

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo

**IMPORTÂNCIA DA TRANSMISSÃO OXIDONITRÉRGICA CENTRAL
NA MODULAÇÃO DOS AJUSTES TERMORREGULATÓRIOS E
SOBRE A ATIVAÇÃO DE ÁREAS HIPOTALÂMICAS INDUZIDA
PELO EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO EM ESTEIRA**

Paulo Marcelo de Andrade Lima

Belo Horizonte – MG
2011

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo

**IMPORTÂNCIA DA TRANSMISSÃO OXIDONITRÉRGICA CENTRAL
NA MODULAÇÃO DOS AJUSTES TERMORREGULATÓRIOS E
SOBRE A ATIVAÇÃO DE ÁREAS HIPOTALÂMICAS INDUZIDA
PELO EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO EM ESTEIRA**

Paulo Marcelo de Andrade Lima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Orientador: Dr. Cândido Celso Coimbra

Belo Horizonte – MG
2011

Resumo

Estudos anteriores em nosso laboratório demonstraram que a transmissão oxidonitrérgica central é importante para os ajustes termorregulatórios durante o exercício de corrida em esteira, e conseqüentemente, para melhora do desempenho físico. Porém, as áreas cerebrais envolvidas nesses mecanismos ainda não são conhecidas. Por outro lado, o exercício físico, de acordo ao seu tipo, intensidade e duração, ativa diversas áreas cerebrais, dentre elas, os núcleos paraventricular (PVN) e supra-óptico (SON) hipotalâmicos. Esses núcleos além de expressarem a enzima óxido nítrico sintase (NOS), estão envolvidos na regulação autonômica da temperatura corporal, da atividade cardiorrespiratória e das funções hormonais que necessitam serem ajustadas durante o exercício físico.

O objetivo do presente trabalho foi verificar se o PVN e SON estariam envolvidos nos ajustes termorregulatórios e no desempenho físico mediados pelo óxido nítrico (NO) central. Para isso, foi feita a injeção intracerebroventricular (i.c.v.) de 1,43 μmol de N ω -nitro-L-arginina metil éster (L-NAME – inibidor competitivo da NOS) ou 0,15 M NaCl (SAL – como controle) em ratos submetidos ao exercício agudo submáximo em esteira (18 m.min⁻¹, 5% inclinação) até a fadiga. Foi realizado o registro contínuo da temperatura da cauda (Tt) e da temperatura corporal interna (Ti). Finalizada a sessão de exercício, aguardou-se 90 minutos e então, os animais foram eutanasiados por meio de perfusão transcardíaca. Os cérebros foram removidos e processados para quantificação da expressão da proteína c-Fos (indicador da ativação neuronal) no PVN e SON.

O exercício físico aumentou em 656% ($p < 0.001$) a expressão de neurônios imunorreativos a c-Fos no PVN, e em 136% no SON ($p < 0.05$) quando comparado aos animais do grupo repouso. Entretanto, o tratamento com L-NAME atenuou em

53% a ativação neuronal induzida pelo exercício no PVN ($p < 0.05$), mas não no SON ($p = 0.42$). Como esperado, o tratamento com L-NAME reduziu em 42% o desempenho físico ($p < 0.01$), que foi acompanhado por uma menor capacidade de vasodilatação da cauda e maior taxa de acúmulo de calor (HSR) (10.74 ± 2.05 cal/min L-NAME vs. 15.25 ± 2.21 cal/min SAL, $p < 0.01$) quando comparados ao grupo SAL. A expressão de neurônios imunorreativos a c-Fos no PVN foi diretamente associada com o desempenho físico ($r = 0.917$, $p < 0.01$) e com a maior variação da temperatura da cauda (MVTt) no grupo SAL ($r = 0.978$, $p < 0.05$) e inversamente relacionada com a HSR ($r = -0.739$, $p < 0.05$).

Esses resultados indicam que a inibição do NO central atenua a expressão de neurônios imunorreativos a c-Fos no PVN induzida pelo exercício e, possivelmente, essa menor ativação prejudica a regulação autonômica para os mecanismos de dissipação de calor, antecipando a fadiga.

Abstract

Previous studies in our laboratory showed that central oxidonitric transmission is important to thermoregulatory adjustments during treadmill-running and, consequently, to improve physical performance. However, the brain areas involved in these mechanisms are not known yet. On the other hand, according to the type, intensity, and duration of physical exercise activates several brain areas, among them, the hypothalamic paraventricular (PVN) and supraoptic (SON) nucleus. Besides expressing nitric oxide synthase (NOS), these nuclei are involved in autonomic regulation of body temperature, cardiorespiratory activity and hormonal functions that need to be adjusted during the exercise.

The aim of this study was to verify if the PVN and SON were involved in the thermoregulatory adjustments and physical performance mediated by central nitric oxide (NO). Therefore, rats submitted to acute submaximal treadmill-exercise (18 m.min⁻¹, 5% inclination) until fatigue received an intracerebroventricular (i.c.v.) injection of 1.43 µmol Nω-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME – NOS competitive inhibitor) or 0.15 M NaCl (SAL – as a control). Tail temperature (Tt) and internal body temperature (Ti) were continuously recorded. Ninety minutes after fatigue, animals were anesthetized and transcadiacally perfused. Brains were removed and processed for immunohistochemical quantification of c-Fos expression in the PVN and SON.

Increases in the order of 656% in the PVN and 136% in the SON c-Fos expression were observed in animals after physical exercise when compared to REST-GROUP (p < 0.05). However, treatment with L-NAME attenuated the exercise-induced neuronal activation in the PVN by 53% (p < 0.05) but not in the SON (p = 0.42). As expected, i.c.v. L-NAME reduced physical performance by 42% (p < 0.01), and this

was accompanied by a lower tail vasodilation capacity and higher heat storage rate (HSR) (10.74 ± 5.2 cal/min L-NAME vs. 15.25 ± 2.21 cal/min SAL, $p < 0.01$). In both exercised groups, c-Fos expression in the PVN was directly associated with physical performance ($r = 0.917$, $p < 0.01$) and inversely related to HSR ($r = -0.739$, $p < 0.05$). In the SAL-GROUP, it was correlated with greater changes in tail temperature ($r = 0.978$, $p < 0.05$).

These results indicate that inhibition of central NO attenuates exercise-induced c-Fos expression in the PVN and thus, it leads to impaired autonomic regulation of heat dissipation, anticipating the fatigue.