii-Mitter), sendo coletada a cada minuto durante o período de repouso e de exercício na esteira.
- **Consumo de oxigênio (VO_2 , $\text{ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$):** o VO_2 foi utilizado como um indicador da taxa metabólica sendo medido por meio de calorimetria indireta de circuito aberto (Panlab, Harvard Apparatus, Espanha). Os dados obtidos foram transmitidos para um sistema computadorizado (Metabolism, Panlab, Harvard Apparatus, Espanha).
- **Consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$, $\text{ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$):** o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi determinado por meio de calorimetria indireta de circuito aberto (Panlab, Harvard Apparatus, Espanha) e os dados obtidos foram transmitidos para um sistema computadorizado (Metabolism, Panlab, Harvard Apparatus, Espanha). O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ corresponde ao maior valor de VO_2 atingido durante o exercício físico. Este parâmetro foi analisado durante o protocolo de exercício progressivo, (*ver tópico 4.3.2*) nos animais antes e após o treinamento físico (ou período sem treinamento nos grupos não treinados). O valor de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ juntamente com o TE foram utilizados como parâmetros para avaliar a efetividade do treinamento físico para o aumento da capacidade aeróbica.

4.4.2 Variáveis calculadas

- **Trabalho (W, J) = $m.g.v.\text{sen}\alpha.\text{TE}$** , sendo m, massa corporal em kg; g, força da gravidade ($9,8 \text{ m.s}^{-2}$); v, velocidade da esteira (m.min^{-1}); $\text{sen}\alpha$, ângulo de inclinação da esteira; TE, tempo de exercício (min); (DRUMMOND et al., 2016). Este parâmetro objetivou quantificar o trabalho realizado pelos animais durante os exercícios progressivo e submáximo.

- **Economia de corrida** = $VO_2/\text{velocidade de corrida}$. Este parâmetro foi calculado para avaliar a efetividade do treinamento físico quanto ao aumento da capacidade aeróbica dos animais e também pode ser denominado como gasto energético (TEIXEIRA-COELHO et al., 2017).
- **Quociente respiratório (RO)** = VCO_2/VO_2 , onde VCO_2 corresponde ao volume de dióxido de carbono expirado e VO_2 o volume de oxigênio consumido. Este parâmetro foi calculado em tempo real durante o registro de calorimetria indireta por meio do software de análise (Metabolism, Panlab, Harvard Apparatus, Espanha).

4.4.3 Variáveis de controle

- **Massa corporal:** parâmetro de verificação da recuperação cirúrgica e estado de saúde e de hidratação dos mesmos durante os experimentos.
- **Temperatura ambiente (T_a):** a temperatura ambiente foi mantida em 23 ± 2 °C durante os protocolos experimentais.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados como média \pm E.P.M. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a normalidade dos dados.

Para as comparações entre os momentos pré e pós treinamento físico referente as variáveis massa corporal, velocidade, trabalho realizado, $VO_{2\text{pico}}$ e quociente respiratório foi utilizada ANOVA *two-way* seguida de *post hoc* Tukey, na presença de diferenças observadas.

Para a comparação dos dados referentes à T_{interna} , VO_2 , economia de corrida e RQ ao longo do exercício submáximo ou repouso em esteira, entre os grupos não treinado e treinado foi utilizada ANOVA *two-way* com medidas repetidas, seguida do *post hoc* Tukey, na presença de diferenças observadas.

As análises referentes ao treinamento físico vs. monoaminas centrais entre os grupos não treinados e treinados para as três situações experimentais (R60, E30 e EF) foi

utilizada ANOVA two-way seguida de *post hoc* Tukey, na presença de diferenças observadas.

Para estabelecer as possíveis associações entre as monoaminas centrais (NA, DOPAC, DA, 5-HIAA, 5-HT) e trabalho, quociente respiratório e gasto energético utilizou-se a correlação de Pearson.

As análises referentes à expressão proteica DRD₂ entre os grupos não treinados e treinados foi baseada no teste *t-Student* não pareado.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização do protocolo de treinamento físico aeróbico

Inicialmente, os resultados apresentados mostram a eficácia da ferramenta utilizada para a aferição das variáveis fisiológicas, a fim de que o programa de treinamento físico adotado pudesse ser analisado e relacionado com as possíveis modificações na atividade das monoaminas centrais.

O primeiro resultado apresentado consiste na análise do perfil geral dos animais através do ganho de massa corporal durante o período de oito semanas. Em ambos os grupos experimentais, os animais apresentaram ganho de massa corporal (*Pré_NT*: $152,5 \pm 3,28$ g vs. *Pós_NT*: $356,53 \pm 6,10$ g; $p < 0,05$ / *Pré_T*: $150,21 \pm 2,46$ g vs. *Pós_T*: $328,42 \pm 4,29$ g; $p < 0,05$). Contudo, o treinamento físico atenuou o ganho de massa corporal dos animais treinados ao final de oito semanas em comparação aos animais não treinados ($p < 0,05$).

Para a caracterização do protocolo de treinamento físico estudado quanto às variáveis de desempenho físico dos animais, a Figura 7 apresenta o tempo total de corrida e a velocidade média ao final do teste de esforço progressivo realizado nos momentos pré e pós oito semanas de treinamento físico aeróbico. O tempo de exercício dos animais do grupo NT apresentou redução de 24% na situação pós-treino em relação ao momento pré-treino (*Pré_NT*: $45,42 \pm 1,47$ min vs. *Pós_NT*: $34,57 \pm 1,07$ min; $p < 0,05$, Fig. 7A), enquanto os animais T apresentaram aumento de 29% no tempo de corrida (*Pré_T*: $44,70 \pm 1,45$ min vs. *Pós_T*: $57,60 \pm 1,34$ min; $p < 0,05$, Fig. 7A). Ao comparar a condição inicial entre os grupos não houve diferença no tempo de exercício ($p > 0,05$). Contudo, ao final do período de treino, os animais T apresentaram um tempo de exercício incremental até a fadiga 67% maior em relação ao grupo NT ($p < 0,05$).

A velocidade de corrida dos animais não treinados ao final das oito semanas de treino reduziu 15% em relação ao valor inicial, como era esperado (*Pré_NT*: $23,84 \pm 0,50$ m.min⁻¹ vs. *Pós_NT*: $20,16 \pm 0,36$ m.min⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 7B). Enquanto isso, os animais T tiveram 18% de aumento na velocidade alcançada no último teste progressivo até a fadiga em relação ao teste pré-treino (*Pré_T*: $23,56 \pm 0,48$ m.min⁻¹ vs. *Pós_T*: $27,90 \pm 0,44$ m.min⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 7B). Ao comparar a velocidade alcançada na situação pós-treino em

ambos os grupos, o protocolo de treinamento utilizado resultou em velocidade 38% maior no grupo T em relação ao grupo NT (Fig. 7B, $p < 0,05$).

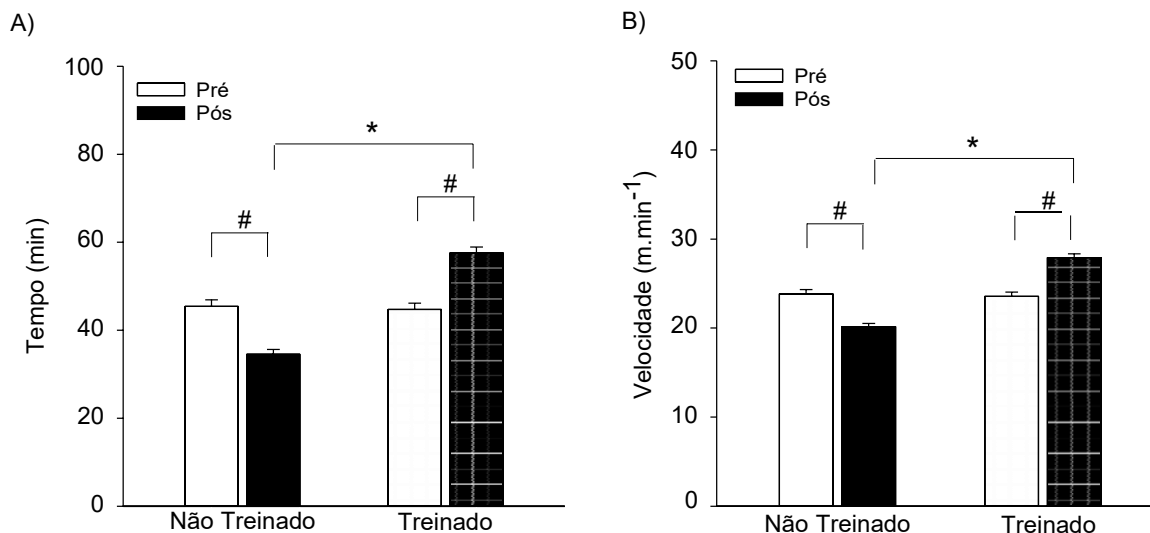


Figura 7. Tempo de corrida (A) e velocidade média (B) durante o exercício físico progressivo até a fadiga anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbio de 8 semanas. #, Pré vs. Pós; *, Pós_NT vs. Pós_T, $p < 0,05$. NT, $n = 38$; T, $n = 41$. Dados expressos como a média \pm EPM.

A Figura 8 apresenta o trabalho e o $VO_{2\text{pico}}$ dos grupos NT e T durante o teste de esforço progressivo realizado nos momentos pré e pós-treinamento. Para a situação pré-treino, não houve diferença no trabalho realizado pelos animais durante o exercício (*Pré_NT*: $102,30 \pm 4,03$ J vs. *Pré_T*: $99,58 \pm 4,43$ J; $p > 0,05$, Fig. 8A). Contudo, para a situação pós-treino, o grupo T apresentou trabalho realizado 95% maior em relação ao grupo NT (*Pós_NT*: $161,83 \pm 7,33$ J vs. *Pós_T*: $316,19 \pm 11,68$ J; $p < 0,05$, Fig. 8A).

De modo semelhante, não foi observado diferença no $VO_{2\text{pico}}$ no momento pré-treino entre os grupos ($p > 0,05$, Fig. 8B). O protocolo de treinamento físico utilizado manteve os valores de $VO_{2\text{pico}}$ no grupo T (*Pré_T*: $39,02 \pm 0,57$ ml.kg^{-0,75}.min⁻¹ vs. *Pós_T*: $39,29 \pm 0,97$ ml.kg^{-0,75}.min⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 8B), ao passo que, no grupo NT o $VO_{2\text{pico}}$ reduziu 7% ao final de oito semanas em relação ao parâmetro inicial (*Pré_NT*: $38,13 \pm 0,82$ ml.kg^{-0,75}.min⁻¹ vs. *Pós_NT*: $35,59 \pm 0,74$ ml.kg^{-0,75}.min⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 8B). Em relação ao momento pós-treino, o treinamento físico assegurou que o $VO_{2\text{pico}}$ do grupo T fosse 10% maior do que no grupo NT ($p < 0,05$).

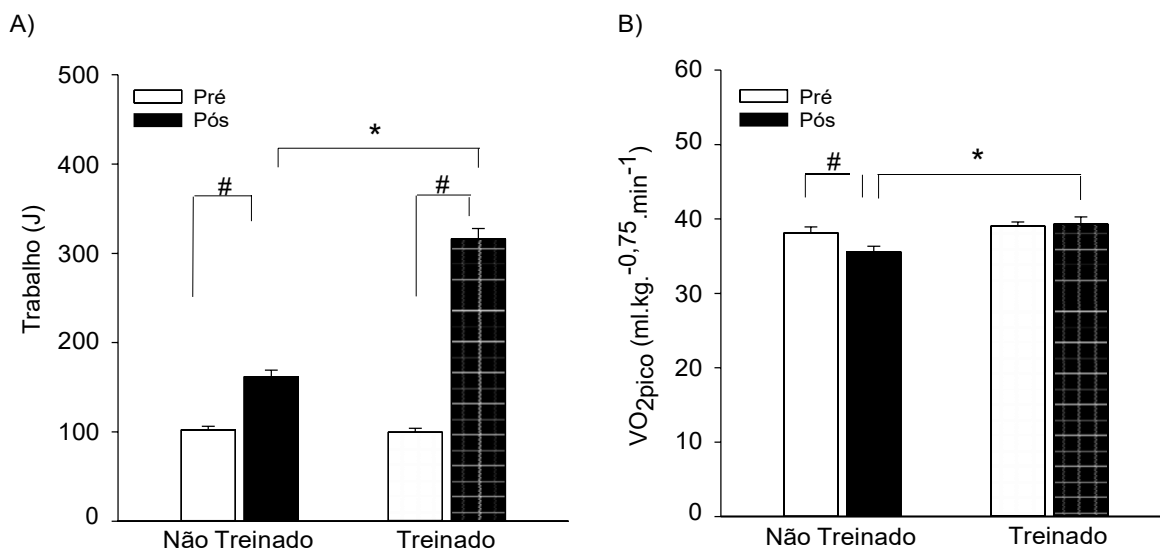


Figura 8. Trabalho (A) e VO_{2pic0} (B) realizado no exercício progressivo até a fadiga, anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbico de 8 semanas. #, Pré vs. Pós; * Pós_NT vs. Pós_T, $p < 0,05$. Trabalho: NT, $n = 38$; T, $n = 41$ / VO_{2pic0} : NT, $n = 23$; T, $n = 26$. Dados expressos como a média \pm EPM.

Quanto a análise da efetividade do protocolo de treinamento aeróbico à luz das adaptações no perfil metabólico, a Figura 9 apresenta os valores de quociente respiratório (RQ) para os respectivos grupos. Nesta figura, pode-se observar que não houve diferença entre os grupos na condição pré-treino (*Pré_NT*: $0,90 \pm 0,01$ vs. *Pré_T*: $0,90 \pm 0,01$; $p > 0,05$) e nem na condição pós-treino (*Pós_NT*: $0,88 \pm 0,01$ vs. *Pós_T*: $0,86 \pm 0,00$ $p > 0,05$). Contudo, ao analisar os momentos pré e pós-treino para o grupo treinado, o treinamento físico resultou em adaptação no uso de substratos energéticos, uma vez que na situação pós-treino os animais treinados apresentaram redução de 4% no valor de RQ ($p < 0,05$).

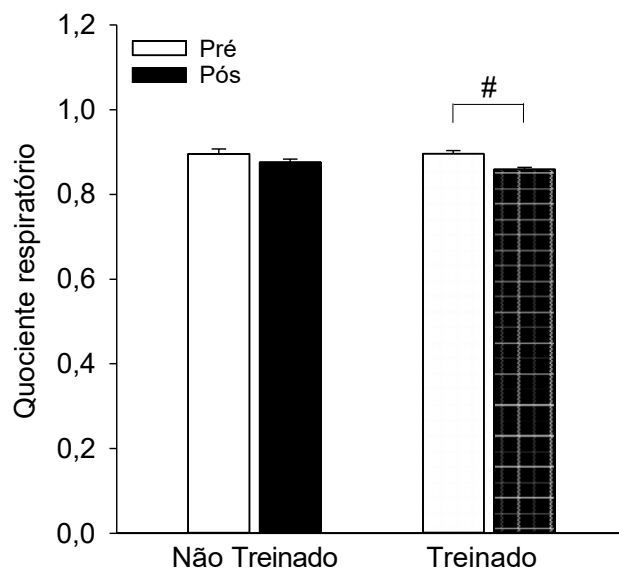


Figura 9. Quociente respiratório durante o exercício progressivo até a fadiga, anterior e posteriormente ao treinamento físico aeróbio de 8 semanas. #, Pré vs. Pós, $p < 0,05$. NT, $n=23$; T, $n=26$. Dados expressos como a média \pm EPM.

5.2. Caracterização da resposta aguda em animais treinados e não treinados durante o exercício constante a 70%

Comprovada a eficácia do programa de treinamento físico utilizado através das adaptações fisiológicas descritas no subtópico anterior, nesta seção o objetivo consiste em caracterizar a resposta aguda durante o exercício constante a 70% dos animais treinados e não treinados após o período de oito semanas de treinamento. Dessa forma, será possível avaliar no próximo subtópico o principal objetivo do trabalho, que compreende em avaliar a capacidade do treinamento físico em modular a atividade das monoaminas centrais na condição basal de repouso e durante o exercício agudo.

Os dados que serão descritos, a princípio, consistem nos resultados da condição repouso e do exercício até a fadiga. Os resultados individuais do grupo que realizou exercício por 30 minutos não serão apresentados neste subtópico, uma vez que através dos gráficos do exercício até a fadiga é possível observar a resposta para esse tempo de atividade. Futuramente, a concentração das monoaminas centrais serão relacionadas ao repouso e aos dois momentos de interesse do exercício: fase estável (30 min) e fadiga.

Inicialmente, as variáveis analisadas foram o tempo de exercício, o trabalho realizado e a velocidade de corrida durante o exercício constante a 70% da velocidade máxima. Como esperado, o tempo de exercício até a fadiga no grupo T foi 48% maior do que no grupo NT (EF_{NT} : $77,25 \pm 7,96$ min vs. EF_T : $114,25 \pm 13,08$ min; $p < 0,05$, Fig. 10B). Os animais treinados apresentaram trabalho realizado 80% maior ao comparar com os animais não treinados (EF_{NT} : $341,16 \pm 37,65$ J, vs. EF_T : $615,44 \pm 58,59$ J; $p < 0,05$) e aumento na velocidade média de corrida correspondente a 39% (EF_{NT} : $13,88 \pm 0,61$ m.min⁻¹ vs. EF_T : $19,25 \pm 0,37$ m.min⁻¹; $p < 0,05$). Ao analisar essas três variáveis, corrobora-se que o treinamento físico aprimorou o desempenho dos animais treinados durante o exercício constante.

A Figura 10 apresenta os dados referentes à $T_{interna}$ no experimento agudo após o programa de treinamento físico. Para esta variável, não foi observada diferença em seus valores tanto para os animais não treinados como para os animais treinados durante o repouso em esteira por 60 min ($R60_{NT-0min}$: $37,08 \pm 0,14$ °C vs. $R60_{T-0min}$: $37,08 \pm 0,06$ °C; $p > 0,05$ / $R60_{NT-60 min}$: $37,11 \pm 0,11$ °C vs. $R60_{T-60 min}$: $36,87 \pm 0,15$ °C; $p > 0,05$, Fig. 10A) e durante o exercício constante até a fadiga ($EF_{NT-0min}$: $37,31 \pm 0,06$ °C vs.

$EF_T-0min: 37,27 \pm 0,08 \text{ } ^\circ\text{C}$; $p>0,05$ / $EF_NT-fadiga: 38,23 \pm 0,32 \text{ } ^\circ\text{C}$ vs. $EF_T-fadiga: 38,44 \pm 0,19 \text{ } ^\circ\text{C}$; $p>0,05$, Fig. 10B).

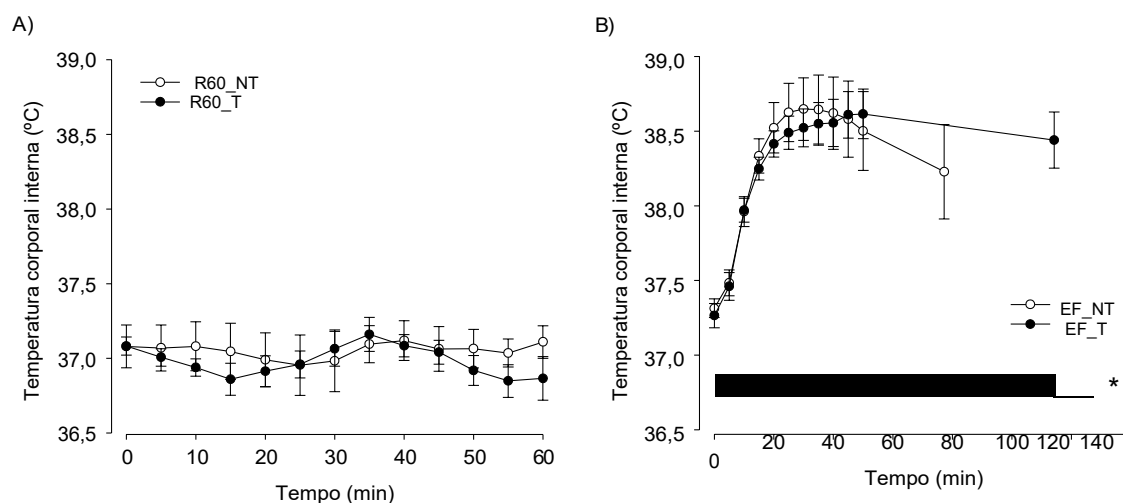


Figura 10. Temperatura corporal interna durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo. O tempo total de exercício está indicado pela barra horizontal na parte inferior do gráfico B. *, $p<0,05$ Tempo: EF_NT vs. EF_T. R60_NT/T: $n=8$; EF_NT/T: $n=8$. Dados expressos como a média \pm EPM.

A variação do VO_2 registrada durante o exercício constante foi utilizada como um indicador da taxa metabólica. Durante o repouso realizado em esteira, não houve diferença no VO_2 entre os grupos não treinado e treinado tanto no início ($R60_NT-0min: 13,35 \pm 0,75 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$ vs. $R60_T-0min: 15,03 \pm 0,38 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$; $p>0,05$, Fig. 11A) quanto ao final de 60 minutos ($R60_NT-60 \text{ min}: 15,16 \pm 1,18 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$ vs. $R60_T-60 \text{ min}: 13,10 \pm 0,93 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$; $p>0,05$, Fig. 11A).

Para o exercício constante a 70% até a fadiga, o VO_2 foi semelhante entre os grupos no momento inicial e durante a fase dinâmica ($EF_NT-0min: 15,70 \pm 0,86 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$ vs. $EF_T-0min: 15,45 \pm 0,89 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$; $p>0,05$, Fig. 11B). Porém, a partir do 37º minuto de corrida, os animais treinados apresentaram VO_2 maior em relação ao grupo NT ($EF_NT-37min: 31,46 \pm 0,66 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$ vs. $EF_T-37min: 33,58 \pm 0,77 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$; $p<0,05$, Fig. 11B). Tal diferença na taxa metabólica dos grupos se manteve até o momento da fadiga ($EF_NT-fadiga: 31,14 \pm 1,01 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$ vs. $EF_T-fadiga: 33,75 \pm 0,77 \text{ ml.kg}^{-0,75}.\text{min}^{-1}$; $p<0,05$, Fig. 11B).

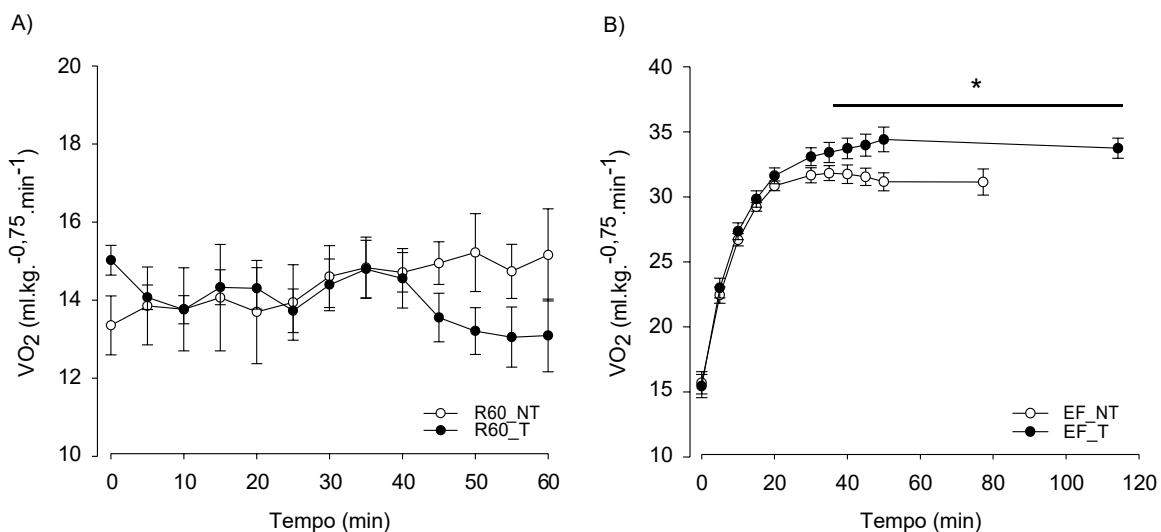


Figura 11. Consumo de oxigênio durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo de exercício. *, $p < 0,05$. R60_NT/T: $n=8$; EF_NT/T: $n=8$. Dados expressos como a média \pm EPM.

A próxima variável analisada – a economia de corrida – pode ser interpretada como o gasto energético dos animais na execução da atividade física. Essa variável foi utilizada como índice da capacidade aeróbica dos animais, uma vez que compreende na razão entre o VO₂ e a velocidade individual de corrida. Neste estudo, o VO₂ apresentou diferenças entre os grupos a partir da fase estável do exercício e a velocidade de corrida no grupo T foi 39% maior do que no grupo NT. Portanto, ao calcular o gasto energético para os animais durante o exercício constante observou que os animais treinados apresentaram menor gasto energético, em relação ao grupo controle, desde o momento inicial ($EF_NT-0\ min: 1,15 \pm 0,09\ ml.kg^{-0,75}.m^{-1}$, vs. $EF_T-0\ min: 0,81 \pm 0,06\ ml.kg^{-0,75}.m^{-1}$; $p < 0,05$, Fig. 12) até a fadiga ($EF_NT-Fadiga: 2,26 \pm 0,08\ ml.kg^{-0,75}.m^{-1}$, vs. $EF_T-Fadiga: 1,76 \pm 0,05\ ml.kg^{-0,75}.m^{-1}$; $p < 0,05$, Fig. 12).

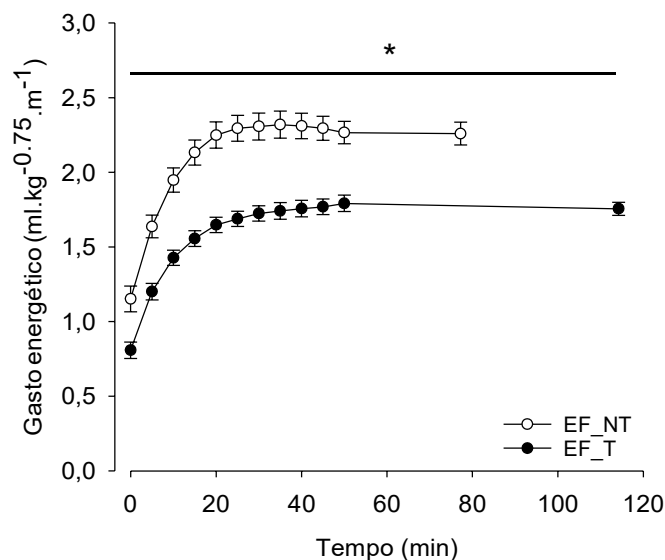


Figura 12. Economia de corrida durante o exercício constante a 70% até a fadiga em função do tempo de exercício. *, $p < 0,05$. EF_NT/T: $n=8$ Dados expressos como a média \pm EPM.

Além dos parâmetros analisados anteriormente, este trabalho registrou o quociente respiratório durante o exercício constante a 70%, que proporciona uma análise geral sobre o uso de substratos energéticos para gerar energia durante o exercício. Nos experimentos realizados, o treinamento não modificou o perfil metabólico basal dos animais, tanto no início do repouso em esteira ($R60_NT-0\ min: 0,88 \pm 0,02$, vs. $R60_T-0\ min: 0,87 \pm 0,01$; $p > 0,05$, Fig. 13A) quanto após 60 minutos ($R60_NT-60\ min: 0,86 \pm 0,02$, vs. $R60_T-60\ min: 0,88 \pm 0,03$; $p > 0,05$, Fig. 13A). Em contrapartida, ao avaliar os animais treinados que realizaram o exercício constante até a fadiga, o perfil metabólico foi deslocado para a queima de ácidos graxos em relação ao grupo controle. Tal diferença foi percebida desde o início do exercício ($EF_NT-0\ min: 0,90 \pm 0,02$, vs. $EF_T-0\ min: 0,89 \pm 0,02$; $p < 0,05$, Fig. 13B) até o momento da fadiga ($EF_NT-Fadiga: 0,83 \pm 0,01$, vs. $EF_T-Fadiga: 0,78 \pm 0,01$; $p < 0,05$, Fig. 13B).

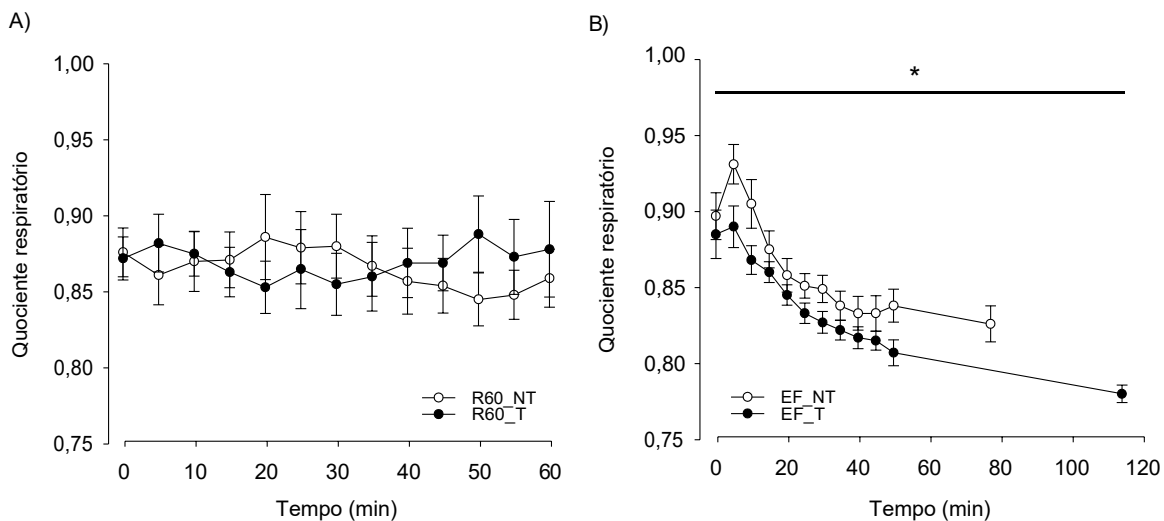


Figura 13. Quociente respiratório durante o repouso em esteira (A) e durante o exercício constante a 70% até a fadiga (B) em função do tempo. *, $p < 0,05$. R60_NT/T: $n=8$; EF_NT: $n=8$ /EF_T: $n=6$. Dados expressos como a média \pm EPM.

5.3. Efeito do treinamento físico na atividade monoaminérgica central basal e durante o exercício constante a 70%

As análises descritas neste subtópico tem por finalidade responder ao objetivo central do trabalho que consiste em avaliar se as modificações observadas no desempenho físico decorrentes do treinamento físico estão relacionadas às mudanças nas concentrações das monoaminas centrais no CPU, na APO, e na Amy. Para isso, serão apresentadas as concentrações das monoaminas centrais e seus respectivos metabólicos (DA, DOPAC, 5-HT, 5-HIAA), assim como, a razão 5-HT/DA e a concentração de noradrenalina para a condição de repouso por 60 min na esteira (R60) e para o exercício constante a 70% por 30 min (E30) e até a fadiga (EF) nos grupos NT e T.

- **Núcleo caudado-putâmen**

O treinamento físico resultou em modificações no sistema dopaminérgico no CPU como podemos observar na Figura 14. O exercício constante a 70% por 30 minutos resultou em menor concentração de DA nos animais treinados em relação aos animais não treinados (*E30_NT*: $25,72 \pm 2,04$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *E30_T*: $20,01 \pm 1,50$ pg.µg de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 14A). Porém não houve diferença entre os grupos para a concentração de DA no repouso (*R60_NT*: $21,38 \pm 1,03$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *R60_T*: $19,13 \pm 0,89$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 14A) ou na fadiga (*EF_NT*: $21,62 \pm 1,86$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *EF_T*: $19,16 \pm 1,44$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 14A).

Em relação ao DOPAC, foi observado maior concentração do metabólito no grupo T durante o repouso (*R60_NT*: $38,81 \pm 3,06$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *R60_T*: $47,98 \pm 2,18$ pg.µg de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 14B) e na fadiga em relação ao grupo NT (*EF_NT*: $35,85 \pm 2,75$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *EF_T*: $42,49 \pm 1,58$ pg.µg de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 14B). Para o exercício constante durante 30 minutos não foi observada diferença entre os grupos para a concentração de DOPAC (*E30_NT*: $43,53 \pm 2,25$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. *E30_T*: $43,92 \pm 1,78$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 14B).

Na Figura 14C, observa-se que o *turnover* dopaminérgico (razão DOPAC/DA) foi modificado com o treinamento físico resultando em maior atividade dopaminérgica durante o repouso (*R60_NT*: $1,87 \pm 0,22$ vs. *R60_T*: $2,53 \pm 0,14$; $p < 0,05$) e na fadiga (*EF_NT*: $1,51$

$\pm 0,14$ vs. $EF_T: 2,34 \pm 0,25$; $p < 0,05$). Entretanto, não houve alteração durante o exercício constante por 30 minutos ($E30_NT: 1,77 \pm 0,15$ vs. $E30_T: 2,26 \pm 0,19$; $p > 0,05$, Fig. 14C).

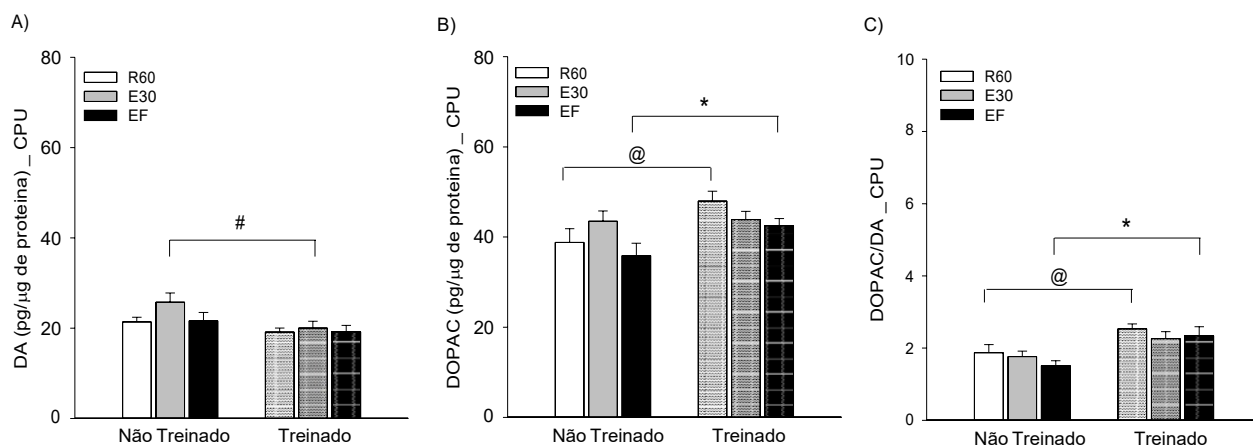


Figura 14. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. #, E30_NT vs. E30_T; @: R60_NT vs. R60_T; *, EF_NT vs. EF_T; $p < 0,05$. n=7 ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

A atividade dopaminérgica no CPU está relacionada com o desempenho físico dos animais, uma vez que o *turnover* dopaminérgico neste núcleo foi correlacionado positivamente com o trabalho realizado no momento da fadiga ($r = 0,65$, $p < 0,05$, Fig. 15A). Além disso, houve uma correlação negativa entre o quociente respiratório e a atividade dopaminérgica durante a fadiga ($r = -0,73$, $p < 0,05$, Fig. 15B).

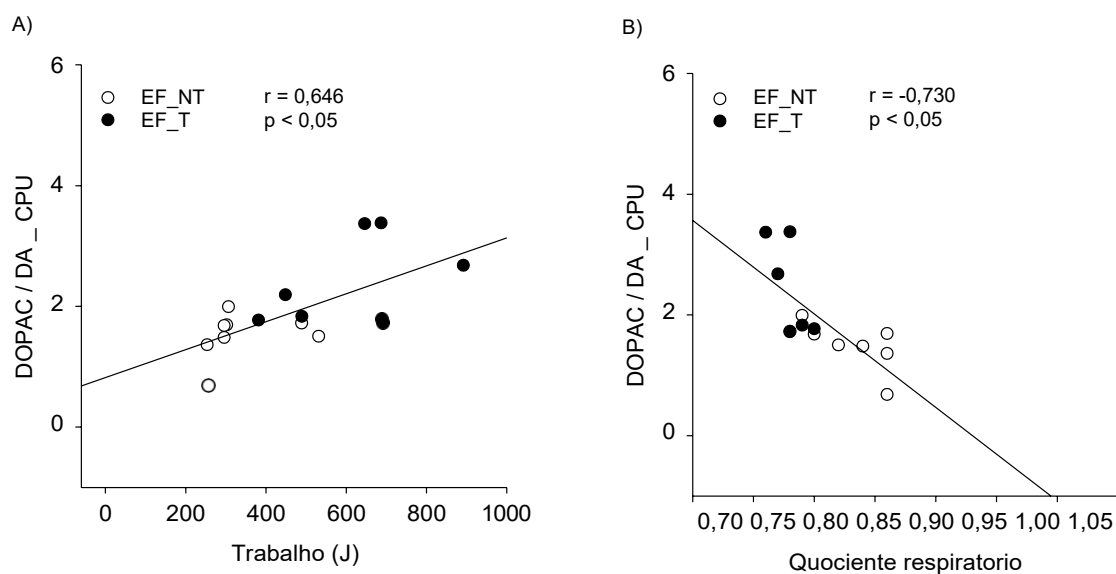


Figura 15. Correlação entre a razão DOPAC/DA e o trabalho realizado (A) e o quociente respiratório (B) no momento da fadiga (exercício constante a 70%) (EF) nos animais NT e T. EF_NT: n=8/EF_T: n=7. Dados expressos como a média \pm EPM.

Em relação ao sistema serotoninérgico, o treinamento físico ou o exercício agudo não gerou modificações nas concentrações de 5-HT no repouso ($R60_NT$: $0,85 \pm 0,13$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $0,75 \pm 0,05$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 16A) e durante o exercício ($E30_NT$: $1,04 \pm 0,13$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $0,88 \pm 0,09$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$ / EF_NT : $1,06 \pm 0,16$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $0,71 \pm 0,12$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 16A). De modo semelhante, não foram observadas diferenças na concentração de 5-HIAA tanto no repouso ($R60_NT$: $5,20 \pm 0,47$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $4,56 \pm 0,19$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 16B) quanto no exercício ($E30_NT$: $5,41 \pm 0,19$ vs. $E30_T$: $4,97 \pm 0,26$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$ / EF_NT : $4,99 \pm 0,53$ vs. EF_T : $5,91 \pm 0,32$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 16B).

O treinamento físico modulou o *turnover* serotoninérgico durante o exercício até a fadiga, no qual o grupo T apresentou maior razão 5-HIAA/5-HT do que o grupo NT (EF_NT : $5,16 \pm 0,51$ vs. EF_T : $8,53 \pm 1,36$; $p < 0,05$, Fig. 16C). Não foram observadas mudanças na atividade serotoninérgica entre o grupo NT e T no repouso ($R60_NT$: $6,92 \pm 1,14$ vs. $R60_T$: $6,31 \pm 0,55$; $p > 0,05$, Fig. 16C), assim como, no exercício agudo por 30 minutos ($E30_NT$: $5,79 \pm 0,75$ vs. $E30_T$: $5,86 \pm 0,52$; $p > 0,05$, Fig. 16C). Para o exercício agudo, o *turnover* serotoninérgico foi modulado no grupo treinado, em que os animais

treinados que correram até a fadiga apresentaram 35% de aumento no *turnover* serotoninérgico em relação aos animais treinados no repouso ($R60_T$ vs. EF_T ; $p < 0,05$, Fig. 16C) e 45% de elevação após 30 minutos de exercício ($E30_T$ vs. EF_T ; $p < 0,05$, Fig. 16C). Todavia, o exercício agudo não modificou a atividade serotoninérgica no CPU para os animais não treinados.

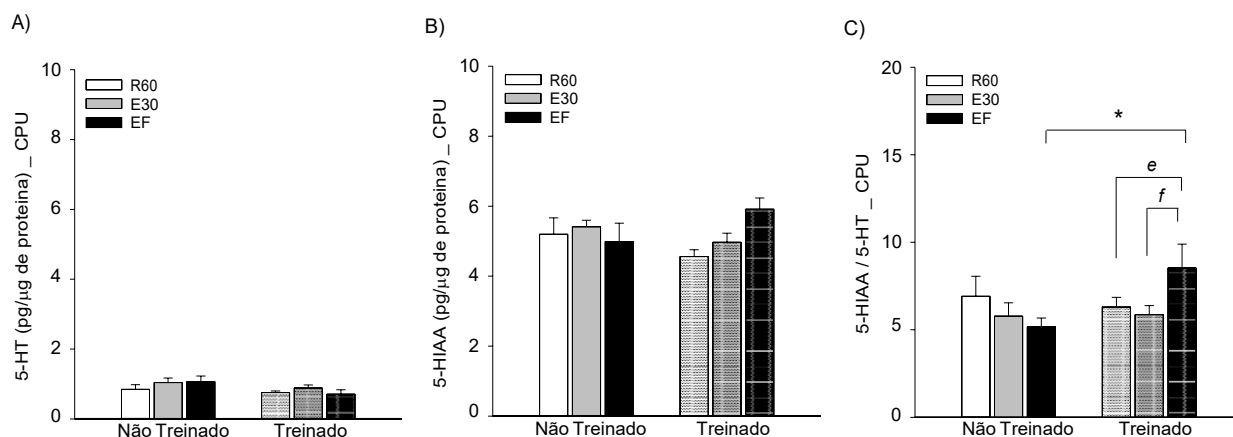


Figura 16. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA / 5-HT (C) no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. *, EF_NT vs. EF_T ; e, $R60_T$ vs. EF_T ; f, $E30_T$ vs. EF_T ; $p < 0,05$. $n = 7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

Ao avaliar a razão da 5-HT/DA, o treinamento físico não proporcionou modificações nos valores encontrados para a relação dessas monoaminas no repouso ($R60_NT$: $0,04 \pm 0,01$ vs. $R60_T$ $0,04 \pm 0,00$; $p > 0,05$, Fig. 17) e nem no exercício ($E30_NT$: $0,04 \pm 0,01$ vs. $E30_T$ $0,04 \pm 0,00$; $p > 0,05$ / EF_NT : $0,04 \pm 0,01$ vs. EF_T $0,03 \pm 0,01$; $p > 0,05$, Fig. 17). Não foram observadas diferenças dentro de cada grupo (NT ou T) devido à influência do exercício constante a 70% da velocidade máxima ($p > 0,05$, Fig. 17).

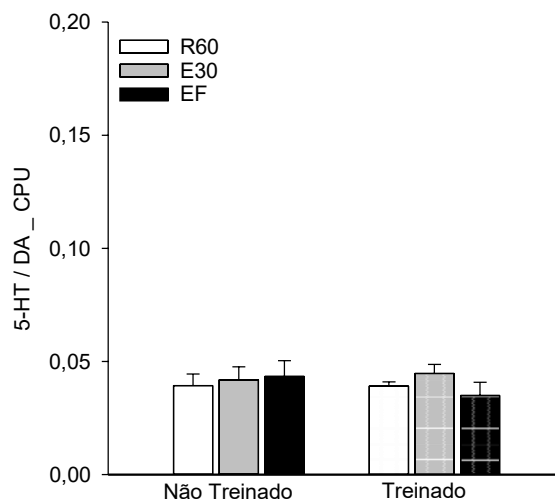


Figura 17. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. n=7 ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

A última catecolamina avaliada na área do CPU foi a noradrenalina, que está representada na Figura 18. O treinamento físico modulou a concentração da noradrenalina durante o exercício constante por 30 min, em que é possível observar uma redução de 22% na concentração dessa catecolamina no CPU dos animais treinados em relação aos animais não treinados ($E30_{NT}$: $0,91 \pm 0,03$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $0,71 \pm 0,06$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 18). Não foi observada modificação na concentração dessa catecolamina entre os grupos NT e T no repouso ($R60_{NT}$: $0,49 \pm 0,04$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $0,46 \pm 0,03$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 18) e na fadiga (EF_{NT} : $0,94 \pm 0,09$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $0,78 \pm 0,10$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 18).

Quanto ao efeito do exercício constante a 70% na concentração de noradrenalina no CPU dentro de cada grupo, observou-se que no grupo NT houve elevação dessa catecolamina entre o repouso e o exercício 30 minutos ($R60_{NT}$: $0,49 \pm 0,04$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_{NT}$; $p < 0,05$, Fig. 18), assim como, para o exercício até a fadiga ($R60_{NT}$ vs. EF_{NT} : $0,94 \pm 0,09$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 18). Este perfil também foi observado para o grupo T, em que os animais treinados apresentaram aumento da concentração de noradrenalina entre o repouso e o exercício 30 minutos ($R60_T$: $0,46 \pm 0,03$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$; $p < 0,05$, Fig. 18) e, para o exercício constante até a fadiga ($R60_T$ vs. EF_T : $0,78 \pm 0,10$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p < 0,05$, Fig. 18).

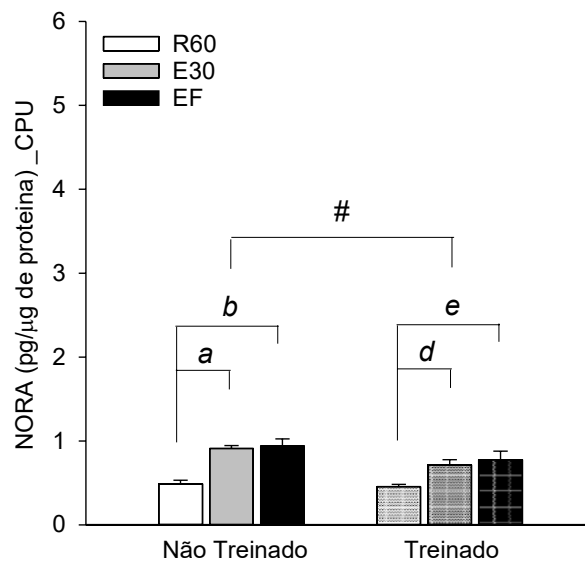


Figura 18. Concentração de noradrenalina no CPU após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. a: R60_NT vs E30_NT; b: R60_NT vs EF_NT; d: R60_T vs E30_T; e: R60_T vs EF_T; #: E30_NT vs. E30_T. $p < 0,05$. $n = 7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

- **Área pré-óptica**

Para o protocolo de treinamento físico utilizado não foram observadas modificações na concentração de dopamina na APO entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $1,74 \pm 0,34$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $1,95 \pm 0,18$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 19A), nem aos 30 minutos de exercício constante a 70% ($E30_NT$: $1,84 \pm 0,24$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $1,96 \pm 0,30$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, fig. 19A) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $2,14 \pm 0,33$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $2,57 \pm 0,49$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 19A). O efeito do exercício agudo não modificou as concentrações de dopamina dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 19A), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 19A).

De maneira semelhante, o treinamento físico não modulou as concentrações de DOPAC entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $3,16 \pm 0,35$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $4,22 \pm 0,54$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 19B), nem aos 30 minutos de exercício constante a 70% ($E30_NT$: $3,11 \pm 0,36$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $3,46 \pm 0,58$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 19B) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $2,97 \pm 0,44$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $3,20 \pm 0,49$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 19B). O efeito do exercício agudo também não modificou as concentrações de DOPAC na APO dentro do grupo NT para o repouso em relação ao exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 19B), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 19B).

Na Figura 19C, pode-se observar que o protocolo de treinamento físico utilizado neste estudo também não modulou o *turnover* dopaminérgico entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $2,25 \pm 0,54$ vs. $R60_T$: $2,29 \pm 0,35$; $p > 0,05$, Fig. 19C), nem aos 30 minutos de exercício agudo ($E30_NT$: $1,79 \pm 0,17$ vs. $E30_T$: $1,92 \pm 0,29$; $p > 0,05$, Fig. 19C) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $1,52 \pm 0,22$ vs. EF_T : $1,43 \pm 0,18$; $p > 0,05$, Fig. 19C). O efeito do exercício agudo também não modificou a razão DOPAC/DA dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 19C), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 19C).

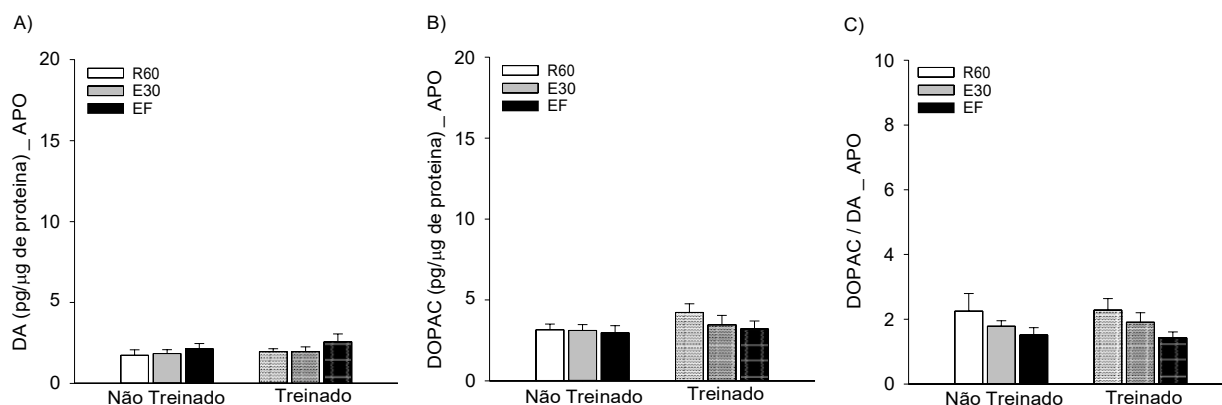


Figura 19. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. n=7 ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

Quanto ao sistema serotoninérgico, o treinamento físico não modificou a concentração de serotonina na APO entre o grupo NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $1,80 \pm 0,13$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $1,90 \pm 0,21$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20A), nem aos 30 minutos de exercício constante a 70% ($E30_NT$: $1,95 \pm 0,24$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $1,73 \pm 0,15$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20A) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $1,94 \pm 0,22$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $2,14 \pm 0,27$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20A). Para esta monoamina, o exercício agudo não modulou as concentrações dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 20A), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 20A).

Para o metabólito 5-HIAA, o treinamento físico não modulou suas concentrações entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $8,89 \pm 0,95$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $12,89 \pm 1,23$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20B), nem aos 30 minutos do exercício constante a 70% ($E30_NT$: $9,19 \pm 0,54$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $8,97 \pm 0,94$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20B) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $8,68 \pm 1,09$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $9,39 \pm 0,70$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 20B). O efeito do exercício agudo também não modificou as concentrações de 5-HIAA na APO dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 19B), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 19B).

Como resultante, a razão 5-HIAA/5-HT também não foi modulada pelo treinamento físico, uma vez que não foram observadas diferenças entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $5,03 \pm 0,52$ vs. $R60_T$: $7,35 \pm 1,01$; $p > 0,05$, Fig. 20C), nem aos 30 minutos do exercício constante ($E30_NT$: $5,03 \pm 0,40$ vs. $E30_T$: $5,37 \pm 0,56$; $p > 0,05$, Fig. 20C) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $4,60 \pm 0,49$ vs. EF_T : $4,72 \pm 0,44$; $p > 0,05$, Fig. 20C). O exercício agudo também não resultou em diferença na razão 5-HIAA/5-HT dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 20C), assim como, não foi observada no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 20C).

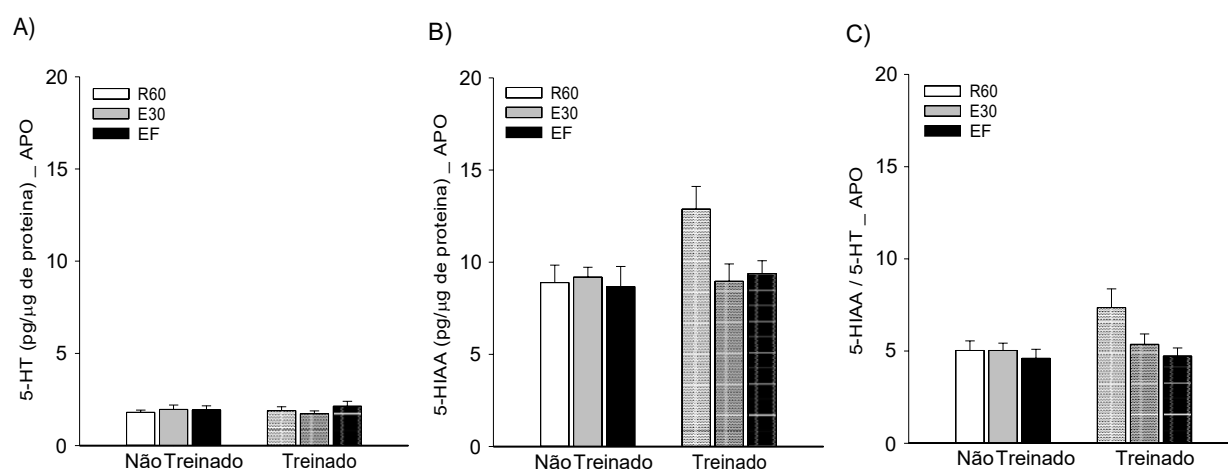


Figura 20. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA/5-HT (C) na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. $n=7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

Para a razão da 5-HT/DA, o treinamento físico não modificou os valores encontrados para essa relação na APO tanto no repouso ($R60_NT$: $1,22 \pm 0,21$ vs. $R60_T$: $1,06 \pm 0,17$; $p > 0,05$, Fig. 21) quanto durante o exercício agudo por 30 minutos ($E30_NT$: $1,15 \pm 0,15$ vs. $E30_T$: $0,98 \pm 0,11$; $p > 0,05$, Fig. 21) e no momento da fadiga (EF_NT : $0,97 \pm 0,10$ vs. EF_T : $0,96 \pm 0,13$; $p > 0,05$, Fig. 21). O efeito do exercício agudo não foi observado na razão 5-HT/DA dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 21), assim como, não foi observada no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 21).

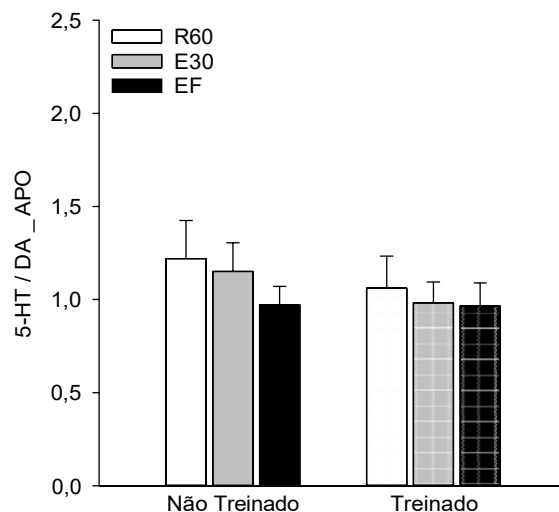


Figura 21. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. n=7 ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

De maneira semelhante às monoaminas apresentadas anteriormente para a APO, o treinamento físico não modulou a concentração de noradrenalina entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $15,23 \pm 1,15$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $20,94 \pm 2,11$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 22), nem ao exercício constante a 70% ($E30_NT$: $15,61 \pm 1,76$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $15,88 \pm 2,59$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 22), e nem no momento da fadiga (EF_NT : $19,68 \pm 3,49$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $18,03 \pm 1,05$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 22). O efeito do exercício agudo não modulou a concentração de noradrenalina dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 22), assim como, não foi observada no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 22).

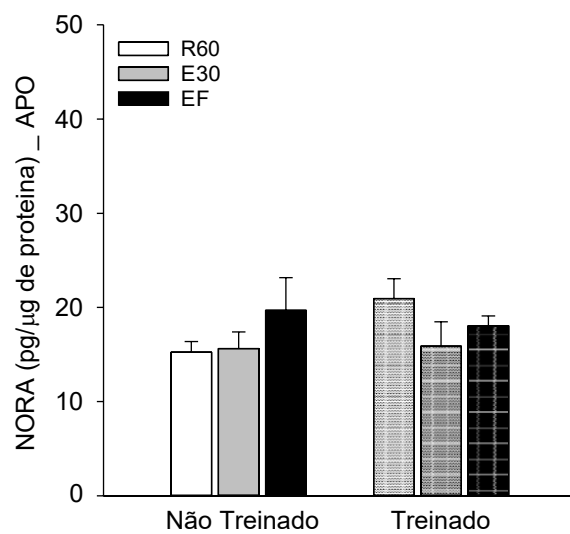


Figura 22. Concentração de noradrenalina na APO após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. n=7 ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

- **Amígdala**

Na amígdala, o treinamento físico não modificou a concentração de dopamina basal entre os grupos NT e T ($R60_NT$: $2,77 \pm 0,38$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $2,00 \pm 0,38$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23A), assim como, não modificou para o exercício constante aos 30 minutos ($E30_NT$: $1,97 \pm 0,30$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $2,79 \pm 0,38$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23A) e no momento da fadiga (EF_NT : $2,82 \pm 0,21$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $2,67 \pm 0,46$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23A). O efeito do exercício agudo também não modificou as concentrações de dopamina dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 19A), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 23A).

De maneira semelhante, a concentração de DOPAC também não foi modulada pelo treinamento físico entre os grupos NT e T tanto no repouso ($R60_NT$: $4,51 \pm 0,44$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $5,37 \pm 0,69$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23B) quanto aos 30 minutos do exercício constante ($E30_NT$: $5,05 \pm 0,46$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $5,03 \pm 0,53$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23B) e no momento da fadiga (EF_NT : $5,12 \pm 0,57$ pg.μg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $6,31 \pm 1,04$ pg.μg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 23B). Ao avaliar a influência do exercício físico constante a 70% nas concentrações de DOPAC dentro do grupo NT, no repouso e no exercício, não foram observadas modificações nesse metabólito ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 23B), assim como, não foram observadas alterações no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 23B).

Embora o treinamento físico não tenha proporcionado diferença nos valores isolados de DA e DOPAC, para o *turnover* dopaminérgico houve diferença entre os grupos NT e T. No repouso, o treinamento físico proporcionou elevação em 46% da atividade dopaminérgica nos animais treinados em relação aos animais não treinados ($R60_NT$: $1,79 \pm 0,24$ vs. $R60_T$: $2,61 \pm 0,19$; $p < 0,05$, Fig. 23C). O treinamento físico também modulou a resposta da atividade dopaminérgica durante o exercício, sendo que aos 30 minutos de exercício constante a 70%, a atividade dopaminérgica nos animais treinados reduziu em 29% em relação aos animais não treinados ($E30_NT$: $2,66 \pm 0,12$ vs. $E30_T$: $1,90 \pm 0,16$; $p < 0,05$, Fig. 23C). Contudo, houve inversão da resposta da atividade dopaminérgica no momento da fadiga, em que os animais treinados apresentaram 43% de aumento no

turnover dopaminérgico em relação aos animais NT (EF_NT : $1,82 \pm 0,16$ vs. EF_T : $2,60 \pm 0,31$; $p < 0,05$, Fig. 23C).

O *turnover* dopaminérgico também foi influenciado individualmente pelo exercício agudo na Amy, uma vez que foram observadas alterações da razão DOPAC/DA dentro de cada grupo (NT ou T) para a condição repouso e exercício. Para o grupo NT, os animais aos 30 minutos de exercício em comparação com os animais em repouso apresentaram elevação de 49% na atividade dopaminérgica ($R60_NT$ vs. $E30_NT$; $p < 0,05$, Fig. 23C) seguido de 32% de redução no momento da fadiga ($E30_NT$ vs. EF_NT ; $p < 0,05$, Fig. 23C). Para o grupo T também houve modificação no perfil da resposta dos animais mediante o exercício. Os animais treinados aos 30 minutos de exercício apresentaram redução de 27% na atividade dopaminérgica em relação aos animais treinados em repouso ($R60_T$ vs. $E30_T$; $p < 0,05$, Fig. 23C). Todavia, na fadiga os animais treinados apresentam um aumento de 37% na atividade dopaminérgica em relação à situação de exercício constante por 30 minutos ($E30_T$ vs. EF_T ; $p < 0,05$, Fig. 23C).

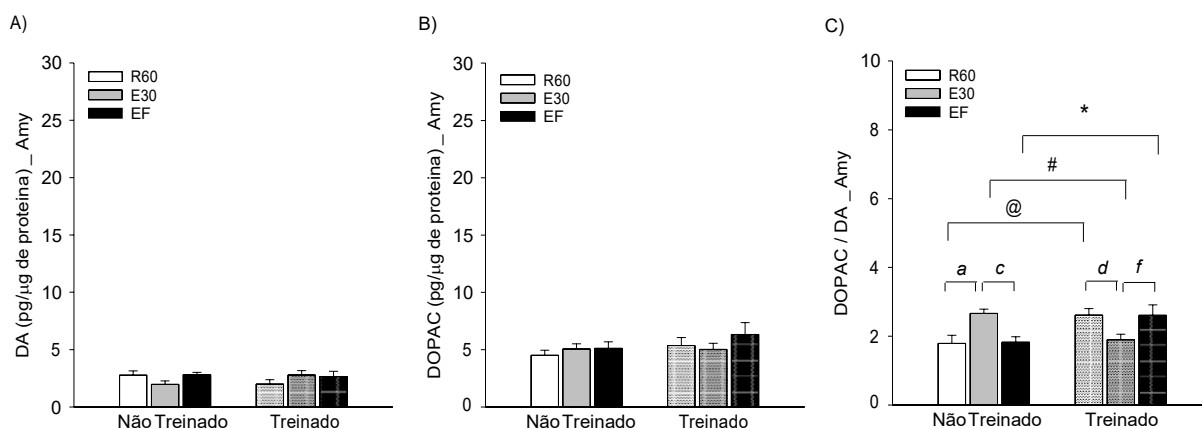


Figura 23. Concentração de DA (A), de DOPAC (B) e razão DOPAC/DA (C) na Amy após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. @: R60_NT vs. R60_T; #: E30_NT vs. E30_T; *, EF_NT vs. EF_T; a: R60_NT vs. E30_NT; c: E30_NT vs. EF_NT; d: R60_T vs. E30_T; f: E30_T vs. EF_T. $p < 0,05$. $n = 7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

A atividade dopaminérgica na Amy foi correlacionada com o desempenho físico dos animais, uma vez que o *turnover* dopaminérgico apresentou relação com algumas variáveis de desempenho. Durante o exercício constante, a razão DOPAC/DA se correlacionou positivamente com o gasto energético dos animais ao final de 30 minutos de

exercício ($r = 0,56$, $p < 0,05$, Fig. 24). No momento da fadiga, a atividade dopaminérgica na Amy apresentou correlação positiva com o trabalho realizado ($r = 0,72$, $p < 0,05$, Fig. 25A) e correlação negativa com o quociente respiratório ($r = -0,66$, $p < 0,05$, Fig. 25B).

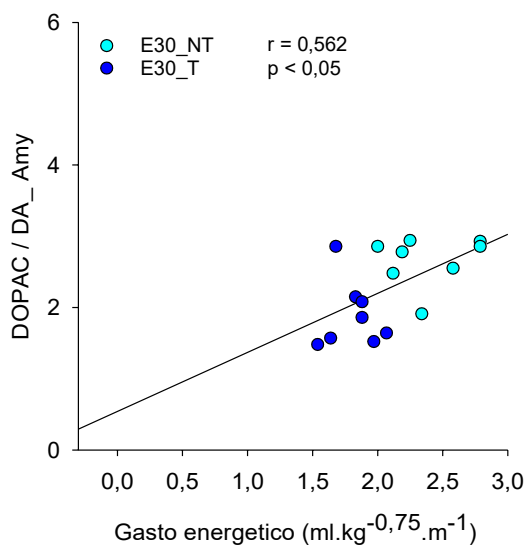


Figura 24. Correlação entre a razão DOPAC/DA e a economia de corrida após 30 minutos de exercício constante a 70% (E30) nos animais NT e T. $n=8$. Dados expressos como a média \pm EPM.

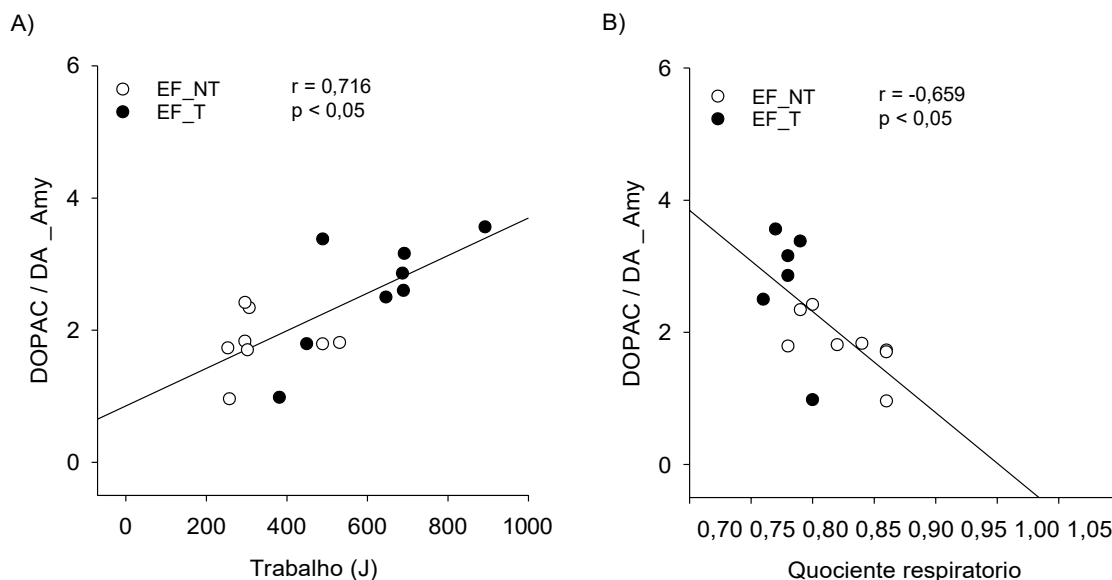


Figura 25. Correlação entre a razão DOPAC/DA e o trabalho realizado (A) e o quociente respiratório (B) no momento de fadiga do exercício constante a 70% (EF) nos animais NT e T. $n=6$ a 8/grupo. Dados expressos como a média \pm EPM.

Na Amy, o treinamento físico não modulou a concentração de 5-HT entre os grupo NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $0,79 \pm 0,10$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $0,75 \pm 0,08$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 26A) assim como, aos 30 minutos do exercício constante a 70% ($E30_NT$: $0,96 \pm 0,06$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $0,71 \pm 0,08$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, fig. 26A) e no momento da fadiga (EF_NT : $0,91 \pm 0,21$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $1,12 \pm 0,16$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 26A). O efeito isolado do exercício agudo também não foi capaz de modificar a concentração de 5-HT dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 26A), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 26A).

O protocolo de treinamento físico utilizado também não modulou as concentrações do metabólito 5-HIAA entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $4,24 \pm 0,38$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $4,46 \pm 0,22$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 26B), nem aos 30 minutos do exercício constante ($E30_NT$: $6,88 \pm 0,45$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $5,43 \pm 0,28$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 26B) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $6,58 \pm 0,38$ pg.µg de proteína⁻¹ vs. EF_T : $7,79 \pm 1,04$ pg.µg de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 26B). Em contrapartida, foi observado o efeito isolado do exercício agudo na mudança da concentração do metabólito 5-HIAA dentro do grupo NT e dentro do grupo T. No grupo NT, a concentração de 5-HIAA no exercício constante por 30 minutos aumentou 62% em relação ao repouso ($R60_NT$ vs. $E30_NT$, $p < 0,05$, Fig. 26B). Na fadiga, houve elevação de 55% na concentração de 5-HIAA em relação ao repouso ($R60_NT$ vs. EF_NT , $p < 0,05$, Fig. 26B). Quanto ao grupo T, a concentração de 5-HIAA no momento da fadiga se mostrou 75% maior do que a concentração no repouso ($R60_T$ vs. EF_T , $p < 0,05$, Fig. 26B) e 43% maior do que o ponto de 30 minutos de exercício ($E30_T$ vs. EF_T , $p < 0,05$, Fig. 26B).

Quanto à razão 5-HIAA/5-HT na amígdala, o treinamento físico não modulou a atividade serotoninérgica entre os grupos NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $5,76 \pm 0,56$ vs. $R60_T$: $6,38 \pm 0,70$; $p > 0,05$, Fig. 26C), nem aos 30 minutos do exercício agudo ($E30_NT$: $7,37 \pm 0,66$ vs. $E30_T$: $8,29 \pm 1,09$; $p > 0,05$, Fig. 26C) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $7,90 \pm 0,88$ vs. EF_T : $7,14 \pm 0,65$; $p > 0,05$, Fig. 26C). O efeito do exercício agudo também não modificou a razão atividade serotoninérgica dentro do grupo NT ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 26C), assim como, não foi observado no grupo T ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 26C).

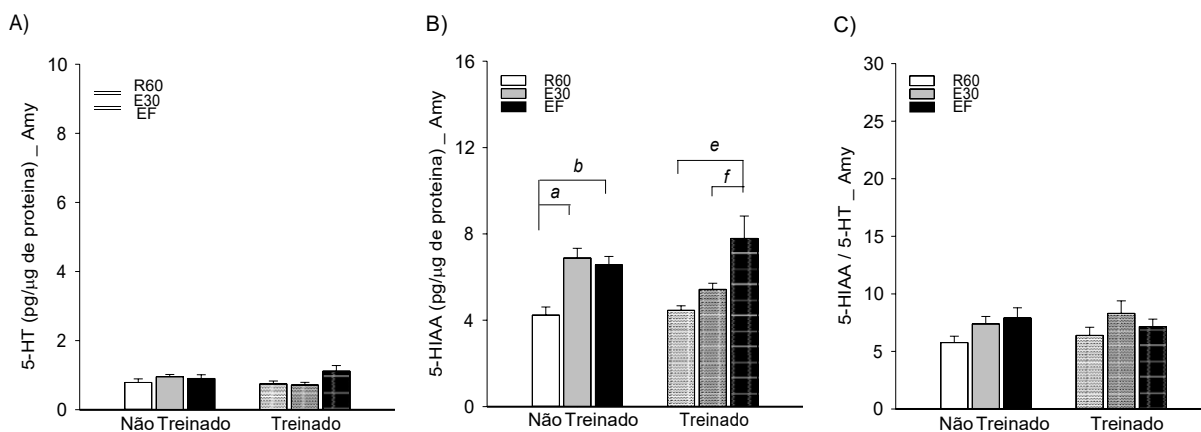


Figura 26. Concentração de 5-HT (A), de 5-HIAA (B) e razão 5-HIAA/5-HT (C) na Amy após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. a: R60_NT vs. E30_NT; b: R60_NT vs. EF_NT; e: R60_T vs. EF_T; f: E30_T vs. EF_T. $p < 0,05$. $n = 7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

Para a razão da 5-HT/DA, o treinamento físico modulou a resposta entre os grupos NT e T durante o exercício constante aos 30 minutos, em que os animais treinados apresentaram uma redução dessa razão em 43% quando comparado aos animais NT ($E30_NT$: $0,53 \pm 0,05$ vs. $E30_T$: $0,30 \pm 0,05$; $p > 0,05$, Fig. 27). Todavia, não foi observada influência do treinamento físico no repouso ($R60_NT$: $0,29 \pm 0,02$ vs. $R60_T$: $0,45 \pm 0,07$; $p > 0,05$, Fig. 27) e nem no momento da fadiga para a razão 5HT/DA (EF_NT : $0,33 \pm 0,05$ vs. EF_T : $0,50 \pm 0,09$; $p > 0,05$, Fig. 27).

Ao avaliar o efeito do exercício constante a 70% sobre a variável 5-HT/DA dentro do grupo NT, pode-se observar que houve modificação dessa relação, uma vez que os animais NT aos 30 minutos de exercício apresentaram elevação da razão 5-HT/DA em 81% quando comparado aos animais NT no repouso ($R60_NT$ vs. $E30_NT$, $p < 0,05$, Fig. 27). Contudo, não houve diferença entre os animais não treinados no repouso em relação à fadiga ($R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 27). Quanto ao grupo T, não foram observadas mudanças na razão 5-HT/DA ao comparar o repouso e o exercício físico ($R60_T$ vs. $E30_T$ ou $R60_T$ vs. EF_T ; $p > 0,05$, Fig. 27).

A relação entre os sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos (razão 5-HT/DA) se correlacionou positivamente com o quociente respiratório dos animais durante o exercício constante a 70% aos 30 minutos de exercício constante ($r = 0,58$, $p < 0,05$, Fig. 28).

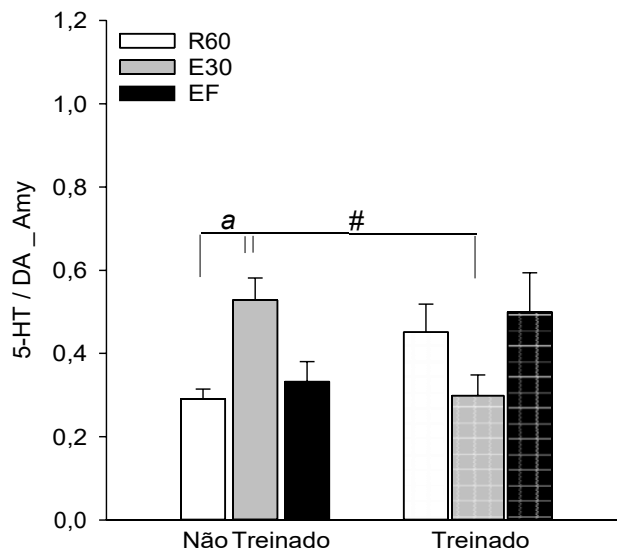


Figura 27. Razão serotonina/dopamina após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. #: E30_NT vs E30_T; a: R60_NT vs E30_NT. $p < 0,05$ EF_NT: $n=7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

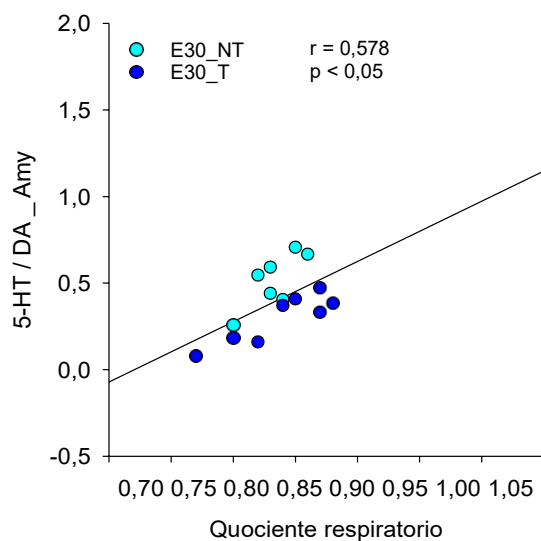


Figura 28. Correlação entre a razão 5-HT/DA e a quociente respiratório após 30 minutos de exercício constante a 70% (E30) nos animais NT e T. $n=7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

A noradrenalina na amígdala não foi modulada pelo protocolo de treinamento físico utilizado neste trabalho, uma vez que não foi possível observar diferenças entre os grupos

NT e T durante o repouso ($R60_NT$: $1,39 \pm 0,15$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $R60_T$: $1,17 \pm 0,12$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 29), nem aos 30 minutos do exercício constante ($E30_NT$: $1,81 \pm 0,18$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. $E30_T$: $1,57 \pm 0,19$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 29) e nem no momento da fadiga (EF_NT : $1,85 \pm 0,15$ pg. μ g de proteína⁻¹ vs. EF_T : $1,96 \pm 0,25$ pg. μ g de proteína⁻¹; $p > 0,05$, Fig. 29).

O exercício constante modulou a concentração da noradrenalina na amígdala dentro do grupo T, em que os animais treinados que correram até a fadiga apresentaram aumento de 68% na concentração dessa catecolamina em relação aos animais treinados no repouso ($R60_T$ vs. EF_T , $p < 0,05$, Fig. 29). Contudo, não foi observado o efeito do exercício agudo entre os animais treinados no repouso em relação aos animais treinados no exercício físico de 30 minutos ($R60_T$ vs. $E30_T$, $p > 0,05$, Fig. 29). Para o grupo NT, não foi observado o efeito do exercício agudo sobre a concentração de noradrenalina ao comparar o repouso e o exercício físico neste grupo ($R60_NT$ vs. $E30_NT$ ou $R60_NT$ vs. EF_NT ; $p > 0,05$, Fig. 29).

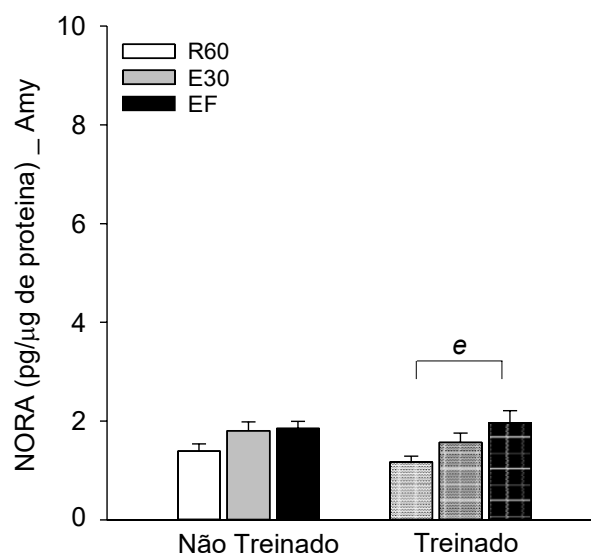


Figura 29. Concentração de noradrenalina na Amy (C) após 60min de repouso na esteira (R60) e após exercício constante a 70% por 30 min (E30) e fadiga (EF) nos animais NT e T. e: $R60_T$ vs EF_T . $p < 0,05$. $n = 7$ ou 8 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

5.4. Efeito do treinamento físico na expressão de receptores DRD₂

As análises descritas neste subtópico tem por finalidade responder ao segundo objetivo desse trabalho que consiste em verificar a influência do protocolo de treinamento físico utilizado sobre a expressão dos receptores dopaminérgicos do tipo 2 (DRD₂) nas áreas de interesse (CPU, APO e Amy).

A expressão proteica de DRD₂ no tecido cerebral foi quantificada por meio de Western Blot. O protocolo de treinamento físico utilizado nesse estudo não modificou a expressão dos receptores dopaminérgicos D2 na área do CPU entre os animais não treinados e treinados (*CPU_NT*: $1,00 \pm 0,15$ vs. *CPU_T*: $1,32 \pm 0,13$ a.u.; $p > 0,05$, Fig. 30).

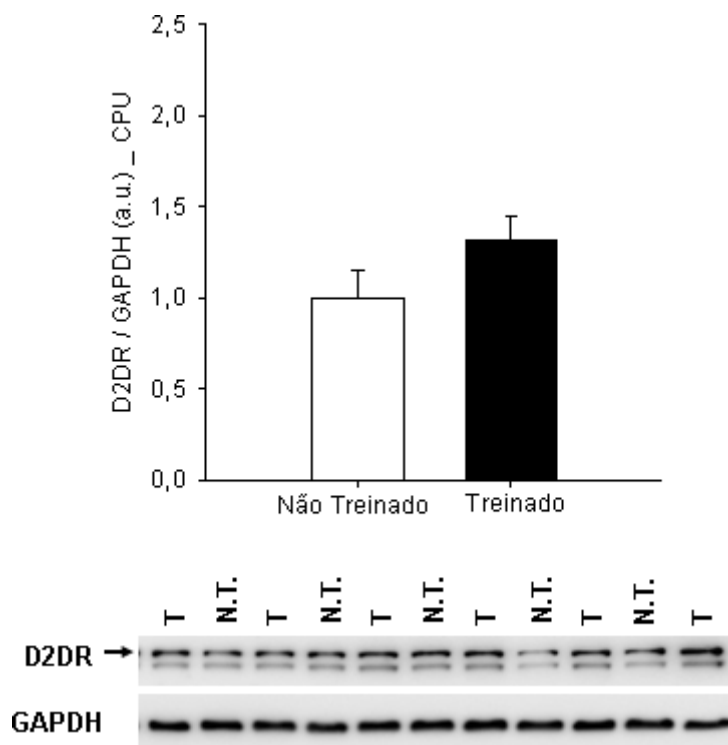


Figura 30. Expressão proteica de DRD₂ no núcleo caudado putamen (CPU) nos animais NT e T. n=5 ou 6 animais/situação. Dados expressos como a média ± EPM.

A expressão proteica de DRD₂ na área pré-óptica também não foi modulada pelo protocolo de treinamento físico aeróbico utilizado, uma vez que a quantidade expressa

desse receptor foi semelhante entre os grupos experimentais (*APO_NT*: $1,00 \pm 0,29$ vs. *APO_T*: $0,98 \pm 0,19$ a.u.; $p > 0,05$, Fig. 31).

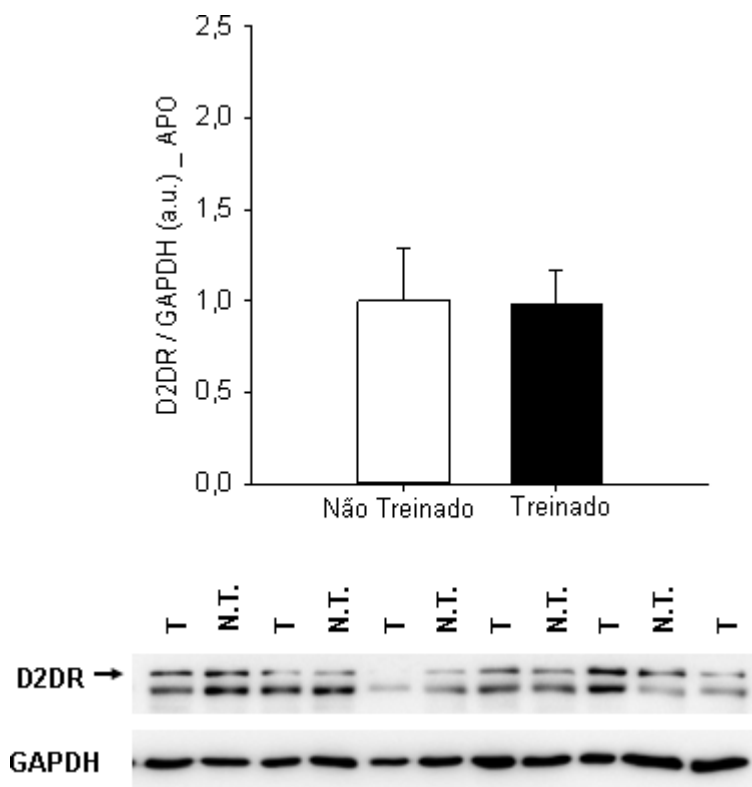


Figura 31. Expressão proteica de DRD₂ na área pré-óptica (APO) nos animais NT e T. n=5 ou 6 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

Entretanto, na amígdala o treinamento físico modulou a expressão dos receptores DRD₂, sendo que os animais treinados apresentaram aumento de 51% na expressão desse receptor após oito semanas de treinamento aeróbico (*Amy_NT*: $1,00 \pm 0,12$ vs. *Amy_T*: $1,52 \pm 0,15$ a.u.; $p < 0,05$, Fig. 32).

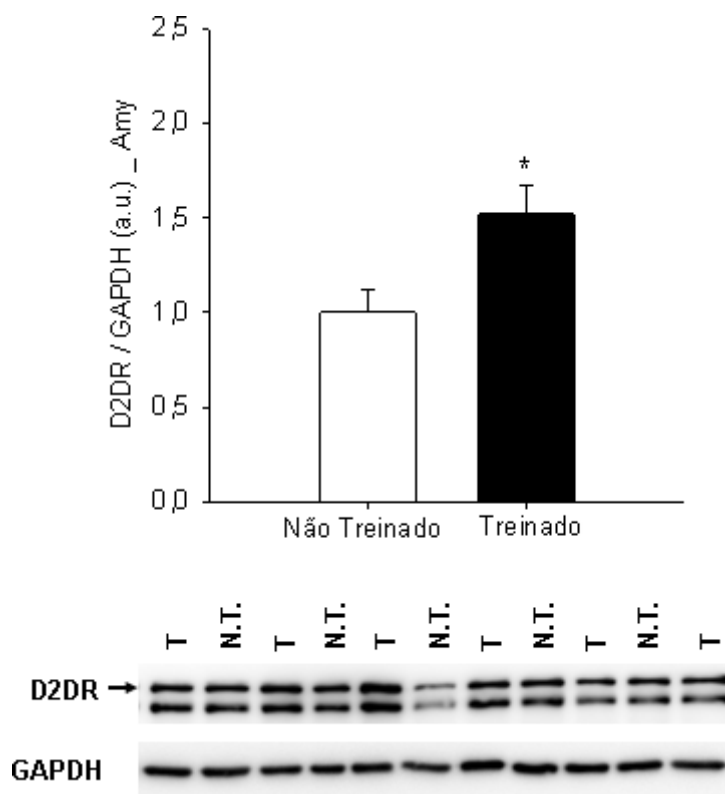


Figura 32. Expressão proteica de DRD₂ na amígdala (Amy) nos animais NT e T. *, NT vs. T, $p < 0,05$. $n = 5$ ou 6 animais/situação. Dados expressos como a média \pm EPM.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo verificar o possível efeito do treinamento físico aeróbico sobre a atividade monoaminérgica central durante o exercício submáximo em esteira, com ênfase no sistema dopaminérgico. Segundo a hipótese deste estudo, o treinamento físico poderia induzir aumento na atividade do sistema dopaminérgico em regiões cerebrais que estão relacionadas com o controle motor, com a resposta termorregulatória, assim como, com a motivação e recompensa semelhante aquelas observadas em experimentos anteriores com animais de maior capacidade intrínseca para o exercício (RABELO et al., 2015, 2017, 2019). Para isso, foi realizada a dosagem das concentrações das monoaminas centrais após o treinamento físico e a quantificação proteica do receptor dopaminérgico DRD₂ no CPU, na APO e na Amy. Os resultados deste estudo demonstram que o treinamento físico em esteira induz maior atividade dopaminérgica no estado basal de repouso, bem como, na fadiga após exercício constante a 70% no CPU e na Amy, mas não na APO. Essa maior atividade dopaminérgica no CPU e na Amy estava relacionada ao maior trabalho realizado e ao menor quociente respiratório dos animais treinados durante o exercício agudo. Estes resultados indicam uma possível relação entre a atividade dopaminérgica central e a melhora da economia de corrida e do desempenho físico. De forma interessante, durante a fase estável do exercício, os animais treinados apresentaram menor atividade dopaminérgica na Amy, e essa mudança estava relacionada ao menor gasto energético desses animais. Outra modulação importante observada no sistema dopaminérgico foi o aumento na expressão proteica de DRD₂ na Amy após oito semanas de treinamento físico. Este resultado corrobora os experimentos anteriores que mostraram a importância destes receptores para o desempenho durante o exercício em esteira (BALTHAZAR et al., 2010). O sistema serotoninérgico foi também influenciado pelo treinamento físico. No CPU foi observada maior atividade deste sistema, nessa região a razão 5-HIAA/5-HT estava elevada nos animais treinados no momento da fadiga. Em experimentos anteriores do laboratório foi observado aumento da atividade do sistema serotoninérgico na fadiga indicando que a sua maior atividade poderia contribuir para a interrupção do exercício (RODRIGUES et al., 2009; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a).

O protocolo de treinamento físico utilizado aprimorou o desempenho físico conforme apresentado nos subtópicos 5.1 e 5.2. Mediante o aprimoramento das variáveis diretas e indiretas de desempenho físico e da hipótese do presente trabalho, torna-se necessário lançar os olhares sobre as catecolaminas centrais. O desempenho físico é influenciado por diversos fatores periféricos e centrais, sendo que a participação dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico é amplamente discutida na literatura (COIMBRA; SOARES; LEITE, 2012; MEEUSEN; ROELANDS, 2010; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a; ZHENG; HASEGAWA, 2016). Estudos demonstraram que durante o exercício físico ocorre mudança no perfil das monoaminas centrais e que a liberação de serotonina e de dopamina são elevadas em regiões como hipotálamo, mesencéfalo e estriado (HEYES; GARNETT; COATES, 1988; RABELO et al., 2015).

Neste trabalho, o treinamento físico modificou o sistema dopaminérgico no CPU, uma vez que elevou o *turnover* dopaminérgico no estado basal de repouso e na fadiga em relação aos animais não treinados (Fig. 14). Esses achados corroboram com a literatura, dado que, os animais com diferentes capacidades intrínsecas para o exercício físico apresentam mudança na atividade do sistema dopaminérgico no CPU. Os animais com maior capacidade intrínseca para o exercício apresentam maior *turnover* dopaminérgico basal no CPU em relação aos animais com menor capacidade intrínseca (RABELO et al., 2015). Sendo que, essa condição pode ser modulada por meio do treinamento físico de resistência ao longo de seis semanas, no qual os animais com menor capacidade intrínseca apresentaram aumento da atividade dopaminérgica no CPU, enquanto que os animais com alta capacidade intrínseca tiveram a razão DOPAC/DA atenuada (RABELO et al., 2017). Com isso, é possível observar que o treinamento físico proporciona ajustes na atividade dopaminérgica na região cerebral que está relacionada com o controle motor.

No CPU, a maior atividade dopaminérgica observada no estado basal de repouso e na fadiga foi associada ao maior trabalho realizado pelos animais treinados até a fadiga, assim como, também foi relacionada com o menor quociente respiratório desses animais na fadiga (Fig. 15). A via dopaminérgica nigroestriatal participa do controle motor e emite projeções principalmente para o CPU. Dessa forma, o maior *turnover* dopaminérgico dos animais treinados na fadiga está atrelado ao maior desempenho físico e ao melhor uso dos substratos energéticos disponíveis. Estudos demonstraram que o aumento da disponibilidade de DA resultou em aumento do desempenho físico após a injeção central

de DA em animais no ambiente temperado (BALTHAZAR et al., 2009) ou por meio do uso de bupropiona em animais (WATSON et al., 2005) e humanos (HASEGAWA et al., 2008) no ambiente quente. Apesar dos animais desses estudos terem apresentado maior temperatura corporal, que é considerado um fator importante na determinação da fadiga (RODRIGUES et al., 2003), eles apresentaram maior tempo de exercício. Portanto, o efeito ergogênico observado com o aumento da disponibilidade de dopamina se sobrepôs ao risco de hipertermia.

De acordo com a literatura atual, a fadiga não deve ser entendida como um ponto alcançado, mas como um processo que é decorrente de mudanças quantitativas que resultam em modificações qualitativas do desempenho físico desejado (RIBEIRO HUDSON; HASAN, 2022). Segundo a definição clássica, a fadiga corresponde ao momento em que há a redução do desempenho físico devido ao aumento da percepção de esforço, de força ou de potência requerida para a execução da atividade, bem como, a incapacidade de produzir tal força ou potência (MEEUSEN; ROELANDS, 2017). A fadiga tem sido relacionada a causas multifatoriais de cunho central e periférico como, por exemplo, aumento da temperatura corporal, aumento da percepção de esforço, modificação nas concentrações dos neurotransmissores em regiões cerebrais, elevação da frequência de descarga de neurônios aferentes (grupos III e IV), redução do glicogênio muscular, alterações na percepção da dor, modificações nas citocinas circulantes, alterações cardiovasculares além de mudanças psíquicas como pensamentos, sentimentos e percepções (BARKER; JONES; GREENLEES, 2010; CORDEIRO et al., 2017; MEEUSEN; ROELANDS, 2017; RIBEIRO HUDSON; HASAN, 2022). Na prerrogativa atual, a fadiga não deve ser relacionada como um desfecho resultante de uma hierarquia central dos fatores influenciadores, dado que o corpo é uma unidade indissociável com o meio onde está inserido (RIBEIRO HUDSON; HASAN, 2022). O cérebro é a unidade integradora entre o meio ambiente e os fatores internos, sendo necessário ampliar as discussões acerca dos influenciadores da fadiga durante o exercício físico.

Embora seja compreendida a complexidade dos fatores que influenciam a fadiga, este trabalho direcionou os olhares principalmente sobre a influência do sistema monoaminérgico no desempenho físico. Para ampliar as discussões sobre a contribuição do sistema dopaminérgico no desempenho e na determinação da fadiga para além da via nigroestriatal, o presente estudo abordou a participação da via mesolímbica através da dosagem das monoaminas na amígdala. Esta área cerebral está localizada bilateralmente

nos lobos temporais e possui uma organização complexa, dado que é composta por 13 grupos nucleares que se conectam entre si e com outras regiões cerebrais (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). O complexo amigdalóide está relacionado com a memória, atenção, interpretação do sentido emocional dos estímulos sensoriais, percepção dos movimentos corporais e geração dos aspectos emocionais dos sonhos (PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). Além disso, estudos tem discutido o papel da Amy como estrutura cerebral relacionada tanto com a contribuição central quanto periférica para a execução do exercício físico. A participação da Amy como integrante dos mecanismos centrais pode ser representada em estudo com animais durante o exercício de alta intensidade, em que houve robusta ativação neuronal dos núcleos central e basolateral da amígdala (KIM et al., 2020). Além disso, foi demonstrada a contribuição da Amy no controle da pressão arterial e frequência cardíaca e suas projeções com o núcleo do trato solitário (KIM et al., 2020). A Amy também tem sido relacionada com a via ascendente que também podem interferir no desempenho, dado que, recebe sinais nociceptivos (BERNARD; HUANG; BESSON, 1992) e detecta alterações no pH e na concentração de CO₂ (ZIEMANN et al., 2009).

Com os resultados deste trabalho, podemos observar que o exercício físico agudo e o treinamento físico modulam o sistema dopaminérgico na amígdala e que essa modificação se relaciona com as variáveis de desempenho. A amígdala faz parte da via dopaminérgica mesolímbica, a qual tem os corpos neuronais na área tegmentar ventral e que enviam projeções para estruturas cerebrais relacionadas com o sistema de recompensa, como por exemplo, o núcleo accumbens, tubérculo olfatório, além da amígdala (BUSNARDO et al., 2010). Neste núcleo cerebral que tem importante participação na memória, no aprendizado, na motivação e também na resposta emocional (ARIAS-CARRIÓN et al., 2010; WISE, 2004), os animais treinados apresentaram maior *turnover* dopaminérgico no estado basal de repouso e na fadiga em relação aos animais não treinados (Fig. 23). Essa maior atividade do sistema dopaminérgico na Amy foi relacionada ao maior trabalho realizado pelos animais treinados até a fadiga (Fig. 25). Além disso, foi relacionada com o menor quociente respiratório observado nesses animais (Fig. 25). Em contrapartida, durante a fase estável do exercício, o treinamento físico atenuou a elevação da atividade dopaminérgica no grupo treinado (Fig. 23). Essa menor atividade foi relacionada ao menor gasto energético dos animais treinados durante a fase estável do exercício (Fig. 24).

Apesar do modelo de treinamento físico e de exercício agudo empregado neste estudo não ter modulado o sistema dopaminérgico na APO, as estruturas da via mesolímbica recebem e enviam projeções neurais para núcleos hipotalâmicos que estão relacionados com o desempenho físico e com as respostas termorregulatórias (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). A APO participa do controle termorregulatório (ROMANOVSKY, 2007) e também faz parte dos circuitos neurais associados às respostas comportamentais, uma vez que envia e recebe projeções da amígdala medial (CANTERAS; SIMERLY; SWANSON, 1995). Além da APO, outros núcleos hipotalâmicos fazem conexões com o complexo amígdaloide como, por exemplo, o núcleo paraventricular do hipotálamo e o núcleo supra-óptico. O PVN participa de neurocircuitos relativos ao controle autonômico e neuroendócrino, assim como, de respostas comportamentais e motoras por estar relacionado com a amígdala e com o núcleo accumbens (BURKETT; YOUNG, 2012; BUSNARDO et al., 2010, 2013). O SON está relacionado com a manutenção do balanço hidroeletrólítico durante o estresse térmico, além de receber e enviar projeções neurais para a amígdala medial e enviar eferências para o córtex (ALONSO; SZAFARCZYK; ASSENMACHER, 1986; NUÑEZ et al., 2012; PITKÄNEN; SAVANDER; LEDOUX, 1997). Embora neste trabalho o sistema dopaminérgico não tenha sido modulado na APO, estudos anteriores demonstraram que essa região cerebral juntamente com o PVN e SON são ativadas durante o exercício físico (SANTIAGO et al., 2016; SOYA et al., 2007). Após o treinamento físico, os animais treinados apresentaram maior ativação neuronal da APO e do PVN durante o exercício incremental até a fadiga sendo essa maior ativação neuronal correlacionada com o aumento do desempenho dos animais treinados (SANTIAGO et al., 2016). Portanto, mesmo que o sistema dopaminérgico não tenha sido modulado diretamente na APO após o treinamento físico e nem durante o exercício constante, a maior ativação neuronal hipotalâmica pode contribuir com as vias dopaminérgicas devido às conexões neurais existentes com a Amy.

O presente estudo também propôs avaliar a participação do sistema dopaminérgico nas respostas ergogênicas do treinamento físico aeróbico por meio da modulação do receptor dopaminérgico D₂, uma vez que estudos demonstraram que animais com diferentes capacidades intrínsecas de corrida apresentam alterações neste receptor no estriado e que o treinamento físico pode modular a expressão do mesmo (FOLEY et al., 2006; RABELO et al., 2017). A influência dopaminérgica sobre o controle motor e a motivação durante o exercício físico tem sido relacionada com a via nigroestriatal, na qual

a dopamina se liga principalmente aos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂. Os receptores DRD₁ são encontrados nos terminais pós-sinápticos e estimulam a AMPc, enquanto os receptores DRD₂ podem ser encontrados no sítio pós-sináptico e inibe a AMPc, assim como, nos terminais pré-sinápticos e atuam como autorreceptores inibitórios (KRAVITZ; KREITZER, 2012; RABELO et al., 2017). Animais com alta capacidade intrínseca para o exercício apresentaram maior expressão de RNAm DRD₂ no núcleo accumbens, na substância negra pars compacta e na área tegmentar ventral (FOLEY et al., 2006). No CPU, os animais com menor capacidade intrínseca de corrida apresentaram maior expressão de RNAm DRD₂ em relação aos animais com média e alta capacidade intrínseca. Contudo, após o treinamento físico aeróbico de seis semanas houve redução da expressão de RNAm DRD₂ no CPU dos animais com menor capacidade intrínseca de corrida, além do aumento no desempenho desses animais. A expressão de RNAm DRD₁ não foi influenciada pela diferença na capacidade intrínseca de corrida ou pelo treinamento físico no CPU (RABELO et al., 2017).

Diante disso, o objetivo desse trabalho foi avaliar a expressão proteica de DRD₂ em áreas cerebrais relacionadas com as vias nigroestriatal e mesolímbica e com o controle termorregulatório após o treinamento físico aeróbico. Os animais treinados apresentaram maior expressão proteica de DRD₂ na Amy em relação aos animais não treinados (Fig. 32), ao passo que, não houve modificações no CPU e na APO. Na amígdala a DA é um dos neurotransmissores amplamente descrito por sua participação nas respostas comportamentais, memória, aprendizagem aversiva e medo (STUBBENDORFF; STEVENSON, 2021). A atuação dopaminérgica sobre a amígdala possui circuitos complexos, uma vez que possui vias intermediárias, diversos tipos de receptores dopaminérgicos que exercem efeitos distintos, bem como, neurônios excitatórios e inibitórios (LEE; LEE; KIM, 2017). Os receptores DRD₁ e DRD₂ tem ampla distribuição na amígdala e não necessariamente apresentam respostas excitatória ou inibitória, respectivamente (KWON et al., 2015; LEE; LEE; KIM, 2017). Estudos demonstraram que a microinfusão de antagonista dopaminérgico DRD₁ ou DRD₂ na amígdala atenua a resposta de medo nos animais (GUARRACI et al., 2000; GUARRACI; FROHARDT; KAPP, 1999). Contudo, ao realizar a microinfusão do agonista dopaminérgico DRD₂ não potencializou o comportamento de medo (DE SOUZA CAETANO; DE OLIVEIRA; BRANDÃO, 2013) como houve com o uso do agonista DRD₁ (GUARRACI; FROHARDT; KAPP, 1999). Além disso, o uso de agonista do DRD₂ na área tegmentar

ventral resultou em diminuição da liberação de DA na amígdala (DE OLIVEIRA et al., 2011). Portanto, a via dopaminérgica na amígdala é complexa dado que o DRD₂ também pode realizar a autorregulação da liberação de DA ocasionando atenuação das respostas aversivas sendo necessário mais estudos direcionados para melhor elucidar a relação entre o aumento na expressão proteica de DRD₂ e o efeito ergogênico do treinamento físico.

Conforme discutido, o sistema dopaminérgico está relacionado a respostas que favorecem o efeito ergogênico durante o exercício físico. Contudo, além da dopamina há outra monoamina que influencia tal desempenho. Ao longo da execução do exercício, a atividade dopaminérgica e a serotoninérgica aumentam em áreas cerebrais como no estriado, no hipotálamo e no mesencéfalo. Na fadiga o aumento observado na atividade dopaminérgica é atenuado enquanto que a atividade serotoninérgica permanece elevada (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993; LEITE et al., 2010a). A influência da serotonina para a precipitação da fadiga central tem sido bem documentada, uma vez que a maior atividade do sistema serotoninérgico está associada aos efeitos de letargia, sonolência e perda da motivação (NAKAMARU-OGISO et al., 2012; NUGENT et al., 2013). Estudos apontam que o aumento do conteúdo de 5-HT em áreas cerebrais relacionadas com a termorregulação, como a APO e o hipotálamo anterior, resulta em maior produção de calor e antecipação da fadiga (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993; CAPERUTO et al., 2009; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a). Diante desse contexto, vale analisar o sistema serotoninérgico dentro do modelo experimental proposto neste estudo.

O treinamento físico aeróbico de oito semanas modulou o sistema serotoninérgico no CPU no momento da fadiga dos animais T, os quais apresentaram maior razão 5-HIAA/5-HT em relação aos animais NT (Fig. 16). Também foi observado que dentro do próprio grupo dos animais T, a maior atividade serotoninérgica foi registrada no momento da fadiga em relação ao estado basal de repouso e aos 30 minutos de exercício constante desses animais. Ou seja, o maior *turnover* serotoninérgico observado no CPU corresponde ao momento de maior trabalho realizado pelos animais treinados. Estudo com animais de diferentes capacidades intrínsecas demonstrou que os animais de maior capacidade intrínseca ao final do exercício constante a 60% apresentaram maior atividade serotoninérgica no CPU e no Acc em relação ao estado de repouso e também em relação aos animais de menor capacidade intrínseca para a execução do exercício (RABELO et al., 2015). Entretanto, o treinamento físico de seis semanas não modulou o sistema serotoninérgico basal no CPU entre os animais com diferentes capacidades intrínsecas

(RABELO et al., 2017). Embora estudos tenham demonstrado que ao longo do exercício físico o conteúdo serotoninérgico aumenta em regiões cerebrais como o estriado, hipotálamo e hipocampo (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993; CAPERUTO et al., 2009; MEEUSEN et al., 2006), neste trabalho o treinamento físico e o exercício agudo não modificaram a atividade serotoninérgica tanto na APO quanto na Amy.

Durante o exercício físico as concentrações centrais de 5-HT e de DA se elevam no estriado, hipotálamo e hipocampo, porém próximo à fadiga há atenuação da atividade dopaminérgica em relação à atividade serotoninérgica que permanece elevada (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993; DAVIS; BAILEY, 1997). As altas concentrações de 5-HT na APO e no hipotálamo após o exercício de corrida estão relacionadas com a hipertermia induzida pelo exercício e consequente redução do desempenho físico como fator protetor de possíveis danos térmicos (LEITE et al., 2010a; RODRIGUES et al., 2009; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007a). Segundo a hipótese da fadiga central, o aumento da relação 5-HT/DA contribui para a redução do desempenho, uma vez que o aumento da atividade serotoninérgica durante o exercício resulta em inibição do sistema dopaminérgico (FOLEY; FLESHNER, 2008; MEEUSEN; ROELANDS, 2010). Dessa forma, a interação dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico podem influenciar a precipitação da fadiga.

No presente estudo, a relação 5-HT/DA no CPU e na APO não foi modificada pelo treinamento físico ou pelo exercício constante a 70%. Contudo, na Amy o treinamento físico atenuou o aumento da relação 5-HT/DA durante a fase estável do exercício nos animais T em relação aos animais NT (Fig. 27). Tal mudança observada aos 30 minutos do exercício constante foi correlacionada positivamente com o menor valor do quociente respiratório dos animais T (Fig. 28). Portanto, considerando que a Amy participa da via mesolímbica, a qual está relacionada com motivação, recompensa, percepção do esforço, assim como, respostas comportamentais aversivas (MEEUSEN; ROELANDS, 2010), e que a relação 5-HT/DA influencia na precipitação da fadiga (LEITE et al., 2010a), sugere-se que a atenuação dessa relação durante a fase estável do exercício nos animais T na Amy tenha contribuído para o maior tempo de exercício desses animais.

Outro neurotransmissor analisado nesse trabalho por ter participação na resposta termorregulatória e no desempenho físico foi a noradrenalina.-Os resultados deste trabalho apontam que o conteúdo de NA no CPU aumentou durante a realização do exercício constante até a fadiga, em relação ao estado basal de repouso, tanto nos animais NT quanto nos animais T. Todavia, nos animais T a elevação da NA no CPU aos 30 minutos de

exercício, foi aproximadamente 22% menor em relação aos animais NT (Fig. 18). Na Amy o conteúdo noradrenérgico apresentou mudança apenas dentro do grupo treinado. Os animais treinados no momento da fadiga tiveram aumento de NA em relação ao estado basal de repouso dos animais T (Fig. 29). Na APO o sistema noradrenérgico não foi modulado em relação ao treinamento físico e nem em relação ao exercício agudo. Estudos com a administração oral de reboxetina (inibidor da recaptação de NA) demonstraram redução do desempenho físico de ciclistas tanto no ambiente temperado (KLASS et al., 2016; ROELANDS et al., 2008b) quanto no ambiente quente (ROELANDS et al., 2008b). Tal redução no desempenho não foi associada ao aumento da temperatura corporal dos participantes, os quais relataram sensação de frio após a inibição da recaptação de NA (ROELANDS et al., 2008b).

O efeito hipotérmico da noradrenalina foi demonstrado em estudo com a injeção central de NA que foi associado à elevação da temperatura da pele da cauda dos animais sugerindo a participação dessa catecolamina na ativação dos mecanismos de perda de calor (MEEUSEN; ROELANDS, 2010). A ativação dos neurônios noradrenérgicos no locus coeruleus durante o exercício constante até a fadiga foi correlacionada com a modulação do tônus da artéria da cauda, ao passo que, a ativação neural no núcleo A1 se correlacionou com a redução do limiar térmico para vasodilatação cutânea (RODOVALHO; DRUMMOND; COIMBRA, 2020). A redução do desempenho físico mediado pela NA pode estar relacionado com os neurônios serotoninérgicos, uma vez que esses neurônios presentes no tronco cerebral e na rafe dorsal recebem projeções ascendentes dos neurônios noradrenérgico advindos do locus coeruleus (MEEUSEN; ROELANDS, 2010; ROELANDS et al., 2008b). As discussões acerca da participação da noradrenalina na fadiga central são recentes em relação à contribuição dopaminérgica, necessitando de mais estudos para melhor elucidar os mecanismos envolvidos na redução do desempenho físico mediado pela NA.

Quanto às adaptações periféricas provenientes do treinamento físico aeróbico, podemos citar que o protocolo de treinamento utilizado atenuou em 8% o ganho de massa corporal dos animais treinados ao final de oito semanas em relação aos animais não treinados. Como esperado, os animais treinados apresentaram tempo de corrida 67% maior do que os animais não treinados durante o exercício progressivo (Fig. 7). O aumento no tempo de exercício refletiu na maior velocidade alcançada pelos animais treinados, dado que no exercício progressivo houve o acréscimo de $1 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$ a cada três minutos.

Conseqüentemente, os animais T alcançaram uma velocidade final 38% maior do que o grupo NT (Fig. 7). Associado às alterações no tempo e na velocidade de corrida, o trabalho realizado pelos animais treinados foi 95% maior em relação aos animais não treinados (Fig. 8).

Outra variável que corrobora com o aprimoramento do desempenho físico dos animais é o consumo de oxigênio, que representa a medida indireta da taxa metabólica mediante a utilização de oxigênio para gerar a energia necessária ao exercício físico. Isto é, a capacidade que um indivíduo apresenta para captar, transportar e utilizar o oxigênio na produção de ATP por meio da via aeróbica (POWERS; HOWLEY, 2014). Nesse contexto, o $VO_{2\text{pico}}$ foi utilizado nesse estudo como um índice de desempenho, já que representa o maior valor de consumo de oxigênio alcançado, antes da interrupção do exercício físico. Diante disso, o treinamento físico manteve o $VO_{2\text{pico}}$ dos animais treinados ao longo de oito semanas, ao passo que os animais não treinados apresentaram 7% de redução na capacidade de consumo de oxigênio (Fig. 8). O $VO_{2\text{pico}}$ dos animais T ao final do treinamento físico foi 10% maior do que o valor apresentado pelos animais NT. Portanto, os animais treinados possuem maior capacidade de captar, transportar e utilizar o oxigênio disponível para gerar energia durante o exercício físico, fato que contribui para o maior tempo e velocidade de corrida atingidos durante o teste incremental.

O balanço térmico ao longo do exercício físico é desafiado devido ao descompasso entre os mecanismos de produção e de dissipação de calor que resultam em elevação da T_{interna} . Durante o exercício, o balanço térmico pode ser dividido em duas fases. A primeira fase é denominada como fase dinâmica, na qual é observada elevação abrupta da T_{interna} em decorrência do aumento rápido da taxa metabólica e da diminuição expressiva da dissipação de calor pelos vasos sanguíneos da pele (HARTLEY et al., 1972; MCALLISTER; HIRAI; MUSCH, 1995). Neste trabalho podemos avaliar a contribuição da taxa metabólica para a elevação da T_{interna} durante o exercício constante ao analisar em conjunto as figuras 10B e 11B. Nos minutos iniciais do exercício observa-se elevação do consumo de oxigênio tanto nos animais NT quanto nos animais T (Fig. 11), dado que a demanda energética dos músculos ativos aumenta (COYLE, 2000). Este fato resulta no aumento da T_{interna} em ambos os grupos (Fig. 10), porque apenas 20-27% da energia química presente nas moléculas de ATP são convertidas em trabalho mecânico sendo o restante convertida em calor (BROOKS; DONOVAN; WHITE, 1984).

A segunda fase do balanço térmico é denominada de fase estável e corresponde ao período após o limiar térmico para vasodilatação cutânea ser alcançado e os mecanismos para dissipação de calor serem otimizados. Nessa fase é observado um relativo equilíbrio entre a energia necessária para contração muscular e a produção de ATP pelo metabolismo aeróbico resultando em aumento menos acentuado da taxa metabólica (BARSTOW, 1994) e, conseqüentemente, da T_{interna} . Os animais NT e T após 20 minutos do exercício constante apresentaram neste estudo uma elevação discreta da taxa metabólica atingindo um platô até a fadiga (Fig. 11). Como consequência, a T_{interna} em ambos os grupos também se comportou de modo semelhante (Fig. 10). Entretanto, pode-se observar o aprimoramento decorrente do treinamento físico ao analisar que os animais T apresentaram 6-8% de elevação na taxa metabólica após os 37 minutos até a fadiga. Contudo, isso não refletiu em maior elevação da temperatura corporal dos animais T. Esses achados corroboram que o treinamento de resistência proporciona aumento do $VO_{2\text{máx}}$ durante o exercício devido ao aumento da capacidade cardiopulmonar e da densidade de capilares musculares, aliado ao aumento no número de mitocôndrias e enzimas musculares (DE FEO et al., 2003) que possibilitam maior eficiência metabólica (HINTZY et al., 2005).

O protocolo de treinamento físico ao proporcionar estímulos constantes e desafiadores à homeostase corporal resulta em adaptações sistêmicas que influenciam o balanço térmico durante o exercício físico. Os animais treinados apresentam aprimoramento na dissipação de calor, por meio da redução do limiar térmico para vasodilatação da cauda (ICHINOSE et al., 2009; SANTIAGO et al., 2016). Associado a isto, os animais treinados possuem maior eficiência mecânica (HINTZY et al., 2005), ocasionando menor produção de calor para ser dissipado durante o exercício físico. Apesar da temperatura da pele da cauda não ter sido mensurada nesse trabalho, é possível inferirmos que os animais treinados apresentaram aprimoramento térmico em relação aos animais não treinados. Isso porque, a T_{interna} dos grupos não foi diferente durante o exercício constante a 70% embora a velocidade média de corrida dos animais T fosse 39% maior do que à registrada no grupo NT além de apresentarem 8% de elevação na taxa metabólica. Ao relativizar o consumo de oxigênio pela velocidade de corrida (gasto energético, Fig. 12), podemos observar que os animais treinados apresentaram menor gasto energético para a mesma intensidade do exercício agudo em relação aos animais não treinados. Portanto, as adaptações provenientes do treinamento físico possivelmente

contribuíram para a manutenção da T_{interna} no grupo T mesmo que esses animais tenham realizado trabalho 80% maior do que o grupo NT no exercício constante.

Além dessas variáveis apresentadas que corroboram com a eficácia do protocolo de treinamento físico utilizado, o resultado do quociente respiratório indica modificação no uso dos substratos energéticos pelos animais treinados após oito semanas de treinamento. O aprimoramento no uso dos substratos energéticos pelos animais T foi registrado tanto no exercício incremental (Fig. 9) quanto no exercício constante a 70% até a fadiga (Fig. 13). Os animais não treinados permaneceram com o RQ semelhante ao longo de oito semanas, ao passo que, os animais treinados durante o exercício incremental até a fadiga apresentaram 4% de redução do RQ no período pós-treino. De modo similar, o RQ ao longo do exercício constante apresentou valores menores no grupo T em relação ao grupo NT. Os grupos NT e T iniciaram o exercício constante com 1% de diferença no valor do RQ alcançando 6% de diferença no momento da fadiga. Ao analisar o comportamento do uso dos substratos energéticos pelos animais T durante o exercício constante, observa que no momento da fadiga esses animais apresentaram valor de RQ 12% menor do que o valor que iniciaram o exercício. Essa mudança reflete que os animais treinados apresentam aprimoramento para a oxidação de lipídeos, em relação aos animais não treinados durante a execução do exercício físico, uma vez que os valores de RQ igual ou próximos de 0,70 reflete o predomínio da oxidação de lipídeos na produção de energia. Em contrapartida, os valores iguais ou próximos de 1,0 reflete o predomínio da oxidação de carboidratos como fonte energética para a execução do exercício (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2015).

O RQ é a razão de troca respiratória mensurada através da razão entre o volume de dióxido de carbono eliminado e o volume de oxigênio consumido (DE FEO et al., 2003; MCARDLE; KATCH; KATCH, 2015; POWERS; HOWLEY, 2014). A relação VCO_2/VO_2 pode ser empregada para determinar a participação dos substratos energéticos durante o exercício físico, isto é, carboidratos, lipídeos e proteínas. Um dos mecanismos relacionado à melhora do desempenho mediante o treinamento de resistência está relacionado com a modificação no perfil oxidativo do músculo esquelético. Neste modelo de treinamento ocorre a elevação no número de mitocôndrias no músculo esquelético, assim como, o aumento do conteúdo das enzimas piruvato desidrogenase e hexoquinase (DAVIES; PACKER; BROOKS, 1981; DE FEO et al., 2003). Mediante essas modificações, o uso de lipídeos como substrato energético durante o exercício de baixa-moderada intensidade é favorecido.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente trabalho permitem concluir que o aprimoramento do desempenho mediante o treinamento físico aeróbico perpassa por modificação do sistema nervoso central, além das diversas adaptações periféricas descritas na literatura. O estudo traz evidências que o treinamento físico aumenta a atividade do sistema dopaminérgico no núcleo caudado putamen e na amígdala. Associado às adaptações no *turnover* dopaminérgico, o treinamento proporciona maior expressão proteica do receptor dopaminérgico DRD₂ na amígdala. Esta maior atividade do sistema dopaminérgico nos animais treinados está relacionada ao aumento do desempenho e ao aprimoramento do uso de substratos energéticos, indicando uma melhor eficiência energética na realização do exercício. Tal modulação indica que o treinamento físico aeróbico possibilita adaptações no sistema dopaminérgico central semelhantes aquelas observadas em estudos anteriores com animais de maior capacidade intrínseca para a execução do exercício físico. Por fim, sugere-se que o efeito ergogênico do treinamento físico durante o exercício constante é, ao menos em parte, explicado pela maior atividade dopaminérgica nas áreas cerebrais relacionados ao controle motor (CPU) e com via mesolímbica (Amy).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, MARIA CAMILA. Vias efetoras no controle da termogênese e termorregulação comportamental: Participação do locus coeruleus e núcleo hipotalâmico dorsomedial. Tese (Doutorado em Fisiologia)—Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, USP, 2006.
- ALONSO, G.; SZAFARCZYK, A.; ASSENMACHER, I. Radioautographic evidence that axons from the area of supraoptic nuclei in the rat project to extrahypothalamic brain regions. *Neuroscience Letters*, v. 66, n. 3, p. 251–256, 23 maio 1986.
- ARIAS-CARRIÓN, O. et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, v. 3, n. 1, p. 24, 2010.
- ARMSTRONG, L. E.; STOPPANI, J. Central nervous system control of heat acclimation adaptations: an emerging paradigm. *Reviews in the Neurosciences*, v. 13, n. 3, p. 271–285, 2002.
- BAILEY, S. P.; DAVIS, J. M.; AHLBORN, E. N. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 74, n. 6, p. 3006–3012, jun. 1993.
- BALTHAZAR, C. H. et al. Performance-enhancing and thermoregulatory effects of intracerebroventricular dopamine in running rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 93, n. 4, p. 465–469, out. 2009.
- BALTHAZAR, C. H. et al. Effects of blockade of central dopamine D1 and D2 receptors on thermoregulation, metabolic rate and running performance. *Pharmacological reports: PR*, v. 62, n. 1, p. 54–61, fev. 2010.
- BARKER, J.; JONES, M.; GREENLEES, I. Assessing the Immediate and Maintained Effects of Hypnosis on Self-Efficacy and Soccer Wall-Volley Performance. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, v. 32, n. 2, p. 243–252, abr. 2010.
- BARNA, B. F.; TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Pontomedullary and hypothalamic distribution of Fos-like immunoreactive neurons after acute exercise in rats. *Neuroscience*, v. 212, p. 120–130, 14 jun. 2012.
- BARSTOW, T. J. Characterization of VO₂ kinetics during heavy exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 26, n. 11, p. 1327–1334, nov. 1994.
- BEN-JONATHAN, N.; HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, v. 22, n. 6, p. 724–763, dez. 2001.
- BERNARD, J. F.; HUANG, G. F.; BESSON, J. M. Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *Journal of Neurophysiology*, v. 68, n. 2, p. 551–569, 1 ago. 1992.

- BILANG-BLEUEL, A. et al. Forced swimming evokes a biphasic response in CREB phosphorylation in extrahypothalamic limbic and neocortical brain structures in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, v. 15, n. 6, p. 1048–1060, mar. 2002.
- BOULANT, J. A. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 31 Suppl 5, p. S157-161, out. 2000.
- BOULANT, J. A. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *Journal of Applied Physiology*, v. 100, n. 4, p. 1347–1354, 22 dez. 2005.
- BRATINCSÁK, A.; PALKOVITS, M. Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure. *Neuroscience*, v. 127, n. 2, p. 385–397, jan. 2004.
- BRIDGE, M. W. et al. Responses to exercise in the heat related to measures of hypothalamic serotonergic and dopaminergic function. *European Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 5, p. 451–459, jun. 2003.
- BROOKS, G. A.; DONOVAN, C. M.; WHITE, T. P. Estimation of anaerobic energy production and efficiency in rats during exercise. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, v. 56, n. 2, p. 520–525, fev. 1984.
- BURKETT, J. P.; YOUNG, L. J. The behavioral, anatomical and pharmacological parallels between social attachment, love and addiction. *Psychopharmacology*, v. 224, n. 1, p. 1–26, nov. 2012.
- BUSNARDO, C. et al. Paraventricular nucleus modulates autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, v. 158, n. 1–2, p. 51–57, 8 dez. 2010.
- BUSNARDO, C. et al. Paraventricular nucleus of the hypothalamus glutamate neurotransmission modulates autonomic, neuroendocrine and behavioral responses to acute restraint stress in rats. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 11, p. 1611–1622, nov. 2013.
- CAMPOS, H. O. et al. Temperature Control of Hypertensive Rats during Moderate Exercise in Warm Environment. *Journal of Sports Science & Medicine*, v. 13, n. 3, p. 695–701, set. 2014.
- CANTERAS, N. S.; SIMERLY, R. B.; SWANSON, L. W. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 360, n. 2, p. 213–245, 18 set. 1995.
- CAPERUTO, E. et al. EFFECT OF ENDURANCE TRAINING ON HYPOTHALAMIC SEROTONIN CONCENTRATION AND PERFORMANCE. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 36, n. 2, p. 189–191, fev. 2009.

- CHAM, J. L. et al. Activation of spinally projecting and nitrergic neurons in the PVN following heat exposure. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 291, n. 1, p. R91–R101, 16 fev. 2006.
- CHAOULOFF, F. et al. Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. *Neuropharmacology*, v. 26, n. 8, p. 1099–1106, ago. 1987.
- CHAOULOFF, F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiologica Scandinavica*, v. 137, n. 1, p. 1–13, set. 1989.
- CHEUNG, S. S.; SLEIVERT, G. G. Multiple triggers for hyperthermic fatigue and exhaustion. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 32, n. 3, p. 100–106, jul. 2004.
- COIMBRA, C.; SOARES, D.; LEITE, L. H. R. The Involvement of Brain Monoamines in the Onset of Hyperthermic Central Fatigue. In: ZASLAV, K. R. (Ed.). *An International Perspective on Topics in Sports Medicine and Sports Injury*. [s.l.] InTech, 2012.
- CORDEIRO, L. M. S. et al. Inhibition of tryptophan hydroxylase abolishes fatigue induced by central tryptophan in exercising rats. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 24, n. 1, p. 80–88, fev. 2014.
- CORDEIRO, L. M. S. et al. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 50, n. 12, 19 out. 2017.
- COX, B. et al. A dopamine-5-hydroxytryptamine link in the hypothalamic pathways which mediate heat loss in the rat. *The Journal of Physiology*, v. 303, p. 9–21, jun. 1980.
- COX, B.; KERWIN, R.; LEE, T. F. Dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat. *The Journal of Physiology*, v. 282, p. 471–483, set. 1978.
- COX, B.; LEE, T. F. Further evidence for a physiological role for hypothalamic dopamine in thermoregulation in the rat. *The Journal of Physiology*, v. 300, p. 7–17, mar. 1980.
- COYLE, E. F. Physical activity as a metabolic stressor. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 72, n. 2 Suppl, p. 512S–20S, ago. 2000.
- DAVIES, K. J. A.; PACKER, L.; BROOKS, G. A. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 209, n. 2, p. 539–554, jul. 1981.
- DAVIS, J. M.; BAILEY, S. P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 29, n. 1, p. 45–57, jan. 1997.

- DE FEO, P. et al. Metabolic response to exercise. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 26, n. 9, p. 851–854, set. 2003.
- DE MORAES, R. et al. Effects of exercise training on the vascular reactivity of the whole kidney circulation in rabbits. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, v. 97, n. 2, p. 683–688, ago. 2004.
- DE OLIVEIRA, A. R. et al. Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 95, n. 1, p. 37–45, jan. 2011.
- DE SOUZA CAETANO, K. A.; DE OLIVEIRA, A. R.; BRANDÃO, M. L. Dopamine D2 receptors modulate the expression of contextual conditioned fear: role of the ventral tegmental area and the basolateral amygdala. *Behavioural Pharmacology*, v. 24, n. 4, p. 264–274, ago. 2013.
- DRUMMOND, L. R. et al. Brain Temperature in Spontaneously Hypertensive Rats during Physical Exercise in Temperate and Warm Environments. *PLOS ONE*, v. 11, n. 5, p. e0155919, 23 maio 2016.
- DRUMMOND, L. R. et al. Impaired thermoregulation in spontaneously hypertensive rats during physical exercise is related to reduced hypothalamic neuronal activation. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, v. 472, n. 12, p. 1757–1768, dez. 2020.
- FOLEY, T. E. et al. Elevated central monoamine receptor mRNA in rats bred for high endurance capacity: implications for central fatigue. *Behavioural Brain Research*, v. 174, n. 1, p. 132–142, 1 nov. 2006.
- FOLEY, T. E.; FLESHNER, M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Medicine*, v. 10, n. 2, p. 67–80, 2008.
- FREED, C. R.; YAMAMOTO, B. K. Regional brain dopamine metabolism: a marker for the speed, direction, and posture of moving animals. *Science (New York, N.Y.)*, v. 229, n. 4708, p. 62–65, 5 jul. 1985.
- FULLER, A.; CARTER, R. N.; MITCHELL, D. Brain and abdominal temperatures at fatigue in rats exercising in the heat. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, v. 84, n. 3, p. 877–883, mar. 1998.
- GALLOWAY, S. D. R.; MAUGHAN, R. J. Effects of ambient temperature on the capacity to perform prolonged cycle exercise in man: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 29, n. 9, p. 1240–1249, set. 1997.
- GANDEVIA, S. C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, v. 81, n. 4, p. 1725–1789, out. 2001.
- GARDNER, D. G.; GREENSPAN, F. S. (EDS.). *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9. ed ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011.

- GERALD, M. C. Effects of (+)-amphetamine on the treadmill endurance performance of rats. *Neuropharmacology*, v. 17, n. 9, p. 703–704, set. 1978.
- GILBERT, C. Optimal physical performance in athletes: key roles of dopamine in a specific neurotransmitter/hormonal mechanism. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 84, n. 2, p. 83–102, 13 out. 1995.
- GLEESON, M. Temperature regulation during exercise. *International Journal of Sports Medicine*, v. 19 Suppl 2, p. S96-99, jun. 1998.
- GONZÁLEZ-ALONSO, J. et al. Influence of body temperature on the development of fatigue during prolonged exercise in the heat. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 86, n. 3, p. 1032–1039, mar. 1999.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; BRUNTON, L. L. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Porto Alegre (RS): AMGH, 2010.
- GORDON, C. J. Thermal biology of the laboratory rat. *Physiology & Behavior*, v. 47, n. 5, p. 963–991, maio 1990.
- GREEN, D. J. et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans: Endothelial nitric oxide and exercise training. *The Journal of Physiology*, v. 561, n. 1, p. 1–25, nov. 2004.
- GREENSTEIN, B.; GREENSTEIN, A. *Color atlas of neuroscience: neuroanatomy and neurophysiology*. Stuttgart ; New York: Thieme, 2000.
- GUARRACI, F. A. et al. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D₂ dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, v. 114, n. 3, p. 647–651, 2000.
- GUARRACI, F. A.; FROHARDT, R. J.; KAPP, B. S. Amygdaloid D₁ dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning. *Brain Research*, v. 827, n. 1–2, p. 28–40, maio 1999.
- GURRERA, R. J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, v. 156, n. 2, p. 169–180, fev. 1999.
- HABER, S. N.; FUDGE, J. L. The interface between dopamine neurons and the amygdala: implications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 23, n. 3, p. 471–482, 1997.
- HAMMEL, H. T. et al. Temperature regulation by hypothalamic proportional control with an adjustable set point. *Journal of Applied Physiology*, v. 18, p. 1146–1154, nov. 1963.
- HARTLEY, L. H. et al. Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *Journal of Applied Physiology*, v. 33, n. 5, p. 602–606, nov. 1972.

- HASEGAWA, H. et al. Alteration in dopamine metabolism in the thermoregulatory center of exercising rats. *Neuroscience Letters*, v. 289, n. 3, p. 161–164, 11 ago. 2000.
- HASEGAWA, H. et al. Inhibition of the preoptic area and anterior hypothalamus by tetrodotoxin alters thermoregulatory functions in exercising rats. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 98, n. 4, p. 1458–1462, abr. 2005.
- HASEGAWA, H. et al. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat: Effect of bupropion on thermoregulation and exercise performance. *The Journal of Physiology*, v. 586, n. 1, p. 141–149, 1 jan. 2008.
- HEYES, M. P.; GARNETT, E. S.; COATES, G. Central dopaminergic activity influences rats ability to exercise. *Life Sciences*, v. 36, n. 7, p. 671–677, 18 fev. 1985.
- HEYES, M. P.; GARNETT, E. S.; COATES, G. Nigrostriatal dopaminergic activity is increased during exhaustive exercise stress in rats. *Life Sciences*, v. 42, n. 16, p. 1537–1542, 1988.
- HINTZY, F. et al. Effect of endurance training on different mechanical efficiency indices during submaximal cycling in subjects unaccustomed to cycling. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquee*, v. 30, n. 5, p. 520–528, out. 2005.
- ICHINOSE, T. K. et al. Enhanced heat loss responses induced by short-term endurance training in exercising women. *Experimental Physiology*, v. 94, n. 1, p. 90–102, jan. 2009.
- IUPS THERMAL COMMISSION. Glossary of terms for thermal physiology. *Journal of Thermal Biology*, v. 28, n. 1, p. 75–106, jan. 2003.
- JACKSON, D. M.; WESTLIND-DANIELSSON, A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 64, n. 2, p. 291–370, 1994.
- KAYSER, B. Exercise starts and ends in the brain. *European Journal of Applied Physiology*, v. 90, n. 3–4, p. 411–419, 1 out. 2003.
- KAZUYUKI, K. et al. Neuronal networks controlling thermoregulatory effectors. *Progress in Brain Research*, v. 115, p. 49–62, 1998.
- KIM, J. et al. Potential Role of the Amygdala and Posterior Claustrum in Exercise Intensity-dependent Cardiovascular Regulation in Rats. *Neuroscience*, v. 432, p. 150–159, 15 abr. 2020.
- KIYATKIN, E. A. Physiological and pathological brain hyperthermia. In: *Progress in Brain Research*. [s.l.] Elsevier, 2007. v. 162p. 219–243.

- KLASS, M. et al. Noradrenaline Reuptake Inhibition Impairs Cortical Output and Limits Endurance Time. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 48, n. 6, p. 1014–1023, jun. 2016.
- KONDO, N. et al. Thermoregulatory Adaptation in Humans and Its Modifying Factors. *Global Environmental Research*, v. 13, n. 1, p. 35–41, 2009.
- KRAVITZ, A. V.; KREITZER, A. C. Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology (Bethesda, Md.)*, v. 27, n. 3, p. 167–177, jun. 2012.
- KWON, O.-B. et al. Dopamine Regulation of Amygdala Inhibitory Circuits for Expression of Learned Fear. *Neuron*, v. 88, n. 2, p. 378–389, out. 2015.
- LACERDA, A. C. R. Papel do óxido nítrico central na termorregulação durante o exercício físico em ratos. Tese (Doutorado em Fisiologia e Farmacologia)—Instituto de Ciências Biológicas: Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, 2006.
- LACERDA, A. C. R.; MARUBAYASHI, U.; COIMBRA, C. C. Nitric oxide pathway is an important modulator of heat loss in rats during exercise. *Brain Research Bulletin*, v. 67, n. 1–2, p. 110–116, set. 2005.
- LACHOWICZ, J. E.; SIBLEY, D. R. Molecular characteristics of mammalian dopamine receptors. *Pharmacology & Toxicology*, v. 81, n. 3, p. 105–113, set. 1997.
- LEE, J. H.; LEE, S.; KIM, J.-H. Amygdala Circuits for Fear Memory: A Key Role for Dopamine Regulation. *The Neuroscientist*, v. 23, n. 5, p. 542–553, out. 2017.
- LEITE, L. H. R. et al. Central angiotensin AT1-receptor blockade affects thermoregulation and running performance in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 291, n. 3, p. R603-607, set. 2006.
- LEITE, L. H. R. et al. Central fatigue induced by losartan involves brain serotonin and dopamine content. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 42, n. 8, p. 1469–1476, ago. 2010a.
- LEITE, L. H. R. et al. Central fatigue induced by losartan involves brain serotonin and dopamine content. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 42, n. 8, p. 1469–1476, ago. 2010b.
- LEITE, L. H. R. et al. Contribution of the paraventricular nucleus in autonomic adjustments to heat stress. *Experimental Biology and Medicine*, v. 237, n. 5, p. 570–577, 1 maio 2012.
- LIMA, P. M. A.; MACHADO, F. S. M.; COIMBRA, C. C. A study of the reciprocal relationship between the thermal and behavioral effects mediated by anandamide. *Behavioural Brain Research*, v. 268, p. 111–116, jul. 2014.

- MARCORA, S. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 106, n. 6, p. 2060–2062, jun. 2009.
- MASTORAKOS, G. et al. Exercise and the stress system. *Hormones* (Athens, Greece), v. 4, n. 2, p. 73–89, jun. 2005.
- MATSUZAKI, K. et al. Proliferation of neuronal progenitor cells and neuronal differentiation in the hypothalamus are enhanced in heat-acclimated rats. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, v. 458, n. 4, p. 661–673, ago. 2009.
- MCALLISTER, R. M.; HIRAI, T.; MUSCH, T. I. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 27, n. 8, p. 1145–1151, ago. 1995.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Eighth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
- MEEUSEN, R. et al. Central Fatigue: The Serotonin Hypothesis and Beyond. *Sports Medicine*, v. 36, n. 10, p. 881–909, 2006.
- MEEUSEN, R. et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of the Overtraining Syndrome: Joint Consensus Statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 45, n. 1, p. 186–205, jan. 2013.
- MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated?: Central fatigue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 20, p. 19–28, 4 out. 2010.
- MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Fatigue: Is it all neurochemistry? *European Journal of Sport Science*, p. 1–10, 19 mar. 2017.
- MICHELINI, L. C.; STERN, J. E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Experimental Physiology*, v. 94, n. 9, p. 947–960, set. 2009.
- MISSALE, C. et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, v. 78, n. 1, p. 189–225, jan. 1998.
- MORA-RODRIGUEZ, R. Influence of aerobic fitness on thermoregulation during exercise in the heat. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 40, n. 2, p. 79–87, abr. 2012.
- MORRISON, S. F.; NAKAMURA, K.; MADDEN, C. J. Central control of thermogenesis in mammals. *Experimental Physiology*, v. 93, n. 7, p. 773–797, jul. 2008.

- NAGASHIMA, K. et al. Neuronal circuitries involved in thermoregulation. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, v. 85, n. 1–3, p. 18–25, 20 dez. 2000.
- NAGASHIMA, K. Central mechanisms for thermoregulation in a hot environment. *Industrial Health*, v. 44, n. 3, p. 359–367, jul. 2006.
- NAKAMARU-OGISO, E. et al. Novel biochemical manipulation of brain serotonin reveals a role of serotonin in the circadian rhythm of sleep-wake cycles: Role of 5-HT in the sleep-wake circadian rhythm. *European Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 11, p. 1762–1770, jun. 2012.
- NAKAMURA, K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 301, n. 5, p. R1207–R1228, 1 nov. 2011.
- NAKAMURA, K.; MORRISON, S. F. Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 292, n. 1, p. R127–136, jan. 2007.
- NAKAMURA, K.; MORRISON, S. F. A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nature Neuroscience*, v. 11, n. 1, p. 62–71, jan. 2008.
- NEWSHOLME, E. A.; BLOMSTRAND, E. The plasma level of some amino acids and physical and mental fatigue. *Experientia*, v. 52, n. 5, p. 413–415, 15 maio 1996.
- NUGENT, A. C. et al. Reduced post-synaptic serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 8, p. 822–829, ago. 2013.
- NUÑEZ, P. et al. Progressive training effects on neuronal hypothalamic activation in the rat. *Neuroscience Letters*, v. 517, n. 2, p. 113–117, 31 maio 2012.
- NYBO, L.; NIELSEN, B. Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, v. 91, n. 5, p. 2017–2023, nov. 2001.
- NYBO, L.; SECHER, N. H. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Progress in Neurobiology*, v. 72, n. 4, p. 223–261, mar. 2004.
- OKAZAWA, M. et al. Ionic Basis of Cold Receptors Acting as Thermostats. *The Journal of Neuroscience*, v. 22, n. 10, p. 3994–4001, 15 maio 2002.
- OOTSUKA, Y.; MCALLEN, R. M. Comparison between two rat sympathetic pathways activated in cold defense. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 291, n. 3, p. R589–R595, set. 2006.
- PAGEAUX, B. Perception of effort in Exercise Science: Definition, measurement and perspectives. *European Journal of Sport Science*, v. 16, n. 8, p. 885–894, nov. 2016.

- PAGEAUX, B.; LEPERS, R. Fatigue Induced by Physical and Mental Exertion Increases Perception of Effort and Impairs Subsequent Endurance Performance. *Frontiers in Physiology*, v. 7, p. 587, 2016.
- PALKOVITS, M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. *Brain Research*, v. 59, p. 449–450, set. 1973.
- PATEL, K. P. Role of paraventricular nucleus in mediating sympathetic outflow in heart failure. *Heart Failure Reviews*, v. 5, n. 1, p. 73–86, mar. 2000.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. [s.l: s.n.].
- PIRES, W. et al. Intracerebroventricular physostigmine enhances blood pressure and heat loss in running rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, v. 58, n. 1, p. 3–17, mar. 2007.
- PITKÄNEN, A.; SAVANDER, V.; LEDOUX, J. E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neurosciences*, v. 20, n. 11, p. 517–523, nov. 1997.
- POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho*. 8ª ed. Barueri: Manole, 2014.
- PRÍMOLA-GOMES, T. N. et al. Activation of the central cholinergic pathway increases post-exercise tail heat loss in rats. *Neuroscience Letters*, v. 413, n. 1, p. 1–5, 8 fev. 2007.
- RABELO, P. C. R. et al. Intrinsic exercise capacity is related to differential monoaminergic activity in the rat forebrain. *Brain Research Bulletin*, v. 112, p. 7–13, mar. 2015.
- RABELO, P. C. R. et al. Intrinsic exercise capacity in rats influences dopamine neuroplasticity induced by physical training. *Journal of Applied Physiology*, v. 123, n. 6, p. 1721–1729, dez. 2017.
- RABELO, P. C. R. et al. Rats with higher intrinsic exercise capacities exhibit greater preoptic dopamine levels and greater mechanical and thermoregulatory efficiencies while running. *Journal of Applied Physiology*, v. 126, n. 2, p. 393–402, 1 fev. 2019.
- RANG, H. P. *Rang & Dale farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- RIBEIRO HUDSON, A. S.; HASAN, N. The dialectical model of fatigue in physical activity. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, p. 1–13, 16 mar. 2022.
- RODOVALHO, G. V.; DRUMMOND, L. R.; COIMBRA, C. C. Involvement of brainstem noradrenergic system in cutaneous heat loss during exercise. *Brain Research Bulletin*, v. 164, p. 372–379, nov. 2020.

- RODRIGUES, A. G. et al. Intracerebroventricular physostigmine facilitates heat loss mechanisms in running rats. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 97, n. 1, p. 333–338, jul. 2004.
- RODRIGUES, A. G. et al. Heat loss during exercise is related to serotonin activity in the preoptic area. *NeuroReport*, v. 20, n. 8, p. 804–808, 27 maio 2009.
- RODRIGUES, L. O. C. et al. Heat storage rate and acute fatigue in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, v. 36, n. 1, p. 131–135, jan. 2003.
- RODRIGUES, QUEZIA TEIXEIRA. Efeito do bloqueio dopaminérgico central sobre a ativação neuronal hipotalâmica durante o exercício físico. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, 2017.
- ROELANDS, B. et al. The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 40, n. 5, p. 879–885, maio 2008a.
- ROELANDS, B. et al. Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), v. 105, n. 1, p. 206–212, jul. 2008b.
- ROMANOVSKY, A. A. Thermoregulation: some concepts have changed. *Functional architecture of the thermoregulatory system. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 292, n. 1, p. R37-46, jan. 2007.
- ROMANOVSKY, A. A. et al. The Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Channel in Thermoregulation: A Thermosensor It Is Not. *Pharmacological Reviews*, v. 61, n. 3, p. 228–261, 1 set. 2009.
- ROMANOVSKY, A. A.; IVANOV, A. I.; SHIMANSKY, Y. P. Selected Contribution: Ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. *Journal of Applied Physiology*, v. 92, n. 6, p. 2667–2679, 1 jun. 2002.
- SANTIAGO, H. P. et al. The improvement of exercise performance by physical training is related to increased hypothalamic neuronal activation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 43, n. 1, p. 116–124, jan. 2016.
- SCHWIMMER, H.; GERSTBERGER, R.; HOROWITZ, M. Nitric oxide and angiotensin II: neuromodulation of thermoregulation during combined heat and hydration stress. *Brain Research*, v. 1006, n. 2, p. 177–189, maio 2004.
- SOARES, D. D.; COIMBRA, C. C.; MARUBAYASHI, U. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in preoptic area. *Neuroscience Letters*, v. 415, n. 3, p. 274–278, mar. 2007a.

- SOARES, D. D.; COIMBRA, C. C.; MARUBAYASHI, U. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in preoptic area. *Neuroscience Letters*, v. 415, n. 3, p. 274–278, mar. 2007b.
- SOYA, H. et al. Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: Establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neuroscience Research*, v. 58, n. 4, p. 341–348, ago. 2007.
- STUBBENDORFF, C.; STEVENSON, C. W. Dopamine regulation of contextual fear and associated neural circuit function. *European Journal of Neuroscience*, v. 54, n. 8, p. 6933–6947, out. 2021.
- TEIXEIRA-COELHO, F. et al. The paroxetine effect on exercise performance depends on the aerobic capacity of exercising individuals. *Journal of Sports Science & Medicine*, v. 13, n. 2, p. 232–243, maio 2014.
- TEIXEIRA-COELHO, F. et al. Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions on the physical performance of rats. *PLOS ONE*, v. 12, n. 8, p. e0183763, 25 ago. 2017.
- THOMPSON, P. D. et al. The acute versus the chronic response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 33, n. 6 Suppl, p. S438-445; discussion S452-453, jun. 2001.
- VALLONE, D.; PICETTI, R.; BORRELLI, E. Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, n. 1, p. 125–132, jan. 2000.
- VAN CUTSEM, J. et al. Effects of Mental Fatigue on Endurance Performance in the Heat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 9 mar. 2017.
- WANNER, S. P. et al. Muscarinic cholinceptors in the ventromedial hypothalamic nucleus facilitate tail heat loss during physical exercise. *Brain Research Bulletin*, v. 73, n. 1–3, p. 28–33, jun. 2007.
- WATSON, P. et al. Acute dopamine/noradrenaline reuptake inhibition enhances human exercise performance in warm, but not temperate conditions. *The Journal of Physiology*, v. 565, n. Pt 3, p. 873–883, 15 jun. 2005.
- WEBB, P. The physiology of heat regulation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, v. 268, p. 838–850, 1995.
- WENGER, H. A.; BELL, G. J. The Interactions of Intensity, Frequency and Duration of Exercise Training in Altering Cardiorespiratory Fitness: *Sports Medicine*, v. 3, n. 5, p. 346–356, 1986.
- WERNER, J. The concept of regulation for human body temperature. *Journal of Thermal Biology*, v. 5, n. 2, p. 75–82, abr. 1980.

- WISE, R. A. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 5, n. 6, p. 483–494, jun. 2004.
- YOSHIDA, K. et al. Fos expression induced by warming the preoptic area in rats. *Brain Research*, v. 933, n. 2, p. 109–117, 19 abr. 2002.
- ZHENG, X.; HASEGAWA, H. Central dopaminergic neurotransmission plays an important role in thermoregulation and performance during endurance exercise. *European Journal of Sport Science*, v. 16, n. 7, p. 818–828, out. 2016.
- ZIEMANN, A. E. et al. The Amygdala Is a Chemosensor that Detects Carbon Dioxide and Acidosis to Elicit Fear Behavior. *Cell*, v. 139, n. 5, p. 1012–1021, nov. 2009.