

MILENE RODRIGUES MALHEIROS LIMA

**AUSÊNCIA CRÔNICA DA INERVAÇÃO VASCULAR CUTÂNEA  
COMPROMETE A DISSIPACÃO DE CALOR DURANTE O  
EXERCÍCIO FÍSICO**

Belo Horizonte  
2011

MILENE RODRIGUES MALHEIROS LIMA

**AUSÊNCIA CRÔNICA DA INERVAÇÃO VASCULAR CUTÂNEA  
COMPROMETE A DISSIPACÃO DE CALOR DURANTE O  
EXERCÍCIO FÍSICO**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado 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 grau de Mestre em Ciências do Esporte.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Resende Viana Lima.

Belo Horizonte  
2011





Universidade Federal de Minas Gerais  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte



Dissertação intitulada "Ausência crônica da inervação vascular cutânea compromete a dissipação de calor durante o exercício físico", de autoria da mestranda **Milene Rodrigues Malheiros Lima**, defendida em 14 de outubro de 2011, na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais e submetida à banca examinadora composta pelos professores:

Prof. Dr. Nilo Resende Viana Lima  
Departamento de Educação Física  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues  
Departamento de Educação Física  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Jacqueline Luz  
Departamento de Fisiologia  
Universidade Federal de São Paulo

Belo Horizonte, 14 de outubro de 2011.

## AGRADECIMENTOS

À população brasileira que, por intermédio da Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), forneceram suporte financeiro à realização deste trabalho.

Aos professores e funcionários da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Educacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) por contribuírem para minha formação profissional e me auxiliarem sempre que necessário, tanto na graduação quanto durante o mestrado.

Ao Dr. Nilo Resende Viana Lima, pelos ensinamentos compartilhados durante estes sete anos de orientação, eles foram fundamentais para a minha formação. Agradeço pela oportunidade de desenvolver trabalhos tão desafiadores, cada obstáculo foi uma chance única de crescimento e aprendizado. Obrigada por ter dedicado tanto tempo à minha formação!

Ao Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, por todas as oportunidades nas quais tive a chance de lhe escutar, seu entusiasmo diante das incertezas é contagiante. Agradeço pela disponibilidade e carinho com que sempre esclareceu as minhas dúvidas e por todas as dúvidas que fiquei após cada conversa. Obrigada também pela oportunidade de trabalhar com o modelo humano e pelo aceite em participar desta banca, contribuindo, mais uma vez, para minha formação.

À Dra. Danusa Dias Soares, que, ao ministrar a disciplina Metodologia da Pesquisa no segundo período da minha graduação, me apresentou uma nova possibilidade de trabalho dentro da Educação Física, me estimulando a continuar no curso. Obrigada por todos os ensinamentos.

Ao Dr. Cândido Celso Coimbra, pelo acesso à infra-estrutura do Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do ICB e pelo interesse em auxiliar na resolução dos problemas experimentais. Agradeço também por sempre ampliar o meu olhar com relação à discussão dos resultados, todas as discussões foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada também pelo aceite em participar desta banca.

À Dra. Elisabeth Ribeiro da Silva por disponibilizar a infra-estrutura e o técnico do Laboratório de Neurobiologia do ICB para a realização de análises fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também pela orientação na condução das análises e ensinamentos sobre as técnicas.

Ao Dr. Anderson José Ferreira por disponibilizar a infra-estrutura Laboratório de Biologia do Desenvolvimento do ICB para a realização de análises fundamentais para a realização deste trabalho. Obrigada também pelos ensinamentos e pela disponibilidade em me auxiliar diretamente na compreensão das análises.

Ao técnico Carlos Henrique (Laboratório de Neurobiologia do ICB), a aluna Julliane Vasconcelos Joviano dos Santos (Laboratório de Biologia do Desenvolvimento do ICB) e ao Ms. Ubirajara Fumega, por me auxiliarem com muita paciência e dedicação na realização das minhas análises.

Aos colegas do mestrado, pela convivência e conhecimentos compartilhados durante o curso. Um agradecimento especial a Renata Lane de Freitas Passos pelo apoio durante todos os momentos de dificuldade, profissionais e pessoais, sua amizade é muito positiva para mim.

Aos colegas do LAFISE pela convivência agradável que tivemos nos últimos sete anos. Desculpem-me por não citá-los um a um, mas eu não queria correr o risco de me esquecer de nenhum de vocês. Muito obrigada, pois, de alguma forma, todos contribuíram para minha formação.

Aos amigos, e também colaboradores diretos deste trabalho, Ivana Alice Teixeira Fonseca, Samuel Penna Wanner e Washington Pires, pela ajuda incansável na realização deste trabalho. Sem o auxílio de vocês eu não teria superado os inúmeros desafios pessoais e técnicos que tive ao longo destes anos. Não tenho palavras para descrever o quanto à amizade de vocês é importante para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Pedro Pazzoto Cacciari por me apoiar, incondicionalmente, durante a realização deste trabalho. Agradeço pelo companheirismo, pela compreensão, pelo carinho e pelo amor. Obrigada, principalmente, por me fazer feliz!

Aos meus pais (Marco Elísio de Lima e Adélia Rodrigues de Lima) e irmãos (Jeferson Rodrigues Malheiros Lima e Vanessa Rodrigues Malheiros Lima) por compreenderem os meus momentos de ausência e por me oferecerem a oportunidade de me dedicar exclusivamente à realização do mestrado. Obrigada ainda pelo apoio, pelo amor e por me ensinarem que, com trabalho e dedicação, não existem obstáculos intransponíveis. Amo vocês!

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

*“O que aprendi, acima de tudo, é a seguir em frente, pois a grande idéia é a de que, como o acaso efetivamente participa do nosso destino, um dos importantes fatores que levam ao sucesso está sob o nosso controle: o número de vezes que tentamos rebater a bola, o número de vezes que nos arriscamos, o número de oportunidades que aproveitamos.”*

Leonard Mlodinow  
(O andar do bêbado: como o acaso determina nossas vidas)



O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE), da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e contou com a colaboração do *Dr. Cândido Celso Coimbra* (Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do Instituto de Ciências Biológicas – ICB/UFMG); da *Dra. Elisabeth Ribeiro da Silva* (Laboratório de Neurobiologia – ICB/UFMG) e do *Dr. Anderson José Ferreira* (Laboratório de Biologia do Desenvolvimento – ICB/UFMG).

Os recursos financeiros necessários para a execução do trabalho foram concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Edital 2008), pela Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

## RESUMO

Este estudo investigou os efeitos crônicos da desnervação da artéria ventral da cauda sobre os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares induzidos pelo exercício físico realizado em ambiente termoneutro e quente. Para isso, foram utilizados ratos adultos da linhagem Wistar, com massa corporal entre 210-240 g no momento da primeira cirurgia. Os animais foram divididos em dois grupos: os submetidos à desnervação da artéria ventral da cauda e os submetidos à cirurgia fictícia, como controle. O sensor de temperatura intraperitoneal e o cateter aórtico foram implantados após três semanas. Em seguida, os animais foram submetidos às situações experimentais: repouso em ambiente termoneutro, exposição ao calor e exercício físico ( $18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}$  e 5% inclinação), em ambiente termoneutro e em ambiente quente. A ausência crônica da inervação vascular não alterou os parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares durante o repouso em ambiente termoneutro, indicando que as adaptações desencadeadas pela ausência do controle neurovascular são capazes de compensar a ausência da inervação. Já na exposição ao calor, os animais desnervados apresentaram atraso no aumento da temperatura cutânea, o qual, no entanto, não desencadeou alterações na temperatura intraperitoneal. Esses resultados sugerem que o aumento rápido da temperatura cutânea durante a exposição ao calor depende da inervação vascular. Durante o exercício, os animais desnervados apresentaram atenuação do aumento da temperatura da pele e maior aumento da temperatura intraperitoneal em ambos os ambientes, termoneutro e quente. No entanto, apenas no ambiente quente foi observada redução do desempenho. Além das alterações nos parâmetros termorregulatórios, os animais desnervados apresentaram uma exacerbação das respostas pressóricas ao exercício físico realizado em ambiente termoneutro. Diante destes resultados, concluímos que a inervação vascular cutânea determina as características vasculares (morfológicas e funcionais) necessárias para a regulação adequada do fluxo sanguíneo cutâneo durante a exposição ao calor e o exercício físico, tanto em ambiente termoneutro quanto em ambiente quente.

**Palavras chaves:** desnervação vascular, interrupção voluntária do esforço, termorregulação e cardiovascular.

## ABSTRACT

This study investigated the chronic effects of denervation of tail artery on the thermoregulatory adjustments induced by exercise performed in thermoneutral and warm environment. For this, were used adult Wistar rats weighting between 210-240 g at the time of first surgery. The animals were divided into two groups: submitted to denervation of the ventral tail artery and submitted to sham surgery as control. The temperature sensor was implanted into intraperitoneal cavity after three weeks. After the recovery period, animals were submitted to the experimental conditions: resting in a thermoneutral environment, heat exposure, and physical exercise ( $18 \cdot \text{min}^{-1}$  and 5% inclination) in thermoneutral and warm environments. The chronic absence of tail artery innervation did not changed the thermoregulatory and cardiovascular parameters during the resting in thermoneutral environment, suggesting that the vascular adaptations induced by the lack of neurovascular control are able to compensate for absence of the innervation. In the heat exposure, the denervated animals showed a delayed in the increase in skin temperature which, however, did not induced changes in intraperitoneal temperature. These results suggest that the fast increase in skin temperature during heat exposure is dependent of the tail artery innervation. During physical exercise, the denervated animals showed an attenuation of the increase of skin temperature and a higher increase an intraperitoneal temperature in environments, thermoneutral and warm. However, only in the warm environment was observed a reduction in performance. In addition to changes in thermoregulatory adjustments, the denervated animals showed an exacerbation of blood pressure responses to physical exercise in a thermoneutral environment. These results allow us to suggest that the absence of chronic vascular innervation alters thermoregulatory and cardiovascular adjustments induced by exercise. It is possible that the attenuation of heat dissipation has resulted in functional and structural adaptations, which may have exacerbated the increased blood pressure to trigger an increase in peripheral resistance.

**Keywords:** vascular denervation, voluntary interruption of the effort, thermoregulation and cardiovascular system.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Vias neurais aferentes (porção esquerda da figura) e eferentes (porção direita) que controlam a vasoconstrição cutânea em resposta à estimulação dos neurônios sensíveis à temperatura.....	23
FIGURA 2 – Protocolo (1).....	29
FIGURA 3 – Protocolo (2).....	30
FIGURA 4 – Protocolo (2).....	31
FIGURA 5 – Protocolo (4).....	32
FIGURA 6 – Local da incisão cirúrgica e localização da artéria ventral da cauda do rato.....	34
FIGURA 7 – Fotomicrografias representativas da artéria ventral da cauda de um animal controle (Sham-DAVC) e de um animal submetido a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda (DAVC) (aumento: 10vezes).....	51
FIGURA 8 – Figura representativa da artéria ventral da cauda após a aplicação da solução fenol 10%.....	70
FIGURA 9 – Ausência crônica da inervação noradrenérgica na porção proximal da artéria ventral da cauda (Fluorescência induzida pelo ácido glioxílico: presença de catecolaminas ..	70
GRÁFICO 1 – Uso do índice de dissipação de calor para estimar se o ambiente experimental é termoneutro.....	47
GRÁFICO 2 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura intraperitoneal (A) e a temperatura da porção lateral da cauda (B), durante o repouso em temperatura ambiente de 25° C.....	48
GRÁFICO 3 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a pressão arterial média (A), a frequência cardíaca (B), a pressão arterial sistólica (C) e a pressão arterial diastólica (D), durante o repouso em uma temperatura ambiente de 25° C....	49

GRÁFICO 4 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a sensibilidade barorreflexa espontânea durante o repouso em uma temperatura ambiente de 25° C. ....	50
GRÁFICO 5 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a área de tecido perivascular (A) e a área do músculo liso vascular (B).....	51
GRÁFICO 6 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura intraperitoneal (A) e a temperatura da porção lateral da cauda (B), durante o repouso em uma temperatura ambiente de 35° C. ....	53
GRÁFICO 7 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre o desempenho (A) e correlação entre massa corporal e o tempo total de exercício (B). ....	55
GRÁFICO 8 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura intraperitoneal (A) e a temperatura da porção lateral da cauda (B), durante o exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço, em uma temperatura ambiente de 25° C. ....	58
GRÁFICO 9 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre o desempenho (A) e a taxa de elevação da temperatura intraperitoneal (B), durante o exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço, em uma temperatura ambiente de 25° C. ....	59
GRÁFICO 10 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre pressão arterial média (A), a frequência cardíaca (B), a pressão arterial sistólica (C) e a pressão arterial diastólica (D), durante o exercício físico com velocidade constante realizado em temperatura ambiente de 25° C. ....	60
GRÁFICO 11 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a sensibilidade barorreflexa espontânea durante o exercício físico com velocidade constante realizado em uma temperatura ambiente de 25° C. ....	61
GRÁFICO 12 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre o desempenho (A) e a taxa de elevação da temperatura intraperitoneal (B) durante o exercício físico com velocidade constante em temperatura ambiente de 25° ou 35° C. ....	63
GRÁFICO 13 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura intraperitoneal (A) e a temperatura porção lateral da cauda (B) durante o exercício físico com velocidade constante em uma temperatura ambiente de 35° C. ....	64

GRÁFICO 14 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura intraperitoneal (A) e a temperatura da porção lateral da cauda (B), durante o pós-exercício em uma temperatura ambiente de 25° C.....66

GRÁFICO 15 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre: pressão arterial média (A); frequência cardíaca (B); pressão arterial sistólica (C); e pressão arterial diastólica (D), durante o pós-exercício físico com intensidade fixa realizado em uma temperatura ambiente de 25° C.....67

GRÁFICO 16 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a sensibilidade barorreflexa espontânea durante o pós-exercício realizado em uma temperatura ambiente de 25° C. ....68

GRÁFICO 17 – Efeito da ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda sobre a temperatura da porção ventral (A; C; E) e da porção lateral (B; D; F) da cauda, durante o repouso, o exercício com velocidade constante, e o pós-exercício, realizados em uma temperatura ambiente de 25° C .....72

QUADRO 1 – Protocolos experimentais .....28

QUADRO 2 – Resumo dos resultados .....75

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o repouso em uma temperatura ambiente de 25° C. ....	50
TABELA 2. Morfologia e morfometria da artéria ventral da cauda. ....	51
TABELA 3 – Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o exercício físico com velocidade constante em uma temperatura ambiente de 25° C.....	61
TABELA 4 – Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial durante o pós-exercício em uma temperatura ambiente de 25° C.....	68
TABELA 5 – Parâmetros de controle.....	74

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1</b>	<b>Revisão de literatura</b> .....	17
<b>1.2</b>	<b>Objetivo</b> .....	26
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	27
<b>2.1</b>	<b>Cuidados éticos</b> .....	27
<b>2.2</b>	<b>Amostra</b> .....	27
<b>2.3</b>	<b>Protocolos experimentais</b> .....	28
2.3.1	Protocolo (1) .....	29
2.3.1	Protocolo (2) .....	30
2.3.1	Protocolo (3) .....	31
2.3.1	Protocolo (4) .....	32
<b>2.4</b>	<b>Procedimentos pré-experimentais</b> .....	33
2.4.1	Familiarização ao exercício na esteira .....	33
2.4.2	Procedimentos cirurgicos.....	33
2.4.3	Desnervação da artéria ventral da cauda.....	34
2.4.4	Implante de sensor de temperatura na cavidade peritoneal .....	34
2.4.5	Implante de cateter na carótida interna .....	35
<b>2.5</b>	<b>Situações experimentais e determinação da interrupção voluntária do esforço</b> ...35	
2.5.1	Situações experimentais.....	35
2.5.2	Interrupção voluntária do esforço .....	37
<b>2.6</b>	<b>Procedimentos pós-experimentais</b> .....	37
2.6.1	Eutanásia.....	37
2.6.2	Confirmações da desnervação.....	38
2.6.3	Histologia das secções transversas da cauda .....	39
<b>2.7</b>	<b>Variáveis analisadas</b> .....	39
2.7.1	Índices de desempenho .....	39
2.7.2	Variáveis termorregulatórias.....	40
2.7.3	Variáveis cardiovasculares.....	41
2.7.4	Análise morfológica e morfométrica da parede vascular .....	43
2.7.5	Variáveis de controle .....	43
<b>2.8</b>	<b>Análise estatística</b> .....	44
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	45
<b>3.1</b>	<b>Repouso</b> .....	45



<b>3.2</b>	<b>Exposição ao calor</b> .....	52
<b>3.3</b>	<b>Exercício físico com aumentos progressivos da velocidade até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25° C</b> .....	54
<b>3.4</b>	<b>Exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25° C</b> .....	56
<b>3.5</b>	<b>Exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 35° C</b> .....	62
<b>3.6</b>	<b>Pós-exercício</b> .....	65
<b>3.7</b>	<b>Controles</b> .....	69
3.7.1	Confirmações da desnervação.....	69
3.7.2	Integridade das anastomoses arteriovenosas.....	71
3.7.3	Massa corporal e temperatura ambiente .....	73
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	76
<b>4.1</b>	<b>Repouso e exposição ao calor</b> .....	76
<b>4.2</b>	<b>Exercício físico com aumentos progressivos da velocidade realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25 ° C</b> .....	82
<b>4.3</b>	<b>Exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25° e 35° C</b> .....	83
<b>4.4</b>	<b>Pós-exercício em temperatura ambiente de 25° C</b> .....	91
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	92
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93
	<b>ANEXO</b> .....	104

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Revisão de Literatura

Os mamíferos, animais capazes de produzir o próprio calor corporal (endotérmicos), mantêm a temperatura interna – resultado do balanço entre a produção e a dissipação de calor – por mecanismos autonômicos e comportamentais, os quais são ativados ou inibidos em função da necessidade do organismo de conservar ou dissipar calor (THE COMMISSION...; 2001). O modelo atual que explica a organização funcional do sistema termorregulatório que, embora ainda esteja em debate, tem sido consensualmente aceito, sugere que o sistema termorregulatório funcione como um agrupamento de alças efetoras relativamente independentes; contrapondo a idéia de que exista apenas um controlador que atue em função de um único ponto de referência (“*Set-point*” termorregulatório) (BOULANT; 2006; ROMANOVSKY, 2007; ROMANOVSKY, 2009). O novo modelo considera que cada alça termoefetora é composta por uma via neural independente, que controla apenas a sua respectiva resposta eferente (NAGASHIMA *et al.*, 2000; MORRISON; NAKAMURA; MADDEN, 2008; MCALLEN *et al.*, 2010). As respostas destas alças dependem da retroalimentação negativa da temperatura interna (principal variável de controle) e da retroalimentação negativa ou positiva da temperatura da pele (variável auxiliar). A retroalimentação da pele contribui para manutenção da temperatura interna em valores mais estáveis, por possibilitar que as ameaças térmicas ambientais sejam antecipadas. Por este mesmo motivo é que cada termoefetor é estimulado por uma combinação única de temperaturas, interna e da pele, de modo que cada um deles é ativado por um nível diferente de temperatura, distribuída diferentemente pelo corpo (MCALLEN *et al.*, 2010; ROMANOVSKY, 2007; OOTSUKA; MCALLEN, 2006).

É importante destacar que a atividade de cada termoefetor resulta em alterações da temperatura interna e esta, por sua vez, desempenha um papel fundamental na coordenação das outras respostas termoefetoras (ROMANOVISK, 2009). De acordo com o modelo, as repostas efetoras são coordenadas pela ação direta do sinal gerado pela estimulação térmica (alterações da temperatura corporal local: interna e/ou da pele) que, ao espalhar pela via neural, seria capaz de inibir ou ativar um determinado efetor (ROMANOVISK, 2009). No

entanto, tem sido questionado se os neurônios sensíveis a temperatura são capazes de codificar a temperatura corporal local em um sinal elétrico, para que este seja processado por uma rede neural de controle (KOBAYASHI, 1989; OKAZAWA *et al.*, 2002). Os canais catiônicos de potencial transiente (TRP) (TRPV1-V4, M2, M4 e M5 sensíveis ao calor; e TRPM8 e A1: sensíveis ao frio), os quais são ativados dentro de uma faixa estreita de temperatura e, em conjunto, detectam do frio nocivo ao calor nocivo, têm sido indicados como os possíveis codificadores do sinal térmico, oferecendo sustentação ao novo modelo (CATERINA, 2006, ROMANOVISK, 2009).

Por questões éticas e metodológicas, os estudos que investigaram as vias neurais de controle das respostas termofetoras desencadeadas em resposta ao aumento ou a diminuição da temperatura corporal utilizaram, predominantemente, ratos como modelo experimental, os quais, considerando as limitações na extrapolação dos dados, provêm uma primeira-linha para estimar as repostas termorregulatórias na espécie humana (GORDON, 1990). Por este motivo, e pelo fato de que, atualmente, os ratos são a espécie mais utilizada nos laboratórios, a compreensão das vias de controle da temperatura corporal nestes animais está mais avançada que na espécie humana (NAGASHIMA *et al.*, 2000; ROMANOVSKY, 2007;). Vale ressaltar, no entanto, que, em comparação ao controle autonômico, as vias de controle dos efeitores comportamentais ainda são pouco conhecidas, mesmo em ratos.

Em resposta ao aumento da temperatura interna, os ratos dissipam o calor armazenado por meio dos mecanismos comportamentais: (1) aumento da atividade locomotora – para fugir do ambiente termicamente ameaçador; (2) extensão corporal – para aumentar a área de troca de calor entre o corpo e o ambiente; e (3) espalhando a saliva na superfície corporal – que retira calor do corpo ao evaporar (GORDON, 1990). Além destes mecanismos, também podem ser ativados os mecanismos autonômicos: (1) aumento da perspiração insensível – que, associada a uma maior frequência respiratória, possibilita a dissipação de calor pela evaporação da água presente nas vias aéreas; (2) aumento da produção de saliva; e (3) alteração do tônus vasomotor cutâneo - o qual altera a troca de calor entre a pele o ambiente por meio do aumento do fluxo sanguíneo cutâneo (GORDON, 1990; ROBERTS *et al.*, 2002; HAINSWORTH, 1967).

A impossibilidade de os ratos espalharem a saliva na superfície corporal enquanto correm faz com que, durante o exercício físico, a alteração do fluxo sanguíneo cutâneo e a perspiração

insensível sejam as únicas vias de troca de calor entre o corpo e o ambiente (SHELLOCK; RUBIN, 1984). No entanto, como a contribuição da evaporação da saliva para dissipação de calor nesta condição ainda não está clara na literatura, a modulação do fluxo sanguíneo cutâneo tem sido considerada a principal via de troca de calor durante o exercício em ratos (SHELLOCK; RUBIN, 1984).

O fluxo sanguíneo cutâneo é regulado por fatores extrínsecos (atividade simpática vascular e fatores humorais) e intrínsecos (controle miogênico e regulação endotelial), os quais, ao invés de serem determinados pela necessidade metabólica tecidual, como na maioria dos leitões, são ajustados, predominantemente, em função da necessidade do corpo de conservar ou dissipar calor (ROWELL, 1977; KREGEL; GISOLFI, 1990). Embora todos estes fatores possam contribuir para o ajuste do fluxo sanguíneo cutâneo, as alterações desencadeadas em resposta a alterações na temperatura interna e/ou da pele parecem ser determinadas pela atividade simpática vascular, a qual, além de ser regulada por fatores térmicos, é também modulada por mecanismos reflexos de regulação da pressão arterial: barorreflexo e reflexo pressor do exercício (JOHNSON; GILBEY, 1994; JOHNSON; GILBEY, 1998a; JOHNSON; GILBEY, 1998b; OWENS *et al.*, 2002; O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985; O'LEARY; JOHNSON, 1989; IELLAMO, 2001).

Em humanos, a circulação cutânea parece ser controlada por dois sistemas neurais distintos: o sistema vasoconstritor (inervação simpática noradrenérgica vascular) e o sistema vasodilatador ativo (evidências de que a acetilcolina liberada pela ativação simpática das glândulas sudoríparas écrinas atue com um co-transmissor) (CHARKOUDIAN, 2003; CHARKOUDIAN, 2010; JOHNSON *et al.*, 1995). Embora os ratos não apresentem sudorese com função termorregulatória, já foi demonstrado que os neurônios pré-sinápticos simpáticos que inervam a artéria ventral da cauda possuem receptores muscarínicos e que estes modulam a liberação de noradrenalina, sugerindo que, nesta espécie, a acetilcolina também possa atuar como um co-transmissor nos terminais neuronais noradrenérgicos (GORDON, 1990; MERRIGAN; LAIS, 1981; SHEN; MITCHELSON, 1994; O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985). Além dos neurônios pré-sinápticos, as células endoteliais também possuem receptores colinérgicos, os quais, ao serem estimulados, produzem óxido nítrico, o qual, ao difundir para o músculo liso vascular, induz a vasodilatação (MINSON; BERRY; JOYNER, 2001; FRANÇA *et al.*, 1997).

As características anatômicas e fisiológicas da cauda dos ratos (ausência de pêlos, alta vascularização, presença de anastomoses arteriovenosas e grande área de superfície por volume) fazem com que ela seja considerada um local determinante para as trocas de calor entre o corpo e o ambiente (GORDON, 1990; YOUNG; DAWSON, 1981; ROMANOVSKY; IVANOV; SHIMANSKY, 2002). A importância da cauda para o controle da temperatura corporal foi demonstrada por Stricker; Hainsworth (1971), que observaram que a capacidade de regular a temperatura corporal durante exposição ao ambiente quente piorou em ratos submetidos à amputação da cauda. Além disso, estima-se que, durante a exposição ao calor, aproximadamente 20% do calor produzido pelo metabolismo basal é dissipado pela cauda, para a qual também é direcionado 10% do débito cardíaco (YOUNG; DAWSON, 1982).

As evidências de que os barorreceptores arteriais participam da regulação do fluxo sanguíneo cutâneo, associadas ao percentual do débito cardíaco que é direcionado para o leito vascular da cauda durante condições hipertérmicas, nos permite sugerir que este leito participa da regulação da pressão arterial, principalmente em condições nas quais o sistema termorregulatório e cardiovascular são simultaneamente desafiados, como o exercício físico realizado em ambiente quente (GONZÁLEZ-ALONSO; CRANDALL; JOHNSON, 2008; CRANDALL, 2008; O'LEARY; JOHNSON, 1989). É possível que durante o exercício físico prolongado, no qual ocorre uma competição por fluxo sanguíneo entre os músculos em contração e a pele, esta participação fique mais evidente, pois tanto a hipertermia quanto a incapacidade de manter a perfusão sanguínea tecidual poderiam induzir a interrupção voluntária do esforço.

O arranjo anatômico do leito vascular da cauda é característico do sistema distribucional de regulação do fluxo sanguíneo, que propõe que os vasos profundos dilatam apenas em baixas temperaturas; enquanto os vasos superficiais dilatam apenas em altas temperaturas (ROBERTS *et al.*, 2002). Este modelo foi proposto por Raman *et al.* (1983) que, ao estudarem a relação entre o fluxo sanguíneo a o fluxo de calor da cauda, observaram que a dissipação de calor reduziu quando a cauda foi resfriada e aumentou quando a cauda foi aquecida, embora o fluxo sanguíneo tenha sido o mesmo em ambas as situações. Como estas respostas ocorreram independentemente de alterações na temperatura interna, os autores sugeriram que as trocas de calor entre a cauda e o ambiente podem ser moduladas por mecanismos vasculares locais. Estudos posteriores reforçaram esta hipótese, ao demonstrar que o aumento da temperatura reduziu a sensibilidade à noradrenalina nos vasos superficiais e

aumentou nos vasos profundos, enquanto o resfriamento induziu respostas opostas (ROBERTS *et al.*, 2002). Estas evidências demonstram que a estimulação térmica dos receptores cutâneos desencadeia mecanismos capazes de modular o fluxo sanguíneo para pele. Estas respostas podem ser decorrentes tanto de ajustes locais (alterações na sensibilidade dos receptores noradrenérgicos, alterações na distribuição dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, e alterações na síntese de óxido nítrico) quanto de mecanismos neurais reflexos (térmicos e pressóricos) (ROBERTS *et al.*, 2002; KELLOGG-JR *et al.*, 1999; KREGEL; GISOLFI, 1990; SHIBASAKI *et al.*, 2008; ROMANOVSKY, 2009; JOHNSON; GILBEY, 1998b).

Embora toda a cauda seja considerada um órgão termorregulatório, as trocas de calor entre a pele e o ambiente ocorrem predominantemente na sua porção proximal; sendo a porção distal, em sua maior parte, considerada pecilotérmica (SITTIRACHA; MCLACHLAN; BELL, 1987). Além disso, a maior parte do sangue que perfunde a cauda é conduzida pela artéria ventral principal, localizada superficialmente na linha média, entre os grupos de músculos flexores (SITIRACHA; MCLACHLAN; BELL, 1987). Descrições anatômicas demonstraram que a artéria ventral apresenta, na sua porção proximal, diâmetro característico de vasos de condutância; diversas anastomoses arteriais e venosas; e um plexo denso de inervações noradrenérgicas (KUWABARA *et al.*, 2002; SOUSA *et al.*, 2008; SITIRACHA; MCLACHLAN; BELL, 1987). Tais características fizeram com que esta artéria fosse amplamente utilizada como um modelo para compreender os mecanismos envolvidos no controle neural, local e humoral do músculo liso vascular, os quais induzem alterações tanto na temperatura corporal quanto na pressão arterial.

Estudos com animais anestesiados, que registraram diretamente a atividade simpática vascular cutânea, demonstraram que as alterações na temperatura, interna e/ou da pele, influenciam a taxa de disparo das fibras simpáticas que inervam a artéria ventral da cauda (JOHNSON; GILBEY, 1994; OWENS; KANOUSE; MCALLEN, 2002). De acordo com os estudos, o aquecimento inibe e o resfriamento aumenta a atividade simpática, causando, respectivamente, a dilatação e constrição do músculo liso vascular (JOHNSON; GILBEY, 1994; OWENS; KANOUSE; MCALLEN, 2002). A relação entre a inibição das fibras simpáticas noradrenérgicas e o aumento do fluxo sanguíneo cutâneo foi demonstrada por O'Leary *et al.* (1985), que observaram um aumento abrupto do fluxo sanguíneo cutâneo após a simpatectomia lombar bilateral. Neste mesmo estudo, a secção das fibras simpáticas pós-ganglionares durante a exposição ao calor não desencadeou aumentos adicionais no fluxo

sanguíneo. Diante destes resultados, os autores sugeriram que o aumento do fluxo sanguíneo cutâneo durante a exposição ao calor é determinado pela inibição da atividade simpática vascular. Estes resultados nos permitem inferir que, durante a realização de um exercício físico que induz um aumento da temperatura interna, o aumento do fluxo sanguíneo cutâneo decorre de uma diminuição da atividade simpática vascular.

As vias de controle aferente e eferente do tônus vasomotor do leito da cauda estão bem descritos na literatura. Como mostrado na Figura 1, a atividade das fibras simpáticas é controlada por neurônios sensíveis ao calor presentes na área pré-óptica medial do hipotálamo (MPO) (NAKAMURA; MORRISON, 2008a; NAKAMURA; MORRISON, 2008b). A atividade destes neurônios é modulada diretamente pela estimulação térmica dos receptores presentes no MPO, os quais aumentam a atividade pelo calor e reduzem pelo frio, e, indiretamente, por projeções provenientes do núcleo pré-óptico mediano (MnPO), o qual recebe as projeções aferentes dos neurônios cutâneos sensíveis ao calor e ao frio (Figura 1) (MAGOUN *et al.*, 1938; NAKAMURA; MORRISON, 2008a; NAKAMURA; MORRISON, 2008b). Quando ocorre um aumento da temperatura cutânea, as projeções do MnPO para o MPO são excitatórias e causam vasodilatação; do contrário, quando são estimulados neurônios sensíveis ao frio, as projeções do MnPO para MPO são inibitórias; induzindo a vasoconstrição (ROMANOVISK, 2009). Vale ressaltar, que a única diferença entre as vias aferentes ativadas em resposta ao frio e ao calor são as projeções do MnPO para MPO.

A via de controle eferente do leito vascular cutâneo é desencadeada pela área pré-óptica do hipotálamo, a qual, segundo evidências fisiológicas e histológicas, apresenta conexões diretas com o mesencéfalo (substância cinzenta periaquedutal: PAG; e área tegmentar ventral: VTA) e o tronco encefálico (bulbo ventrolateral rostral: RVLm; e porção rostral do núcleo pálido da rafe: rRPa) (GILBERT; BLATTEIS, 1977; ZHANG *et al.*, 1997; TANAKA *et al.*, 2002; TANAKA; MCKINLEY; MCALLEN, 2009; OOTSUKA; MCALLEN, 2005; SMITH *et al.*, 1998; BLESSING; NALIVAIIKO, 2001). Embora, a estimulação elétrica destas regiões tenha resultado em alterações no tônus vasomotor cutâneo, as vias de controle pelas quais estas respostas ocorrem ainda não estão totalmente esclarecidas. Por outro lado, o restante da via, a partir dos neurônios pré-motores, parece bem definido. As projeções provenientes deste grupo de neurônios descendem pela medula espinhal, via coluna intermédio-lateral (IML), até o primeiro e segundo seguimentos lombares, dos quais se originam as fibras simpáticas pré-ganglionáres (RATHNER; MCALLEN, 1998; SMITH; GILBEY, 1998). Estas se conectam

aos gânglios simpáticos (SG), cujas projeções descendem ao longo de toda a cauda via tronco de nervos coletores ventrais e dorsais, os quais conduzem, além das fibras simpáticas, neurônios motores e sensoriais (SITIRACHA; MCLACHLAN; BELL, 1987). Nos vasos, as fibras simpáticas inervam a camada de músculo liso, na qual a noradrenalina liberada na fenda sináptica induz vasoconstrição ao ativar os receptores noradrenérgico  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (ROBERTS *et al.*, 2002).

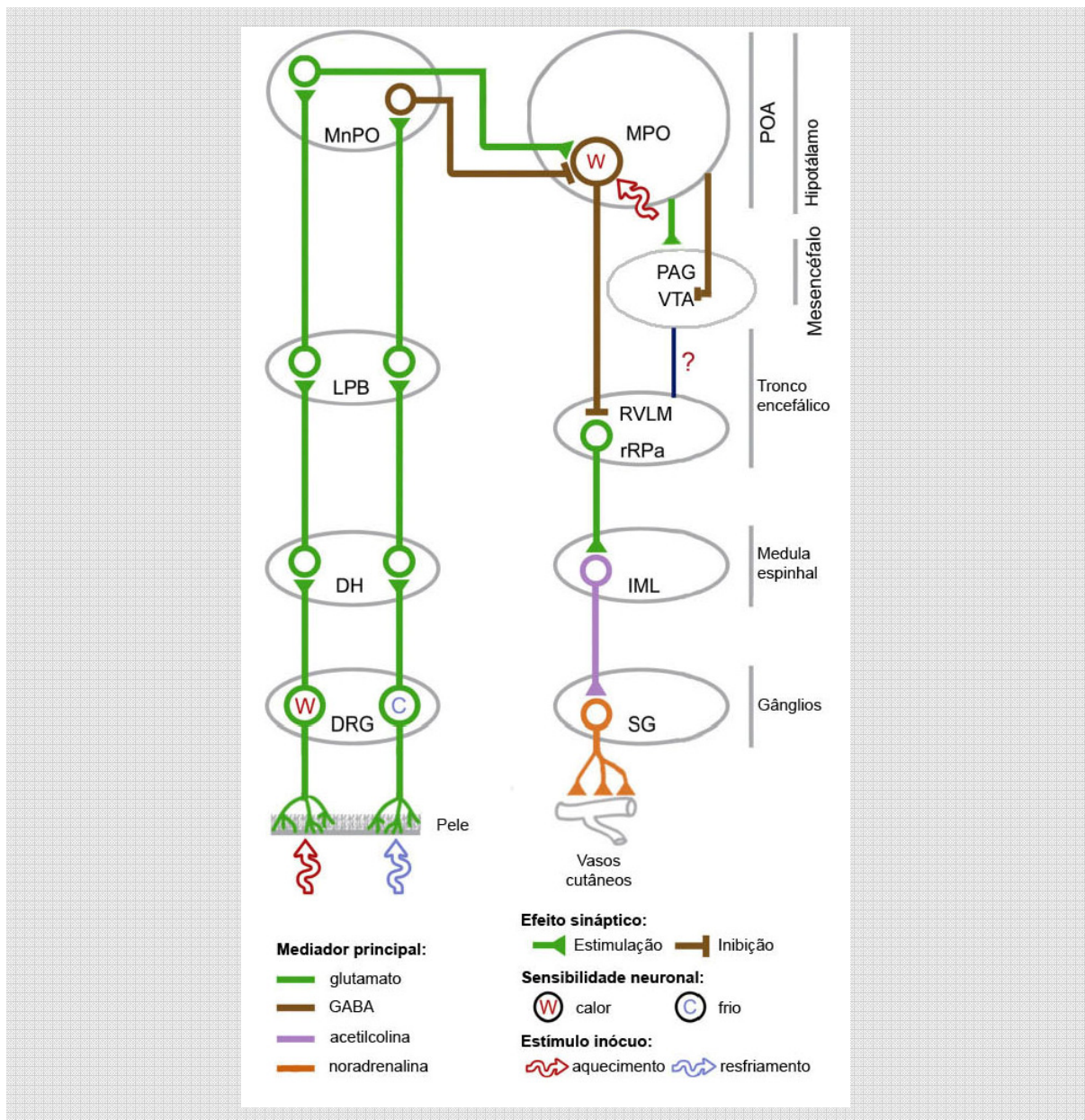


FIGURA 1 – Vias neurais aferentes (porção esquerda da figura) e eferentes (porção direita) que controlam a vasoconstrição cutânea em resposta à estimulação dos neurônios sensíveis à temperatura. *Legendas:* DRG, gânglio da raiz dorsal; DH, corno dorsal; IML, coluna intermédia-lateral; LPB, núcleo parabraquial lateral; MnPO, núcleo pré-ótico mediano; MPO, área pré-ótica medial; rRPa, porção rostral do núcleo pálido da rafe; SG, gânglio simpático; RVLM, bulbo ventrolateral rostral; PAG, substância cinzenta periaquedutal; VTA, área tegmentar ventral. A figura foi adaptada do artigo de revisão de Romanovsky *et al.*, 2009.



Embora a modulação das vias de controle da temperatura corporal, durante o exercício físico, ainda não estejam bem descritas, existem evidências mostrando a participação de núcleos hipotalâmicos na regulação da produção e da dissipação de calor durante o exercício (RODRIGUES *et al.*, 2009; HASEGAWA *et al.*, 2005; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007; WANNER *et al.*, 2007). A importância da área pré-óptica foi demonstrada por Hasegawa *et al.* (2005), que observaram maior aumento da temperatura interna durante o exercício quando a neurotransmissão nesta região foi bloqueada com tetrodotoxina. Como este maior aumento foi acompanhado tanto por maior aumento da frequência cardíaca como de atenuação do aumento da temperatura da pele, foi sugerido que a área pré-óptica modula tanto a produção quanto a dissipação de calor durante o exercício. Além disso, há evidências de que as vias de controle da temperatura mediadas pela área pré-óptica dependem da atividade do sistema serotoninérgico central, pois existe uma correlação positiva entre o aumento da temperatura interna induzido pelo exercício e a concentração de serotonina na região (RODRIGUES *et al.*, 2009; SOARES; COIMBRA; MARUBAYASHI, 2007).

Outra região hipotalâmica envolvida nos ajustes termorregulatórios durante o exercício é o núcleo ventromedial do hipotálamo (VMH). Estudos realizados por Wanner *et al.* (2007) e (2011) demonstraram que os neurônios colinérgicos presentes neste núcleo desencadeiam alterações na dissipação e na produção de calor, pois o bloqueio destes neurônios induziu um maior aumento do consumo de oxigênio e atrasou o aumento da temperatura da pele da cauda durante o exercício físico. Os autores sugeriram que a menor dissipação de calor no início do exercício pode ter contribuído para a redução de 37% no desempenho dos animais submetidos ao bloqueio dos neurônios colinérgicos dos VMHs, uma vez que o calor acumulado até a vasodilatação correlacionou-se negativamente com o tempo de exercício até a interrupção voluntária do esforço (WANNER *et al.*, 2007). As alterações nos ajustes da pressão arterial observadas após o bloqueio muscarínico destes núcleos também apresentaram correlação com a redução do desempenho, indicando que a diminuição do desempenho decorre de modificações tanto nos ajustes termorregulatórios como nos ajustes cardiovasculares (WANNER *et al.*, 2010).

Estudos que investigaram a participação dos neurotransmissores centrais na modulação da dissipação de calor durante o exercício físico demonstraram que neurônios colinérgicos, angiotensinérgicos, e oxidonitrérgicos participam da modulação da temperatura corporal,

provavelmente, por meio de alterações na atividade simpática vascular cutânea, a qual foi inferida por meio das alterações na dissipação de calor (PIRES *et al.*, 2007; PIRES *et al.*, 2010; LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005; LEITE *et al.*, 2006). Vale ressaltar, que as alterações no desempenho não podem ser atribuídas exclusivamente às alterações observadas nos parâmetros termorregulatórios, uma vez que o método utilizado pode interferir nos ajustes de outros sistemas. No entanto, apesar das limitações dos métodos de investigação, consideráveis avanços vêm sendo obtidos na compreensão da modulação da atividade simpática vascular cutânea durante o exercício físico.

A atividade simpática vascular, além de modular o fluxo sanguíneo cutâneo em função das necessidades térmicas e pressóricas do organismo, também determina as características funcionais e estruturais dos vasos. No entanto, embora a perda permanente do controle neurovascular e a alteração da atividade simpática tenham sido observadas em diversas condições patológicas (diabetes, lesão medular, e hipertensão), pouca ênfase tem sido dada ao estudo das repercussões da perda do controle neural nos ajustes térmicos e pressóricos. (TRIPOVIC *et al.*, 2010; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; LEPORI *et al.*, 1999; YEOH; MCLACHLAN; BROCK, 2004; WEBB; JOHNSON; BOHR, 1983). Já foi demonstrado, tanto em animais como em humanos, que após o aumento abrupto do fluxo sanguíneo induzido pela secção das fibras simpáticas vasculares são desencadeadas adaptações estruturais e funcionais capazes de restaurar o fluxo sanguíneo (O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985; TRIPOVIC *et al.*, 2010; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; LEPORI *et al.*, 1999; BEVAN; TSURU, 1981; BEVAN, 1975; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; DAMON, 2005; YANAGIYA *et al.*, 1999). No entanto, em casos extremos, estas adaptações resultam na redução progressiva do fluxo sanguíneo e podem tornar a pele fria, cianótica e extremamente susceptível a lesões, como as ulcerações.

O desequilíbrio entre os estímulos dilatadores e constritores em favor da vasoconstrição tem sido atribuído a três fatores: (1) ao aumento da sensibilidade da vasculatura desnervada aos agentes constritores locais e circulantes; (2) a redução da sensibilidade aos agentes vasodilatadores locais e circulantes; e (3) as alterações estruturais desencadeadas pela inervação vascular, como modificação do fenótipo, do crescimento e da proliferação do músculo liso vascular (TRIPOVIC *et al.*, 2010; BEVAN *et al.*, 1993; BEVAN; TSURU, 1981; BEVAN, 1975; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; DAMON, 2005; LEPORI *et al.*, 1999). Uma vez que todos estes fatores podem induzir alterações na modulação do tônus vasomotor

que, como conseqüência, podem modificar o fluxo sanguíneo cutâneo, é possível sugerir que a ausência crônica da inervação simpática vascular pode comprometer a regulação da temperatura corporal em condições nas quais a demanda do sistema termorregulatório está aumentada, como na exposição a diferentes temperaturas ambientais e durante o exercício físico. Não entanto, não foram encontrados estudos que investigaram os efeitos da remoção permanente da inervação vascular cutânea sobre os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares durante a exposição ao calor e/ou exercício físico, sendo este o objetivo do presente estudo.

## **1.2 Objetivo**

Investigar os efeitos crônicos da inervação vascular cutânea sobre os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares induzidos pelo exercício físico realizado até a interrupção voluntária do esforço, nas temperaturas ambientes de 25° C e 35° C.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, verificamos que a ausência crônica da inervação vascular da artéria ventral da cauda (25-35 dias), embora não tenha alterado os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares durante o repouso em ambiente termoneutro, comprometeu a dissipação de calor cutânea durante a exposição ao ambiente quente e durante o exercício físico realizado em ambiente termoneutro e quente. Além da atenuação da dissipação de calor, houve uma exacerbação das respostas pressóricas durante o exercício (25° C), as quais não foram acompanhadas pela redução reflexa da frequência cardíaca. O desempenho dos animais desnervados foi menor quando o exercício foi realizado em ambiente quente e, essa diminuição, foi acompanhada por alterações nos parâmetros termorregulatórios (maior aumento da temperatura interna e atenuação do aumento da temperatura cutânea). Em conjunto, estes resultados demonstram que a inervação na artéria ventral da cauda é fundamental para os ajustes termorregulatórios e cardiovasculares em situações nas quais estes sistemas são desafiados, como no exercício físico e/ou na exposição ao calor.

### 4.1 Repouso e exposição ao calor

Durante o repouso em ambiente termoneutro, a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda não alterou os parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares (Gráfico 2) e Gráfico 3), sugerindo que o organismo foi capaz de desenvolver adaptações para compensar a remoção permanente da inervação vascular. Já na exposição ao calor, os animais DAVC apresentaram atraso no aumento da temperatura da pele (Gráfico 6), demonstrando que a inervação vascular é determinante para o aumento rápido da temperatura cutânea. No entanto, embora tenha ocorrido atraso na dissipação de calor, os valores máximos de temperatura cutânea alcançados durante a exposição ao ambiente quente e a temperatura interna não diferiram entre os grupos (Gráfico 6A e Gráfico 6B). Estes resultados sugerem que a capacidade da cauda em responder aos estímulos térmicos do ambiente não foi comprometida pela ausência crônica da inervação vascular cutânea e que, a menor perda de calor pela cauda, pode ter sido compensada por outras vias de dissipação de calor.

Como demonstrado por estudos prévios, às fibras simpáticas noradrenérgicas, que inervam o leito vascular da cauda, modulam a distribuição do fluxo sanguíneo cutâneo em função da necessidade do organismo de conservar ou dissipar calor (O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985; OWENS; OOTSUKA; MCALLEN, 2002; YANAGIYA *et al.*, 1999 ). A interrupção da neurotransmissão vascular, por meio da simpatectomia lombar bilateral, induz o aumento imediato da dissipação de calor (O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985), o qual, caso não seja contrabalanceado por um aumento da produção de calor, pode reduzir a temperatura interna a valores que comprometam as propriedades e funções celulares. Embora não tenha sido encontrado nenhum estudo que avaliou os efeitos da ausência crônica da inervação do leito vascular cutâneo sobre os mecanismos de produção de calor (atividade simpática para o tecido adiposo marrom e/ou aumento da atividade motora), é possível sugerir que estas vias tenham sido ativadas para contrabalancear o aumento da dissipação de calor induzido pela remoção do controle neural. Sabendo que a ativação das vias de produção de calor aumentam o gasto energético e que, a manutenção desta condição por longos períodos de tempo, não é favorável para os mamíferos, não nos surpreende que na ausência do controle neural sejam desencadeadas adaptações capazes de restaurar a dissipação de calor cutâneo.

A similaridade entre os parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares nos animais DAVC e controle, após aproximadamente 25 dias de ausência do controle neural, observados no presente estudo (Gráfico 2 e Gráfico 3), corroboram os achados de Yanagiya *et al.* (1999). Os autores demonstraram que, a partir do quarto dia de ausência da inervação do leito vascular da cauda, a dissipação de calor cutânea, a temperatura interna e os parâmetros cardiovasculares são restaurados aos valores observados antes da cirurgia (simpatectomia lombar bilateral) (YANAGIYA *et al.*, 1999). Além deste estudo, diversos trabalhos que investigaram os efeitos crônicos da desnervação simpática cutânea (tanto em animais como em humanos) mostraram que, após este aumento inicial do fluxo sanguíneo, ocorre um aumento progressivo do tônus vasomotor, a fim de adequar o fluxo sanguíneo as necessidades teciduais locais e evitar a perda excessiva de calor corporal (LEPORI *et al.*, 1999; YEOH; MCLACHLAN; BROCK, 2004; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; TRIPOVIC *et al.*, 2010).

O aumento do tônus vasomotor, induzido pela ausência crônica da inervação vascular, reflete o desenvolvimento de alterações nas respostas aos agentes constritores e dilatadores (produzidos localmente ou presentes na circulação), em favor da vasoconstrição (TRENDELENBURG, 1963; TRIPOVIC *et al.*, 2010). Dentre as substâncias vasoconstritoras

que atuam nos vasos, a noradrenalina, a adrenalina, a endotelina-1, a vasopressina e a angiotensina II foram descritas como possíveis desencadeadoras da hipersensibilidade a agonistas constritores decorrente da ausência crônica da inervação vascular. Estas alterações de sensibilidade podem estar relacionadas tanto a alterações na distribuição de receptores vasculares como a alterações no potencial de membrana da célula muscular lisa (TAKI *et al.*, 2004; KAMIKIHARA *et al.*, 2007 BEVAN *et al.*, 1993).

Com relação a possíveis alterações na sensibilidade às substâncias vasodilatadoras, desencadeada pela ausência crônica da inervação vascular cutânea, foram encontrados estudos que avaliaram a função do óxido nítrico e da acetilcolina (YANAGIYA *et al.*, 1999; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; LEPORI *et al.*, 1999; BEVAN *et al.*, 1993). Yanagiya *et al.* (1999), por exemplo, observaram que, após uma semana de ausência crônica do controle neural, ocorreu uma redução na expressão do RNAm da enzima óxido nítrico sintase e, baseando nesta redução, os autores sugeriram que a ausência crônica da inervação vascular cutânea induziu uma redução na síntese do óxido nítrico. Enquanto Bevan *et al.* (1993) observaram uma atenuação da vasodilatação induzida pela acetilcolina, em artérias cutâneas da orelha de coelhos submetidos a remoção permanente da inervação vascular. Dessa forma, embora sejam necessários mais estudos para determinar a contribuição destas substâncias (constritoras e dilatadoras) para o controle do tônus vasomotor na ausência crônica da inervação vascular cutânea, podemos sugerir que a restauração da dissipação de calor e dos parâmetros cardiovasculares, pode ter decorrido do aumento da sensibilidade a agentes vasoconstritores e da diminuição da sensibilidade a agentes vasodilatadores.

A ausência crônica da inervação vascular cutânea (simpática e possivelmente sensorial), além de alterar a sensibilidade a substâncias vasoativas, pode induzir alterações estruturais nos vasos, as quais podem contribuir para a restauração do fluxo sanguíneo (BEVAN, 1975). No presente estudo, o período de tempo entre a cirúrgica e a realização dos experimentos foi de aproximadamente 25 dias, intervalo suficiente para induzir mudanças estruturais nos vasos sanguíneos (BEVAN, 1981). A análise morfométrica mostrou que, embora a luz do vaso não tenha sido alterada, a ausência crônica da inervação vascular cutânea induziu um aumento no perímetro vascular (Tabela 3). Além disso, os animais DAVC apresentaram hiperplasia neointimal (Figura 7), que consiste na proliferação e na migração de células musculares lisas da camada média para íntima (ASSADNIA *et al.*, 1999), sugerindo que a inervação vascular modula a proliferação do músculo liso vascular. Esta hipótese é suportada pelos achados de

Bevan (1975), o qual observou que, em artérias da orelha de coelhos, a ausência crônica do controle neural (21 dias) induziu alterações no crescimento e na proliferação do músculo liso vascular. Além disso, existem evidências de que a noradrenalina, o neuropeptídeo Y (liberados pelas fibras simpáticas noradrenergicas) e a angiotensina II estão envolvidos no mecanismo de crescimento e proliferação do músculo liso (ERAMI *et al.*, 2005; ZHANG; FABER, 2001; RUOHONEN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2002; ZHANG *et al.*, 2010; MUTHALIF *et al.*, 2002). Dessa forma, podemos sugerir que a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda induz alterações estruturais que, por acaso, podem ter permitido a restauração da dissipação de calor e dos ajustes cardiovasculares.

Além disso, estudos demonstraram que, em artérias femorais de ratos e em artérias da orelha de coelhos, a remoção permanente da inervação simpática reduziu a área média das artérias (BEVAN, 1981; DAMON, 2005). No entanto, nós não observamos alterações na área da fibrose perivascular ou na hipertrofia do músculo liso nos animais desnervados (Gráfico 5), sugerindo que o período de tempo de ausência do controle neural pode não ter sido suficiente para induzir a hipertrofia do músculo liso vascular ou que o número de animais avaliados não tenha sido suficiente para realizar as análises estatísticas apropriadas (para esclarecer esta questão, o tamanho da amostra será aumentado). Os resultados diferentes, entre o presente estudo e os demais apresentados, podem ser explicados pelas diferentes espécies avaliadas e pelas diferenças regionais nas características dos vasos. Vale ressaltar que não foi encontrado nenhum estudo que investigou as alterações estruturais desencadeadas pela ausência crônica da inervação simpática na artéria ventral da cauda de ratos.

Outra possível alteração estrutural, que pode ter contribuído para a restauração dos parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares, é a modificação do fenótipo das células musculares lisas. Estudos prévios demonstraram que atividade simpática determina a diferenciação do músculo liso vascular do fenótipo sintético (associado ao crescimento vascular) para o fenótipo contrátil (relacionado à regulação da pressão arterial) por meio da estimulação da síntese de proteínas contráteis (actina e miosina) (OWENS, 1995; DAMON, 2000; DAMON, 2005). Na ausência crônica da estimulação simpática, o músculo liso passa do fenótipo contrátil, expresso em animais adultos, para o fenótipo sintético, observado em animais neonatos; esta reversão fenotípica é denominada dediferenciação (OWENS, 1995; DAMON, 2000; DAMON, 2005). Esta hipótese é sustentada pela semelhança entre o período de ausência crônica do presente estudo (aproximadamente 25 dias) e do estudo de Damon

(2005), que observou estas alterações fenotípicas no músculo liso vascular, de artérias femorais e caudais, após 21 dias de ausência do controle neurovascular.

Durante a exposição ao ambiente quente (Gráfico 6), os animais submetidos à DAVC, apresentaram atraso no aumento da temperatura da pele, sugerindo que as adaptações não foram capazes de compensar a ausência crônica da inervação vascular no calor. Resultados semelhantes, apesar de terem sido realizados em ambiente frio, foram observados por Kalincik *et al.* (2009). Neste estudo, ratos submetidos à transecção completa em T11 apresentaram atraso na redução da temperatura da pele durante a exposição ao ambiente frio. Uma vez que, nos animais desnervados, o tônus vascular é regulado apenas por fatores locais e circulantes – os quais respondem mais lentamente que os fatores neurais – podemos sugerir que o atraso no aumento da temperatura da pele nos minutos iniciais da exposição ao calor pode resultar da ausência do controle neural eferente. Este resultado demonstra a importância da inervação vascular para a regulação da dissipação de calor durante a exposição ao ambiente quente.

Embora tenha ocorrido um atraso no aumento da temperatura da pele nos minutos iniciais, os valores alcançados durante a exposição ao calor não foram diferentes entre os grupos (Gráfico 6). Considerando que, durante a exposição ao calor, o aumento do fluxo sanguíneo decorre da diminuição da atividade simpática vascular, podemos sugerir que, após os minutos iniciais de exposição ao calor, tanto dos animais controles como dos desnervados não apresentaram controle neural, sendo o fluxo controlado apenas por fatores locais e sistêmicos (O'LEARY; JONHSON, 1985). Corroborando esta hipótese, já foi demonstrando que o aumento da produção de óxido nítrico pelas células endoteliais (que ao difundir para o músculo liso vascular causa dilatação) pode ser estimulado tanto por alterações térmicas (aumento da temperatura interna e/ou cutânea) quanto por alterações de pressão sanguínea (estresse de cisalhamento) (SHIBASAKI *et al.*, 2008; THORIN; ATKINSON, 1994). Diante disto, podemos sugerir que os estímulos vasodilatadores desencadeados pela a exposição ao calor (aumento da temperatura interna, cutânea, e da pressão arterial) podem ter sido capazes de compensar as adaptações em favor da vasoconstrição, desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular cutânea, elevando os valores de temperatura cutânea dos animais desnervados a valores semelhantes aos dos controles.



Além disso, no presente estudo, a desnervação foi realizada apenas em um vaso profundo (artéria ventral da cauda), o qual, considerando a existência do mecanismo distribucional de regulação do fluxo sanguíneo na cauda<sup>1</sup>, deveria estar contraído durante a exposição ao calor (ROBERTS *et al.*, 2002; RAMAN; ROBERTS; VANHUYSE, 1983). Considerando este modelo, as adaptações desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular na artéria da cauda (em favor da vasoconstrição) seriam capazes de compensar a ausência do controle neural no vaso profundo, de modo que associada a capacidade dos vasos superficiais em dilatarem quando aquecidos, resultariam em temperaturas cutâneas semelhantes entre os animais DAVC e controle. Este modelo é corroborado pelos achados de Yanagiya *et al.* (1999), os quais demonstraram que, na temperatura interna alcançada pelos animais do presente estudo (aproximadamente 39° C), a ausência crônica da inervação vascular não altera o fluxo sanguíneo cutâneo, sugerindo que nesta faixa de temperatura interna, a ausência crônica da inervação vascular também não comprometeu a distribuição do fluxo sanguíneo da cauda. Dessa forma, podemos concluir que ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda não modificou a capacidade do vaso em responder a estímulos térmicos fisiológicos, no entanto, não é possível afirmar, que em temperaturas cutâneas e internas mais elevadas, os animais seriam capazes de regular adequadamente o fluxo sanguíneo cutâneo e conseqüentemente a dissipação de calor.

A temperatura interna dos animais desnervados não diferiu entre os animais controles e desnervados durante a exposição ao ambiente quente (Gráfico 6), um resultado inesperado, em função das diferenças temporais observadas na dissipação de calor. Uma vez que, durante a exposição ao ambiente quente, além do aumento do fluxo sanguíneo, os ratos também dissipam calor pela evaporação da saliva espalhada sobre a superfície corporal e pela perspiração insensível, é possível que estes outros mecanismos de troca de calor entre o corpo e o ambiente tenham compensado o atraso na dissipação de calor pela cauda, de modo a impedir uma elevação mais rápida da temperatura interna (GORDON, 1990). Esta hipótese é corroborada pelos achados de Stricker; Hainsworth (1971), os quais observaram um maior aumento da dissipação de calor pela evaporação da saliva espalhada na superfície corporal em animais que, após serem submetidos à amputação da cauda, foram expostos ao ambiente quente. Portanto, podemos concluir que os animais DAVC dissiparam o calor acumulado

---

<sup>1</sup> Mecanismo distribucional do fluxo sanguíneo para cauda: os vasos sanguíneos das partes profundas da cauda contraíam quando aquecidos e relaxam quando resfriados, e que, de maneira oposta, os vasos superficiais relaxam quando aquecidos e contraíam quando resfriados (ROBERTS *et al.*, 2002; RAMAN, ROBERTS; VANHUYSE, 1983).

durante os minutos iniciais de exposição ao calor, possivelmente, pela ativação das vias que modulam a produção da saliva e o comportamento de espalhá-la sobre superfície corporal.

#### **4.2 Exercício físico com aumentos progressivos da velocidade realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25 ° C.**

Como a variação na capacidade aeróbica intrínseca dos animais é de aproximadamente 44% (PRÍMOLA-GOMES *et al.*, 2009) e o protocolo do presente estudo não permite que o animal seja o seu próprio controle, realizamos o exercício físico com aumentos progressivos da velocidade até a interrupção voluntária do esforço para esclarecer se a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda induz alterações no desempenho dos animais.

Como mostrado nos resultados (Gráfico 7A), a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda não interferiu no desempenho no exercício físico com aumentos progressivos da velocidade, corroborando achados prévios, os quais demonstraram que a simpatectomia torácica, realizada como tratamento para hiper-hidrose palmar, não alterou o desempenho de serem humanos realizando exercício físico progressivo até a interrupção voluntária do esforço (NOPPEN *et al.*, 1995; BEM-DOV *et al.*, 2000). Tanto no presente estudo como nos estudos com os portadores de hiper-hidrose palmar, apenas uma porção do leito vascular cutâneo foi desnervada, sendo possível especular que o organismo tenha sido capaz de contra-regular as possíveis alterações nos ajustes termorregulatórios e cardiovasculares desencadeadas pela ausência crônica do controle neural e, conseqüentemente, de manter o desempenho no exercício físico com aumentos progressivos da velocidade realizado em ambiente termoneutro.

Ao compararmos os resultados da situação experimental exercício físico com aumentos progressivos da velocidade, realizada antes e, aproximadamente, 25 dias após a cirurgia Sham-DAVC ou DAVC, observamos que, em ambos os grupos, ocorreu redução do desempenho (Gráfico 7A), a qual foi acompanhada por aumento da massa corporal (Tabela 6). A correlação entre a massa corporal e o desempenho, apesar de significativa, indica, pelo baixo índice de determinação ( $r^2 = 0,18$ ), que a redução do desempenho não foi determinada apenas por esta variável. A literatura mostra que na faixa de massa corporal do presente

estudo, os animais estavam na puberdade durante a realização do primeiro teste e na fase adulta no segundo (PAIVA; MAFFILI; SANTOS; 2005). Esta diferença de idade associada ao ganho de massa corporal pode ter determinado a redução do desempenho dos animais após a cirurgia.

### **4.3 Exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço em temperatura ambiente de 25° e 35° C.**

Durante o exercício físico com velocidade constante realizado até a interrupção voluntária do esforço em ambiente termoneutro, os animais submetidos à DAVC apresentaram uma atenuação do aumento da dissipação de calor cutânea (Gráfico 8B), a qual foi acompanhada pelo maior aumento tanto da temperatura interna (Gráfico 8A) quanto da sua taxa de elevação (Gráfico 9B). Estas alterações não resultaram na redução do desempenho (Gráfico 9A), indicando que, embora a inervação vascular cutânea seja determinante para a manutenção da temperatura corporal durante o exercício físico, as alterações térmicas podem não ter tido magnitude suficiente para antecipar a interrupção do esforço no ambiente termoneutro. Além disso, a ausência crônica da inervação vascular exacerbou as respostas pressóricas ao exercício, as quais não foram acompanhadas por redução reflexa da frequência cardíaca (Gráfico 10). Como a sensibilidade barorreflexa espontânea não foi alterada pela desnervação (Gráfico 11), as alterações cardiovasculares foram explicadas pela análise da variabilidade da pressão arterial, a qual demonstrou que os animais desnervados apresentam maior aumento da atividade simpática vascular durante o exercício físico (Tabela 3). Estes resultados sugerem que o maior aumento da pressão arterial nos animais desnervados possa ser resultado de aumento da contratilidade miocárdica ou ainda de uma tentativa de aumentar o fluxo sanguíneo para cauda para aumentar a dissipação de calor durante o exercício.

Corroborando os resultados observados no exercício físico com aumentos progressivos da velocidade em ambiente termoneutro, a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda não alterou o desempenho no exercício físico com velocidade constante realizado na temperatura ambiente de 25° C (Gráfico 9A). No entanto, considerando a contribuição da temperatura interna e da taxa de elevação da temperatura para a interrupção voluntária do esforço (RODRIGUES *et al.*, 2003; GONZÁLES-ALONSO *et al.*, 1999), não esperávamos

que a ausência crônica da inervação vascular cutânea induzisse alterações nos parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares durante o exercício físico. Estudos prévios observaram que alterações na dissipação de calor pela cauda, capazes de induzir maiores aumentos na temperatura interna, causaram reduções no tempo total de exercício (LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005; WANNER *et al.*, 2007; LEITE *et al.*, 2006). As discrepâncias entre os resultados do presente estudo e os resultados encontrados na literatura se devem as diferenças metodológicas. Os achados da literatura observaram as alterações termorregulatórias (menor dissipação de calor pela cauda associada a maiores aumentos da temperatura interna e consequente redução do desempenho) em animais submetidos ao bloqueio farmacológico de neurotransmissores cerebrais, com injeções intracerebroventriculares ou em núcleos específicos, como o núcleo ventromedial hipotalâmico (WANNER *et al.*, 2007; LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005; LEITE *et al.*, 2006). Como as regiões cerebrais bloqueadas pelos fármacos não modulam apenas os ajustes termorregulatórios, podemos suspeitar que a redução do desempenho, observada nestes animais, não tenha sido determinada apenas pela alteração na dissipação de calor cutânea. Além disso, é possível que a termorregulação não seja o principal fator limitante do desempenho no exercício físico realizado em ambiente termoneutro<sup>2</sup>, de modo que, mesmo os animais DAVC tendo apresentado um maior aumento na temperatura interna, este maior aumento pode não ter representado um risco para manutenção da homeostase a ponto de antecipar da interrupção do exercício.

Como não foi encontrado nenhum estudo que investigou os efeitos crônicos da desnervação dos vasos cutâneos sobre os parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares durante o exercício físico, os mecanismos propostos para explicar as alterações observadas nestes parâmetros foram embasados nos resultados obtidos em estudos com animais anestesiados e experimentos realizados *in vitro*. De maneira geral, uma vez que, na ausência crônica da inervação vascular são desenvolvidas adaptações funcionais e estruturais para restaurar a dissipação de calor, é possível especular as alterações nos parâmetros termorregulatórios e cardiovasculares observados durante o exercício físico nos animais desnervados decorra de um desequilíbrio entre agentes vasodilatadores e vasoconstritores, em favor da vasoconstrição.

---

<sup>2</sup> A temperatura interna não alcançou valores críticos no momento da interrupção voluntária do esforço em nenhum dos grupos avaliados (Sham-DAVC: 38,45 ± 0,17; DAVC: 38,82 ± 0,14).

No início do exercício, a redução da temperatura da pele da cauda tem sido atribuída ao aumento da atividade simpática vascular, para ajustar a pressão arterial ao aumento da demanda metabólica tecidual. Este aumento da atividade simpática cutânea pode resultar no aumento da temperatura corporal interna, o qual pode induzir o aumento da dissipação de calor por meio da inibição da atividade simpática vascular (OWENS; KANOUSE; MCALLEN, 2002; O'LEARY; JOHNSON; TAYLOR, 1985). Nossos resultados demonstram que, nos minutos iniciais de exercício, a temperatura da pele da cauda não diferiu entre os grupos (Gráfico 8B), sugerindo que as adaptações desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular foram capazes de compensar a ausência do controle neural ou que, esta resposta inicial da pele, independe do controle neural. Uma vez que, conhecidamente, ocorre um aumento da concentração de catecolaminas circulantes durante o exercício físico e que estas participam da modulação do fluxo sanguíneo cutâneo (RODRIGUES *et al.*, 2008; GOLDSTEIN, 2003), podemos sugerir que o organismo tenha sido capaz de compensar a ausência do controle neural nos minutos iniciais de exercício pelo aumento da sensibilidade às catecolaminas circulantes. Esta hipótese pode ser sustentada pelo fato de que, na ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda, pode ocorrer tanto um aumento na expressão de receptores que possuem maior afinidade com as catecolaminas circulante ( $\alpha_2$  ou  $\alpha_{1D}$ ), as quais causam vasoconstrição ao estimulá-los (REDFERN *et al.*, 1995; KAMIKIHARA *et al.*, 2007; TAKI *et al.*, 2004), como pelo aumento da sensibilidade a noradrenalina circulante (WEBB; JOHNSON; BOHR, 1983).

Embora tenha sido atenuada nos animais desnervados, a temperatura da pele aumentou em ambos os grupos durante o exercício físico com velocidade constante, realizado em ambiente termoneutro (Gráfico 8B). Para analisar este resultado, temos que considerar que nos animais DAVC apenas a artéria ventral da cauda foi desnervada, de modo que, os mecanismos de regulação dos outros vasos que compõem o leito vascular da cauda estão intactos. Johnson & Gilbey (1998b) observaram que as fibras simpáticas noradrenérgicas modulam diretamente a condutância vascular das veias laterais e, assim como na artéria ventral, as aferências provenientes dos barorreceptores arteriais modulam essa resposta. Como os animais desnervados apresentam maior aumento da pressão arterial durante o exercício, podemos sugerir que a diminuição reflexa da atividade simpática para veias laterais pode ter contribuído para o aumento da temperatura cutânea destes animais durante o exercício.

No presente estudo, o aumento da dissipação de calor cutânea durante o exercício, em resposta ao aumento da temperatura interna, foi atenuado pela ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda (Gráfico 8B). Considerando que o aumento da dissipação de calor resulta da inibição do controle neural, podemos sugerir que, no momento em que foi observada a atenuação do aumento da temperatura cutânea nos animais desnervados, nem os animais controles nem os DAVC apresentavam controle neural eferente para os vasos sanguíneos cutâneos. Dessa forma, podemos pensar que a atenuação da dissipação de calor durante o exercício, observada nos animais DAVC, se deve ao aumento da sensibilidade a agentes vasoconstritores e a redução da sensibilidade a agentes vasodilatadores. (TRIPOVIC *et al.*, 2010; CHARKOUDIAN *et al.*, 2002; LEPORI *et al.*, 1999). Além disso, é possível que alterações estruturais, ao comprometerem a capacidade do vaso em dilatar, possam ter contribuído para a atenuação da dissipação durante o exercício (DAMON, 2005).

Dentre os mecanismos determinantes para a vasodilatação durante o exercício, o aumento da produção de óxido nítrico, induzido pelo estresse de cisalhamento<sup>3</sup>, pode ter sido alterado pela ausência crônica da inervação vascular cutânea. Esta hipótese é suportada pelos achados de Bevan *et al.*, (1993) que, ao investigarem os efeitos crônicos da desnervação sobre o relaxamento vascular induzido pelo fluxo em vasos da orelha de coelhos, observaram que a ausência da inervação vascular influencia a resposta do músculo liso vascular às alterações no fluxo, reduzindo a resposta vasodilatadora e aumentando a vasoconstritora, por meio de alterações no potencial de membrana. Estes resultados demonstram a importância da manutenção da inervação vascular para o ajuste adequado da dissipação de calor durante o exercício e indicam que, ao contrário do repouso em ambiente termoneutro, as adaptações vasculares não são capazes de compensar a ausência da regulação neural.

No presente estudo, a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda, além de alterar nos parâmetros termorregulatórios, exacerbou as respostas pressóricas durante o exercício físico, as quais não foram acompanhadas por alterações da frequência cardíaca (Gráfico 10), sugerindo que os animais desnervados poderiam apresentar uma redução da sensibilidade barorreflexa. Para testar esta hipótese a sensibilidade dos barorreceptores arteriais foi estimada pelo cálculo da sensibilidade barorreflexa espontânea, o qual apresenta algumas

---

<sup>3</sup> Durante o exercício físico, a elevação do débito cardíaco e, conseqüentemente, da pressão arterial, aumenta a força com que o sangue exerce sobre a parede vascular, a qual é denominada estresse de cisalhamento ou *Shear stress*.

vantagens quando comparados aos métodos farmacológicos: não estimula artificialmente os receptores; não influencia outros nervos aferentes (caso a pressão ultrapasse a faixa fisiológica); não promove estresse adicional aos animais; e permite avaliar a sensibilidade por longos períodos de tempo (OOSTING; STRUIJKER-BOUDIER; JANSSEN, 1999). Os resultados desta análise demonstram que as alterações cardiovasculares observadas nos animais DAVC durante o exercício físico não decorreram de alterações na sensibilidade barorreflexa (Gráfico 11).

Diante deste resultado, foi proposto que o aumento da atividade simpática cardiovascular poderia sobrepor o aumento da resistência periférica, em decorrência de um possível aumento na sensibilidade a agentes vasoativos, desencadeada pela ausência crônica da inervação simpática vascular. Esta maior atividade simpática, cardíaca e/ou vascular, elevaria a pressão arterial com a finalidade de manter o fluxo sanguíneo na cauda, pois o fluxo sanguíneo é influenciado por alterações tanto na pressão arterial como na resistência vascular, de modo que pequenas alterações no calibre dos vasos poderiam gerar grandes alterações na resistência e, conseqüentemente, no fluxo sanguíneo. Como a ausência crônica induz adaptações vasculares que favorecem a vasoconstrição, cujos estímulos vasodilatadores do exercício não foram capazes de reverter, a única forma de manter e/ou aumentar o fluxo sanguíneo para a cauda seria por meio do aumento da pressão arterial.

Os resultados obtidos pela análise espectral demonstraram que os animais submetidos à ausência crônica da inervação vascular cutânea apresentam um maior aumento da atividade simpática vascular sistêmica (aumento do componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial) e não apresenta alterações na atividade autonômica cardíaca (ausência de modificações nos componentes de alta e baixa frequência na análise da variabilidade do intervalo de pulso) (Tabela 3). Estes resultados corroboram o modelo de controle diferencial da atividade simpática, demonstrando que o controle vasomotor é independente e pode diferir entre as regiões corporais em função das necessidades teciduais e térmicas (TANAKA *et al.*, 2007; RATHNER; MCALLEN, 1999; MORRISON, 2008). Portanto, podemos sugerir que os ajustes cardiovasculares induzidos pela ausência crônica do controle neural vascular cutâneo resultam de um maior aumento da atividade simpática miocárdica contrátil durante o exercício físico, na tentativa de compensar o possível aumento da resistência periférica induzido pelas adaptações vasculares.

Diante dos resultados observados durante o exercício físico realizado em ambiente termoneutro, especulamos que, a realização do mesmo exercício em ambiente quente exacerbaria os ajustes termorregulatórios (atenuação da dissipação de calor com conseqüente aumento da temperatura interna), resultando na redução do desempenho dos animais submetidos à ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda. No entanto, embora o desempenho no exercício físico em ambiente quente tenha reduzido nos animais DAVC, esta redução parece não ter sido determinada apenas pelas alterações nos parâmetros termorregulatórios, pois, ao contrário do esperado, o calor não exacerbou as respostas da temperatura intraperitoneal e da temperatura da pele desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular. Esses resultados sugerem que, além das alterações nos parâmetros termorregulatórios, é provável que alterações nos parâmetros cardiovasculares, os quais não foram mensurados nas situações experimentais realizadas em ambiente quente, também tenham contribuído para redução do desempenho nos animais DAVC.

O exercício físico com velocidade constante realizado em ambiente quente reduziu o desempenho e aumentou a taxa de elevação da temperatura intraperitoneal em ambos os grupos (Gráfico 12A), sugerindo que, neste ambiente, os fatores térmicos contribuem mais que no ambiente termoneutro para interrupção voluntária do esforço. A redução do desempenho nos animais DAVC, a qual foi acompanhada por uma atenuação da dissipação de calor e por um aumento da temperatura interna (Gráfico 13), embora não tenha apresentado alteração da taxa de elevação da temperatura intraperitoneal, reforçam esta hipótese (Gráfico 12B). Estes resultados, associados ao fato de que a temperatura intraperitoneal não diferiu entre os grupos no momento da interrupção voluntária do esforço, sugerem que os animais anteciparam a interrupção do exercício, possivelmente, para proteger o cérebro de danos térmicos.

É importante ressaltar também que a intensidade de exercício, na qual os experimentos no ambiente quente foram realizados, pode ter sido muito alta, de modo que os animais DAVC podem ter interrompido a corrida antes que pudéssemos observar alterações mais claras nos parâmetros termorregulatórios. Esta hipótese é corroborada pelos resultados observados nos animais DAVC durante o exercício em ambiente termoneutro, no qual a atenuação da dissipação de calor foi observada a partir do décimo minuto de exercício (Gráfico 8B). A repetição do mesmo protocolo experimental em uma menor intensidade de exercício ou temperatura ambiente, e que, além dos parâmetros termorregulatórios, também fossem



registrados os parâmetros cardiovasculares, poderia auxiliar no esclarecimento dos efeitos da ausência crônica da inervação da artéria ventral sobre os ajustes fisiológicos durante o exercício físico realizado em ambiente quente.

No presente estudo, embora a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda tenha induzido a redução do desempenho no exercício físico realizado no calor, esta redução não foi acompanhada por um aumento na taxa de elevação da temperatura intraperitoneal (Gráfico 12), dando suporte à hipótese de que a antecipação da interrupção voluntária do esforço nos animais DAVC não foi determinada apenas por alterações nos parâmetros termorregulatórios. Considerando que, o exercício físico realizado no calor, exacerba a competição por fluxo sanguíneo entre os músculos em contração e a pele e que, os animais desnervados, apresentaram um maior aumento da pressão arterial e da atividade simpática vascular durante o exercício físico em ambiente termoneutro, podemos sugerir que antecipação da interrupção do esforço, observada nos animais DAVC durante a corrida em ambiente quente, pode ter decorrido de uma incapacidade do sistema cardiovascular em manter a pressão perfusão adequada. É possível que, na ausência do controle simpático eferente, a redução da sensibilidade angiotensina II no leito vascular do quarto posterior dos ratos (incluindo a cauda e as patas), observada quando a temperatura corporal ultrapassa 39° C, tenha dificultado o ajuste adequado da pressão arterial, contribuindo para antecipação da interrupção do exercício no calor nos animais desnervados (MASSETT; LEWIS; KREGEL, 1998).

As diferenças entre a exposição ao calor (atraso no aumento da temperatura da pele) e o exercício físico em ambiente quente (ausência de atraso no aumento da temperatura da pele) podem ser explicadas pelo aumento do fluxo sanguíneo cutâneo que ocorre durante o exercício físico no calor, o qual estimula a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais por meio do estresse de cisalhamento (XIAL *et al.*, 1997). É possível que esta maior produção de óxido nítrico desencadeada pelo estresse de cisalhamento (considerando que a pressão arterial nos minutos iniciais de exposição ao calor seja menor que a do exercício no calor), tenha contribuído para atenuar ou bloquear a hipersensibilidade a agentes vasoconstritores, causada pela ausência crônica da inervação vascular cutânea. Além disso, considerando que, no início do exercício físico no ambiente quente, a temperatura cutânea encontrava-se abaixo da temperatura ambiente, poderíamos especular que o aumento da temperatura da pele poderia decorrer do ganho de calor passivo do ambiente. No entanto, o atraso no aumento da temperatura cutânea observado durante a exposição ao calor (Gráfico 6B), a qual, como no

exercício no calor, iniciou menor que a temperatura ambiente, refuta esta hipótese. Dessa forma, podemos sugerir que o aumento do fluxo sanguíneo dos animais desnervados durante o exercício físico no calor, similar aos animais controles, decorreu tanto da ativação mecanismos vasodilatadores desencadeados pelo aquecimento local quanto do aumento do estresse de cisalhamento inerente ao aumento do fluxo sanguíneo.

Assim como no ambiente termoneutro, a ausência crônica da inervação vascular cutânea não alterou a temperatura da pele durante os minutos iniciais de exercício físico no ambiente quente (Gráfico 13B). No entanto, no exercício físico realizado no calor, o aumento da temperatura da pele precedeu o aumento da temperatura interna, sugerindo que os mecanismos desencadeados pela ativação térmica dos receptores cutâneos (aumento da produção de óxido nítrico e diminuição reflexa da atividade simpática vascular; apenas nos vasos superficiais nos animais desnervados) podem ter contribuído para esta resposta (KELLOGG *et al.*, 1999; KELLOGG; ZHAO; WU, 2008; MINSON; BERRY; JOYNER, 2001). Esta hipótese é corroborada pelas evidências da existência do mecanismo distribucional de regulação do fluxo sanguíneo para cauda. De acordo com este mecanismo, podemos sugerir que a artéria ventral (único vaso do leito vascular da cauda desnervado no presente estudo) deveria estar contraída, enquanto os vasos superficiais deveriam estar dilatados, de modo que, as adaptações desencadeadas em favor da vasoconstrição tenham sido capazes de compensar, pelo menos parcialmente, a ausência do controle neural nesta condição (ROBERTS *et al.*, 2002).

Embora menos evidente que no exercício físico realizado em ambiente termoneutro, os animais DAVC apresentaram uma atenuação do aumento da temperatura cutânea durante o exercício físico no calor (Gráfico 13B). Essa atenuação possivelmente resultou de alterações funcionais e estruturais desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular cutânea (TRIPOVIC *et al.*, 2010). As diferenças na magnitude desta atenuação entre o exercício físico realizado no ambiente termoneutro e no ambiente quente se devem a estimulação dos mecanismos vasodilatadores desencadeados pela estimulação térmica de receptores cutâneos durante o exercício físico realizado no calor (KELLOGG *et al.*, 1999; KELLOGG; ZHAO; WU, 2008; MINSON; BERRY; JOYNER, 2001). Dessa forma, podemos sugerir que o aumento da produção de óxido nítrico e a vasodilatação reflexa dos vasos superficiais cutâneos podem ter compensado o aumento da sensibilidade aos agentes vasoconstritores, resultando em menor comprometimento da dissipação de calor cutânea durante o exercício

físico em ambiente quente. Esse resultado também reforça a hipótese de que a interrupção voluntária do esforço nos animais DAVC durante o exercício físico no ambiente quente não foi determinada apenas por fatores térmicos.

#### **4.4 Pós-exercício em temperatura ambiente de 25° C.**

A situação pós-exercício foi realizada para investigar se a atenuação da dissipação de calor durante o exercício em ambiente termoneutro, observada nos animais submetidos à ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda, decorria de uma competição entre o fluxo sanguíneo para os músculos e a pele, uma vez que o metabolismo muscular reduz intensa e rapidamente com a interrupção do esforço enquanto a temperatura interna permanece elevada.

Os resultados do presente estudo mostraram que os animais submetidos à ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda, apesar não apresentarem alterações na temperatura cutânea durante o período pós-exercício, apresentaram redução da temperatura interna semelhante aos animais controles (Gráfico 14). Estes resultados indicam que os outros mecanismos de dissipação de calor (evaporação da saliva espalhada na superfície corporal e perspiração insensível) foram capazes de compensar a atenuação da perda de calor pela cauda ou que a redução da taxa metabólica com o término do exercício em ambos os grupos seja suficiente para que a temperatura interna diminua em direção aos valores basais (STRICKER; HAINSWORTH, 1971). Estes resultados sugerem que, embora não comprometa a regulação da temperatura corporal, a inervação vascular cutânea é fundamental para o ajuste adequado do fluxo sanguíneo cutâneo durante o pós-exercício.

No presente estudo, observamos que os animais DAVC apresentaram um atraso na redução dos parâmetros cardiovasculares, pressão arterial média e pressão arterial diastólica, nos minutos iniciais do pós- exercício (Gráfico 15A e Gráfico 15D). No entanto, como estes parâmetros já se encontravam maiores nos animais DAVC no momento da interrupção voluntária do esforço, é possível sugerir que este atraso na redução das pressões arteriais decorra destes maiores valores observados no momento da interrupção voluntária do esforço.

## 5 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a ausência crônica da inervação da artéria ventral da cauda comprometeu a dissipação de calor cutânea durante a exposição ao calor, sugerindo que o ajuste rápido do fluxo sanguíneo nos minutos iniciais de exposição ao ambiente quente são determinados pelo controle neural eferente.

Além disso, durante o exercício com velocidade constante realizado em ambiente termoneutro, observamos que a atenuação da dissipação de calor foi acompanhada por aumento da atividade simpática vascular e das pressões arteriais, sugerindo que as adaptações desencadeadas pela ausência crônica da inervação vascular cutânea podem ter elevado a temperatura interna, e, dessa forma, induzido o aumento da pressão arterial na tentativa de aumentar o fluxo sanguíneo cutâneo.

Já no exercício físico realizado no calor, embora os animais DAVC tenham apresentado uma redução do desempenho, as alterações nos parâmetros termorregulatórios foram menos exacerbadas que no ambiente termoneutro, sugerindo que outros fatores, como alterações nos parâmetros cardiovasculares, podem ter contribuído para antecipar a interrupção voluntária do esforço.

Em conjunto, estes resultados sugerem que a inervação vascular cutânea determina as características vasculares (morfológicas e funcionais) necessárias para a regulação adequada do fluxo sanguíneo cutâneo durante a exposição ao calor e o exercício físico, tanto em ambiente termoneutro quanto em ambiente quente.

## REFERÊNCIAS

ASSADNIA S. *et al.* Strain differences in neointimal hyperplasia in the rat. **Circulation Research**, v. 84, n. 11, p. 1252, 1257, 1999.

BEN-DOV, I. Effect of thoracic sympathectomy on arm and leg exercise capacity and on lung function. **Respiration**, v. 67, n. 4, p. 378-382, 2000.

BEVAN, R. D. Effect of sympathetic denervation on smooth muscle proliferation in the growing rabbit ear artery. **Circulation Research**, v. 37, n. 1, 14-19, 1975.

BEVAN, R.D.; TSURU, H. Functional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. **Circulation Research**, v. 49, n. 2, p. 478-485, 1981.

BEVAN, R. D. *et al.* Sympathetic denervation of resistance arteries increases contraction and decreases relaxation to flow. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 33, n. 2-2, p. H490-H494, 1993.

BLESSING, W. W.; NALIVAIKO, E. Raphe magnus/pallidus neurons regulate tail but not mesenteric arterial blood flow in rats. **Neuroscience**, v. 105, n. 4, p. 923-929, 2001.

BOULANT, J. A. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 4, p. 1347-1354, 2006.

BRENNER, I. K. M.; THOMAS, S.; SHEPHARD, R. J. Autonomic regulation of the circulation during exercise and heat exposure: inferences from heart rate variability. **Sports Medicine**, v. 26, n. 2, p. 85-99, 1998.

CARTER, R. 3<sup>rd</sup>. *et al.* Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 8, p. 1338-1344, 2005.

CATERINA, M. J. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation in thermoregulation. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, n. 1, p. R64- R76, 2007.

CERONI, A. *et al.* Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Experimental Physiology**, v. 94, n. 6, p. 630-640, 2009.

CHARKOUDIAN, N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 78, n. 5, p. 603-612, 2003.

CHARKOUDIAN, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 4, p. 1221-1228 2010.

CHARKOUDIAN, N. *et al.* Effects of chronic sympathectomy on locally mediated cutaneous vasodilation in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 2, p. 685-690, 2002.

CRANDALL, C. G. Heat stress and baroreflex regulation of blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 40, n. 12, p. 2063-2070, 2008.

DANOM, D. H. VMS growth is stimulated in sympathetic neuron/VMS cocultures: role of TGF- $\beta_2$  and endotelin. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 278, n. 2, p. H404-H411, 2000.

DAMON, D. H. Sympathetic innervation promotes vascular smooth muscle differentiation. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 288, n. 6, p. H2785-H2791, 2005.

DE LA TORRE, J.C. An improved approach to histofluorescence using the SPG method for tissue monoamines. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 1980.

ERAMI, C. *et al.* Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 289, n. 2, p. H744-H753, 2005.

FRANÇA, A. S. *et al.* Reactivity of the isolated perfused rat tail vasculature bed. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 7, p. 891-895, 1997.

FULLER, A.; CARTER, R. N.; MITCHELL, D. Brain and abdominal temperatures at fatigue in rats exercising in the heat. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 3, p. 877-883, 1998.

GILBERT, T. M.; BLATTEIS, C. M. Hypothalamic thermoregulatory pathways in the rat. **The Journal of Physiology**, v. 43, n. 5, p. 770-777, 1977.

GISOLFI, C. V. Is the GI system built for exercise? **News in Physiological Sciences**, v. 15, n. 3, p. 114-119, 2000.

GOLDSTEIN, D. S. Catecholamines and stress. **Endocrine Regulations**, v. 37, p. 69-80, 2003.

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.

GONZÁLEZ-ALONSO, J. *et al.* Influence of body temperature on the development on fatigue during prolonged exercise in the heat. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 3, p. 1032-1039, 1999.

GORDON, C. J. Thermal biology of the laboratory rat. **Physiology and Behavior**, v. 47, n. 5, p. 963-991, 1990.

HAINSWORTH, F.R. Saliva spreading, activity, and body temperature regulation in the rat. **The American Journal of Physiology**, v. 212, n. 6, p. 1288-1292, 1967.

HASEGAWA, H. *et al.* Inhibition of the preopti area and anterior hypothalamus by tetrodotoxin alters thermoregulatory functions in exercising rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1458-1462, 2005.

IELLAMO, F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 90, n. 1-2, p. 66-75, 2001.

JOHNSON, C. D.; GILBEY, M. P. Sympathetic activity recorded from the rat caudal ventral artery *in vivo*. **Journal of Physiology**, v. 476, n. 3, p. 437-442, 1994.

JOHNSON, C. D.; GILBEY, M. P. Focally recorded single sympathetic postganglionic neuronal activity supplying rat lateral tail vein. **Journal of Physiology**, v. 508, n. 2, p. 575-585, 1998a

JOHNSON, C. D.; GILBEY, M. P. Effects of aortic nerve stimulation on discharges of sympathetic neurons innervating rat tail artery and vein. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 275, n. 4:2, p. R942-R949, 1998b.

JOHNSON, J. M. *et al.* Skin of the dorsal aspect of human hands and fingers possesses an active vasodilator system. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 3, p. 948-954, 1995.

KALINCIK, T. *et al.* Local response to cold in rat tail after spinal cord transaction. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 6, p. 1976-1985, 2009.

KAMIKIHARA, S. *et al.*  $\alpha_1$ -Adrenoceptors in proximal segments of tail arteries from control and reserpinised rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 376, n. 1-2, p. 117-126, 2007.

KELLOGG-JR, D. L. *et al.* Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 4, p. 1185-1190, 1999.

KELLOGG-JR, D. L.; ZHAO, J. L.; WU, Y. Endothelial nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 295, n. 1, p. H123-H129, 2008.

KRAUSE, D. N.; BARRIOS, V. E.; DUCKLES, S. P. Melatonin receptors mediate potentiation of contractile responses to adrenergic nerve stimulation in rat caudal artery. **European Journal of Pharmacology**, v. 276, n. 3, p. 207-213, 1995.

KREGEL, K.; GISOLFI, C. V. Circulatory responses to vasoconstrictor agents during passive heating in the rat. **Journal of Applied Physiology**, v. 68, n. 3, p. 1220-1227, 1990.

KOBAYASHI, S. Temperature-sensitive neurons in the hypothalamus: a new hypothesis that they act as thermostats, not as transducers. **Progress in neurobiology**, v. 32, n. 2, p. 103-135, 1989.

KUWABARA, E. *et al.* Inhomogeneous vasodilatory responses of rat tail arteries to heat stress: evaluation by synchrotron radiation microangiography. **Japanese Journal of Physiology**, v. 52, n. 5, p. 403-408, 2002.

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.

LEITE, L. H. *et al.* Central angiotensin AT<sub>1</sub>-receptor blockade affects thermoregulation and running performance in rats. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 291, n. 3, p. R603-R-607, 2006.

LEPORI, M. *et al.* Sympathectomy potentiates the vasoconstrictor response to nitric oxide synthase inhibition in humans. **Cardiovascular Research**, v. 43, n. 3, p. 739-743, 1999.

LI, Z. *et al.* Ovariectomy eliminates sex differences in rat tail artery response to adrenergic nerve stimulation. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 272, n. 4, p. H1819-H1825, 1997.



LIMA, N. R. V. *et al.* Effect of intracerebroventricular injection of atropine on metabolic responses during exercise in untrained rats. **Physiology and Behavior**, v. 64, n. 1, p. 69-74, 1998.

LIMA, N. R. V. *et al.* Prolactin release during exercise in normal and adrenalectomized untrained rats submitted to central cholinergic blockade with atropine. **Hormones and Behavior**, v. 40, n. 4, p. 526-532, 2001.

MAGOON, H. W. Activation of heat loss mechanisms by local heating of the brain. **Journal of Neurophysiology**, n. 1, v. 2, 101-114, 1938.

MASSETT, M. P.; LEWIS, S. J.; KREGEL, K. C. Effect of heating on the hemodynamic responses to vasoactive agents. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 275, n. 3-2, p. R844-R853, 1998.

MCALLEN, R. M. *et al.* Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls. **European Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 1, p. 27-33, 2010.

MERRIGAN, M.D.; LAIS, L. T. The effect of cold stress on the modulation of vascular adrenergic transmission by acetylcholine. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 218, n. 1, p. 142-147, 1981.

MINSON, C. T.; BERRY, L. T.; JOYNER, M. J. Nitric oxide and neutrally mediated regulation of skin blood flow during local heating. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 4, p. 1619-1626, 2001.

MORRISON, S. F.; NAKAMURA, K.; MADDEN, C. J. Central control of thermogenesis in mammals. **Experimental Physiology**, v. 93, n. 7, p. 773-797, 2008.

MUTHALIF, M. M. *et al.* Functional significance of activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in angiotensin II-induced vascular hyperplasia and hypertension. **Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 704-709, 2002.

NAGASHIMA, K. *et al.* Neuronal circuitries involved in thermoregulation. **Autonomic neuroscience: basic and clinical**, v. 85, n. 1-3, p. 18-25, 2000.

NAKAMURA, K.; MORRISON, S. F. Preoptic mechanism for cold-defensive responses to skin cooling. **The Journal of Physiology**, v. 586, n. 10, p. 2611- 2620, 2008a.

NAKAMURA, K.; MORRISON, S. F. A thermosensory pathway that controls body temperature. **Nature Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 62-71, 2008b.

NOPPEN, M. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing following bilateral thoracoscopic sympathectomy in patients with essential hyperhidrosis. **Thorax**, v. 50, n. 10, p. 1097-110, 1995.

OKAZAWA, M. *et al.* Ionic basis of cold receptors acting as thermostats. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 10, p. 3994-4001, 2002.

O'LEARY, D. S; JOHNSON, J. M.; TAYLOR, W. F. Mode of neural control mediating rat tail vasodilation during heating. **Journal of Applied Physiology**, v. 59, n. 5, p. 1533-1538, 1985.

O'LEARY, D. S; JOHNSON, J. M. Baroreflex control of the rat tail circulation in normothermia and hyperthermia. **Journal of Applied Physiology**, v. 66, n. 3, p. 1234-1241, 1989.

OOSTING, J.; STRUIJKER-BOUDIER, H. A. J.; JANSSEN, B. J. A. Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. **Journal of Hypertension**, v. 15, n. 4, p. 391, 399, 1997.

OOTSUKA, Y.; MCALLEN, R. M. Interactive drives from two brain stem premotor nuclei are essential to support rat tail sympathetic activity. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 289, n. 4, p. R1107-1115, 2005.

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, 2006.

OWENS, G. K. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. **Physiology Reviews**, v. 75, n.3, p. 487-517, 1995.

OWENS, N. C. *et al.* Thermoregulatory control of sympathetic fibers supplying the rat's tail. **Journal of Physiology**, v. 543, n. 3, p. 849-858, 2002.

PAIVA, F. P.; MAFFILI, V. V.; SANTOS, A. C. S. Curso de manipulação de animais de laboratório. Ministério da Saúde, Salvador – Bahia, 2005. Disponível em:

[http://www.bioteriocentral.ufc.br/arquivos/apostilha\\_manipulacao.pdf](http://www.bioteriocentral.ufc.br/arquivos/apostilha_manipulacao.pdf). Acesso em: 10/07/2011.

PARKER, P. *et al.* Vagal stimulation and cardiac slowing. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 11, n. 2, p. 226-231, 1984.

PIRES, W. *et al.* Intracerebroventricular physostigmine enhances blood pressure and heat loss in running rats. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 58, n. 1, p. 3-17, 2007.

PIRES, W. *et al.* Sinoaortic denervation prevents enhanced heat loss induced by central cholinergic stimulation during physical exercise. **Brain Research**, v. 1366, p. 120-128, 2010.

PRÍMOLA-GOMES, T. N. *et al.* Activation of the central cholinergic pathway increases post-exercise tail heat loss in rats. **Neuroscience Letters**, n. 413, v. 1, p. 1-5, 2007.

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.

RADAELLI, A. *et al.* Adrenergic origin of very low-frequency blood pressure oscillations in the unanesthetized rat. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, v. 290, n. 1, p. H357-H364, 2006.

RAMAN, E. R.; ROBERTS, M. F.; VANHUYSE, V. J. Body temperature control of rat tail blood flow. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 245, n. 3, p. R426-432, 1983.

RATHNER, J. A.; MCALLEN, R. M. The lumbar preganglionic sympathetic supply to rat tail and hindpaw. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 69, n. 2-3, p. 127-131, 1998.

RATHNER, J. A.; MCALLEN, R. M. Differential control of sympathetic drive to the rat tail artery and kidney by medullary premotor cell groups. **Brain Research**, v. 834, n. 1-2, p. 196-199, 1999.

REDFERN, W. S. *et al.* The role of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the vascular of the rat tail. **British Journal of Pharmacology**, v. 114, n. 8, p. 1724-1730, 1995.

ROBERTS, M. *et al.* Adrenoceptor and local modulator control of cutaneous blood flow in thermal stress. **Comparative Biochemistry and Physiology; Part A: Molecular and Integrative Physiology**, v. 131, n. 3, p.485-496, 2002.

ROBERTS, W.O. Death in the heat: can football heat stroke be prevented? **Current Sports Medicine Reports**, v. 3, n. 1, p. 1-3, 2004.

RODRIGUES, L.O.C. *et al.* Heat storage rate and acute fatigue in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 1, p. 131-135, 2003.

RODRIGUES, A. G. *et al.* Evidence that exercise-induced heat storage is dependent on adrenomedullary secretion. **Physiology and Behavior**, v. 94, n. 3, p. 463-467, 2008.

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, 2009.

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-R46, 2007.

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.

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, 2009.

ROWELL, L. B. Reflex control of the cutaneous vasculature. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 69, n. 1, p. 154-166, 1977.

RUOHONEN, S. T. *et al.* Sympathetic nervous system-targeted neuropeptide Y overexpression in mice enhances neointimal formation in response to vascular injury. **Peptides**, v. 30, n. 4, p. 715-720, 2009.

SANDERCOCK, G. R. H.; BRODIE, D. A. The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 16, n. 5, p. 302-313, 2006.

SHELLOCK, F. G.; RUBIN, S. A. Temperature regulation during treadmill exercise in the rat. **Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental, and Exercise Physiology**, v. 57, n. 3, p. 1872-1877, 1984.

SHEN, A.; MITCHELSON, F. Characterization of the muscarine receptor subtype on sympathetic nerve endings in the rat caudal artery. **European Journal of Pharmacology**, n. 252, n. 2, p. 167-172, 1994.

SHIBASAKI, M. *et al.* Nitric oxide inhibits cutaneous vasoconstriction to exogenous norepinephrine. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 5, p. 1504-1508, 2008.

SITTIRACHA, T.; MCLACHLAN, E. M.; BELL, C. The innervation of the caudal artery of the rat. **Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 647-659, 1987.

SLOVUT, D. P. *et al.* Increased vascular sensitivity and connexin43 expression after sympathetic denervation. **Cardiovascular Research**, v. 62, n. 2, p. 388-396, 2004.

SMITH, J. E. *et al.* CNS cell groups projecting to sympathetic outflow of tail artery: neural circuits involved in heat loss in the rat. **Brains Research**, v. 786, n. 1-2, p. 153-164, 1998.

SMITH, J. E.; GILBEY, M. P. Segmental origin of sympathetic preganglionic neurones regulating the tail circulation in the rat. **Journal of Autonomic Nervous System**, v. 68, n. 1-2, p. 109-114, 1998.

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, 2007.

SOUSA, F. M. *et al.* Differences in functional and structural properties of segments of the rat tail artery. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 5, P. 416-423, 2008.

STRICKER, E. M.; HAINSWORTH, R. Evaporative cooling in the rat: interaction with heat loss from the tail. **Quarterly Journal of Experimental Physiology**, v. 56, n. 4, p. 231-241, 1971.

SZÉKLEY, M. Skin temperature-skin blood flow: assessment of thermoregulatory changes (Abstract). **Acta Physiologica Hungarica**, v. 68, p. 28-33, 1986.

TAKI, N. *et al.* Alpha-1D adrenoceptors are involved in reserpine-induced supersensitivity of the rat tail artery. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 4, p. 647-656, 2004.

TANAKA, H. Circadian variation of thermoregulatory responses during exercise in rats. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 258, n. 4, p. R836-R841, 1990.

TANAKA, M.; MCKINLEY, M. J.; MCALLEN, R. M. Roles of two preoptic cell groups in tonic febrile control of rat tail sympathetic fibers. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 296, n. 4, p. R1248-1257, 2009.

TANAKA, M. *et al.* Role of the medullary raphé in thermoregulatory vasomotor control in rats. **The Journal of Physiology**, v. 540, n. 2, p. 657-664, 2002.

TANAKA, M. *et al.* Independent vasomotor control of rat tail and proximal hairy skin. **The Journal of Physiology**, v. 582, n. 1, p. 421-433, 2007.

THE COMMISSION FOR THERMAL PHYSIOLOGY OF THE INTERNATIONAL UNION OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES. Glossary of terms for thermal physiology: third edition. **The Japanese Journal of Physiology**, v. 51, n. 2, p. 245-288, 2001.

THORIN, E.; ATKINSON, J. Modulation by the endothelium of sympathetic vasoconstriction in an *in vitro* preparation of the rat tail artery. **British Journal of Pharmacology**, v. 111, n. 1, p. 351-357, 1994.

TRENDELENBURG, U. Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. **Pharmacology Reviews**, v. 15, p. 225-276, 1963.

TRIPOVIC, D. *et al.* Transient supersensitivity to  $\alpha$ -adrenoceptor agonists, and distinct hyper-reactivity to vasopressin and angiotensin II after denervation of rat tail artery. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 1, p. 142-153, 2010.

XIAO, Z. *et al.* Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium-dependent but not calcium-activated. **Journal of Cellular Physiology**, v. 171, n. 2, p. 205-211, 1997.

WAKI, H. *et al.* Dynamic exercise attenuates spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in conscious rats. **Experimental Physiology**, v. 88, n. 4, p. 517-526, 2003.

WANNER, S. P. *et al.* Muscarinic cholinergic receptors 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 cardiovascular adjustments are modulated by muscarinic cholinergic receptors within the ventromedial hypothalamic nucleus. **Physiological Research**, v. 59, n. 2, p. 165-175, 2010.

WANNER, S. P. *et al.* Muscarinic receptors within the ventromedial hypothalamic nuclei modulate metabolic rate during physical exercise. **Neuroscience Letters**, v. 488, n. 2, p. 210-214, 2011.

WEBB, R. C.; JOHNSON, J. C.; BOHR, D. F. Adrenergic neurotransmission in tail arteries from two-kidney, one clip, renal hypertensive rats. **Hypertension**, v. 5, n. 3, p. 298-306, 1983.

WOOD, K. M. The use of phenol as a neurolytic agent: a review. **Pain**, v. 5, n. 3, p. 205-229, 1978.

YANAGIYA, Y. *et al.* The influence of chronic sympathectomy on cutaneous blood flow in the rat tail. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 61, n. 7, p. 795-801, 1999.

YEOH, M.; MCLACHLAN, E. M.; BROCK, J. A. Chronic decentralization potentiates neurovascular transmission in the isolated rat tail artery, mimicking the effects of spinal transection. **The journal of Physiology**, v. 561, n. 2, p. 583-596, 2004.

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.

ZHANG, F. *et al.* Different Effects of Angiotensin II and Angiotensin-(1-7) on Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. **PloS One**, v. 5, n. 8, 2010.

ZHANG, H.; FABER, J. E. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes. **Circulation Research**, v. 89, n. 9, p. 815-822, 2001.

ZHANG, H. *et al.* Different  $\alpha$ -adrenoceptors mediate migration of vascular smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in vitro. **American Journal of Physiology: Heart and Circulation Physiology**, n. 282, n. 6, p. H2364-H2370, 2002.

ZHANG, Y. H. *et al.* Effect of midbrain stimulations on thermoregulatory vasomotor responses in rats. **The Journal of Physiology**, v. 503, n. 1, p. 177-186, 1997.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL  
- C E T E A -

**CERTIFICADO**

Certificamos que o **Protocolo nº 109/2009**, relativo ao projeto intitulado "**Efeito da estimulação colinérgica central sobre o controle simpático do tônus vasomotor cutâneo de ratos durante o exercício físico realizado até a fadiga**", que tem como responsável(is) **Nilo Resende Viana Lima**, está(ão) de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **9/ 09/2009**.

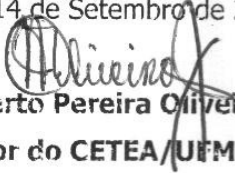
Este certificado expira-se em **9/ 09/ 2014**.

**CERTIFICATE**

We hereby certify that the **Protocol nº 109/2009**, related to the project entitled "**Central cholinergic stimulation effect upon sympathetic control of cutaneous vasomotor tone, during exercise until fatigue in rats**", under the supervisors of **Nilo Resende Viana Lima**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **September 9, 2009**.

This certificate expires in **September 9, 2014**.

Belo Horizonte, 14 de Setembro de 2009.

  
**Prof. Humberto Pereira Oliveira**  
Coordenador do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha  
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005  
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil  
Telefone: (31) 3499-4516  
[www.ufmg.br/bioetica/cetea](http://www.ufmg.br/bioetica/cetea) - [cetea@prpq.ufmg.br](mailto:cetea@prpq.ufmg.br)