

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte

Letícia de Souza Tavares

**POR QUE ALGUNS RATOS SÃO MAIS SENSÍVEIS AO
COMPROMETIMENTO DO DESEMPENHO AERÓBICO INDUZIDO PELO
AMBIENTE QUENTE DO QUE OUTROS? Um estudo de regressão linear
múltipla**

Belo Horizonte
2024

Letícia de Souza Tavares

**POR QUE ALGUNS RATOS SÃO MAIS SENSÍVEIS AO COMPROMETIMENTO
DO DESEMPENHO AERÓBICO INDUZIDO PELO AMBIENTE QUENTE DO QUE
OUTROS? Um estudo de regressão linear múltipla**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências do Esporte da Escola de
Educação Física, Fisioterapia e
Terapia Ocupacional da Universidade
Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial à obtenção do título
de Mestra em Ciências do Esporte.

Orientador: Professor Dr. Samuel
Penna Wanner

Belo Horizonte

2024

T231p Tavares, Leticia de Souza
2024 Por que alguns ratos são mais sensíveis ao comprometimento do desempenho aeróbico induzido pelo ambiente quente do que outros? Um estudo de regressão linear múltipla. [manuscrito] / Leticia de Souza Tavares – 2024.
57 f.: il.

Orientador: Samuel Penna Wanner

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Bibliografia: f. 50-55

1. Temperatura – Efeito fisiológico – Teses. 2. Calor – Efeito fisiológico – Teses. 3. Fadiga – Teses. 4. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos – Teses. I. Wanner, Samuel Penna. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. III. Título.

CDU: 612:796

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila Margareth Teixeira Adão, CRB 6: nº 2106, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA, FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO ESPORTE

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

LETICIA DE SOUZA TAVARES

Às **13:30 horas** do dia **06 de setembro de 2024**, a comissão examinadora, indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte, reuniu-se por videoconferência, para julgar, em exame final, a dissertação intitulada "**Por que alguns ratos são mais sensíveis ao comprometimento do desempenho aeróbico induzido pelo ambiente quente do que outros? Um estudo de regressão linear múltipla**". Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Dr. Samuel Penna Wanner (UFMG), orientador, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares de Defesa do Trabalho Final, passou a palavra para a candidata, que realizou a apresentação da sua dissertação. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a comissão se reuniu, sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado.

Prof. Dr. Samuel Penna Wanner (UFMG - orientador)

Prof. Dr. Washington Pires (UFOP)

Prof. Dr. Francisco Teixeira Coelho (UFTM)

Após as indicações, a candidata foi considerada: **APROVADA**.

Nada mais havendo a tratar, eu, Prof. Dr. Samuel Penna Wanner, presidente da comissão examinadora, dei por encerrada a reunião, da qual, para constar, lavrei a presente ata, que, lida e aprovada, vai por todos assinada eletronicamente.

Belo Horizonte, 06 de setembro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Samuel Penna Wanner, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 06/09/2024, às 15:45, 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 **Francisco Teixeira Coelho, Usuário Externo**, em 06/09/2024, às 16:55, 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 **Washington Pires, Usuário Externo**, em 06/09/2024, às 17:15, 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_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3494214** e o código CRC **91EE37F2**.

Dedico esse trabalho aos meus pais, que tanto se empenharam na minha criação e nos meus estudos. Muito obrigada.

Esta dissertação de mestrado foi desenvolvida no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Universidade Federal de Minas Gerais e contou com recursos financeiros concedidos pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, processo APQ 01828-23) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 407925/2023-6).

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me deu força e sabedoria para superar todos os desafios deste longo caminho e, conseqüentemente, conseguir alcançar os meus objetivos. À população brasileira por custear os meus estudos e permitir a realização de pesquisas em universidades públicas. Aos animais utilizados no experimento, sem os quais este estudo não seria possível.

Aos meus pais, Vanda Antonia de Souza Santos e Djalma Tavares dos Santos, por me darem a vida e cuja dedicação e exemplo me levaram a esse momento e sem os quais nada disso seria possível. Obrigado por conceder a oportunidade de ir atrás dos meus sonhos, por proporcionar amor, carinho, zelo e cuidado. Obrigado pela paciência e por compreender minha ausência durante todo esse processo.

Ao professor Dr. Samuel Penna Wanner, obrigada por todos os ensinamentos e auxílio na preparação do projeto e pela confiança. Obrigada pelo exemplo de dedicação e profissionalismo ao longo desta caminhada e por compartilhar o seu conhecimento para o desenvolvimento desta dissertação.

Ao professor Dr. Dawit Albieiro Pinheiro Gonçalves por contribuir com suas colocações sempre perspicazes. Pela sua energia, amor ao ensino, entusiasmo e dedicação com os alunos do laboratório.

A todos os professores que fizeram e fazem parte da minha formação acadêmica. Não estaria aqui se não fosse pela contribuição de cada um de vocês. Aos meus colegas de laboratório que me ajudaram, em algum momento, com conselhos e motivação e que dedicaram tempo para ajudar no desenvolvimento do projeto.

A minha namorada Luana Constant, por ser exemplo de paciência, pela escuta afetuosa e pelo cuidado durante todos esses anos.

Finalmente, agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desta dissertação.

RESUMO

O desempenho físico aeróbico (prolongado) é prejudicado, de forma marcante, em condições quentes em comparação com condições temperadas. Contudo, a redução no desempenho causada por um ambiente quente não é homogênea entre ratos da mesma linhagem. Este estudo teve como objetivo caracterizar a variabilidade na redução do desempenho induzida pelo calor e identificar fatores que poderiam prever essa variabilidade. Setenta e oito ratos Wistar adultos (66 machos e 12 fêmeas) foram submetidos a duas corridas em esteira com aumentos progressivos da velocidade, intercaladas por pelo menos 48 horas: uma em ambiente quente [temperatura ambiente = 32°C] e outra em ambiente temperado (24°C). A ordem dessas situações experimentais foi randomizada e contrabalançada. Os ratos foram exercitados até a fadiga, enquanto as suas temperatura corporal interna (T_{INT}) e a temperatura da pele foram medidas em intervalos regulares. A distância percorrida foi considerada como índice de desempenho físico. Análises de regressão linear múltipla foram conduzidas para identificar fatores que predizem as alterações no desempenho induzidas pelo calor. Como esperado, a distância percorrida foi reduzida em 39% nos ratos exercitados a 32°C em comparação com 24°C. Uma variabilidade interindividual acentuada foi observada nas alterações na distância percorrida induzidas pelo calor (coeficiente de variação = 88,6%). Usando análise multivariável, relatamos que a distância percorrida a 24°C, o sexo biológico e o efeito do calor na variação da T_{INT} desde o início até o 10º minuto de exercício foram as variáveis que melhor predisseram as alterações no desempenho induzidas pelo calor. Em conclusão, confirmamos a existência de variabilidade entre ratos na sensibilidade aos decréscimos induzidos pelo calor no desempenho aeróbio, o que é explicado por fatores termorregulatórios e não termorregulatórios.

Palavras-chave: análise de regressão; calor; desempenho físico; exercício; fadiga; sexo; termorregulação; temperatura.

ABSTRACT

Aerobic (prolonged) physical performance is markedly impaired in hot compared to temperate conditions. However, the reduction in performance caused by a hot environment is not homogenous among rats of the same strain. This study aimed to characterize the variability in the heat-induced reduction in performance and identify factors that could predict this variability. Seventy-eight adult Wistar rats (66 males and 12 females) were subjected to two incremental-speed treadmill runs interspersed by at least 48 hours: one in a hot environment [ambient temperature = 24°C] and the other in a temperate environment (32°C). The order of these trials was randomized and counter-balanced. Rats were exercised until they were fatigued, and their body core (T_{CORE}) and skin temperatures were measured at regular intervals. The distance traveled was taken as the index of physical performance. Multiple linear regression analyses were conducted to identify factors predicting the heat-induced changes in performance. As expected, the distance traveled was reduced by 39% in rats exercised at 32°C compared to 24°C. A marked inter-individual variability was observed in the heat-induced changes in distance traveled (coefficient of variation = 88.6%). Using multivariable analysis, we reported that the distance traveled at 24°C, biological sex, and the heat effect on the change in T_{CORE} from the beginning until the 10th minute of exercise were the variables that better predicted the heat-induced changes in performance. In conclusion, we confirmed the different sensitivity among rats to the heat-induced decrements in aerobic performance, which is explained by thermoregulatory and non-thermoregulatory factors.

Keywords: exercise; fatigue; heat; physical performance; regression analysis; sex; temperature; thermoregulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Delineamento experimental.

Figura 2 - Histograma mostrando a distribuição da alteração induzida pelo ambiente quente no desempenho aeróbio nos 78 ratos estudados. Valores negativos e positivos de alteração da distância percorrida correspondem, respectivamente, a piores e melhores desempenhos a 32°C do que a 24°C.

Figura 3 - Temperatura corporal interna (painel A), temperatura da pele da cauda (B), índice de dissipação de calor (C) e temperatura ambiente (D) durante as situações envolvendo exercícios realizados em ambiente temperado (24°C) e quente (32°C). Os dados estão expressos como médias $\pm$ DP.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Massa corporal, desempenho aeróbio e variáveis termorregulatórias nas duas situações experimentais.

Tabela 2 – Variáveis dependentes e independentes das análises de regressão.

Tabela 3 – Resumo das análises de regressão linear múltipla hierárquica para a alteração da distância percorrida induzida pelo calor.

Tabela 4 – Resumo das análises de regressão linear múltipla *setpwise* para a alteração induzida pelo calor na distância percorrida.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de variância

CCI - Coeficiente de correlação intraclasse

CEUA - Comissão de Ética no Uso de
Animais

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação

Animal IC - Intervalo de confiança da média

IDC - Índice de dissipação de

calor T_{ABD} - Temperatura

abdominal

T_{AMB} - Temperatura

ambiente T_{CRB} -

Temperatura do cérebro

T_{COL} - Temperatura

colônica TE - Tamanho do

efeito

T_{INT} - Temperatura corporal interna

ΔT_{INT} - Variação da temperatura corporal interna

ΔT_{INT} 0-10 - Variação da temperatura corporal interna no intervalo de 0 a 10 min
de exercício

T_{PELE} - Temperatura da pele

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 MÉTODOS.....	16
2.1 Animais.....	16
2.2 Delineamento Experimental.....	16
2.3 Procedimentos.....	18
2.3.1 Implante cirúrgico de sensor de telemetria.....	18
2.3.2 Implante de cânula guia cerebral.....	18
2.3.3 Familiarização com corrida em esteira.....	19
2.3.4 Exercício com aumentos progressivos da velocidade.....	20
2.3.5 Variáveis medidas.....	21
2.4 Análise Estatística.....	22
2.4.1 Variável dependente da análise de regressão.....	24
2.4.2 Variáveis independentes da análise de regressão.....	24
3 RESULTADOS.....	27
3.1 Variáveis de controle.....	27
3.2 Desempenho físico.....	27
3.3 Alterações induzidas pelo exercício na temperatura corporal.....	29
3.4 Análises de regressão.....	32
4 DISCUSSÃO.....	38
5. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE 1.....	53
APÊNDICE 2.....	54

1 INTRODUÇÃO

As alterações climáticas antropogênicas, especialmente o aquecimento global, aumentarão a frequência, a intensidade e a duração das ondas de calor (Perkins-Kirkpatrick; Lewis, 2020). Como consequência, atletas e indivíduos fisicamente ativos treinarão e competirão com mais frequência sob estresse térmico ambiental (Souza-Junior *et al.*, 2024), o que prejudica seu desempenho físico prolongado (Ely *et al.*, 2007) e aumenta o risco de complicações causadas pelo calor (Bouchama *et al.*, 2022). De fato, vários eventos esportivos de grande porte foram realizados sob condições de temperaturas elevadas, incluindo os dois últimos Jogos Olímpicos de Verão realizados em Tóquio e Paris (Mündel, 2020; Bandiera *et al.*, 2024).

O calor ambiental reduz significativamente o desempenho em esportes de *endurance* (Martin e Buoncristiani, 1999) e coletivos (Mohr *et al.*, 2012). Estudos realizados em laboratório indicam que as temperaturas ambientais altas reduzem a duração do esforço tolerado antes da fadiga ou exaustão em diversas espécies animais (Galloway e Maughan, 1997; Wanner *et al.*, 2014; Robbins *et al.*, 2017; Shang *et al.*, 2021; Zanetti *et al.*, 2024). Este desempenho reduzido causado pelo estresse térmico ambiental pode ser explicado por vários mecanismos, incluindo os efeitos centrais diretos da hipertermia corporal na função cerebral (Nybo; Nielsen, 2001), a demanda cardiovascular aumentada (González-Alonso *et al.*, 2008), temperatura da pele aumentada (Cheuvront *et al.*, 2010) e a percepção térmica alterada (Flouris; Schlader, 2015).

Ratos submetidos à corrida em esteira representam um modelo experimental amplamente utilizado em laboratório para investigar o efeito de diferentes temperaturas ambientes no desempenho físico e nas respostas fisiológicas (Tanaka *et al.*, 1988; Wanner *et al.*, 2015b; Andrade *et al.*, 2022). Os ratos são

menores e têm uma razão entre área de superfície e massa corporal maior do que os humanos (Gordon, 1993; Wanner *et al.*, 2015b); portanto, mudanças discretas na temperatura ambiente (T_{AMB}) afetarão de forma mais significativa a fisiologia e o desempenho desses animais (Gordon, 1993; Wanner *et al.*, 2015b). Por exemplo, realizar e exercícios a 8°C ou 15°C levou, respectivamente, a uma redução ou aumento da temperatura corporal interna (T_{INT}) de ratos que correram a uma velocidade fixa de 20 m/min, enquanto que exercitar a 12°C não modificou a T_{INT} dos ratos (Guimarães *et al.*, 2013). Além disso, as condições ambientais quentes potencializam o aumento da temperatura corporal induzido pelo exercício e reduzem o tempo tolerado até a fadiga em ratos em comparação com condições ambientais temperadas/frias (Hasegawa *et al.*, 2008; Müller-Ribeiro *et al.*, 2017; Zarestky *et al.*, 2018; Teixeira-Coelho *et al.*, 2021).

Curiosamente, o comprometimento no desempenho aeróbico induzido pelo calor varia em diferentes animais da mesma espécie, demonstrando diferentes sensibilidades ao ambiente quente. Recentemente, Andrade *et al.* (2022) descreveram a mudança mínima detectável no desempenho físico de ratos Wistar em uma esteira, a qual determina a quantidade de mudança em uma variável que deve ser alcançada para ultrapassar o limite de erro para uma aplicação ou um instrumento específico, refletindo assim uma diferença verdadeira (Portney e Watkins, 2015). O estudo de Andrade *et al.* (2022) também analisou os efeitos médios e individuais de uma T_{AMB} quente na tolerância ao esforço prolongado de ratos. Os dados médios de oito ratos indicaram uma redução evidente na distância percorrida a 31°C em relação à 24°C, com tamanho de efeito de 1,2 (este valor significa que a diferença no desempenho entre as duas temperaturas ambientes excedeu o desvio padrão da amostra). No entanto, o mesmo estudo mostrou que apenas três dos oito ratos apresentaram uma redução na distância percorrida superior à mudança mínima detectável (Andrade *et al.*, 2022). Este estudo não apresentou dados que pudessem explicar o fato de o desempenho ser sensível ao estresse

térmico ambiental em menos da metade dos ratos.

Utilizando um conjunto de dados de 78 ratos, o presente estudo teve como objetivo investigar se a redução no desempenho durante o exercício em ambiente quente varia entre ratos da mesma linhagem. Além disso, por meio de análise de regressão linear múltipla, investigamos fatores que poderiam explicar as diferenças de sensibilidade entre os animais. Os fatores investigados incluíram o sexo biológico dos ratos, massa corporal, capacidade aeróbica intrínseca e fatores relacionados à termorregulação, como a T_{INT} e a dissipação cutânea de calor. A nossa hipótese era que os dados atuais confirmariam a existência de diferentes sensibilidades ao efeito deletério das temperaturas ambientes quentes no desempenho, conforme relatado anteriormente por Andrade (2022). Além disso, esperávamos que fatores principalmente relacionados à termorregulação explicassem porque alguns ratos são mais sensíveis ao estresse térmico ambiental do que outros.

2. MÉTODOS

1.1. Animais

Setenta e oito ratos Wistar adultos, 66 machos e 12 fêmeas, foram adquiridos no Instituto de Ciências Biológicas ou no Biotério Central da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG; Brasil). Inicialmente, os ratos foram alojados em gaiolas coletivas (máximo quatro por gaiola) em uma sala do Laboratório de Fisiologia do Exercício (UFMG). Após os procedimentos cirúrgicos para o implante de um sensor de temperatura abdominal ou de uma cânula guia no cérebro, os ratos foram alojados individualmente. Eles foram mantidos em uma sala com ciclos claro-escuro (ciclos de 14-10 horas na maioria e 12-12 horas em alguns experimentos recentes) e temperatura ambiente ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) controlados. Água e ração para ratos (Presence, São Paulo - SP, Brasil) foram fornecidas *ad libitum*. Durante todo o período experimental, os ratos foram manuseados regularmente para familiarizá-los com os experimentadores (pelo menos três vezes por semana, nos dias em que a maravalha das gaiolas foi trocada). Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFMG (protocolos 110/2013, 064/2014, 369/2016, 124/2017 e 119/2021; Anexo 1) e foram conduzidos conforme as regulamentações fornecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

1.2. Delineamento experimental

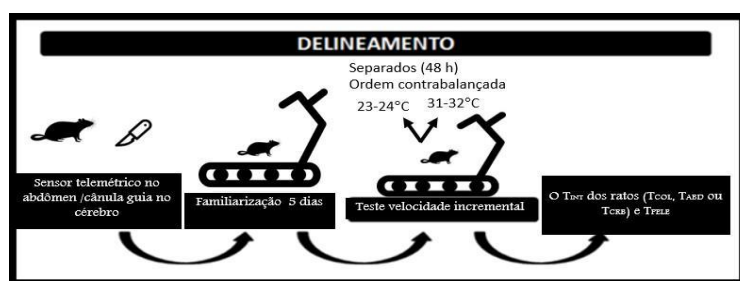
Os dados utilizados no presente manuscrito foram obtidos de diferentes estudos nos quais ratos foram submetidos a corridas em esteira com aumentos progressivos da velocidade até a fadiga e tiveram suas temperaturas corporais [T_{INT} e temperatura da pele (T_{PELE})] registradas continuamente. Para ser incluído na análise, cada rato deveria ter sido exercitado em ambiente temperado (T_{AMB} alvo entre 23 e 24°C) e em ambiente quente (entre 31 e 32°C). Portanto, o banco de dados utilizado neste artigo compreende 156 registros individuais

obtidos de 78 ratos.

Todos os estudos foram realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício sob a supervisão de um pesquisador sênior (SPW). Apenas dados extraídos de ratos não treinados, não tratados (sem intervenção farmacológica) e não aclimatados ao calor foram incluídos nas análises atuais. Por exemplo, o treinamento aeróbico ou a aclimação ao calor reduzem a razão entre o aumento da T_{INT} e a distância percorrida, indicando que ratos treinados ou aclimatados apresentam hipertermia semelhante apesar de correrem distâncias maiores em comparação com ratos não treinados ou não aclimatados (Bittencourt *et al.*, 2020; Teixeira-Coelho *et al.*, 2021). Além disso, garantimos que o desenho experimental variasse apenas ligeiramente entre os estudos que forneceram dados para as análises atuais. Portanto, os parágrafos seguintes descrevem aspectos metodológicos comuns dos estudos dos quais os dados foram coletados.

Inicialmente, os ratos adultos foram submetidos a um procedimento cirúrgico para o implante de um sensor telemétrico no abdômen ou de uma cânula guia no cérebro; aqueles animais nos quais apenas a temperatura colônica (T_{COL}) foi medida, não foram submetidos à cirurgia (Figura 1). Os ratos foram então submetidos a um protocolo de familiarização de 5 dias à corrida em esteira. Em seguida, os animais foram submetidos a dois exercícios com aumentos progressivos da velocidade (“exercícios incrementais”, por simplicidade) até a fadiga: uma corrida em esteira a 23-24°C e outra em 31-32°C. Esses exercícios foram separados por pelo menos 48 horas e sua ordem foi contrabalançada. A T_{INT} dos ratos e a T_{PELE} foram medidas durante o exercício. A T_{COL} , a temperatura abdominal (T_{ABD}) e a temperatura cerebral (T_{CRB}) foram medidas em 45, 24 e 9 ratos, respectivamente.

Figura 1. Delineamento experimental



1.3. Procedimentos

1.3.1. Implante cirúrgico de sensor de telemetria

O procedimento cirúrgico foi realizado sob anestesia intraperitoneal com cetamina e xilazina (80 e 10,5 mg.kg⁻¹ de massa corporal, respectivamente). Após a indução da anestesia, os ratos foram tratados com doses profiláticas de diferentes antibióticos (incluindo 48.000 UI.kg⁻¹ de benzilpenicilina; administração intramuscular). Um analgésico pós-operatório (1,1 mg.kg⁻¹ de flunixinina meglumina) foi administrado por via subcutânea.

Um sensor de telemetria (G2 E-Mitter, modelo ER4000, STARR Life Sciences, Oakmont - PA, EUA) foi implantado na cavidade abdominal para medir a T_{ABD} dos ratos. Primeiramente, foi feita uma pequena incisão na linha alba do músculo reto abdominal para expor a cavidade. O transmissor de telemetria foi então inserido e suturado ao músculo abdominal para evitar deslocamentos que pudessem influenciar a precisão dos registros da T_{ABD} (Dilsaver *et al.*, 1992). Posteriormente, o músculo abdominal e a pele foram suturados em camadas.

1.3.2. Implante de cânula guia cerebral

Sob anestesia, uma cânula guia foi implantada no cérebro para permitir a inserção de um termistor para medir a temperatura do córtex cerebral direito. Os ratos anestesiados foram fixados em aparelho estereotáxico, o crânio foi exposto e uma cânula guia de aço inoxidável com 13 mm de comprimento (21 G) foi implantada utilizando as seguintes coordenadas estereotáxicas: 2,5 mm anterior ao bregma, 2,8 mm à direita da linha média e 1,8 mm abaixo do crânio (Paxinos; Watson, 2006). A cânula foi firmemente ancorada ao crânio com auxílio de dois parafusos de joalheiro para suporte e de cimento acrílico. Vale ressaltar que a anestesia, a medicação analgésica pós-operatória e as doses profiláticas de antibióticos foram as mesmas descritas anteriormente.

Medimos a temperatura do córtex cerebral porque a temperatura nesta área foi previamente associada às alterações de desempenho aeróbico de ratos exercitados em diferentes ambientes (Hasegawa *et al.*, 2008; Kunstetter *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2016; 2019) e porque o esforço percebido durante o exercício prolongado em humanos está fortemente correlacionado com alterações na atividade eletroencefalográfica no córtex frontal (Nybo; Nielsen, 2001). Conforme relatado anteriormente, os procedimentos experimentais utilizados para medir a T_{CRB} em ratos em exercício não afetam seu desempenho aeróbico (Kunstetter *et al.*, 2014).

1.3.3. Familiarização com corrida em esteira

Os ratos foram familiarizados com a corrida em uma esteira projetada para pequenos animais (PanLab Harvard Apparatus, Cornellà - Barcelona, Espanha) durante cinco dias consecutivos. Cada sessão diária consistiu em 5 minutos de repouso na esteira, seguidos de 5 a 7 minutos de corrida. A velocidade de corrida variou ligeiramente entre diferentes grupos de ratos, mas nunca excedeu 15 m.min⁻¹. Notavelmente, esses protocolos de familiarização fornecem estímulos de curta duração e baixa intensidade, não levando a adaptações semelhantes àsquelas induzidas pelo treinamento aeróbico (Teixeira-Coelho *et al.*, 2017; 2021).

Durante as sessões de familiarização e situações experimentais, a inclinação da esteira foi sempre mantida em 5%, e os ratos foram estimulados a correr por estimulação elétrica leve (0,2 mA). O protocolo de familiarização teve como objetivo habituar os animais à esteira e ensiná-los em qual direção correr, minimizando assim sua exposição à estimulação elétrica durante as situações experimentais (Damasceno *et al.*, 2015). Nas últimas três sessões de familiarização, os ratos correram com um termopar preso à cauda. Este procedimento habituou os ratos a correr e, ao mesmo tempo, impediu que ficassem emaranhados no fio do termopar preso à cauda (Wanner *et al.*, 2015a).

1.3.4. Exercício com aumentos progressivos da velocidade

Todas as sessões de exercícios foram realizadas durante a fase clara do dia. O experimentador retirou os ratos de suas gaiolas e prendeu um termopar com fita adesiva na superfície da cauda. Portanto, todos os ratos incluídos nas análises atuais foram manuseados antes da sessão de exercício. Além disso, um termistor foi inserido no córtex cerebral (através da cânula guia) ou no cólon, quando necessário. Os ratos foram então colocados na esteira e o exercício foi iniciado. Conforme relatado anteriormente, um protocolo experimental sem período de repouso na esteira antes do exercício é mais apropriado para avaliar as respostas termorregulatórias em ratos submetidos à corrida porque os valores iniciais da T_{INT} são próximos daqueles comumente observados em ratos movimentando-se livremente e porque este é um procedimento simples e menos demorado (Kunstetter *et al.*, 2018). Além disso, manusear os ratos imediatamente antes do início do exercício não aumenta os valores de T_{INT} e T_{PELE} alcançados na fadiga (Kunstetter *et al.*, 2018).

O protocolo foi iniciado com uma velocidade de $10 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$, que foi aumentada em $1 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1}$ a cada 3 min até a fadiga dos ratos (Prímola-Gomes *et al.*, 2009; Kunstetter *et al.*, 2014). O critério utilizado para determinar a fadiga foi a permanência do rato por 10 segundos consecutivos na grade de estimulação elétrica (0,2 mA) posicionada na extremidade traseira da esteira (Wanner *et al.*, 2007; Damasceno *et al.*, 2015). Um estudo recente mostrou que a T_{INT} na fadiga apresenta boa confiabilidade [coeficiente de correlação intraclasse (CCI) = 0,83], enquanto os parâmetros de desempenho físico apresentam confiabilidade moderada (CCI = 0,74) neste protocolo incremental (Andrade *et al.*, 2022).

1.3.5. Variáveis medidas

A T_{ABD} foi medida via telemetria utilizando um sensor de temperatura (G2 E-Mitter). Este sensor telemétrico envia pulsos de ondas de rádio em diferentes frequências de acordo com a T_{ABD} . Esses pulsos foram captados por uma placa receptora (energizador/receptor modelo ER4000, STARR Life Sciences) posicionada próxima à esteira. Em seguida, esta placa receptora enviou as informações para o software VitalView (versão 4.2, STARR Life Sciences), que converteu os valores de frequência em valores de temperatura.

A T_{CRB} foi registrada por meio de um termistor (Beta Therm Corp., Shrewsbury - MA, EUA), que é um cabo constituído por dois filamentos de níquel sólidos e isolados conectados a um resistor de 0,53 mm de diâmetro. Antes do início de cada situação experimental, o termistor foi inserido no córtex frontal direito. A parte distal do fio, não isolada, foi conectada ao equipamento que mede as alterações de resistência (Fluke, modelo 289 FVF, Everett – WA, EUA). Os valores de resistência foram convertidos em valores de temperatura utilizando a equação de Steinhart-Hart (Steinhart e Hart, 1968). Além disso, a T_{COL} foi medida usando uma sonda lubrificada (termistor - modelo 4491RJ, Measurement Specialties Inc, Hampton - VA, EUA) inserida 7 cm além do esfíncter anal após a remoção dos pellets fecais do cólon por meio de massagem externa suave.

A T_{PELE} foi medida utilizando-se um termopar (modelo 409B, Yellow Springs Instrument, Yellow Springs - OH, EUA) fixado na superfície lateral direita, a 1 cm da base da cauda. A proximidade com a base da cauda permitiu medições mais sensíveis das alterações na T_{PELE} que ocorreram em função das alterações no fluxo sanguíneo local (Young; Dawson, 1982). A T_{AMB} foi medida usando um termopar fixado com fita adesiva impermeável no teto da câmara da esteira, próximo à grade de estimulação na extremidade traseira da esteira. A T_{AMB} foi controlada em 23-24°C com ar condicionado (Komeco, Palhoça - SC, Brasil) ou

31-32°C utilizando dois aquecedores de 1.200 W (modelo AB 1100, Britânia, Curitiba - PR, Brasil), um posicionado na frente e outro na parte traseira da esteira para evitar o surgimento de um gradiente de temperatura no interior da câmara. É importante mencionar que a zona termoneutra de ratos Wistar em repouso dentro da esteira está entre 23°C e 35°C, provavelmente perto de 30°C (Andrade *et al.*, 2023).

Todas as temperaturas mencionadas anteriormente – T_{COL} , T_{ABD} , T_{CRB} , T_{PELE} e T_{AMB} – foram registradas a cada 60 segundos durante as sessões de exercício. A massa corporal de cada rato foi medida antes das situações experimentais usando uma balança eletrônica (Filizola, São Paulo - SP, Brasil), enquanto o tempo até a fadiga correspondeu ao tempo decorrido entre o início do exercício e o momento em que os ratos fadigaram.

1.4. Análise estatística

A normalidade e homogeneidade dos dados foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Como não apresentaram desvios de uma distribuição normal, os dados foram expressos como médias $\pm$ desvios padrão (DP), salvo indicação em contrário. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$ para todas as análises inferenciais.

Os dados medidos como pontos únicos (dados apresentados na Tabela 1) foram comparados entre temperaturas ambientes usando testes t de Student pareados. As temperaturas corporais e o índice de dissipação de calor (IDC) foram comparados entre as temperaturas ambientes e os momentos de exercício usando ANOVAs de duas vias com medidas repetidas. Tamanhos de efeito (TE) com intervalos de confiança de 95% foram relatados com base no d de Cohen para as comparações pareadas e η^2 parcial ao quadrado (η^2) para as ANOVAs. Os TEs obtidos a partir do cálculo do d de Cohen foram classificados como: triviais ($d < 0,2$), pequenos ($d = 0,2 - 0,6$), moderados ($d =$

0,6 – 1,2), grandes ($d = 1,2 - 2,0$) e muito grandes ($d > 2,0$) (Hopkins et al., 2009). Referências para interpretar os valores de η^2 foram definidas por Cohen (1988): efeitos pequenos ($\eta^2 = 0,01$), médios ($\eta^2 = 0,06$) e grandes ($\eta^2 = 0,14$). Foi realizada análise de regressão linear múltipla hierárquica para compreender as variáveis preditoras da alteração da distância percorrida causada pelo ambiente quente (variável dependente). Foram realizadas análises considerando-se tanto as alterações absolutas da distância quanto as percentuais. A massa corporal (valor médio das duas situações experimentais), o sexo biológico e a distância percorrida a 24°C foram incluídas como variáveis independentes não diretamente relacionadas à termorregulação. Esta análise também incluiu as seguintes variáveis independentes termorregulatórias: diferença na T_{AMB} entre as situações e efeitos do calor (a) na variação da T_{INT} induzida pelo exercício (ΔT_{INT}), (b) na variação da T_{INT} entre 0 e 10 min de exercício ($\Delta T_{INT} 0-10$), (c) na T_{PELE} e (d) no IDC. Para compreender os efeitos do estresse térmico ambiental nas variáveis mencionadas na frase anterior, os valores obtidos a 32°C foram subtraídos dos valores obtidos a 24°C.

As variáveis foram incluídas uma por vez na análise de regressão, seguindo a ordem citada acima. Um parâmetro foi considerado preditivo se sua inclusão na análise de regressão aumentasse o R^2 ajustado, o que muitas vezes estava associado a uma mudança significativa de F e a uma redução no erro padrão da estimativa. As informações relacionadas ao modelo de regressão, coeficientes de regressão e pesos beta estão relatadas na seção Resultados. Os pesos beta são coeficientes de regressão convertidos em escores z para eliminar a influência de diferentes unidades de medida na interpretação das relações observadas. Assim, quanto maior o peso beta de uma variável, maior será o seu poder preditivo na análise de regressão múltipla (Portney; Watkins, 2015).

Por fim, foi realizada uma análise de regressão linear múltipla *stepwise*, a qual se baseia em critérios puramente matemáticos para a elaboração do modelo preditivo. A regressão *stepwise* foi realizada como uma contraprova para verificar se os modelos preditivos elaborados a partir da realização das regressões hierárquicas foram coerentes.

1.4.1. Variável dependente da análise de regressão

A distância percorrida foi calculada para cada estágio do exercício incremental, incluindo o estágio incompleto, e depois esses valores foram somados. O valor resultante correspondeu à distância percorrida durante todo o exercício (Kunstetter *et al.*, 2018). A distância depende da tolerância ao esforço físico (duração do exercício incremental) e fornece informações sobre a intensidade do exercício: à medida que a velocidade aumenta progressivamente, os ratos percorrem distâncias maiores dentro de um mesmo intervalo de tempo (Andrade *et al.*, 2023a, 2023b). A distância foi escolhida porque discrimina melhor o desempenho entre diferentes ratos do que o tempo até a fadiga. Por exemplo, ao comparar dois ratos hipotéticos que toleraram o esforço físico por 15 e 30 minutos, a distância e o tempo até a fadiga no rato que corre menos corresponderá a 41% e 50% dos mesmos parâmetros no rato que corre mais.

1.4.2. Variáveis independentes da análise de regressão

Uma corrida em esteira envolve a manutenção da massa corporal. Nesse sentido, ratos mais pesados acumulam mais calor (Durkot *et al.*, 1986) e espera-se que gastem mais energia durante a corrida, tornando-se assim menos eficientes e tolerantes ao esforço do que ratos mais leves. Uma investigação anterior relatou uma correlação negativa significativa entre o tempo até a fadiga e a massa corporal, sugerindo que o aumento da massa corporal de ratos (aproximadamente 80 g) durante um intervalo de 26 dias entre dois testes em esteira foi um fator que contribuiu para o desempenho reduzido no segundo teste (Malheiros-Lima *et al.*, 2018).

O sexo biológico também pode modular o desempenho aeróbico. Estudos recentes com roedores de laboratório revelaram desempenhos aeróbicos diferentes entre os sexos, evidenciados por uma maior tolerância prolongada ao esforço físico nas fêmeas do que nos machos (Garcia *et al.*, 2018; Lubbe *et al.*, 2021; Holcomb *et al.*, 2022).

A distância percorrida a 24°C foi tomada como índice de desempenho aeróbico intrínseco de ratos (Rabelo *et al.*, 2015). Como os ratos que correm distâncias maiores estariam expostos ao estresse térmico ambiental por períodos mais prolongados, levantamos a hipótese de que a redução no desempenho induzida pelo calor seria mais evidente em ratos com maior desempenho aeróbico intrínseco.

Nós calculamos os efeitos do ambiente quente (ou calor) nas quatro variáveis termorregulatórias listadas a seguir: (a) variação da T_{INT} ; (b) variação da T_{INT} entre 0 e 10 minutos de corrida; (c) T_{PELE} e (d) IDC.

As variações da T_{INT} (ΔT_{INT}) representam o aumento da T_{INT} ao longo da sessão de corrida e foram calculadas subtraindo os valores pré-exercício daqueles medidos na fadiga. Calculamos a variação da T_{INT} entre 0 e 10 minutos de corrida (ΔT_{INT} 0-10) com base na ideia plausível de que ratos em maior sobrecarga fisiológica aumentado (ou seja, aquecimento mais rápido no presente estudo) no início do exercício poderiam fadigar mais cedo (Wanner *et al.*, 2007). Presumiu-se que ΔT_{INT} 0-10 indica a taxa mais rápida de aumento da T_{INT} após o início do exercício.

A T_{PELE} da pele fornece informações sobre a troca de calor por meio de vias secas entre um organismo e o meio ambiente. A dissipação cutânea de calor reduzida ou retardada e potencializa o aumento da T_{INT} induzido pelo exercício, prejudicando o desempenho aeróbico (Lacerda *et al.*, 2005; Leite *et al.*, 2006; Wanner *et al.*, 2007). Além disso, estudos com humanos indicam que T_{PELE}

elevadas diminuem o gradiente de temperatura entre a região mais interna e a periferia do corpo, aumentando necessidade de fluxo sanguíneo na pele para manter a efetividade da dissipação de calor e, consequentemente, sobrecarregando o sistema cardiovascular, o que pode prejudicar o desempenho aeróbico em ambiente quente (Sawka *et al.*, 2012). No cálculo do efeito do calor na T_{PELE} , subtraiu-se a média de todos os valores de T_{PELE} registrados durante o exercício a 24°C da média de todos os valores a 32°C.

O índice de dissipação de calor (IDC) representa uma estimativa da dissipação de calor a partir da superfície do corpo para o ambiente devido a vias secas, não evaporativas. O IDC foi calculado utilizando a equação proposta por Székely (1986): $(T_{PELE} - T_{AMB}) / (T_{INT} - T_{AMB})$. Portanto, o IDC representa uma estimativa mais precisa da dissipação cutânea de calor em comparação com os valores de T_{PELE} , visto que o valor de T_{PELE} pode ser passivamente modificado em função de alterações nos valores de T_{INT} e T_{AMB} (Romanovsky *et al.*, 2002). Este índice varia de 0 (vasoconstrição máxima) a 1 (vasodilatação máxima) e já foi utilizado anteriormente para avaliar as respostas termorregulatórias na cauda de ratos (Romanovsky *et al.*, 2002; Wanner *et al.*, 2015a). Calculamos o IDC médio considerando os dados a partir do 20º min de exercício até a ocorrência da fadiga; os dados do HLI do início do exercício foram excluídos para evitar valores negativos normalmente observados quando ratos são transferidos de um ambiente fresco/frio para um ambiente morno/quente.

A diferença na média da T_{AMB} entre as condições quentes e temperadas variou de 6,1°C a 9,8°C. Como a termorregulação do rato é sensível a pequenas alterações na T_{AMB} (Guimarães *et al.*, 2013), decidimos incluir esta diferença na análise de regressão.

2 RESULTADOS

2.1. Variáveis de controle

A T_{AMB} foi controlada em aproximadamente 24°C e 32°C, ao longo das situações de exercício nos ambientes temperado e quente, respectivamente. Além disso, a massa corporal dos ratos não difere entre as duas situações (Tabela 1).

2.2. Desempenho físico

Os ratos correram, em média, $55,7 \pm 12,5$ min, percorrendo 1.072 ± 352 m antes de fadigarem a 24°C. O ambiente quente reduziu significativamente o tempo até a fadiga em 29% e a distância percorrida em 39% em comparação com o ambiente temperado; o tamanho do efeito referente à redução no desempenho físico foi classificado como grande (Tabela 1). Uma variabilidade interindividual significativa foi observada no comprometimento do desempenho causado pelo calor. Conforme mostra o histograma da Figura 2, a variação no desempenho correspondeu a -413 ± 366 m (ou $-34,7 \pm 25,9\%$) e seguiu uma distribuição normal ($p = 0,082$). Oito dos 78 ratos percorreram distâncias maiores (valores positivos quando calculamos a alteração induzida pelo calor na distância percorrida) no ambiente quente em comparação com o ambiente temperado. Os outros 70 ratos correram distâncias mais curtas no ambiente quente, incluindo seis ratos para os quais a distância percorrida foi encurtada em 1.000 m ou mais a 32°C do que a 24°C.

Tabela 1. Massa corporal, desempenho aeróbio e variáveis termorregulatórias nas duas situações experimentais.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; IDC = índice de dissipação de calor; T_{AMB} = temperatura ambiente; T_{INT} = temperatura corporal interna; T_{PELE} = temperatura da pele.

Variável	Temperado (n = 78)	Quente (n = 78)	Diferença (IC 95%)	Valor <i>p</i>	d Cohen
Massa corporal (g)	306±71	306±73	0 (-5 – 5)	0,931	0,00
Tempo até a fadiga (min)	55,7±12,5	39,6±11,0	-16,0 (-19,0 – -13,0)	< 0,001	1,37
Distância percorrida (m)	1072±352	659 ± 264	-413 (-495 – -330)	< 0,001	1,33
T _{INT} inicial (°C)	37,03±0,33	36,99±0,32	-0,03 (-0,11 – 0,04)	0,390	0,12
T _{INT} na fadiga (°C)	39,95±0,89	40,99±0,89	1,04 (0,87 – 1,22)	< 0,001	1,17
Variação da T _{INT} (°C)	2,92±0,85	3,99±0,84	1,08 (0,90 – 1,25)	< 0,001	1,27
Variação da T _{INT} 0-10 (°C)	1,37±0,71	1,47±0,57	0,10 (0,01 – 0,20)	0,032	0,16
Taxa de aquecimento (°C/min)	0,05±0,02	0,11±0,03	0,05 (0,04 – 0,06)	< 0,001	2,35
T _{PELE} inicial (°C)	27,81±1,77	29,89±1,80	2,08 (1,68 – 2,47)	< 0,001	1,12
T _{PELE} na fadiga (°C)	31,85±1,82	35,52±1,24	3,67 (3,22 – 4,12)	< 0,001	2,36
Variação da T _{PELE} (°C)	4,04±2,52	5,63±1,67	1,60 (1,04 – 2,15)	< 0,001	0,74
IDC na fadiga	0,47±0,13	0,39±0,15	-0,08 (-0,11 – -0,05)	< 0,001	0,57
T _{AMB} inicial (°C)	23,94±0,69	31,80±0,99	7,86 (7,59 – 8,13)	< 0,001	9,21
T _{AMB} na fadiga (°C)	24,78±0,65	32,02±0,87	7,24 (7,01 – 7,47)	< 0,001	9,43

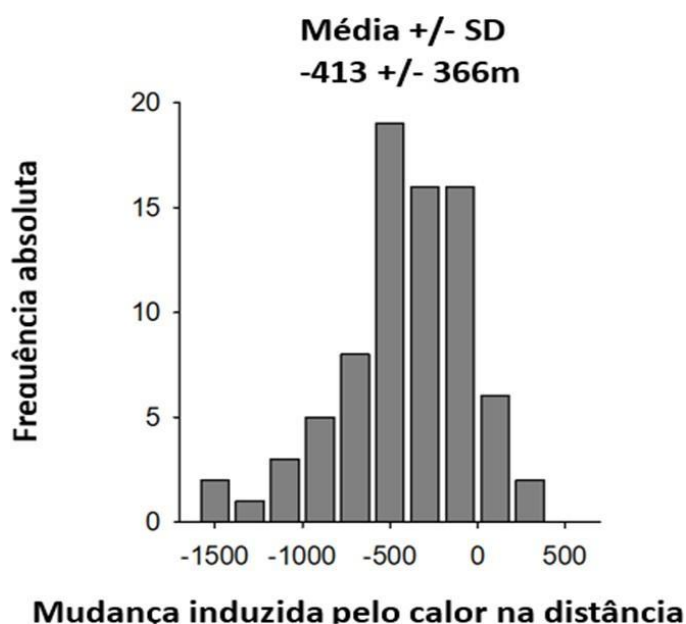


Figura 2. Histograma mostrando a distribuição da alteração induzida pelo ambiente quente no desempenho aeróbico nos 78 ratos estudados. Valores negativos e positivos de alteração da distância percorrida correspondem, respectivamente, a piores e melhores desempenhos a 32°C do que a 24°C.

2.3. Alterações induzidas pelo exercício na temperatura corporal

Antes do início do exercício, a T_{INT} não foi diferente entre as situações experimentais, enquanto a T_{PELE} foi maior a 32°C do que a 24°C (Tabela 1).

Quando a análise foi realizada ao longo do exercício, a corrida em esteira aumentou a T_{INT} em ambas as situações experimentais. Porém, a hipertermia tornou-se mais acentuada a 32°C do que a 24°C a partir do 15º min de exercício (Gráfico 2). A T_{INT} na fadiga e o aumento da T_{INT} induzido pelo exercício foram

maiores no ambiente quente do que no ambiente temperado, assim como a variação na T_{INT} durante os 10 minutos iniciais de exercício e a taxa de aumento da T_{INT} (Tabela 1).

A 24°C , a T_{PELE} inicialmente diminuiu e depois começou a aumentar gradativamente a partir do 8º minuto de exercício (Figura 3). A 32°C , a T_{PELE} aumentou gradativamente durante os minutos iniciais da corrida na esteira. Como esperado, a T_{PELE} foi maior no ambiente quente do que no temperado durante todo o exercício, inclusive no momento em que os ratos fatigaram (Tabela 1). O aumento da T_{PELE} induzido pelo exercício também foi maior no ambiente quente.

As alterações no IDC seguiram o mesmo padrão das alterações na T_{PELE} a 24°C redução inicial no início do exercício seguida de aumento gradual (Figura 3). A 32°C , o IDC foi negativo até o 7º minuto de corrida, o que indica que os ratos foram transferidos de um ambiente temperado/frio para um ambiente morno/quente imediatamente antes do início do exercício. Depois disso, o IDC aumentou gradualmente enquanto os ratos corriam. Curiosamente, o IDC na fadiga foi menor a 32°C do que a 24°C (Tabela 1).

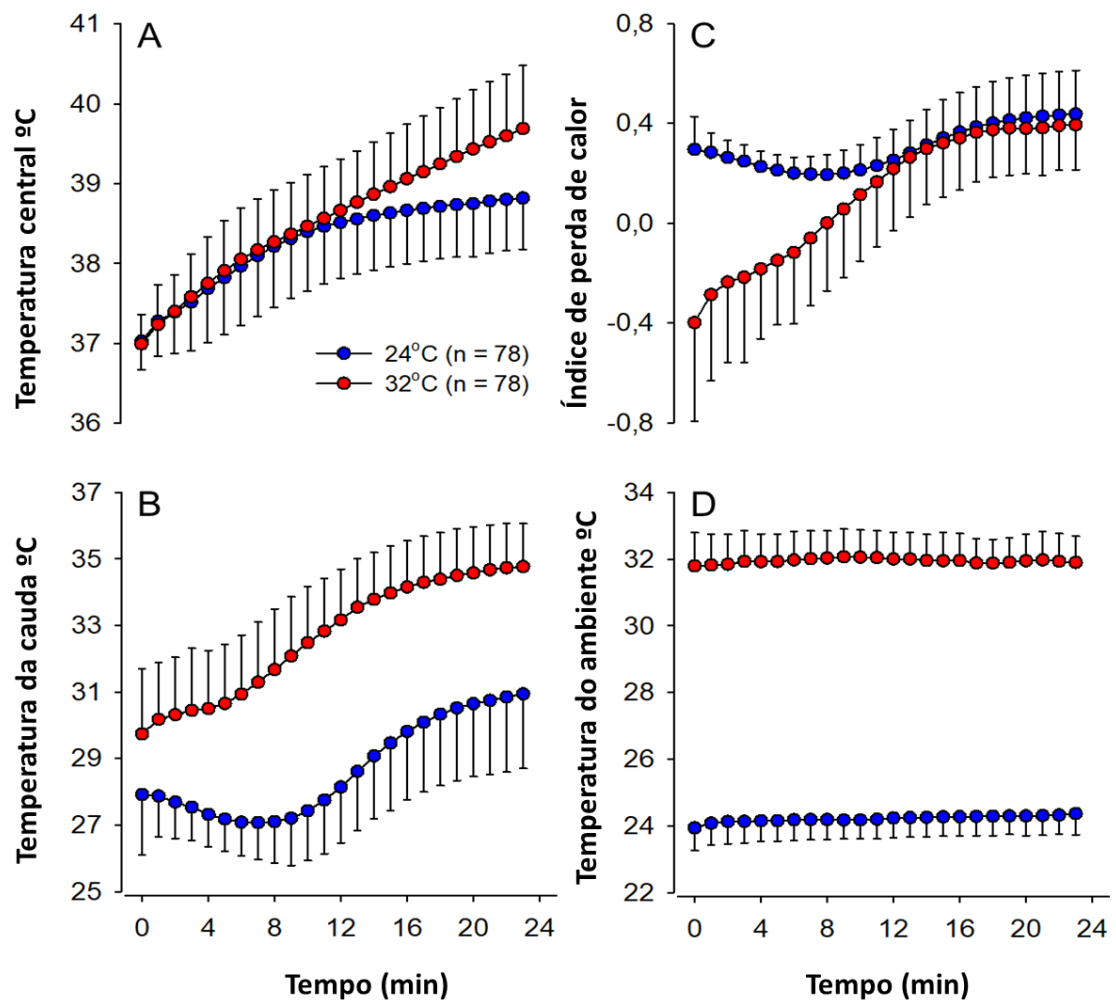


Figura 3. Temperatura corporal interna (painel A), temperatura da pele da cauda (B), índice de dissipação de calor (C) e temperatura ambiente (D) durante as situações envolvendo exercícios realizadas em ambiente temperado (24°C) e quente (32°C). Os dados estão expressos como médias $\pm$ DP.

2.4. Análises de regressão

Em seguida, utilizamos a análise de regressão linear múltipla hierárquica para entender quais variáveis poderiam explicar a heterogeneidade no comprometimento do desempenho aeróbico induzido pelo ambiente quente. Na primeira análise foram testadas oito variáveis independentes: massa corporal, sexo, distância percorrida a 24°C, a diferença na T_{AMB} entre as situações e os efeitos do calor (a) na variação da T_{INT} induzida pelo exercício (ΔT_{INT}), (b) na variação da T_{INT} entre 0 e 10 min de exercício (ΔT_{INT} 0-10), (c) na T_{PELE} e (d) no IDC. O sexo dos ratos foi a única variável dicotômica testada; portanto, ratos machos e fêmeas foram considerados 0 e 1, respectivamente. A alteração na distância percorrida induzida pelo ambiente quente foi a variável dependente. As variáveis dependentes e independentes estão descritas na Tabela 2.

A primeira análise de regressão com oito variáveis independentes revelou um R^2 ajustado de 0,676. No entanto, foram relatados valores elevados do fator de inflação da variância (VIF) para os efeitos do calor na T_{PELE} e no IDC (VIF = 10,37 e 6,97, respectivamente), indicando a existência de multicolinearidade entre essas duas variáveis. Em seguida, executamos análises adicionais excluindo a T_{PELE} (veja abaixo) ou o IDC (material suplementar).

Tabela 2. Variáveis dependentes e independentes das análises de regressão.

Variáveis	$\bar{x}$	DP	CV (%)	Mín.	Máx.
Alteração induzida pelo calor na distância percorrida – absoluto (m)	-413	366	88,6	-1437	397

Alteração induzida pelo calor na distância percorrida – percentagem (%)	-34,7	25,9	74,6	-78,6	43,5
Massa corporal (g)	306	71	23,3	174	493
Distância percorrida a 24°C (m)	1072	352	32,9	435	2105
Diferença na T_{AMB} entre as situações (°C)	7,59	0,77	10,1	6,07	9,81
Efeito do calor na ΔT_{INT} (°C)	1,07	0,78	72,6	-0,49	2,84
Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,10	0,41	403,4	-0,85	1,10
Efeito do calor na T_{PELE} (°C)	3,93	1,87	47,6	-0,37	8,28
Efeito do calor no IDC	-0,06	0,16	271,2	-0,59	0,24

Abreviações: CV = coeficiente de variação; DP = desvio padrão; IDC = índice de dissipação de calor; Máx. = valor máximo; Mín. = valor mínimo; T_{AMB} = temperatura ambiente; T_{PELE} = temperatura da pele; ΔT_{INT} = variação da temperatura interna induzida pelo exercício;

A análise considerando o IDC (e excluindo a T_{PELE}) produziu um R^2 ajustado = 0,652 e um erro padrão da estimativa = 216 m (Tabela 3). Os coeficientes beta padronizados corresponderam a -0,655, -0,311, -0,150, -0,143, 0,122, -0,120 e -0,119 para a distância percorrida a 24°C, sexo, efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10, diferença na T_{AMB} entre situações, efeito do calor na ΔT_{INT} , massa corporal e efeito do calor no IDC, respectivamente. Esses dados indicam que a distância percorrida a 24°C e o efeito do calor no IDC foram, respectivamente, as variáveis com os melhores e piores valores preditivos no modelo (Tabela 3).

Tabela 3. Resumo das análises de regressão linear múltipla hierárquica para a alteração da distância percorrida induzida pelo calor.

Variáveis independentes	R^2	R^2 ajustado	EPE	peso β
<i>Alteração induzida pelo calor na distância percorrida (m) – Valores absolutos</i>				
Massa corporal	0,212	0,201	327	-0,120
Sexo	0,438	0,423	278	-0,311
Distância percorrida a 24°C	0,631	0,616	227	-0,655
Diferença na T_{AMB} entre situações	0,648	0,628	223	-0,143
Efeito do calor na ΔT_{INT} (°C)	0,656	0,632	222	0,122
Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,672	0,644	218	-0,150
Efeito do calor no IDC	0,684	0,652	216	-0,119
<i>Alteração induzida pelo calor na distância percorrida (m) – Valores percentuais</i>				
Massa corporal	0,078	0,066	25,0%	-0,035
Sexo	0,198	0,177	23,5%	-0,197

Distância percorrida a 24°C	0,273	0,243	22,5%	-0,421
Diferença na T_{AMB} entre situações	0,289	0,250	22,4%	-0,128
Efeito do calor na ΔT_{INT} (°C)	0,302	0,254	22,3%	0,156
Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,350	0,295	21,7%	-0,259
Efeito do calor no IDC	0,374	0,312	21,5%	-0,167

Nota: a alteração induzida pelo calor na distância percorrida foi a variável dependente. Abreviações: EPE = erro padrão da estimativa; IDC = índice de dissipação de calor; T_{AMB} = temperatura ambiente; ΔT_{INT} = variação da T_{INT} induzida pelo exercício; ΔT_{INT} 0-10 = variação da T_{INT} entre 0 e 10 minutos de exercício;

A distância percorrida a 24°C, um indicador da capacidade aeróbica intrínseca dos ratos, foi o melhor preditor da alteração induzida pelo calor no desempenho aeróbio; no entanto, estávamos preocupados que esta descoberta pudesse ser um artefato matemático e não uma resposta com significado fisiológico. Se todos os 78 ratos tivessem a mesma redução de 34,7% no desempenho causada pelo ambiente quente, aqueles com melhor capacidade intrínseca teriam a maior redução absoluta na distância percorrida a 32°C. Portanto, decidimos executar uma análise de regressão usando a alteração induzida pelo calor na distância percorrida, expressa em porcentagem, como variável independente. O modelo de regressão com sete variáveis independentes levou a um R^2 ajustado = 0,312 e a um erro padrão da estimativa = 21,5% (Tabela 3). Novamente, a distância percorrida a 24°C foi a variável com melhor valor preditivo (maior peso beta) no modelo de regressão.

Finalmente, executamos uma análise de regressão linear múltipla *stepwise* para

confirmar os resultados das nossas regressões hierárquicas. Como os resultados das regressões hierárquicas dependem da ordem de inserção das variáveis independentes, consideramos essencial realizar uma análise baseada em critérios puramente matemáticos e não teóricos. A regressão *stepwise*, considerando a alteração absoluta ou percentual na distância percorrida induzida pelo calor como variável dependente, confirmou que a distância percorrida a 24°C, o sexo e o efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 foram os preditores mais fortes (Tabela 4).

Tabela 4. Resumo das análises de regressão linear múltipla *stepwise* para a alteração induzida pelo calor na distância percorrida.

Variáveis independentes	R^2	R^2 ajustado	EPE	peso β
<i>Alteração induzida pelo calor na distância percorrida (m) – Valores absolutos</i>				
Distância percorrida a 24°C	0,533	0,527	252	-0,561
Sexo	0,608	0,598	232	-0,357
Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,644	0,630	223	-0,196
<i>Alteração induzida pelo calor na distância percorrida (m) – Valores percentuais</i>				
Distância percorrida a 24°C	0,213	0,202	23,1%	-0,357
Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,278	0,259	22,3%	-0,277
Sexo	0,329	0,301	21,6%	-0,282

Nota: a alteração induzida pelo calor na distância percorrida foi a variável dependente. Abreviações: EPE = erro padrão da estimativa; ΔT_{INT} 0-10 = variação da T_{INT} entre 0 e 10 minutos de exercício.

3.DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmaram a redução esperada no desempenho aeróbio em ratos submetidos a uma sessão de exercício a 32°C em comparação com 24°C. Curiosamente, este efeito não foi homogêneo, uma vez que foi observada uma variabilidade interindividual elevada nas alterações da distância percorrida induzidas pelo calor. Esta variabilidade interindividual significativa motivou-nos a compreender quais os fatores poderiam explicar porque alguns ratos são mais sensíveis aos efeitos de diminuição do desempenho sob estresse térmico ambiental do que outros. Portanto, utilizando análise multivariável, relatamos que a distância percorrida a 24°C, o sexo e o efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 foram as variáveis que melhor predisseram as alterações do desempenho induzidas pelo calor.

Os 156 registros avaliados no presente estudo mostraram que, em média, o tempo até a fadiga e a distância percorrida foram 29% e 39% menores a 32°C do que a 24°C. A redução induzida pelo calor em ambos os índices de desempenho aeróbio foi classificada como um efeito grande ($d > 1,2$), concordando assim com relatos de experimentos anteriores com ratos Wistar (DRUMMOND et al., 2016; SHANG et al., 2021). O desempenho prejudicado sob condições ambientais quentes possivelmente resulta de uma maior sobrecarga termorregulatória, como evidenciado pelas temperaturas corporais (T_{INT} e T_{PELE}) mais altas na fadiga, os aumentos mais significativos induzidos pelo exercício nessas temperaturas corporais e a redução da dissipação cutânea de calor (a 32°C em comparação com 24°C). A hipertermia corporal acelera a fadiga através de múltiplos mecanismos (Cheung; Sleivert, 2004), incluindo a incapacidade de o cérebro recrutar os músculos esqueléticos (Nybo; Nielsen, 2001), aumento da demanda cardiovascular (González-Alonso et al., 2008) e alterações da percepção térmica (Flouris; Schlader, 2015).

Deve-se notar que, apesar dos valores mais elevados de T_{PELE} , o IDC foi menor na fadiga no calor em comparação com as condições temperadas. Valores mais

elevados de T_{AMB} reduzem o gradiente de temperatura entre a pele e o ar circundante, reduzindo assim a troca de calor por vias secas e limitando a drenagem de calor a partir do corpo (Cramer; Jay, 2016). Como os ratos não conseguem dissipar eficazmente o calor por meios evaporativos durante a corrida (Gordon, 1993), a redução da dissipação seca de calor através da pele da cauda contribui para acentuar a hipertermia durante o estresse térmico do exercício. Ratos pararam de correr a 32°C com uma T_{INT} média de aproximadamente 41°C, que é apenas 1,0-1,5°C abaixo dos valores associados ao desenvolvimento de choque hipertérmico e subsequente mortalidade em roedores submetidos ao exercício físico (Hubbard *et al.*, 1977; King *et al.*, 2021).

Variabilidade interindividual significativa foi observada nas alterações de desempenho induzidas pelo calor. A redução média da distância percorrida correspondeu a 413 ± 366 m, com coeficiente de variação de 88,6%. Inesperadamente, oito dos 78 ratos melhoraram o desempenho no calor em comparação com as condições temperadas. Esta variabilidade interindividual elevada nas alterações de desempenho induzidas pelo calor reproduz as descobertas de um estudo anterior do nosso laboratório (Andrade *et al.*, 2022). No estudo de 2022, atribuímos a variabilidade a aspectos centrais que explicam diferentes desempenhos aeróbicos intrínsecos entre ratos, visto que existem evidências indicando que o desempenho intrínseco está relacionado a diferenças na atividade monoaminérgica no prosencéfalo de ratos (Rabelo *et al.*, 2015) e mostrando que as transmissões dopaminérgicas e noradrenérgicas regulam a fadiga causada pelo exercício sob condições de calor (Meeusen; Roelands, 2010).

Embora as diferenças na atividade cerebral monoaminérgica e as subseqüentes diferenças no desempenho aeróbico intrínseco pudessem teoricamente explicar a variabilidade nas alterações induzidas pelo calor na distância percorrida, achamos essencial testar esta hipótese e entender se as variáveis relacionadas

à termorregulação estariam também implicadas nas diferentes sensibilidades ao ambiente quente. Nesse sentido, testamos o poder preditivo de oito variáveis, incluindo cinco variáveis diretamente relacionadas à termorregulação dos ratos. Em todos os modelos de regressão que elaboramos, a distância percorrida a 24°C, o sexo dos ratos e o efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 foram as variáveis que melhor previram a alteração na distância percorrida induzida pelo calor.

A distância percorrida a 24°C reflete o desempenho aeróbico intrínseco dos ratos porque nenhum animal incluído nas análises atuais foi previamente submetido a treinamento físico, aclimatação ao calor ou outros procedimentos experimentais que pudessem afetar sua capacidade de realizar corridas prolongadas. As análises de regressão indicaram que os ratos com melhor desempenho aeróbico intrínseco tiveram reduções mais evidentes da distância percorrida induzidas pelo calor. Esta observação foi inesperada e, por isso, decidimos verificar se se tratava de um artefato matemático. Por exemplo, se o estresse térmico ambiental reduziu o desempenho aeróbico em todos os ratos da mesma maneira (ou seja, na mesma porcentagem), os ratos que correram distâncias maiores a 24°C seriam aqueles com reduções mais significativas induzidas pelo calor na distância percorrida. Realizamos então análises de regressão considerando a redução percentual do desempenho aeróbico induzida pelo calor, em vez da redução absoluta, como variável dependente. A distância percorrida a 24°C foi novamente a variável independente com melhor poder preditivo nesta nova análise (envolvendo a redução percentual), descartando assim a possível existência de um artefato matemático.

Um melhor desempenho aeróbico intrínseco pode não necessariamente levar a um melhor desempenho durante o exercício incremental quando os ratos estão expostos a estresse térmico ambiental. Portanto, os ratos não conseguem continuar se exercitando, pois os efeitos cumulativos do estresse térmico se somam ao aumento da produção metabólica de calor causado pelos aumentos graduais na velocidade da esteira, levando à hipertermia acentuada. O exercício

incremental a 32°C cria uma condição de estresse térmico incompensável e tem efeitos devastadores no desempenho, impedindo até mesmo os ratos com melhor desempenho intrínseco de correrem por mais de 40-45 minutos. Em um estudo anterior envolvendo uma amostra e um protocolo de exercícios diferentes, Ely *et al.* (2007) relataram que os corredores mais lentos foram mais afetados pelo aumento da temperatura do globo úmido do que os corredores mais rápidos durante uma maratona. Os autores atribuíram esta observação ao fato de os corredores mais lentos passarem mais tempo expostos a condições ambientais estressantes (Ely *et al.*, 2007). No entanto, esta comparação requer cautela porque homens/mulheres que correm por longos períodos numa maratona são aqueles com pior desempenho, enquanto os ratos que correm por longos períodos no nosso exercício incremental são aqueles com melhor desempenho.

As ratas foram mais sensíveis ao calor que os ratos. Esta observação poderia ser explicada pelo fato de as fêmeas serem mais leves, o que geralmente resulta em uma maior razão entre área de superfície e massa corporal (Gordon, 1993). Esta razão determina a troca de calor entre um animal e o ambiente circundante e, portanto, a fisiologia das ratas poderia ser mais sensível às mudanças nas condições ambientais do que a dos ratos (Gordon, 1993). Infelizmente, não medimos a superfície corporal dos 78 ratos utilizados neste estudo e, portanto, a razão mencionada anteriormente não foi considerada uma variável independente em nossas análises de regressão. Em contrapartida, a massa corporal foi considerada. Contudo, esta variável apresentou menor poder preditivo e não foi incluída no modelo final gerado pela regressão *stepwise*. Embora os dados atuais não permitam desconsiderar a razão entre a área de superfície e a massa corporal como uma das causas de maior sensibilidade nas fêmeas, os resultados atuais sugerem que a sensibilidade diferente aos efeitos mediados pelo calor no desempenho entre fêmeas e machos vai além das diferenças morfológicas entre os sexos.

As diferenças sexuais na percepção térmica são uma hipótese alternativa para explicar a maior redução no desempenho induzida pelo calor em ratas, e estudos com humanos apoiam esta hipótese. A percepção térmica modula o desempenho aeróbico, especialmente durante o exercício em condições de estresse térmico ambiental (Flouris; Schlader, 2015; James *et al.*, 2017). Ao praticar exercícios em condições ambientais que gradualmente se tornaram mais estressantes, os escores de sensação térmica e conforto foram maiores nas mulheres do que nos homens, apesar de não haver diferenças na temperatura corporal média (Schoech *et al.*, 2021). Da mesma forma, apesar das temperaturas corporais semelhantes, as mulheres apresentaram maior número de comportamentos necessários para manter o conforto térmico (arrefecimento do pescoço) do que os homens durante o exercício (Vargas *et al.*, 2019). Em contraste, os resultados dos estudos em ratos são mais ambíguos. Quando colocadas em um aparelho termogradiente, as fêmeas passaram mais tempo na zona fria do que os machos (Bourgeois *et al.*, 2022). No entanto, durante dois testes nociceptivos térmicos baseados em escolha, os ratos mostraram um comportamento mais evidente de evitar a exposição a ambientes quentes de 47°C e 50°C do que as ratas (Bourgeois *et al.*, 2022). Nenhum estudo avaliou as diferenças sexuais na percepção térmica entre os sexos em ratos submetidos ao exercício físico, e investigações futuras sobre este tópico são necessárias.

Maiores aumentos na ΔT_{INT} 0-10 foram associados a uma redução mais significativa na distância percorrida no calor. Recentemente, o aumento da ΔT_{INT} durante os minutos iniciais de corrida em esteira foi relacionado ao desempenho aeróbico de ratos (Andrade *et al.*, 2024). Esta observação sugere que os ratos que aquecem mais rapidamente podem experimentar uma maior sobrecarga fisiológica e perceptual nos primeiros estágios do exercício incremental, limitando a sua capacidade de atingir intensidades mais elevadas. Este raciocínio concorda com os resultados de experimentos anteriores que bloquearam os receptores muscarínicos no hipotálamo ventromedial e relataram

aumentos mais rápidos na T_{INT} , na taxa metabólica e na pressão arterial, reduzindo assim significativamente o tempo até a fadiga em ratos (Wanner *et al.*, 2007; 2010; 2011).

Os achados do presente estudo apoiam a noção de que a decisão de limitar o desempenho aeróbico no calor pode representar um mecanismo de segurança que ocorre no início do exercício para prevenir hipertermia grave e reduzir o risco de complicações causadas pelo calor (Lambert *et al.*, 2005; Noakes, 2012). O modelo teleoantecipatório foi desenvolvido para explicar a fadiga aguda em humanos e propõe que mecanismos de controle antecipatório regulam o desempenho durante exercícios aeróbicos (Lambert *et al.*, 2005). No entanto, devemos ter cuidado ao utilizar o modelo teleoantecipatório para explicar os achados do presente estudo, pois o nosso protocolo de exercícios consistiu de uma corrida com aumentos progressivos da velocidade em vez de uma corrida em intensidade autosselecionada; portanto, nossos ratos não puderam selecionar sua velocidade de corrida de acordo com seu esforço fisiológico, premissa do modelo teórico mencionado anteriormente neste parágrafo.

Outras variáveis testadas, como a diferença na T_{AMB} entre as situações, a massa corporal e os efeitos do calor na ΔT_{INT} e no IDC melhoraram ligeiramente os modelos de regressão hierárquica elaborados. A adição de mais variáveis à regressão reforça a característica multifatorial da regulação do desempenho. Em geral, maiores diferenças de T_{AMB} entre as situações, massas corporais mais pesadas e maiores efeitos do calor no IDC foram relacionados a reduções mais significativas do desempenho físico causadas pelo calor.

Curiosamente, o efeito do calor sobre a ΔT_{INT} foi a única variável com poder beta positivo, indicando que os ratos com redução mais evidente no desempenho induzida pelo calor foram os que aqueceram menos a 32°C em comparação com 24°C . Assim, ratos que correram por períodos mais curtos sob estresse térmico ambiental (ou seja, aqueles com maiores prejuízos de desempenho)

tiveram hipertermia atenuada. Este resultado concorda com observações anteriores, destacando que o nível de hipertermia induzido pelo exercício é possivelmente uma consequência e não um modulador do desempenho aeróbio (Andrade 2023a; 2023b). Também é digno de nota que a ΔT_{INT} e a ΔT_{INT} 0-10 apresentaram poderes beta positivos e negativos, respectivamente, o que significa que os efeitos do calor na variação da T_{INT} no início do exercício são independentes e qualitativamente diferentes daqueles observados ao longo de toda a corrida na esteira.

Este estudo não está livre de limitações. Primeiramente, medimos a distância percorrida apenas uma vez e consideramos a mesma um indicador do desempenho aeróbio intrínseco dos ratos. Este procedimento contrasta com estudos anteriores que mediram o desempenho três vezes no mesmo rato para identificar o seu desempenho intrínseco (Prímola-Gomes *et al.*, 2009; Rabelo *et al.*, 2015). Porém, o desempenho no exercício incremental utilizado apresenta boa confiabilidade (CCI = 0,83); portanto, não são esperadas mudanças expressivas no desempenho entre o primeiro e um terceiro exercício. Em segundo lugar, a base de dados atual incluiu a T_{INT} medida em diferentes locais, e a temperatura não é homogênea na região mais interna do corpo (Sawka *et al.*, 2011; Kunstetter *et al.*, 2017). Esta possivelmente não é uma questão relevante para a interpretação dos nossos resultados porque os dados utilizados na análise de regressão consistiram em dados coletados a 24°C subtraídos daqueles coletados a 32°C. Investigações anteriores mostraram que todos os índices de T_{INT} medidos – temperaturas cerebrais, abdominais e colônicas – aumentam mais durante o exercício em condições quentes do que em condições temperadas (Drummond *et al.*, 2016; Shang *et al.*, 2021; Teixeira-Coelho *et al.*, 2021). Além disso, usamos um N menor de fêmeas e não analisamos o ciclo estral. Por fim, nossas análises não incluíram outras variáveis fisiológicas que poderiam explicar a variabilidade nas alterações do desempenho induzidas pelo calor, como a perda de calor por evaporação a partir do trato respiratório e o consumo de oxigênio. Embora essas variáveis

fisiológicas não tenham sido incluídas, nossos modelos preditivos foram⁴⁵
robustos e puderam explicar até 65% da variância da variável dependente.

3 CONCLUSÃO

A variabilidade interindividual acentuada nas alterações do desempenho aeróbico induzidas pelo calor em ratos pode ser explicada por fatores termorregulatórios e não termorregulatórios. A distância percorrida a 24°C, o sexo dos ratos e o aumento da T_{INT} no início do exercício foram os principais fatores atribuídos a essa diferente sensibilidade. Mas outras variáveis também ajudam a prever a alteração do desempenho aeróbico induzida pelo calor, como a diferença na T_{AMB} entre as situações, a massa corporal e os efeitos do calor na ΔT_{INT} e no IDC.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. T. *et al.* Core body temperatures of rats subjected to treadmill exercise to fatigue or exhaustion: The journal Temperature toolbox. **Temperature**, v. 10, n. 3, p. 287–312, 2023.

ANDRADE, M. T. *et al.* Determinants of body core temperatures at fatigue in rats subjected to incremental-speed exercise: The prominent roles of ambient temperature, distance traveled, initial core temperature, and measurement site. **International Journal of Biometeorology**, v. 67, n. 5, p. 761–775, 2023.

ANDRADE, P.V.R. *et al.* Reliability of physical performance and thermoregulatory parameters in rats subjected to incremental treadmill running. **Journal of Thermal Biology**, v. 108, p. 103270–103270, 1 ago. 2022.

BANDIERA, D. *et al.* Heat-related risk at Paris 2024: a proposal for classification and review of International Federations policies. **British Journal of Sports Medicine**, v. 58, n. 15, p. 860–869, 2024.

BITTENCOURT, M. A. *et al.* Comparative effects of two heat acclimation protocols consisting of high-intensity interval training in the heat on aerobic performance and thermoregulatory responses in exercising rats. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0229335, 2020.

BOUCHAMA, A. *et al.* Classic and exertional heatstroke. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, p. 1–23, 2022.

BOURGEOIS, J. R.; FEUSTEL, P. J.; KOPEC, A. M. Sex differences in choice-based thermal nociceptive tests in adult rats. **Behavioural Brain Research**, v. 429, p. 113919, jul. 2022.

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, 2004.

CHEUVRONT, S. N. *et al.* Mechanisms of aerobic performance impairment with heat stress and dehydration. **Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 6, p. 1989–1995, 2010.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2. ed. [s.l.] Routledge, 1988.

CRAMER, M. N.; JAY, O. Biophysical aspects of human thermoregulation during heat stress. **Autonomic Neuroscience**, v. 196, p. 3–13, 2016.

DAMASCENO, W. C. *et al.* The dynamics of physical exercise-induced increases in thalamic and abdominal temperatures are modified by central cholinergic stimulation. **Neuroscience Letters**, v. 590, p. 193–198, 2015.

DILSAVER, S. C.; OVERSTREET, D. H.; PECK, J. A. Measurement of temperature in the rat by rectal probe and telemetry yields compatible results. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 42, n. 3, p. 549–552, 1992.

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, 2016.

DRUMMOND, L. R. *et al.* Spontaneously hypertensive rats have greater impairments in regulating abdominal temperature than brain cortex temperature following physical exercise. **Journal of Thermal Biology**, v. 83, p. 30–36, 2019.

DURKOT, M. J.; FRANCESCONI, R. P.; HUBBARD, R. W. Effect of age, weight, and metabolic rate on endurance, hyperthermia, and heatstroke mortality in a small animal model. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, v. 57, n. 10 Pt 1, p. 974–979, 1986.

ELY, M. R. *et al.* Impact of weather on marathon-running performance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 39, n. 3, p. 487–93, 2007.

FLOURIS, A. D.; SCHLADER, Z. J. Human behavioral thermoregulation during exercise in the heat. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, n. 1, p. 52–64, 2015.

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, 1997.

GARCIA, C. K. *et al.* Sex-dependent responses to exertional heat stroke in mice. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, n. 3, p. 841–849, 2018.

GONZÁLEZ-ALONSO, J.; CRANDALL, C. G.; JOHNSON, J. M. The Cardiovascular Challenge of Exercising in the Heat. **The Journal of Physiology**, v. 586, n. 1, p. 45–53, 2008.

GORDON, C. J. Temperature Regulation in Laboratory Rodents. **General Pharmacology-the Vascular System**, 1993.

GUIMARÃES, J. B. *et al.* Fatigue is mediated by cholinergic receptors within the ventromedial hypothalamus independent of changes in core temperature. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 23, n. 1, p. 46–56,

2013.

HASEGAWA, H. *et al.* Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. **The Journal of Physiology**, v. 586, n. 1, p. 141–149, 2008.

HOLCOMB, L. E. *et al.* Sex differences in endurance exercise capacity and skeletal muscle lipid metabolism in mice. **Physiological Reports**, v. 10, n. 3, 2022.

HOPKINS, W. G. *et al.* Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 41, n. 1, p. 3–13, 2009.

HUBBARD, R. G. *et al.* Rat model of acute heatstroke mortality. v. 42, n. 6, p. 809–816, 1977.

JAMES, C. A. *et al.* Defining the determinants of endurance running performance in the heat. *Temperature*, v. 4, n. 3, p. 314–329, 2017.

KING, M. A. *et al.* A Preclinical Model of Exertional Heat Stroke in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, n. 173, 2021.

KUNSTETTER, A. C. *et al.* Pre-exercise exposure to the treadmill setup changes the cardiovascular and thermoregulatory responses induced by subsequent treadmill running in rats. *Temperature (Austin, Tex.)*, v. 5, n. 2, p. 109–122, 2018.

KUNSTETTER, A.C. *et al.* Association between the increase in brain temperature and physical performance at different exercise intensities and protocols in a temperate environment. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 47, n. 8, p. 679–688, 2014.

KUNSTETTER, A.C. *et al.* Physical Exercise-Induced Changes in Brain Temperature. Elsevier eBooks, p. 29–38, 2017.

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, 2005.

LAMBERT, M. I. *et al.* The effects of different air velocities on heat storage and body temperature in humans cycling in a hot, humid environment. *Acta Physiologica Scandinavica*, v. 183, n. 3, p. 241–255, 2005.

LUBBE, C. *et al.* Forced running-induced rhabdomyolysis in the Sprague–Dawley rat: towards a rodent model of capture myopathy. *Veterinary Research Communications*, v. 45, n. 4, p. 459–465, 2021.

- MALHEIROS-LIMA, M. R. et al. Physical Exercise-Induced Cardiovascular and Thermoregulatory Adjustments Are Impaired in Rats Subjected to Cutaneous Artery Denervation. *Frontiers in Physiology*, v. 9, 2018.
- MARTIN, D.E ; BUONCRISTIANI, J.F. The effects of temperature on marathon runners' performance. *Chance*, v.12 (n.4): p.20-25, 1999.
- MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 20, p. 19–28, 2010.
- MOHR, M. et al. Physiological Responses and Physical Performance during Football in the Heat. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. e39202, 2012.
- MÜLLER-RIBEIRO, F. C. et al. Changes in systolic arterial pressure variability are associated with the decreased aerobic performance of rats subjected to physical exercise in the heat. **Journal of thermal biology**, v. 63, p. 31–40, 2017.
- MÜNDEL, T. Tokyo-2020ne, *Temperature* and time for reflection. **Temperature**, v. 7, n. 2, p. 109–110, 2020.
- NOAKES, T. D. Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. **Frontiers in Physiology**, v. 3, n. 82, 2012.
- NYBO, L.; NIELSEN, B. Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 5, p. 2017–2023, 2001.
- PAXINOS, G; WATSON, C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. **Academic Press, Cambridge (EUA)**, 2006.
- PERKINS-KIRKPATRICK, S. E.; LEWIS, S. C. Increasing trends in regional heatwaves. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.
- PORTNEY, L. G.; WATKINS, M. P. **Foundations of clinical research: Applications to practice**. Upper Saddle River, N.J.: Pearson/Prentice Hall, 2015.
- PRÍMOLA-GOMES, T.N. et al. Exercise capacity is related to calcium transients in ventricular cardiomyocytes. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 2, p. 593–598, 2009.
- RABELO, L. L. et al. Central angiotensin AT1-receptor blockade affects thermoregulation and running performance in rats. **American Journal of Physiology-regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 2006.

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, 2015.

ROBBINS, P. J. *et al.* Environmental and Physiological Factors Associated With Stamina in Dogs Exercising in High Ambient Temperatures. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, 2017.

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, 2002.

SAWKA, M. N. *et al.* Integrated physiological mechanisms of exercise performance, adaptation, and maladaptation to heat stress. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 4, p. 1883–928, 2011.

SAWKA, M. N., CHEUVRONT, S. N., & KENEFICK, R. W. High skin temperature and hypohydration impair aerobic performance. **Experimental Physiology**, 97(3), 327–332, 2012.

SCHOECH, L. *et al.* Sex Differences in Thermal Comfort, Perception, Feeling, Stress and Focus During Exercise Hyperthermia. **Perceptual and Motor Skills**, v. 128, n. 3, p. 969–987, 2021.

SHANG, F. L. T. *et al.* Independent effects of rapid eye movement sleep deprivation and exposure to environmental heat stress on aerobic performance and thermoregulatory responses in exercising rats. **Temperature**, p. 1–14, 2021.

SOUZA-JÚNIOR, C R.; ADRIANO, A.L.C.; WANNER, S. P. Measuring meteorological data at short intervals to understand how the time of the day influences the effects of environmental heat stress on human performance. **Journal of Applied Physiology**, v. 136, n. 6, p. 1338–1339, 2024.

STEINHART, J. S.; HART, S. R. Calibration curves for thermistors. **Deep Sea Research and Oceanographic Abstracts**, v. 15, n. 4, p. 497–503, 1968.

SZÉKELY, M. **Skin Temperature and Skin Blood Flow Assessment of Thermoregulatory Changes**. *Acta Physiol Hung*, v.3-4: p.284, 1986.

TANAKA, H.; YANASE, M.; NAKAYAMA, T. Body temperature regulation in rats during exercise of various intensities at different ambient temperatures. **The Japanese Journal of Physiology**, v. 38, n. 2, p. 167–177, 1988.

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, 2017.

TEIXEIRA-COELHO, F. *et al.* Physical exercise-induced thermoregulatory responses in trained rats: Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions. **Journal of Thermal Biology**, v. 97, p. 102878–102878, 1 abr. 2021.

VARGAS, N. T. *et al.* Thermal Behavior Differs between Males and Females during Exercise and Recovery. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 1, p. 141–152, 2019.

WANNER, S. P. *et al.* Increased brain l-arginine availability facilitates cutaneous heat loss induced by running exercise. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 6, p. 609–616, 2015.

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, 2007.

WANNER, S. P. *et al.* Physical exercise-induced changes in the core body temperature of mice depend more on ambient temperature than on exercise protocol or intensity. **International Journal of Biometeorology**, v. 58, n. 6, p. 1077–1085, 2013.

WANNER, S. P. *et al.* Thermoregulatory responses in exercising rats: methodological aspects and relevance to human physiology. **Temperature**, v. 2, n. 4, p. 457–475, 2015.

YOUNG, A. A.; DAWSON, N. J. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 392–398, 1982.

ZANETTI, G. O. *et al.* Long-term heat acclimation training in mice: Similar metabolic and running performance adaptations despite a lower absolute intensity than training at temperate conditions. **Journal of thermal biology**, v. 119, p. 103797–103797, 2024.

ZARETSKY, D. V. *et al.* Automatic analysis of treadmill running to estimate times to fatigue and exhaustion in rodents. **PeerJ**, v. 6, p. e5017–e5017, 2018.

APÊNDICE 1

Aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFMG para diferentes projetos de pesquisa, a partir dos quais os dados foram extraídos e incluídos no presente estudo.

Protocolo	Título do projeto
110 / 2013	Respostas termorregulatórias e imunológicas induzidas pelo exercício físico: relações com a inflamação sistêmica
064 / 2014	Efeito de diferentes treinamentos aeróbicos nas respostas termorregulatórias induzidas pelo exercício físico ou pela inflamação sistêmica
369 / 2016	Envolvimento dos receptores de capsaicina na regulação térmica, cardiovascular e metabólica durante o exercício físico agudo
124 / 2017	Comparação dos efeitos de diferentes estratégias de aclimação ao calor sobre as respostas termorregulatórias, ativação central e desempenho físico de ratos submetidos ao exercício em ambiente quente
119 / 2021	A influência da separação materna na termorregulação, taxa metabólica e desempenho de ratos machos e fêmeas submetidos ao exercício físico

APÊNDICE 2

Como um procedimento controle, nós realizamos uma regressão linear múltipla hierárquica sem considerar a variável independente efeito do calor no IDC. Esta análise controle indicou que a variável efeito no calor na T_{PELE} piorou o modelo estatístico, pois reduziu o valor do R^2 ajustado e aumentou o erro padrão da estimativa. Portanto, o modelo estatístico mais robusto incluiu apenas 6 variáveis independentes e produziu um R^2 ajustado = 0,644 e um erro padrão da estimativa = 218 m (Tabela suplementar 1). Os coeficientes beta padronizados indicaram que a

distância percorrida a 24°C e efeito do calor na ΔT_{INT} foram, respectivamente, as variáveis com os melhores e piores valores preditivos no modelo.

Tabela suplementar 1. Resumo das análises de regressão linear múltipla hierárquica para a alteração da distância percorrida induzida pelo calor.

Variáveis independentes	R^2	R^2 ajustado	EPE	peso β
<i>Alteração induzida pelo calor na distância percorrida (m) – Valores absolutos</i>				
Massa corporal	0,212	0,201	327	-0,129
Sexo	0,438	0,423	278	-0,360
Distância percorrida a 24°C	0,631	0,616	227	-0,649
Diferença na T_{AMB} entre situações	0,648	0,628	223	-0,132
Efeito do calor na ΔT_{INT} (°C)	0,656	0,632	222	0,103

Efeito do calor na ΔT_{INT} 0-10 (°C)	0,672	0,644	218	-0,140
---	-------	-------	-----	--------

Nota: a alteração induzida pelo calor na distância percorrida foi a variável dependente.
 Abreviações: ΔT_{INT} = variação da T_{INT} induzida pelo exercício; ΔT_{INT} 0-10 = variação da T_{INT} entre 0 e 10 minutos de exercício; EPE = erro padrão da estimativa; T_{AMB} = temperatura ambiente.