

**Francisco Teixeira Coelho**

**A INGESTÃO AGUDA DE PAROXETINA MODULA OS MECANISMOS DE FADIGA  
DURANTE O EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM DIFERENTES CAPACIDADES  
AERÓBICAS**

**Belo Horizonte**

**Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**2009**

**Francisco Teixeira Coelho**

**A INGESTÃO AGUDA DE PAROXETINA MODULA OS MECANISMOS DE FADIGA  
DURANTE O EXERCÍCIO EM INDIVÍDUOS COM DIFERENTES CAPACIDADES  
AERÓBICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Esporte M/D da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências do Esporte.

Orientadora: Profa. Dra. Danusa Dias Soares.

**Belo Horizonte**  
**Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional**  
**Universidade Federal de Minas Gerais**

**2009**

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

Dissertação intitulada “**A Ingestão Aguda de Paroxetina Modula os Mecanismos de Fadiga Durante o Exercício em Indivíduos com Diferentes Capacidades Aeróbicas**”, de autoria do mestrando **Francisco Teixeira Coelho**, defendida em 11 de setembro de 2009, na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais e submetida à banca examinadora composta pelos professores:

---

Profa. Dra. Danusa Dias Soares  
Departamento de Educação Física  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional  
Universidade Federal de Minas Gerais

---

Prof. Dr. Márcio de Matos Coelho  
Departamento de Produtos Farmacêuticos  
Faculdade de Farmácia  
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

Belo Horizonte, 11 de setembro de 2009

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, da Universidade Federal de Minas Gerais, na vigência dos auxílios financeiros concedidos pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenadoria de Apoio ao Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

**Dedico este trabalho aos meus pais Sebastião e Cibele por me possibilitarem a oportunidade de chegar até aqui. MUITO OBRIGADO!**

## AGRADECIMENTOS

À população brasileira por financiar mais esse período da minha formação acadêmica e científica.

Aos meus pais Sebastião e Cibele e aos meus irmãos Vinicius e Matheus pelo carinho e apoio proporcionados em todos os momentos da minha vida e por compartilharem comigo os momentos difíceis vividos durante a coleta dos dados. Se não fosse o equilíbrio e o amor que vocês me dão, com certeza eu não teria chegado até aqui.

À Berna pelo amor, compreensão, incentivo e companheirismo. Por estar ao meu lado nos momentos bons e ruins e por ter sempre me motivado nos momentos de desânimo ao longo desse processo.

À professora Dra. Danusa Dias Soares por ter me dado a oportunidade de ser seu orientando. Nessa convivência de cinco anos aprendi muito, não apenas sobre Fisiologia do Exercício, mas também como ser um professor ético, competente, dedicado e querido pelos alunos.

Aos professores Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, Dr. Nilo Resende Viana Lima e Dr. Émerson Silami Garcia por, juntamente com a professora Dra. Danusa, terem sido exemplos de profissionais em quem sempre procurei me espelhar pela competência e seriedade.

Ao professor Dr. Márcio Matos Coelho por ter me disponibilizado seu precioso tempo na escolha do fármaco utilizado nesse trabalho e na sugestão da utilização das diferentes doses. Sua contribuição foi muito valiosa para o enriquecimento desse trabalho.

À professora Dra. Leani Souza Maximo Pereira por ter aberto as portas do Laboratório de Dor e Inflamação em Reabilitação (LADIR) para que pudessem ser realizadas as dosagens de glicose.

Aos queridos João Paulo e Ana Cláudia por terem acreditado nesse projeto e se doado para a sua realização. Se não fosse o empenho e competência de vocês dois, meus braços direito e esquerdo, esse trabalho não teria o brilho que hoje tem. Obrigado

por estarem ao meu lado em todos os momentos bons e ruins desse processo!

Ao Henrique e ao William que ao longo do processo foram extremamente importantes na coleta dos dados. Sem a participação de vocês dois, com tamanha dedicação, o trabalho teria sido muito mais custoso do que foi.

À Michele Macedo e a Roberta Maria Ribeiro, minhas irmãs científicas, que sempre estiveram ao meu lado naqueles momentos em que parecia que as coisas só davam errado. Compartilhamos alegrias, sofrimentos, angústias e aflições, mas posso assegurar a vocês duas que o que permaneceu foi um grande carinho e uma amizade sem tamanho.

Ao Reinaldo Teles Paulinelli Júnior por ter sido meu referencial de mestrando. Com seus erros e acertos, aprendi muito. Aprendi, principalmente, a lidar com os alunos de iniciação científica nos momentos críticos da coleta de dados e a ser persistente na busca da perfeição.

Aos grandes amigos Washington Pires e Samuel Pena Wanner por terem me ajudado nas diversas etapas desse processo. Além disso, vocês sempre estiveram ao meu lado quando eu precisei desabafar. Devo muita gratidão a vocês dois, verdadeiros amigos.

Ao Thiago Teixeira Mendes por ter me ensinado, sempre com muita disponibilidade e “impaciência”, a calibrar o K4 e o cicloergômetro. Aprendi muito com você e posso assegurar que uma grande amizade nasceu nesse período.

Ao Luiz Alexandre Medrado e à Juliana Bohnen pelo carinho, amizade e pelas boas risadas ao longo de todo esse período.

Aos colegas do laboratório João Batista, Diego Alcântara, Ângelo Ruediger, Kenya, Renata Lane, Letícia Cordeiro, Jaqueline Viveiros, Lucas Mortimer, Moises Vieira, Lucas Lima, Emerson Rodrigues, Milene Malheiros, Bernardo, Haylander, Luciana Madeira, Cristiano Lino, Daniel Coelho, Guilherme Passos, André, Rodrigo e Patrícia pela ótima convivência.

À Érica, Débora Romualdo e Fernanda Matos por terem sido tão disponíveis e fundamentais nas dosagens da glicose. Obrigado por terem disponibilizado esse tempo para me ajudar.

Ao Laboratório Geraldo Lustosa pelo incentivo à pesquisa, cobrando um valor simbólico para as dosagens da prolactina e por terem sido tão atenciosos comigo.

À Maria Aparecida Vasconcelos Faria (Cida) por ter me ensinado a puncionar os voluntários e por estar sempre à disposição para quaisquer eventualidades da coleta.

Aos voluntários por terem abdicado um longo tempo para a coleta dos dados. Sei que não foi fácil ser voluntário dessa pesquisa, portanto, devo muita gratidão ao esforço de vocês em querer me ajudar.

E a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho.

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivo verificar a influência da capacidade aeróbica sobre a relação entre a atividade serotoninérgica central e a fadiga durante exercício físico prolongado em seres humanos. Participaram desse estudo 16 voluntários, sendo 8 de baixa capacidade aeróbica ( $23,88 \pm 0,77$  anos;  $VO_{2\text{pico}} = 42,84 \pm 0,85 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) e 8 de alta capacidade aeróbica ( $23,63 \pm 0,60$  anos;  $VO_{2\text{pico}} = 57,32 \pm 1,02 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Para a determinação da capacidade aeróbica os voluntários realizaram um teste progressivo máximo em um cicloergômetro com medida direta do consumo de oxigênio. Aproximadamente seis dias após a realização do teste progressivo, os voluntários foram submetidos a quatro situações experimentais nas quais eram administrados placebo, 10, 20 ou 40 mg de um inibidor de recaptção da serotonina (paroxetina). As situações foram balanceadas, cruzadas, duplo-veladas e o intervalo entre elas era de, pelo menos, sete dias. Nos dias experimentais o café da manhã, almoço e lanche da tarde dos voluntários foram controlados e padronizados pelos pesquisadores. Quatro horas e trinta e cinco minutos após a administração do fármaco/placebo, os voluntários pedalarão em um cicloergômetro até a fadiga na intensidade de 60% da potência máxima alcançada no teste progressivo. A ingestão do fármaco não influenciou o tempo total de exercício em nenhuma das diferentes concentrações para o grupo de menor capacidade aeróbica (PLA =  $48,83 \pm 4,57$  min; 10 mg =  $48,93 \pm 6,99$  min; 20 mg =  $46,45 \pm 5,68$  min; 40 mg =  $42,02 \pm 5,40$  min). Já para o grupo de maior capacidade aeróbica, o tempo total de exercício foi reduzido apenas para a concentração de 20 mg do fármaco (PLA =  $89,96 \pm 7,88$  min; 10 mg =  $86,28 \pm 7,49$  min; 20 mg =  $76,25 \pm 5,10$  min; 40 mg =  $81,46 \pm 8,28$  min). Em termos de comparação intergrupos, para todas as situações o tempo total de exercício foi maior para o grupo de maior capacidade aeróbica quando comparado ao grupo de menor capacidade aeróbica. Concluímos, portanto, que a capacidade aeróbica modulou a atividade do sistema serotoninérgico e sua relação com a fadiga durante exercício prolongado em seres humanos. Entretanto, ao contrário do que é preconizado pela literatura, a atividade serotoninérgica de indivíduos com maior capacidade aeróbica não

parece ter uma resposta atenuada durante o exercício quando comparada à de indivíduos com menor capacidade aeróbica.

**Palavras chaves:** Capacidade aeróbica; termorregulação; exercício; fadiga; serotonina; paroxetina.

## ABSTRACT

The purpose of the present study was to investigate the influence of aerobic capacity on the relationship between central serotonergic system and fatigue during prolonged exercise in young men. Sixteen volunteers were divided in two groups (n=8, each group): high aerobic capacity ( $23.8 \pm 0.77$  years;  $VO_{2peak} = 42.84 \pm 0.85 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) and low aerobic capacity subjects ( $23.63 \pm 0.60$  years;  $VO_{2peak} = 57.32 \pm 1.02 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). An incremental test in a cycle ergometer with direct measures of oxygen consumption was performed to determinate the aerobic capacity of the subjects. Six days after the incremental test, the volunteers were submitted to four experimental trials in which they ingested placebo, 10, 20 or 40 mg of paroxetine, an inhibitor of the serotonin reuptake. The order of the trials was balanced and crossed, and care was taken to ensure that both the investigator and the volunteer remained blinded to the solution ingested throughout the experiments. The trials were separated by an interval of at least seven days. On the day of the experiment, all the meals (breakfast, lunch and a snack) offered to the volunteers, were controlled and standardized by the investigator. Four and half hours after the ingestion of the drug / placebo, the subjects cycled until fatigue at 60% of the maximal power measured during the incremental test. None of the three paroxetine concentrations influenced the time to fatigue in the low aerobic capacity group (PLA =  $48.83 \pm 4.57$  min; 10 mg =  $48.93 \pm 6.99$  min; 20 mg =  $46.45 \pm 5.68$  min; 40 mg =  $42.02 \pm 5.40$  min). On the other hand, for the group of higher aerobic capacity, time to fatigue was reduced only in the 20 mg of paroxetine trial (PLA =  $89.96 \pm 7.88$  min; 10 mg =  $86.28 \pm 7.49$  min; 20 mg =  $76.25 \pm 5.10$  min; 40 mg =  $81.46 \pm 8.28$  min). When comparing both groups, the time to fatigue was always higher in high aerobic capacity group. Therefore we concluded that aerobic capacity modulates the activity of the serotonergic system and, consequently, its relationship with fatigue during prolonged exercise in humans. However, different from the literature, the serotonergic system of high aerobic capacity subjects does not seem to present an attenuated activation during the exercise when compared to the low aerobic capacity subjects.

**Keywords:** Aerobic capacity; thermoregulation; exercise; fatigue; serotonin; paroxetine.

## LISTA DE ABREVIATURAS

▪ 5-HIAA	–	Ácido 5-hidroxiindoleacético
▪ 5-HT	–	Serotonina
▪ 5-HTP	–	5-hidroxitriptofano
▪ AAOL	–	Aminoácidos de cadeia longa
▪ AACR	–	Aminoácidos de cadeia ramificada
▪ AADC	–	Aminoácido aromático decarboxilase
▪ AGL	–	Ácido graxo livre
▪ ANOVA	–	Análise de variância
▪ ASC	–	Área de superfície corporal
▪ BHE	–	Barreira hemato-encefálica
▪ e.p.m	–	Erro padrão da média
▪ EDTA	–	Ácido etilenodiamino tetracético
▪ FC	–	Frequência cardíaca
▪ Hb	–	Hemoglobina
▪ Hct	–	Hematócrito
▪ HPA	–	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
▪ ISRS's	–	Inibidores da recaptação serotoninérgica
▪ MAO	–	Monoaminaoxidase
▪ m-CPP	–	Meta-clorofenilpiperazina
▪ MFEL	–	Máxima fase estável do lactato
▪ NaF	–	Fluoreto de sódio
▪ <i>p</i> -CPA	–	Paraclorofenilalanina
▪ P <sub>max</sub>	–	Potência máxima
▪ PRL	–	Prolactina
▪ PSE	–	Percepção subjetiva de esforço
▪ SNC	–	Sistema Nervoso Central
▪ TAC	–	Taxa de acúmulo de calor
▪ T <sub>corporal</sub>	–	Temperatura corporal
▪ TET	–	Taxa de elevação da temperatura interna

- TH – Triptofano hidroxilase
- $T_{\text{interna}}$  – Temperatura interna
- $T_{\text{pele}}$  – Temperatura da pele
- TRP – Triptofano
- TS – Taxa de sudorese
- TTE – Tempo total de exercício
- U.R.A. – Umidade relativa do ar
- $VO_{2\text{pico}}$  – Consumo de oxigênio pico

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Principais componentes da contribuição do mecanismo serotoninérgico na fadiga.....	19
<b>Figura 2</b> – Processo de síntese e ação da serotonina.....	21
<b>Figura 3</b> – Estrutura atômica da paroxetina.....	23
<b>Tabela 1</b> – Características físicas dos voluntários participantes do estudo.....	32
<b>Figura 4</b> – Cápsulas utilizadas na administração do fármaco / placebo.....	36
<b>Figura 5</b> – Voluntário sentado no cicloergômetro minutos antes do início do exercício físico até a fadiga.....	39
<b>Figura 6</b> – Ordem cronológica dos procedimentos gerais antes do início do exercício contínuo até a fadiga.....	39
<b>Figura 7</b> – Tempo total de exercício.....	48
<b>Figura 8</b> – Taxa de acúmulo de calor.....	49
<b>Figura 9</b> – Correlação taxa de acúmulo de calor e tempo total de exercício.....	50
<b>Figura 10</b> – Taxa de sudorese.....	51
<b>Figura 11</b> – Frequência cardíaca.....	52
<b>Figura 12</b> – Temperatura interna.....	54
<b>Figura 13</b> – Taxa de elevação da temperatura interna.....	55
<b>Figura 14</b> – Temperatura da pele.....	56
<b>Figura 15</b> – Temperatura corporal.....	58
<b>Figura 16</b> – Prolactina.....	59
<b>Figura 17</b> – Correlação tempo total de exercício e prolactina.....	60
<b>Figura 18</b> – Correlação prolactina e temperatura interna.....	61
<b>Figura 19</b> – Percepção subjetiva do esforço.....	62
<b>Tabela 2</b> – Tabela das variáveis sanguíneas.....	64

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .....	17
1.1 - Fadiga.....	17
1.2 - Serotonina e Fadiga .....	18
1.3 - Paroxetina .....	23
1.4 - Capacidade aeróbica e atividade serotoninérgica.....	25
2 - JUSTIFICATIVA.....	28
3 - OBJETIVO .....	29
4 - HIPÓTESES.....	30
5 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	31
5.1 - Cuidados éticos .....	31
5.2 - Caracterização da amostra.....	31
5.2.1 - Critérios para inclusão .....	32
5.2.2 - Avaliações.....	33
5.2.2.1 - Antropometria.....	33
5.2.2.2 - Medida do consumo pico de oxigênio ( $VO_{2pico}$ ) .....	34
5.3 - Procedimentos prévios à coleta de dados .....	35
5.3.1 - Familiarização com os procedimentos experimentais.....	35
5.4 - Instruções fornecidas antes da coleta de dados.....	35
5.5 - Coleta de dados .....	36
5.5.1 - Delineamento experimental .....	36
5.5.2 - Exercício contínuo até a fadiga.....	39
5.6 - Variáveis avaliadas.....	41

5.6.1 - Tempo total de exercício.....	41
5.6.2 - Frequência cardíaca e percepção subjetiva do esforço.....	41
5.6.3 - Temperaturas interna, da pele e corporal.....	41
5.6.4 - Taxa de sudorese.....	43
5.6.5 - Taxa de acúmulo de calor.....	44
5.6.6 - Estado de hidratação.....	44
5.6.7 - Variáveis sanguíneas.....	44
5.6.7.1 - Procedimentos de punção sanguínea.....	45
5.6.7.2 - Procedimentos após a colheita de sangue.....	45
5.6.7.3 - Análise das variáveis sanguíneas.....	46
5.7 - Análise estatística.....	47
6 - RESULTADOS.....	48
6.1 - Tempo total de exercício (TTE).....	48
6.2 - Taxa de acúmulo de calor (TAC).....	49
6.3 - Taxa de sudorese (TS).....	50
6.4 - Frequência cardíaca (FC).....	51
6.5 - Temperatura interna ( $T_{\text{interna}}$ ).....	53
6.6 - Taxa de elevação da temperatura interna (TET).....	54
6.7 - Temperatura da pele ( $T_{\text{pele}}$ ).....	56
6.8 - Temperatura corporal ( $T_{\text{corporal}}$ ).....	57
6.9 - Prolactina (PRL).....	58
6.10 - Percepção Subjetiva do Esforço (PSE).....	61
6.11 - Volume plasmático, glicose e lactato.....	63
7 - DISCUSSÃO.....	65
8 - CONCLUSÕES.....	76
9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

ANEXO 1 - Parecer do Comitê de Ética .....	87
ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	88
ANEXO 3 – Questionário Internacional de Atividade Física.....	90
ANEXO 4 – Anamnese.....	92
ANEXO 5 – Orientações ao voluntário .....	95
ANEXO 6 – Quadros de ANOVA.....	96
ANEXO 7 - Características físicas e dados individuais dos voluntários .....	102

## **1 – INTRODUÇÃO**

### **1.1 – Fadiga**

A compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da fadiga durante o esforço físico é de fundamental importância para o planejamento adequado de programas de atividades físicas que visam à promoção da saúde em seres humanos. Desta forma, vários estudos têm procurado entender os diversos fatores envolvidos no surgimento da fadiga, com o intuito de proporcionar a prática de atividades físicas com o menor índice de riscos para a saúde e maior índice de benefícios possíveis (BLOMSTRAND e cols., 1988; NEWSHOLME e cols., 1991; DAVIS e BAILEY, 1997; FERNSTROM e FERNSTROM, 2006).

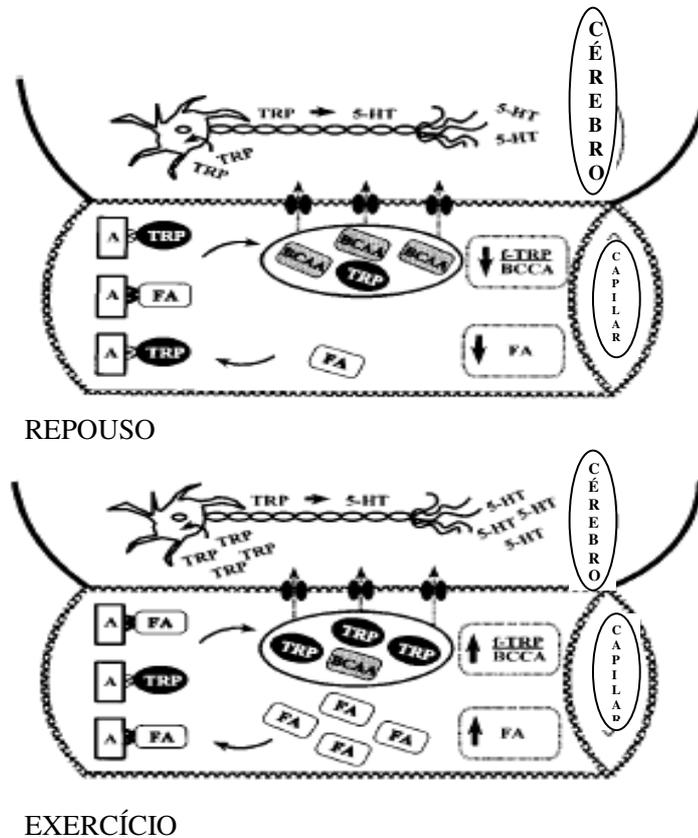
A fadiga pode ser conceituada como um estado no qual o organismo interrompe ou reduz a intensidade do exercício com o intuito de evitar o desequilíbrio da homeostase (RODRIGUES e SILAMI-GARCIA, 1998), sendo modulada, entre outros fatores, pela intensidade e duração do exercício, estado nutricional e treinamento do indivíduo (BLOMSTRAND, 2006).

Um modelo de fadiga aceito atualmente e defendido pelo nosso grupo de pesquisa é o “modelo dos limites integrados”, o qual sugere que a integração de sinais provenientes de diferentes sistemas fisiológicos seja determinante para a manutenção da homeostase (RODRIGUES e SILAMI-GARCIA, 1998). Ainda de acordo com este modelo, os vários sistemas integrados respondem de forma diferente em função das condições ambientais e da intensidade-duração da atividade e, dessa forma, a fadiga é desencadeada caso a resultante das informações de cada sistema indique a possibilidade de risco eminente para o estado estável do organismo. Assim, a fadiga é vista, neste modelo, como um mecanismo de defesa e não como um mecanismo de falha como apontado por outros modelos (MACLAREN e cols., 1989; KIRKENDALL, 1990) e é baseada nas informações de múltiplos estímulos sensoriais (RODRIGUES e SILAMI-GARCIA, 1998).

Entre os vários mecanismos que contribuem para a gênese da fadiga durante o exercício e que tem sido extensamente estudado, está o mecanismo da síntese e metabolismo das monoaminas no sistema nervoso central (SNC), em particular a dopamina e a 5-hidroxitriptamina (5-HT) (BAILEY e cols., 1993; DAVIS e BAILEY, 1997; DAVIS e cols., 2000; SOARES e cols., 2003; 2004; 2007; PAULINELLI-JR, 2007; CORDEIRO, 2007);

## **1.2 – Serotonina e Fadiga**

Uma hipótese que tem sido amplamente utilizada na tentativa de explicar a participação da 5-HT cerebral no surgimento da fadiga foi proposta por NEWSHOLME e cols., (1986) representado pela figura de DAVIS e cols., (2000) (FIGURA 1).



**Figura 1:** Principais componentes do sistema serotoninérgico na contribuição da fadiga. FA = ácido graxo livre; A = Albumina; TRP = Triptofano; BCAA = Aminoácido de cadeia ramificada. (DAVIS e cols., 2000).

De acordo com essa hipótese, durante o exercício prolongado, o aumento na concentração de ácido graxo livre (AGL) plasmático, em função principalmente da estimulação  $\beta$ -adrenérgica nos adipócitos, faz com que o triptofano (TRP), aminoácido precursor da 5-HT, se desloque dos sítios de ligação da proteína albumina. A liberação do TRP acontece porque os ácidos graxos livres resultantes da lipólise se ligam à albumina resultando numa alteração na configuração dessa proteína, o que promove a liberação do TRP desta proteína plasmática (STRUDER e cols., 2001a).

O aumento da concentração de TRP livre (f-TRP) acarreta uma competição desse aminoácido com os aminoácidos de cadeia longa (AACL) para atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE), pois tanto o TRP quanto os AACL utilizam-se do mesmo sistema de transporte (sistema L-transportador) (STRÜDER e WEICKER,

2001a). Entre os AACL, os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) correspondem a 75% do total (BLOMSTRAND, 2001).

Uma vez que a concentração sanguínea dos AACR praticamente não se altera (MEEUSEN e cols., 2006a) e a concentração de f-TRP aumenta durante o exercício prolongado, há um aumento na razão f-TRP/AACR, o que favorece a entrada do TRP no SNC através da BHE (DAVIS e cols., 2000).

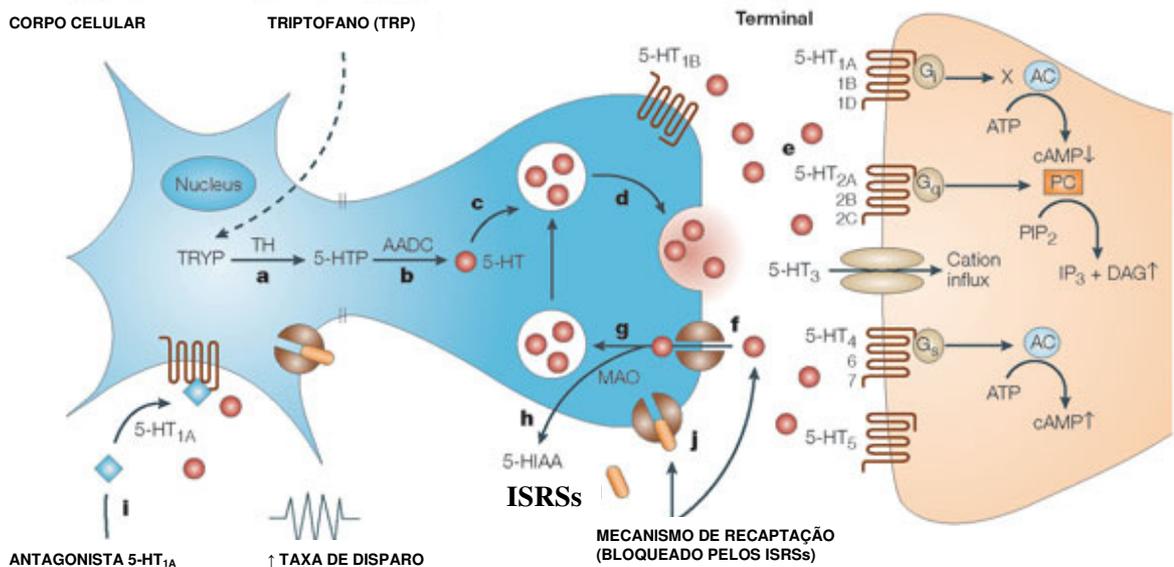
O aumento da disponibilidade do f-TRP no encéfalo desencadeia um aumento na síntese e liberação de 5-HT em áreas cerebrais como, por exemplo, tronco encefálico, hipocampo, córtex frontal e hipotálamo (BLOMSTRAND e cols., 1989; SOARES e cols., 2007).

A conversão do f-TRP em 5-HT ocorre por meio da ação de duas enzimas catalíticas. A primeira, a triptofano hidroxilase (TH) converte o f-TRP em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) que, por sua vez, é convertido em 5-HT pela enzima aminoácido aromático decarboxilase (AADC) (STRUDER e WEICKER, 2001a). Em estudo realizado em nosso laboratório, a inibição da triptofano hidroxilase (TH) pela administração da paraclorofenilalanina (*p*-CPA) atenuou as ações induzidas pelo TRP sobre as respostas termorregulatórias e sobre o desempenho físico. Tal achado evidencia que os efeitos observados na fadiga decorrem do aumento da concentração central de 5-HT e não de uma possível ação direta do TRP (CORDEIRO, 2007).

Conforme ilustrado na FIGURA 2, após ser sintetizada (**a**, **b**), a 5-HT é transportada para vesículas de armazenamento (**c**), passo esse essencial para a liberação deste neurotransmissor na fenda sináptica induzida pelo impulso nervoso (**d**), ou é inativada em ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) pela enzima monoamino oxidase (MAO) e transportada para fora da célula. A remoção desse neurotransmissor da fenda sináptica ocorre por um processo ativo de recaptação neuronal por meio dos transportadores de 5-HT (**f**). (STRUDER e WEICKER, 2001a).

A liberação de 5-HT na fenda sináptica estimula tanto receptores pós quanto pré-sinápticos. A estimulação de receptores pré-sinápticos ocorre em auto-receptores somatodendríticos e inibe a taxa de disparo do neurônio serotoninérgico, regulando assim a síntese e liberação da 5-HT (**i**) (STRUDER e WEICKER, 2001a) (FIGURA 2). Já a estimulação de receptores pós-sinápticos, aumenta a atividade elétrica de neurônios

pós-sinápticos, desencadeando uma cadeia de reações que poderão induzir, entre outras respostas, estados de letargia, sonolência (FERNSTROM e FERNSTROM, 2006), diminuição da motivação (STRUDER e WEICKER, 2001b), alteração do nível de ativação (BLOMSTRAND, 2001) e do estado de humor (DAVIS e cols., 2000).



**Figura 2:** a) Triptofano hidroxilase (TH) catalisa a conversão de triptofano (TRP) em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). b) Aminoácido aromático decarboxilase (AADC) catalisa a conversão de 5-HTP em 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). c) 5-HT é armazenada em vesículas. d) 5-HT é liberada das vesículas na fenda sináptica. e) 5-HT pode ativar a família de subtipos de receptores 5-HT (1,2,3,4,5,6 e 7), os quais estão ligados ao seu respectivo sistema de transdução de sinal dentro do neurônio pós sináptico. f) 5-HT é captada pelo terminal do neurônio 5-HT pré-sináptico pelo transportador de 5-HT. g, h) Dentro dos terminais 5-HT pré-sinápticos, a 5-HT será novamente armazenada nas vesículas ou degradada pela monoamina oxidase (MAO). i) 5-HT ativa o auto receptor somatodendrítico pré sináptico 5-HT<sub>1A</sub>, o qual pode ser bloqueado pelo antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. j) Inibidores seletivos da recaptção serotonérgica (ISRSs), incluindo a paroxetina, inibem o transportador de serotonina. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindoleacético; AC, adenilato ciclase; DAG, diacilglicerol; IP<sub>3</sub>, inositol-1,4,5-trifosfato; PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (WONG e cols., 2005).

Baseados na hipótese da fadiga central, diversos estudos têm sido realizados, inclusive por nosso grupo, com o intuito de manipular os diferentes fatores associados à síntese da serotonina e compreender os mecanismos associados à gênese da fadiga. As intervenções vão desde aumentos por via intracerebroventricular da concentração de TRP (SOARES e cols., 2003; 2004; 2007), inibição da transformação de TRP em 5-HT com uso da *p*-CPA (CORDEIRO, 2007) e uso de agonistas colinérgicos como a fisostigmina (RODRIGUES e cols., 2009) em modelo animal, até a suplementação de

AACR (MITTLEMAN e cols., 1998; WATSON e cols., 2004; PAULINELLI-JR, 2007), carboidrato (DAVIS e cols., 1992; BLOMSTRAND e cols., 2005) e ácido graxo ômega 3 (HUFFMAN e cols., 2004) em modelo humano.

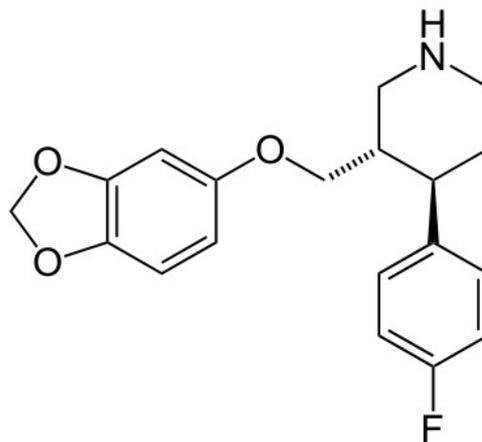
Estudos de nosso laboratório mostraram que a elevação da concentração cerebral de TRP aumentou o armazenamento de calor e diminuiu a eficiência mecânica antecipando a fadiga em ratos submetidos a exercício submáximo (SOARES e cols., 2003; 2004; CORDEIRO, 2007). Foi também verificado por nosso grupo, que a maior disponibilidade de TRP no SNC dos ratos provocou aumento no armazenamento de calor durante o exercício, antecipando a fadiga nestes animais e que isto estava diretamente correlacionado com o aumento da concentração de 5-HT na área pré-óptica hipotalâmica (SOARES e cols., 2007). Mais recentemente mostramos que a estimulação colinérgica central com fisostigmina promoveu melhoria da dissipação de calor durante o exercício em ratos e que esta resposta se relacionou com diminuição da concentração de 5-HT na área pré-óptica destes animais (RODRIGUES e cols., 2009).

Apesar de na maior parte dos estudos com modelo animal haver um consenso em relação à participação da serotonina no surgimento da fadiga durante o exercício, nos estudos com modelo humano isso não tem sido observado.

É também importante ressaltar que tem sido sugerido que a relação entre as concentrações centrais das monoaminas serotonina e dopamina seja mais determinante para o processo de fadiga durante o exercício que a alteração isolada de apenas uma delas (DAVIS e cols., 2000; MEEUSEN e cols., 2006b). O sistema dopaminérgico está envolvido principalmente no controle da locomoção, emoção e da cognição, mas parece não exercer ação direta na regulação da função hipofisária (BEN-JONATHAN e HSASKO, 2001). Aumentos na concentração de dopamina e diminuições na de serotonina central retardam (GERALD, 1978; DAVIS e BAILEY, 1997), enquanto reduções na atividade dopaminérgica e aumentos na atividade serotoninérgica antecipam o início da fadiga (KALINSKI e cols., 2001; BAILEY e cols., 1993).

### 1.3 – Paroxetina

A paroxetina (FIGURA 3) é um fármaco pertencente ao grupo dos inibidores seletivos da recaptção de 5-HT (ISRSs) cuja ação é a inibição dos transportadores de 5-HT aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica. Além de sua ação principal sobre o sistema serotoninérgico, a paroxetina apresenta também alguma afinidade sobre os receptores colinérgicos muscarínicos, o que a possibilita exercer uma função antagonista sobre esses receptores, embora essa afinidade seja menor comparada a outros antidepressivos tricíclicos (BOURIN e cols., 2001). Clinicamente, os ISRSs têm sido efetivamente utilizados no tratamento de pacientes com depressão além de aliviar outros distúrbios associados à disfunção serotoninérgica. Entre esses distúrbios citam-se ansiedade, bulimia e agressão (RAAP e VAN DE KAR, 1999).



**FIGURA 3:** Imagem ilustrativa da estrutura atômica da Paroxetina

Apesar dos possíveis efeitos colaterais associados à ingestão da paroxetina nas primeiras semanas do tratamento (náusea, sonolência, enxaqueca, boca seca, diarreia, fraqueza muscular etc), tem sido baixo o relato desses efeitos pelos pacientes. A paroxetina começa a provocar alterações neurais apenas duas a três semanas após o

início do tratamento com 20 mg do fármaco (RAAP e VAN DE KAR, 1999). A sua administração pode ser via infusão venosa ou via oral, por meio de cápsulas.

Em relação à farmacocinética da paroxetina em seres humanos, tem sido mostrado que a sua absorção é eficaz pelo trato gastrointestinal, independente do paciente estar alimentado ou não e do tipo de alimentação ingerida (GREB e cols., 1989). Além disso, a sua excreção ocorre via urina (menos de 2% da dose) e fezes. Foi mostrado que a paroxetina distribui-se livremente entre os eritrócitos e o plasma, sugerindo que o fármaco, presente em todo o sangue, está prontamente disponível para os tecidos, incluindo os órgãos de eliminação (KAYE e cols., 1989), em função de sua característica lipofílica, ou seja, alta solubilidade em lipídios (BOURIN e cols., 2001).

No que diz respeito à biodisponibilidade da paroxetina, tem sido sugerido que, em doses geralmente administradas em tratamentos depressivos (20 mg), a meia-vida do fármaco é de 21 horas variando de 3,8 a 65,3 horas. Além disso, o pico de ação do fármaco é alcançado em média 5,8 horas variando de 3 a 8 horas após a sua ingestão (KAYE e cols., 1989).

O uso de paroxetina como instrumento para a investigação da participação da atividade serotoninérgica no processo de fadiga durante o exercício tem sido verificado na literatura. O primeiro estudo a investigar o surgimento da fadiga com o uso da paroxetina foi o de WILSON e MAUGHAN (1992). A administração de 20 mg do fármaco, 6 horas antes do início do exercício em ambiente temperado, reduziu o tempo total de exercício dos voluntários, o que evidenciou a possível participação da 5-HT na gênese da fadiga. Entretanto, mais tarde, STRACHAN e MAUGHAN (2004) também administrando 20 mg de paroxetina 5 horas antes do início do exercício até a fadiga em ambiente quente, não obtiveram os mesmos resultados do estudo anterior.

Apesar dos resultados conflitantes e da alta seletividade da paroxetina pelos transportadores da serotonina, poucos estudos têm sido realizados utilizando esse fármaco com o intuito de aumentar a atividade serotoninérgica e investigar a participação desse neurotransmissor no processo de fadiga.

#### 1. 4 – Capacidade aeróbica e atividade serotoninérgica

A capacidade aumentada de atletas treinados aerobiamente manterem um exercício prolongado é normalmente atribuída a adaptações nas funções cardiorrespiratórias e no músculo esquelético. Adaptações na função neurotransmissora central são menos estudadas. A menor quantidade de estudos focando a função neurotransmissora central no modelo humano pode ser explicada pela incapacidade de se medir as concentrações desses neurotransmissores centralmente. Devido a essa limitação, a responsividade de sistemas neurotransmissores, como, por exemplo, do sistema serotoninérgico, é avaliada indiretamente via alterações nas concentrações circulantes de hormônios periféricos como a prolactina (PRL) (DE MEIRLEIR e cols., 1985; PITSILADIS e cols., 2002).

A premissa de que hormônios circulantes podem ser usados para inferir sobre a atividade monoaminérgica central é baseada no papel das monoaminas centrais no controle da liberação hormonal das glândulas hipofisárias anterior e posterior (MEEUSEN e cols., 2006b). No caso específico da prolactina, em condições basais sua secreção pela hipófise, é regulada principalmente via inibição tônica pelo sistema dopaminérgico (FREEMAN e cols., 2000). Outro fator modulador da secreção da prolactina é a atividade serotoninérgica. O aumento da atividade dos neurônios serotoninérgicos estimula neurônios gabaérgicos que, por sua vez, inibirão a atividade dos neurônios dopaminérgicos. Essa inibição dos neurônios dopaminérgicos estimulará, por sua vez, os lactotrófos da hipófise anterior a secretarem a PRL (MEEUSEN e cols., 2006b). A prolactina atravessa a BHE e, portanto, sua concentração é alterada no sistema vascular periférico em função do aumento da atividade serotoninérgica central (STRÜDER e WEICKER, 2001a).

É importante ressaltar que, embora a utilização do hormônio prolactina seja atualmente a forma mais viável de avaliar a atividade serotoninérgica central em modelo humano (MEUSSEN e cols., 2006b), deve-se ter cautela na interpretação dos resultados de estudos que adotam esse método devido ao fato da secreção desse

hormônio ser afetada por uma grande variedade de estímulos ambientais e internos (FREEMAN e cols., 2000).

A contribuição da função serotoninérgica nos mecanismos de fadiga durante o exercício é provavelmente determinada pela concentração deste neurotransmissor bem como pela sensibilidade de seus receptores (DWYER e FLYNN, 2002). Pesquisas recentes utilizando tanto modelo animal (DWYER e BROWNING, 2000) quanto humano (BROOCKS e cols., 1999; BROOCKS e cols., 2001; DWYER e FLYNN, 2002) têm focado na diferença da sensibilidade de receptores serotoninérgicos de indivíduos ou animais treinados aerobicamente quando comparado aos não treinados.

JAKEMAN e cols., (1994) compararam a secreção, em repouso, de PRL em indivíduos treinados e não treinados aerobicamente em resposta à administração de um agonista de receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> (buspirona). Eles observaram que o grupo treinado apresentou menor secreção de PRL quando comparado ao grupo não treinado e atribuíram tal resposta a uma possível regulação negativa dos receptores serotoninérgicos nos indivíduos treinados.

BROOCKS e cols., (1999), avaliando a influência de um agonista do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2c</sub>, o meta-clorofenilpiperazina (m-CPP), sobre a produção dos hormônios cortisol e prolactina, observaram que a administração do fármaco foi associado a uma redução significativa nas respostas destes hormônios no grupo de atletas quando comparado ao grupo de não atletas, ambos os grupos em repouso. Em contraste, nesse mesmo estudo, a administração de um agonista do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> (ipsapirona) foi associada a um aumento na concentração de cortisol tanto no grupo treinado quanto no grupo não treinado. Esses resultados foram interpretados pelos autores como consequência de uma regulação negativa seletiva de receptores 5-HT<sub>2c</sub> proporcionados pela prática de exercício físico regular pelo grupo de atletas.

Outros dois estudos, um realizado em modelo animal (DWYER e BROWNING, 2000) e o outro em modelo humano (BROOCKS e cols., 2001) observaram a ocorrência de alterações na sensibilidade dos receptores serotoninérgicos após a realização de um protocolo de treinamento crônico. No estudo de DWYER e BROWNING (2000), no qual foi utilizado um agonista de receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> (m-CPP), foi observado que

os animais que foram tratados com o m-CPP aumentaram o tempo de exercício até a fadiga após seis semanas de treinamento. Segundo os autores, tal aumento refletiu, principalmente, uma dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> centrais, embora outros tipos de receptores (5-HT<sub>1C</sub>) pudessem estar envolvidos nesse aumento. Já no estudo de BROOCKS e cols., (2001), que utilizou em humanos um protocolo de dez semanas de treinamento aeróbico moderado, foi observado que a administração de m-CPP após o treinamento atenuou a secreção de cortisol medida em repouso. Essa resposta decorreu, de acordo com os autores, de uma possível regulação negativa dos receptores 5-HT<sub>2c</sub> centrais após os indivíduos terem sido submetidos ao protocolo de treinamento. Ambos os estudos apresentaram evidências de que as diferenças na sensibilidade dos receptores serotoninérgicos entre grupos treinados e não treinados aerobicamente sejam conseqüências do treinamento físico realizado, e não de uma diferença geneticamente determinada (BROOCKS e cols., 2001; DWYER e BROWNING, 2000).

Conforme exposto acima, observa-se que pouco enfoque tem sido dado à comparação da resposta do sistema serotoninérgico central durante a realização de exercício físico e sua relação com a fadiga em indivíduos com diferentes capacidades aeróbicas. Além disso, em estudo realizado em nosso laboratório, PAULINELLI-JR (2007) observou-se uma grande variação nos tempos totais de exercício até a fadiga de indivíduos, com capacidade aeróbica compreendida entre 40 e 55 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, após serem suplementados com AACR, com o intuito de reduzir a atividade serotoninérgica central, e que foram submetidos à mesma intensidade de exercício. Uma das hipóteses levantadas no estudo de PAULINELLI-JR (2007) é que a grande variabilidade observada no desempenho em resposta à suplementação com AACR pode ter sido em função da ampla faixa de capacidade aeróbica dos voluntários, que pode ter interferido na resposta ocasionada no sistema serotoninérgico pelos AACR. Portanto, a partir dessas constatações, surgiu a necessidade de investigar se a resposta do sistema serotoninérgico durante o exercício físico e sua relação com a instalação da fadiga é influenciada pela capacidade aeróbica durante a realização de um exercício físico.

## **2 – JUSTIFICATIVA**

Os aspectos centrais da fadiga durante o exercício ainda são pouco compreendidos em seres humanos. Este estudo nos permite ampliar o conhecimento acerca das adaptações centrais, principalmente no que diz respeito ao sistema serotoninérgico e sua relação com a capacidade aeróbica e fadiga e durante a realização de um exercício prolongado. Além disso, é importante ressaltar que este foi o primeiro estudo na literatura a investigar a possível modulação do sistema serotoninérgico pela capacidade aeróbica durante a realização de exercício físico até a fadiga em seres humanos.

### **3 – OBJETIVO**

Verificar a influência da capacidade aeróbica sobre a relação entre a atividade serotoninérgica central e a fadiga durante exercício físico prolongado em seres humanos.

#### **4 – HIPÓTESES**

$H_0$ : A relação entre o sistema serotoninérgico central e a fadiga não é modulada pela capacidade aeróbica de seres humanos durante a realização de exercício prolongado;

$H_1$ : A relação entre o sistema serotoninérgico central e a fadiga é modulada pela capacidade aeróbica de seres humanos durante a realização de exercício prolongado.

## **5 - MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 - Cuidados éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Colegiado de Pós-Graduação em Ciências do Esporte da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parece nº 145 / 08) – ANEXO 1) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Além disso, foram respeitadas todas as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional da Saúde (Res. 196 / 96) envolvendo pesquisas com seres humanos.

Antes de participarem deste estudo os voluntários receberam, individualmente, todas as informações e esclarecimentos sobre a metodologia a ser utilizada durante a coleta de dados, bem como sobre os possíveis riscos da participação no estudo. Após a explicação e concordância do voluntário em participar da pesquisa, o mesmo assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2), estando ciente de que poderia, em qualquer momento, deixar de participar do estudo, sem se justificar aos responsáveis pela pesquisa.

Todas as precauções no que diz respeito à coleta de dados de cada voluntário foram tomadas com intuito de preservar a privacidade dos mesmos. Acima de qualquer interesse, estavam a saúde e o bem estar dos voluntários.

### **5.2 - Caracterização da amostra**

Participaram desse estudo dezesseis homens jovens e saudáveis. Com o intuito de recrutar voluntários, foram afixados cartazes na Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional para a divulgação da pesquisa e, além disso, foram realizadas

visitas em salas de aula para explicação do objetivo e procedimentos principais da pesquisa.

Os voluntários foram divididos em dois grupos de capacidade aeróbica ( $VO_{2\text{pico}}$ ): oito voluntários com menor capacidade aeróbica ( $36 - 44 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) e oito voluntários com maior capacidade aeróbica ( $53 - 61 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) (MCARDLE e cols., 2001). As características dos voluntários de cada grupo estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características físicas dos voluntários participantes nesse estudo (n = 16)

	<b>Idade (anos)</b>	<b>Massa corporal (kg)</b>	<b>Estatura (cm)</b>	<b>Gordura corporal (%)</b>	<b>P<sub>máx</sub> (W)</b>	<b>VO<sub>2</sub><sub>pico</sub> (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>
<b>Menor capacidade (n = 8)</b>	24 (± 1)	74,8 (± 3,1)	175,8 (± 2,8)	18,2 (± 1,7)	258,3 (± 13,2)	42,8 (± 0,8)
<b>Maior capacidade (n = 8)</b>	24 (± 1)	71,2 (± 3,3)	179,8 (± 2,2)	9,4 * (± 1,5)	294,8 (± 14,9)	57,3 * (± 1,0)

Dados expressos em média ± epm. Pmax – potência máxima;  $VO_{2\text{pico}}$  – consumo pico de oxigênio. \*  $p < 0,01$  em relação ao grupo de menor capacidade.

### 5.2.1 - Critérios para inclusão

Os seguintes critérios foram adotados para inclusão dos voluntários na amostra estudada:

- ser do sexo masculino;
- ter idade entre 18 e 29 anos;
- enquadrar-se em um dos dois grupos de capacidade aeróbica, respeitando o máximo de oito voluntários por grupo;

- não ser fumante e nem usar qualquer tipo de medicamento ou suplementação alimentar;
- ser considerado apto para prática de exercício físico, de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física (ANEXO 3) e da Anamnese (ANEXO 4).

## **5.2.2 - Avaliações**

Antes da realização das situações experimentais, foram realizadas as avaliações da massa corporal, estatura, composição corporal e do consumo pico de oxigênio.

### **5.2.2.1 - Antropometria**

A avaliação da composição corporal foi obtida pela mensuração da espessura do tecido adiposo subcutâneo. Foram utilizadas as dobras cutâneas abdominal, peitoral, e da coxa para a determinação da densidade corporal (JACKSON e POLLOCK, 1978). A partir do cálculo da densidade corporal, calculou-se o percentual de gordura de acordo com a fórmula proposta por HEYWARD (2004). As medidas das dobras foram obtidas com a utilização de um plicômetro (Lange<sup>®</sup>) com precisão de 0,5 mm, de acordo com as técnicas descritas por HEYWARD (2004).

A massa corporal (kg) dos voluntários, vestindo apenas cueca, foi medida utilizando-se uma balança digital (Filizola<sup>®</sup>), com precisão de 0,02 kg, calibrada previamente. A estatura (cm) foi medida utilizando-se um estadiômetro de metal, com precisão de 0,5 cm (Filizola<sup>®</sup>).

### 5.2.2.2 - Medida do consumo pico de oxigênio ( $VO_{2\text{pico}}$ )

O teste para a determinação da capacidade aeróbia pico foi realizado, pelo menos, quatro dias antes da primeira situação experimental. Os voluntários foram submetidos ao protocolo do ACSM (2000) em um cicloergômetro de frenagem mecânica (Monark, modelo 824-E) até a fadiga. No momento do teste os voluntários vestiam short de lycra oferecido pelos responsáveis pela pesquisa e calçavam meias e tênis.

Para a realização do teste progressivo os voluntários foram orientados a não realizar atividades físicas no dia anterior e no dia do teste, a não consumirem cafeína, evitarem uso de medicamentos e a alimentar-se antes da realização do exercício. O teste foi iniciado com uma potência de 50 Watts (W), mantendo-se uma frequência de 50 rotações por minuto (rpm) e, a cada dois minutos, a potência era aumentada em 25 W até a fadiga. A fadiga foi definida como o momento em que o voluntário solicitou a interrupção do exercício, não conseguiu manter a cadência em 50 rpm, atribuiu nota 20 à escala de percepção subjetiva do esforço (PSE) ou apresentasse tontura, confusão mental, palidez, cianose ou náusea.

Um cardiofrequencímetro foi usado para a determinação da frequência cardíaca (FC) ao longo do teste. Durante a realização do teste, o consumo do oxigênio foi medido constantemente por meio de um analisador de gases com sistema de circuito aberto (COSMED K4b<sup>2</sup>) previamente calibrado com uma mistura padrão de gases. A frequência cardíaca foi registrada a cada minuto e o voluntário classificou seu esforço a partir de uma escala de percepção subjetiva de esforço de 15 pontos ao final de cada estágio do teste e ao final do mesmo (BORG, 1970).

A potência máxima alcançada no teste foi determinada como a potência atingida no último estágio antes do voluntário interromper o exercício. Além disso, para a determinação da potência máxima, as frações do minuto foram consideradas e a potência correspondente à fração do minuto foi calculada com uma regra de três simples e acrescida à potência correspondente ao estágio.

### **5.3 - Procedimentos prévios à coleta de dados**

#### **5.3.1 - Familiarização com os procedimentos experimentais**

A familiarização com os procedimentos experimentais foi realizada no mesmo dia em que os voluntários foram submetidos ao protocolo para determinação do  $VO_{2\text{pico}}$ . Durante a familiarização, o voluntário realizou todos os procedimentos referentes à situação experimental com exceção da ingestão do fármaco, punção venosa e inserção da sonda retal. Os voluntários pedalavam 30 minutos no cicloergômetro na potência que seria usada no dia das situações experimentais. Tal familiarização foi feita com o intuito de minimizar as possíveis alterações hormonais que a ansiedade com a realização dos procedimentos pudesse gerar.

#### **5.4 - Instruções fornecidas antes da coleta de dados**

Os voluntários recebiam, por escrito, as orientações e os procedimentos que deveriam ser seguidos no dia anterior às situações experimentais (ANEXO 5). Eles deveriam abster-se, 24 horas antes, de exercícios extenuantes (principalmente com as pernas), da ingestão de álcool e cafeína. Além disso, caberia ao voluntário, nas 24 horas precedentes à primeira situação experimental, anotar no registro alimentar (que era fornecido pelos responsáveis pela pesquisa) a hora, tipo e quantidade de alimento ingerido. Tal registro serviu para que o voluntário repetisse a mesma alimentação nas 24 horas anteriores às demais situações experimentais do estudo. Foi também solicitado aos voluntários que dormissem, pelo menos 8 horas de sono, na noite anterior às situações experimentais.

## 5.5 - Coleta de dados

### 5.5.1 - Delineamento experimental

As situações experimentais foram duplo-veladas, cruzadas e balanceadas. Foram realizadas quatro situações experimentais, utilizando-se o delineamento inteiramente casualizado, separadas por, pelo menos, sete dias de intervalo para se evitar os efeitos crônicos da droga e do exercício. Os voluntários ingeriam, por meio de cápsula, 10, 20 ou 40 mg do fármaco Paroxetina em cada uma de três situações enquanto na outra situação foi ingerido uma cápsula contendo 40 mg de celulose microcristalina (placebo). Todas as cápsulas foram manipuladas em uma farmácia de manipulação e apresentavam a mesma cor e tamanho para que os voluntários não pudessem identificar as situações experimentais (FIGURA 4).

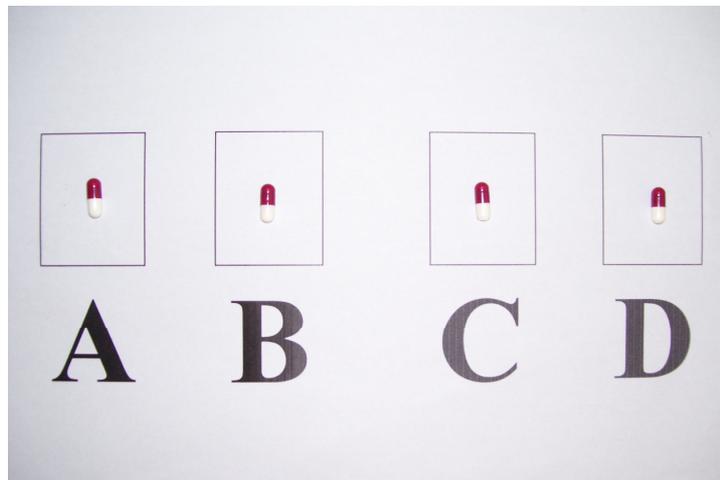


FIGURA 4: Foto ilustrativa das cápsulas utilizadas durante as situações experimentais: A (40 mg), B (10 mg), C (placebo) e D (20 mg).

No dia dos experimentos foi solicitado aos voluntários que fizessem, entre 7 e 8 horas da manhã, o jejum na própria residência com um café da manhã previamente determinado por uma nutricionista. O café da manhã consistia de 1 copo duplo de leite integral, duas colheres de sopa de aveia em flocos, 1 colher de sopa cheia de açúcar refinado, 1 fatia de mamão papaia, 2 fatias de pão de forma e uma quantidade média (ponta de faca) de margarina (valor calórico aproximado = 619 calorias). No período compreendido entre 8 horas da manhã e meio dia os voluntários não deveriam alimentar-se.

Às 11 horas da manhã, os voluntários chegavam ao Laboratório de Fisiologia do Exercício para a realização de uma punção sangüínea. A punção era realizada pelo responsável da pesquisa, que participou previamente de treinamento apropriado com profissional especializado na área. Após a punção sangüínea, o voluntário se deitava sobre uma maca e permanecia acordado, com o cateter no antebraço, durante trinta minutos para que as alterações hormonais provocadas pelo possível estresse da punção pudessem retornar aos valores basais. Transcorridos trinta minutos foi retirada uma amostra basal de sangue (8 mL). Logo após a retirada do sangue basal, o cateter era retirado e o voluntário ingeria a cápsula contendo o fármaco ou o placebo sendo, posteriormente, encaminhado ao restaurante para ser fornecido o almoço também previamente determinado pela nutricionista. O almoço consistia de três colheres grandes de arroz, uma concha média de feijão, um bife médio de filé bovino, duas colheres de sopa de batata sauté, três folhas médias de alface, três fatias médias de tomate e um copo de 300 mL de suco de laranja (valor calórico aproximado = 851 calorias).

Após o almoço o voluntário seguia sua rotina normal de atividade vespertina (evitando a realização de exercício físico extenuante). Às 14:30 era solicitado ao voluntário que retornasse ao laboratório para que o mesmo ingerisse 500 mL de água filtrada (ACSM, 1996) para que o estado de eu-hidratação pudesse ser garantido durante a realização do exercício físico de acordo com ARMSTRONG (2000): gravidade específica da urina menor ou igual a 1030. Às 15 horas era novamente fornecido um lanche pré-determinado pela nutricionista aos voluntários. O lanche consistia de duas fatias de pão de forma, uma fatia de queijo mussarela, uma fatia de presunto cozido,

uma banana cristalizada e 200 mL de refresco de manga (valor calórico aproximado = 488 calorias).

Às 15:30 era realizada a segunda punção sanguínea na qual o cateter era novamente fixado no antebraço para a realização das colheitas sanguíneas durante a realização do exercício contínuo até fadiga. Feita a punção, o voluntário era conduzido ao banheiro e era-lhe entregue a sonda retal para que o mesmo a inserisse 15 cm além do esfíncter anal. Após a colocação da sonda retal, eram afixados os sensores de temperatura de peito, braço e coxa. Uma pequena raspagem dos pêlos era feita na região de fixação dos sensores para que a aderência deles à pele fosse garantida. Após esses procedimentos o voluntário repousava sentado em uma cadeira até o momento do início do exercício contínuo. Às 16:10 era solicitado ao voluntário que fosse ao banheiro e urinasse em um copo descartável de 500 mL para que o seu estado de hidratação fosse determinado. Após coletada a urina, o voluntário era pesado apenas de cueca. Logo após a realização desses procedimentos o voluntário era encaminhado ao cicloergômetro onde, às 16:35, era realizada a colheita da segunda amostra de 8 mL de sangue para a determinação das variáveis sanguíneas pré-exercício. Coletado o sangue o voluntário iniciava o exercício contínuo até a fadiga (FIGURA 5). A seqüência dos procedimentos realizados antes do início do exercício está representada na FIGURA 6.



FIGURA 5: Foto ilustrativa de um voluntário sentado sobre o cicloergômetro minutos antes do início do exercício contínuo até a fadiga.



FIGURA 6: Ordem cronológica dos procedimentos gerais antes do início do exercício contínuo até a fadiga.

### 5.5.2 - Exercício contínuo até a fadiga

O exercício contínuo foi realizado em uma sala em ambiente temperado ( $21,4 \pm 0,03$  °C e  $64,9 \pm 0,40$  % U.R.A) e era permitido, ao voluntário, a ingestão de água à vontade. Durante a realização do exercício contínuo, a potência utilizada correspondeu a 60 % da potência máxima alcançada no teste progressivo até a fadiga. Tal potência

foi mantida fixa até o momento da fadiga. A escolha dessa potência ocorreu após a realização de testes pilotos nos quais constatamos que, em potências superiores a essa, o grupo de menor capacidade aeróbica não conseguiria manter o exercício por, pelo menos, 20 minutos. Já em potências menores, o grupo de maior capacidade aeróbica pedalaria por mais de 2 horas o que aumentaria as chances do voluntário parar por outros motivos diferentes dos critérios listados para a determinação da fadiga no presente estudo.

Após o início do exercício, as colheitas sanguíneas para as análises de PRL, glicose e lactato foram realizadas de 15 em 15 minutos ao longo do exercício até o minuto 60 e no momento da fadiga. A FC e as temperaturas retal e da pele foram medidas a cada 2 minutos durante os primeiros 20 minutos de exercício. No período a partir do vigésimo minuto de exercício até a fadiga, a FC e as temperaturas retal e da pele foram registradas a cada 5 minutos. A temperatura ambiente foi registrada de 5 em 5 minutos ao longo de toda situação experimental e a PSE de 10 em 10 minutos ao longo do exercício.

A fadiga nesse protocolo contínuo de exercício foi considerada como o momento no qual o voluntário solicitou a interrupção do exercício, atribuiu nota 20 à escala de PSE, atingiu valores iguais ou superiores a 39,5°C na temperatura interna ou apresentou tontura, confusão mental, palidez, cianose ou náusea.

Alcançada a fadiga os voluntários foram imediatamente enxugados, pesados vestindo apenas cueca e solicitados a urinar em outro copo descartável de 500 mL com o intuito de se avaliar a taxa de sudorese total e o nível de hidratação, respectivamente.

## **5.6 - Variáveis avaliadas**

### **5.6.1 Tempo total de exercício**

Com o uso de um cronômetro, o tempo total de exercício (TTE) realizado até o momento da fadiga foi medido em minutos.

### **5.6.2 Freqüência cardíaca e percepção subjetiva do esforço**

A freqüência cardíaca (FC) foi medida através de um cardiófreqüencímetro (*Polar S120<sup>®</sup>*) e a percepção subjetiva do esforço (PSE) foi registrada a partir de uma escala de 15 pontos, na qual 6 representa uma intensidade de exercício “muito fácil” e 20 representa a intensidade “exaustiva” (BORG, 1970). Antes do início do exercício, assim como antes do teste progressivo, a forma de utilização da escala era explicada aos voluntários.

### **5.6.3 Temperaturas interna, da pele e corporal**

A temperatura interna ( $T_{\text{interna}}$ ) foi registrada através de um sensor de temperatura retal reutilizável (*Measurement Specialties – 401 Series Medical Reusable Autoclavable*) inserido, pelo próprio voluntário, 15 cm além do esfíncter anal. Durante a realização do exercício o sensor era conectado a um teletermômetro (YSI *Precision 4000 A*) que registrava os valores de temperatura interna em °C.

O sensor é uma haste extremamente flexível fabricado exclusivamente para a medição de temperatura interna em humanos. Após a utilização da sonda pelo

voluntário ela era submetida ao procedimento padrão estipulado para sua esterilização e lacrada. Tais procedimentos eram certificados pela técnica em enfermagem responsável pelos procedimentos bioquímicos do laboratório.

A partir dos registros de temperatura interna foi calculada a taxa de elevação da temperatura interna (TET), expressa em °C, a partir da equação 1:

$$\text{Equação 1: } TET = \Delta T_{\text{interna}} / TTE$$

onde:  $\Delta T_{\text{interna}}$  = diferença entre as temperaturas internas da fadiga e do início do exercício e, °C; **TTE** = tempo total de exercício até a fadiga em minutos.

Para a determinação da temperatura da pele ( $T_{\text{pele}}$ ), foram afixados sensores de temperatura de pele (*Yellow Spring Instruments*, series 400A) nas regiões do peito (T1, cerca de 7 cm acima do centro da linha entre o mamilo e o esterno), do braço (T2, região lateral, superior) e da coxa (T3, região anterior, central). Tais sensores eram conectados ao teletermômetro para a determinação das temperaturas em cada região.

A temperatura média da pele, expressa em °C, foi calculada de acordo com a equação de ROBERTS e cols., (1977):

$$\text{Equação 2: } T_{\text{pele}} = (0,43 * T1) + (0,25 * T2) + (0,32 * T3)$$

A partir dos registros das temperaturas interna e da pele foi calculada a temperatura corporal ( $T_{\text{corporal}}$ ) expressa em °C de acordo com a fórmula empregada por COLIN e cols., (1971):

$$\text{Equação 3: } T_{\text{corporal}} = (0,79 * T_{\text{interna}}) + (0,21 * T_{\text{pele}})$$

#### 5.6.4 Taxa de sudorese

A quantidade de suor produzida durante o exercício físico foi determinada a partir da diferença entre a massa corporal (kg) dos voluntários no pós-exercício quando comparada ao pré-exercício. Uma vez que, durante a realização do exercício, a ingestão de água foi *ad libitum* os valores foram corrigidos pela quantidade de água ingerida pelos voluntários durante o exercício. A massa corporal foi registrada utilizando-se uma balança digital (Filizola<sup>®</sup>), com precisão de 0,02 kg, calibrada previamente. A taxa de sudorese (TS) foi expressa em  $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  e determinada durante a realização do exercício até a fadiga utilizando-se a equação 4:

$$\text{Equação 4: } TS = (\Delta m / ASC) / TTE$$

onde:  **$\Delta m$**  = diferença entre as massas corporais finais e iniciais em kg; **ASC** = área de superfície corporal em  $\text{m}^2$ ; **TTE** = tempo total de exercício até a fadiga.

A estimativa da ASC, em  $\text{m}^2$ , foi realizada a partir da equação de DUBOIS e DUBOIS (IUPS *Commission for Thermal Physiology, 2001*) e foi determinada utilizando-se a equação 5:

$$\text{Equação 5: } ASC = 0,00718 \times (m)^{0,425} \times (E)^{0,725}$$

onde: **m** = massa corporal em kg; **E** = estatura em cm.

### 5.6.5 Taxa de acúmulo de calor

A taxa de acúmulo de calor (TAC) foi expressa em  $\text{kcal.min}^{-1}$  e calculada a partir da seguinte equação:

$$\text{Equação 6: } TAC = (\Delta T_{\text{interna}}/TTE).m.c$$

onde:  $\Delta T_{\text{interna}}$  = diferença entre as temperaturas internas da fadiga e do início do exercício em  $^{\circ}\text{C}$ ; **TTE** = tempo total de exercício até a fadiga em minutos; **m** = massa corporal em kg; **c** = calor específico do corpo ( $3,48 \text{ kJ.kg}^{-1}.^{\circ}\text{C}^{-1}$ ).

### 5.6.6 Estado de hidratação

O estado de hidratação dos voluntários foi determinado nos momentos pré e pós-exercício. Para a determinação da hidratação dos voluntários foi medida a gravidade específica da urina através de um refratômetro (JSCP – *Uridens*, São Paulo, SP, Brazil) previamente calibrado com água destilada.

### 5.6.7 Variáveis sanguíneas

Prolactina, lactato e glicose foram as variáveis sanguíneas analisadas ao longo das situações experimentais. Além disso, hematócrito e hemoglobina também eram medidos.

### 5.6.7.1 Procedimentos de punção sanguínea

Para a realização da colheita sanguínea foi realizada uma punção na qual era inserido um escalpe (*BD<sup>®</sup> 21G*) na veia mais proeminente do antebraço do voluntário. Com o intuito de aumentar o fluxo sanguíneo na região e facilitar a punção venosa, foi solicitado aos voluntários que submergissem o antebraço em uma bacia com água a aproximadamente 42°C durante 8 minutos. Realizada a punção, uma amostra de sangue (2 mL) era retirada para verificar se o escalpe encontrava-se devidamente posicionado, e então este era fixado no antebraço com esparadrapo micropore. Para manter o escalpe patente, 0,8 mL de uma solução heparinizada (heparina a 6%) era injetada no tubo vinílico do escalpe.

Durante as situações experimentais os procedimentos para a colheita sanguínea eram realizados na seguinte ordem:

1. Retirada de 3 mL de sangue misturado à solução heparinizada;
2. Retirada de 4 mL de sangue em um tubo à vácuo contendo o estabilizador fluoreto de sódio (NaF) e o anticoagulante ácido etilenodiamino tetracético (EDTA);
3. Retirada de 4 mL de sangue em um tubo à vácuo com ativador de coágulo;
4. Infusão de 1 mL da solução heparinizada no tubo vinílico do escalpe.

### 5.6.7.2 Procedimentos após a colheita de sangue

Coletado o sangue, os dois tubos à vácuo eram homogeneizados e encaminhados ao laboratório de bioquímica para serem manipulados. A partir do tubo contendo NaF e EDTA, 1,5 mL de sangue eram colocados em um tubo plástico que era encaminhado para ser centrifugado a 3600 rpm durante 10 minutos a 4° C. Logo após a centrifugação, o plasma era aliquoteado em dois tubos plásticos que foram

armazenados a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posterior determinação das concentrações plasmáticas de glicose e lactato. Os 2,5 mL de sangue restante eram utilizados para a determinação de hematócrito (Hct) e hemoglobina (Hb). A partir de Hct e Hb foi calculada a alteração de volume plasmático, relativa ao momento pré-exercício, durante o exercício físico, como proposto por DILL e COSTILL (1974).

Em relação ao tubo contendo o ativador de coágulo, era deixado em repouso durante 120 minutos para que o processo de coagulação fosse completado. Coagulado o sangue, o tubo era centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos para que o soro fosse separado. O soro era então aliquotado em um tubo e armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posterior dosagem da prolactina em um laboratório terceirizado.

### **5.6.7.3 Análise das variáveis sanguíneas**

A análise das concentrações plasmáticas de glicose e lactato foram feitas em duplicata, pelo método enzimático da glicose oxidase (*Asys Expert Plus microplate reader*) e pelo método eletroenzimático lactato oxidase (YSL 1500 SPORT, Yellow Springs, OH, USA). A concentração plasmática de prolactina foi analisada pelo método de quimioiluminescência (*Advia Centaur, Bayer*). Para a análise de Hb foi utilizado o método de cianometemoglobina e a mensuração do Hct foi feita pelo método de micro-hematócrito, ambos em triplicata. Os valores de Hct foram corrigidos, assumindo haver 4% de plasma entremeadado no pacote de células vermelhas (DILL e COSTILL, 1974). Os valores das variáveis plasmáticas foram corrigidos pela alteração do volume plasmático ( $\Delta\text{VP}$ ) durante o exercício físico, como proposto por DILL e COSTILL (1974).

## 5.7 - Análise estatística

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (epm), exceto para a PSE que foi expressa em mediana em função de sua distribuição não normal. A normalidade dos dados foi verificada utilizando o programa SPSS 15.0. Com exceção das variáveis medidas durante o exercício, cujo programa estatístico utilizado foi o STATISTICA 7, o programa estatístico utilizado foi o SIGMASTAT versão 2.0. Para a análise do tempo total de exercício, taxa de acúmulo de calor e taxa de sudorese foi utilizada análise de variância com duas fontes de variação e medidas repetidas seguida pelo teste *post-hoc* de Tukey. Para as variáveis FC,  $T_{\text{interna}}$ ,  $T_{\text{corporal}}$ ,  $T_{\text{pele}}$ , TET, volume plasmático, prolactina, glicose e lactato registradas durante o exercício foi utilizada análise de variância com três fontes de variação e medidas repetidas seguidas pelo teste de Tukey ou *Student Newman-Keuls* conforme o coeficiente de variação da variável fosse menor ou maior que 15%, respectivamente. No momento da fadiga a análise estatística das variáveis FC,  $T_{\text{interna}}$ ,  $T_{\text{corporal}}$ ,  $T_{\text{pele}}$ , volume plasmático, prolactina, glicose e lactato foi feita utilizando-se a análise de variância com duas fontes de variação e medidas repetidas seguida pelo teste *post-hoc* de Tukey. Para a análise do coeficiente de correlação foi realizada a correlação de *Pearson*. Em relação à PSE a análise estatística utilizada foi análise de variância ranqueada de *Friedman* com medidas repetidas para as comparações intra-grupos e o teste ranqueado de *Mann-Whitney* para a comparações inter-grupos. O nível de significância estatística adotado foi de  $p \leq 0,05$ .

## 6 - RESULTADOS

### 6.1 – Tempo total de exercício (TTE)

A ingestão de paroxetina não influenciou o tempo total de exercício em nenhuma das diferentes doses para o grupo de menor capacidade aeróbica (PLA =  $48,83 \pm 4,57$  min; 10 mg =  $48,93 \pm 6,99$  min; 20 mg =  $46,45 \pm 5,68$  min; 40 mg =  $42,02 \pm 5,40$  min). Já para o grupo de maior capacidade aeróbica, o tempo total de exercício foi reduzido apenas para a dose de 20 mg de paroxetina (PLA =  $89,96 \pm 7,88$  min; 10 mg =  $86,28 \pm 7,49$  min; 20 mg =  $76,25 \pm 5,10$  min; 40 mg =  $81,46 \pm 8,28$  min). Em termos de comparação intergrupos, para todas as situações experimentais o tempo total de exercício foi maior para o grupo de maior capacidade aeróbica quando comparado ao grupo de menor capacidade aeróbica (FIGURA 7).

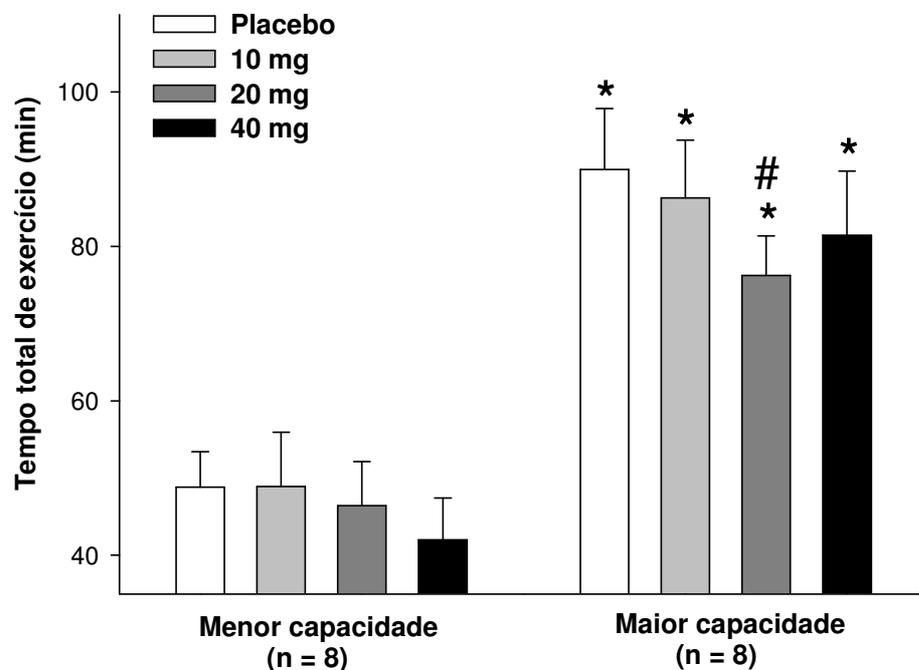


FIGURA 7 – Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre o TTE até a fadiga. \* Diferença significativa em relação ao grupo de baixa capacidade aeróbica ( $p < 0,05$ ). # Diferença significativa em relação ao placebo do grupo de maior capacidade aeróbica ( $p < 0,05$ ).

## 6.2 – Taxa de acúmulo de calor (TAC)

A TAC não foi influenciada pelas diferentes doses do fármaco em nenhum dos dois grupos de capacidade aeróbica. Além disso, não houve diferença na TAC do grupo de maior capacidade aeróbica quando comparado ao grupo de menor capacidade aeróbica (FIGURA 8).

Houve uma correlação inversa significativa entre a taxa de acúmulo de calor e o tempo total de exercício para os dois grupos de capacidade aeróbica ( $p < 0,001$ ) (FIGURA 9).

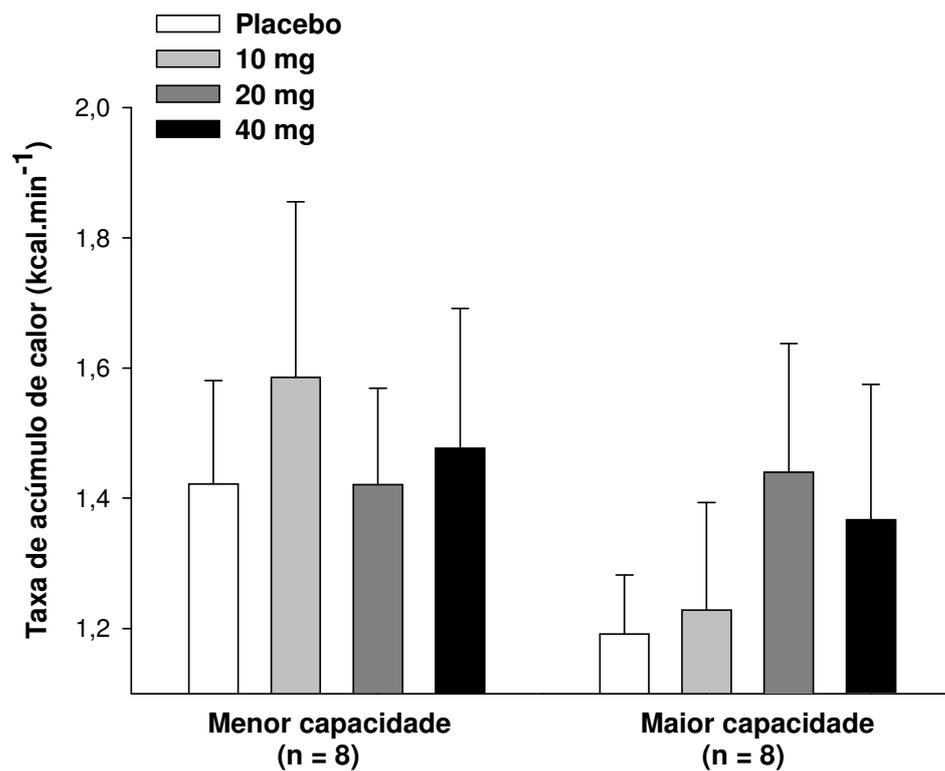


FIGURA 8 – Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a TAC até a fadiga.

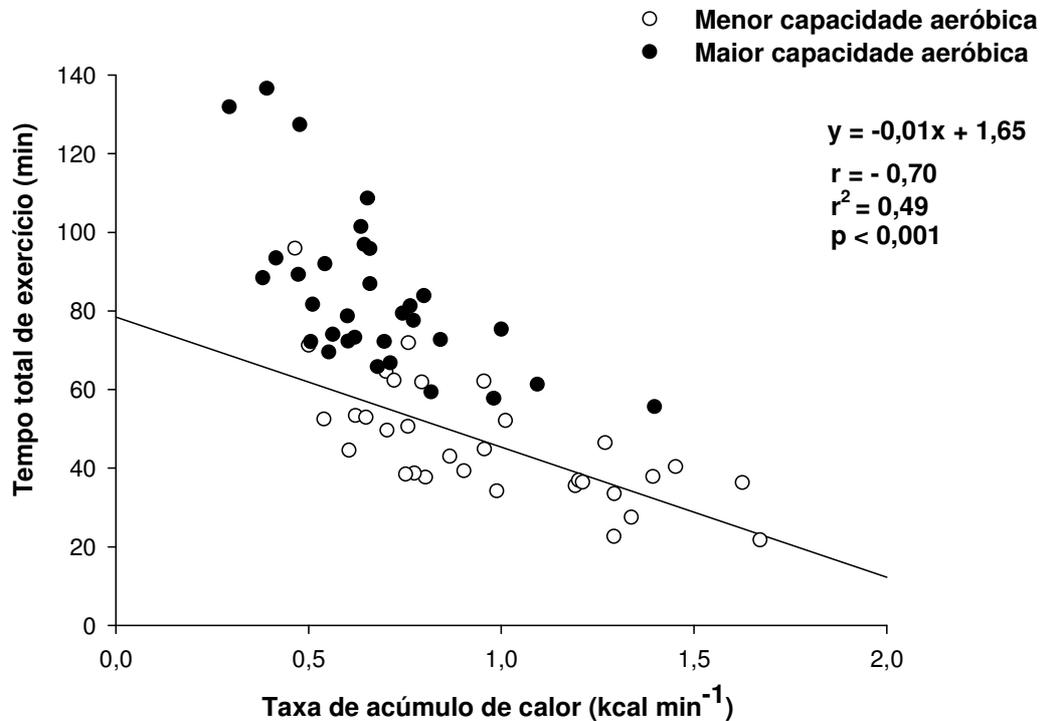


FIGURA 9 – Correlação entre o tempo total de exercício (min) e a taxa de acúmulo de calor ( $\text{kcal}\cdot\text{min}^{-1}$ ) dos voluntários de menor e maior capacidade aeróbica nas diferentes doses de paroxetina. Os dados representam valores individuais dos voluntários.

### 6.3 – Taxa de sudorese (TS)

A taxa de sudorese não diferiu entre as situações experimentais nos grupos de menor e de maior capacidade aeróbica. Em relação às comparações entre os grupos, a taxa de sudorese do grupo de maior capacidade aeróbica foi maior que a taxa de sudorese do grupo de menor capacidade aeróbica nas doses de 10 e 40 mg de paroxetina (FIGURA 10).

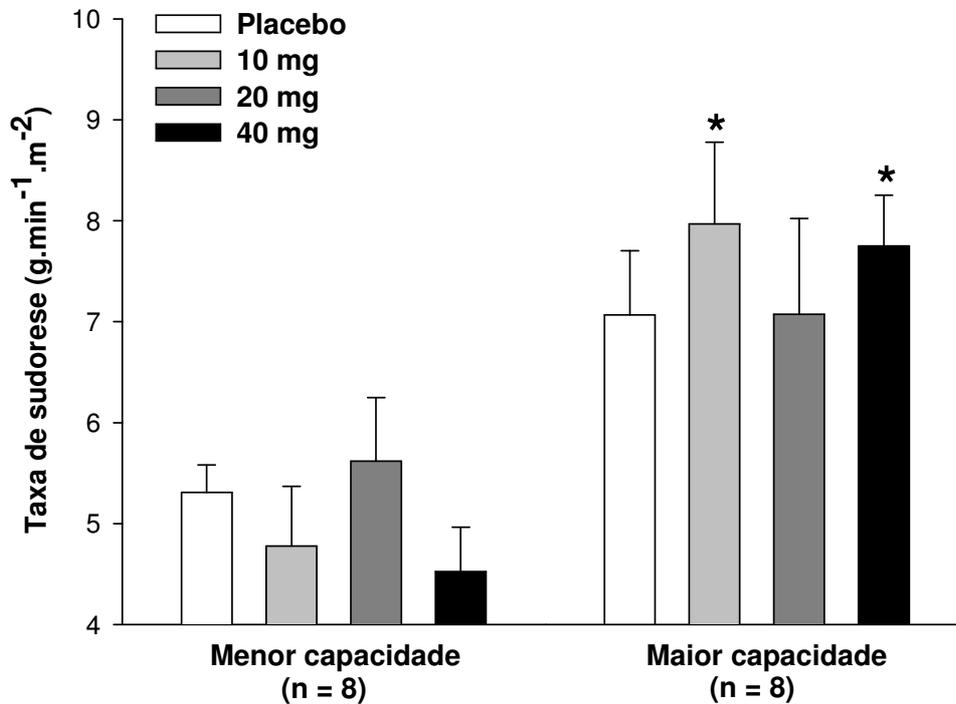


FIGURA 10 – Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a TS até a fadiga. \* Diferença significativa em relação à mesma dose no grupo de menor capacidade aeróbica ( $p < 0,05$ ).

#### 6.4 – Frequência cardíaca (FC)

Os dados da frequência cardíaca foram apresentados como a média dos grupos de menor e maior capacidade aeróbica. Isto foi feito em função da inexistência de interação dessa variável com as variáveis dose e tempo. Os dados representam os vinte primeiros minutos de exercício, período no qual todos os voluntários dos dois grupos conseguiram completar, e o momento da fadiga.

No minuto 0, ou seja, momentos antes do início do exercício, a frequência cardíaca para a dose de 40 mg de paroxetina ( $90,7 \pm 1,8$ ) estava maior que a frequência cardíaca das demais situações experimentais (PLA =  $80 \pm 8,4$ ; 10 mg =  $84,4$

$\pm 2,4$ ; 20 mg =  $79,6 \pm 6,1$ ). Iniciado o exercício, as FC passaram a não ser diferentes entre as situações experimentais e, a partir do minuto 2, as frequências cardíacas foram maiores que no minuto 0 para todas as situações experimentais (FIGURA 11).

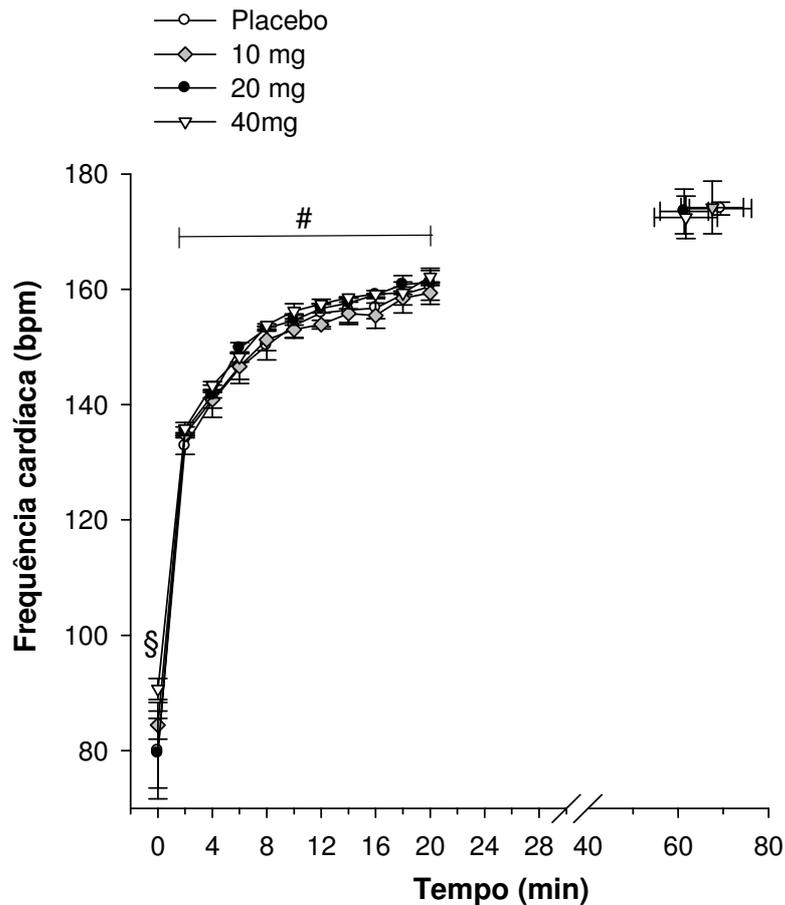


FIGURA 11 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a FC nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga (n=16). A capacidade aeróbica foi agrupada devido a não interação dessa variável com as variáveis dose e tempo. # Diferença significativa em relação ao minuto 0 para todas as situações experimentais ( $p < 0,05$ ). § Diferença significativa 40 mg em relação às demais situações ( $p < 0,05$ ).

### 6.5 – Temperatura interna ( $T_{\text{interna}}$ )

Os dados da temperatura interna foram apresentados separadamente para as capacidades aeróbicas em função da presença de interação entre as variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo.

Em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica, a temperatura interna foi maior para a dose de 40 mg quando comparada à dose de 10 mg, do segundo até o décimo sexto minuto, e ao placebo, do oitavo até o vigésimo minuto. Além disso, a ingestão da paroxetina nas doses de 10, 20 e 40 mg aumentou a temperatura interna dois minutos mais cedo quando comparado à situação placebo.

No grupo de maior capacidade aeróbica a temperatura interna foi maior na dose de 40 mg quando comparada à situação placebo do quarto até o vigésimo minuto. Diferente do grupo de menor capacidade aeróbica, no grupo de maior capacidade o aumento da temperatura interna em relação ao minuto 0 foi dois minutos mais cedo apenas para as doses de 20 e 40 mg de paroxetina.

A temperatura interna não foi diferente entre os dois grupos de capacidade aeróbica ao longo dos primeiros vinte minutos de exercício. Entretanto, no momento da fadiga, a temperatura interna do grupo de maior capacidade aeróbica foi maior que a do grupo de menor capacidade aeróbica nas doses de 10 e 40 mg de paroxetina (FIGURA 12).

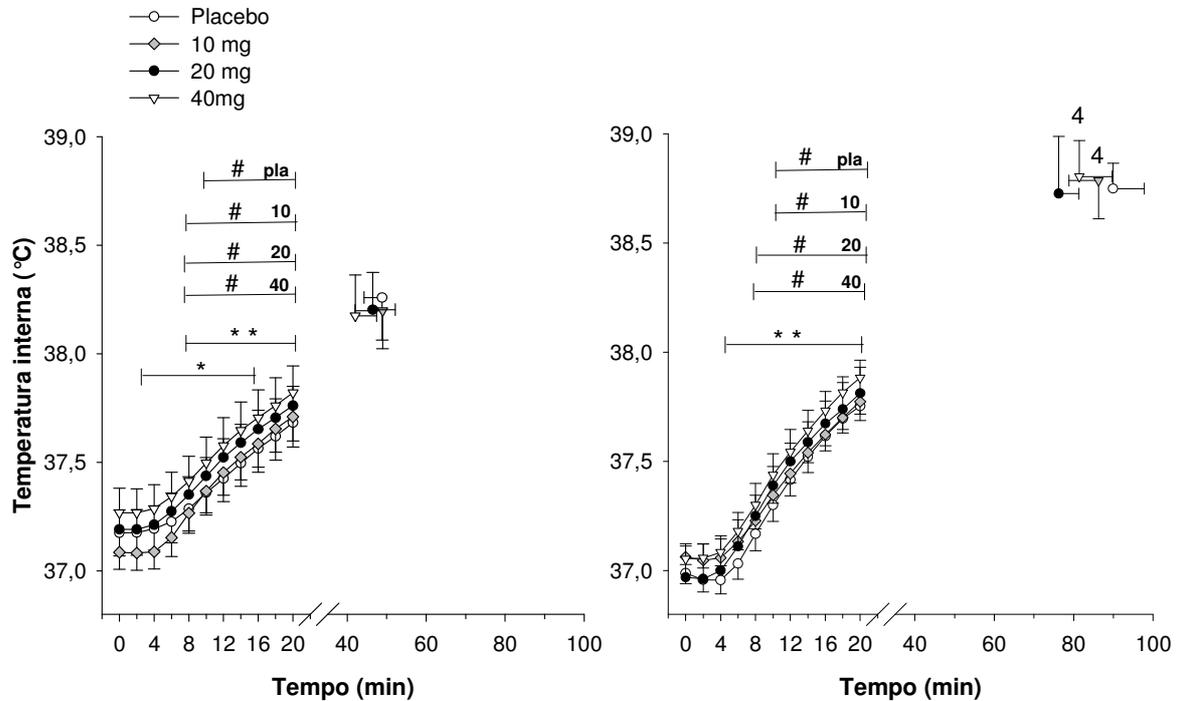


FIGURA 12 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a temperatura interna nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga nos grupos de menor (esquerda,  $n = 8$ ) e de maior (direita,  $n = 8$ ) capacidade aeróbica. Houve interação capacidade aeróbica, dose e tempo. \* Diferença significativa de 40 mg em relação à 10 mg ( $p < 0,05$ ). \*\* Diferença significativa de 40 mg em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). 4 Diferença significativa em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica ( $p < 0,05$ ). # Diferença significativa em relação ao minuto 0 ( $p < 0,05$ ).

## 6.6 – Taxa de elevação da temperatura interna (TET)

Assim como na temperatura interna, os dados da taxa de elevação da temperatura interna foram apresentados para o grupo de menor e maior capacidade aeróbica em função da existência de interação entre as variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo.

Para o grupo de menor capacidade aeróbica, a taxa de elevação da temperatura interna foi maior para a dose de 10 mg de paroxetina quando comparada à situação placebo. Além disso, assim como nos dados de temperatura interna, a ingestão de paroxetina aumentou mais rápido a taxa de elevação da temperatura interna.

Em relação ao grupo de maior capacidade aeróbica, a taxa de elevação da temperatura interna foi maior nas doses de 40 e 20 mg em relação à dose de 10 mg. Assim como mostrado para a temperatura interna, apenas as doses de 20 e 40 mg aumentaram mais rápido a taxa de elevação da temperatura interna (FIGURA 13).

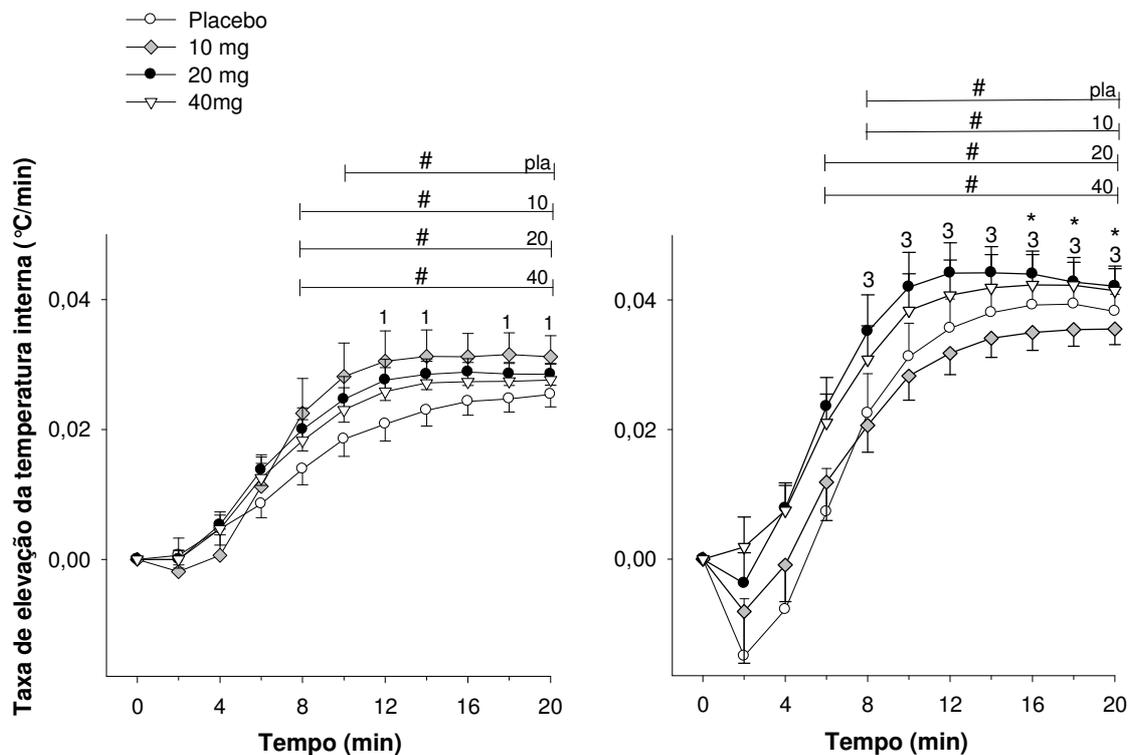


FIGURA 13 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a TET nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga nos grupos de menor (esquerda, n = 8) e de maior (direita, n = 8) capacidade aeróbica. Houve interação capacidade aeróbica, dose e tempo. 1 Diferença significativa de 10 mg em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). \*Diferença significativa de 40 mg em relação à 10 mg ( $p < 0,05$ ). 3 Diferença significativa de 20 mg em relação à 10 mg ( $p < 0,05$ ). # Diferença significativa em relação ao minuto 0 ( $p < 0,05$ ).

### 6.7 – Temperatura da pele ( $T_{pele}$ )

Os dados de temperatura da pele foram expressos como a média das capacidades aeróbicas e de todas as situações experimentais. Esse agrupamento foi possível em função da não interação entre as variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo.

Conforme pode ser observado no gráfico, a ingestão do fármaco não interferiu na temperatura da pele. Para todas as situações experimentais, o aumento da temperatura da pele ocorreu a partir do oitavo minuto e perdurou até o vigésimo minuto (FIGURA 14).

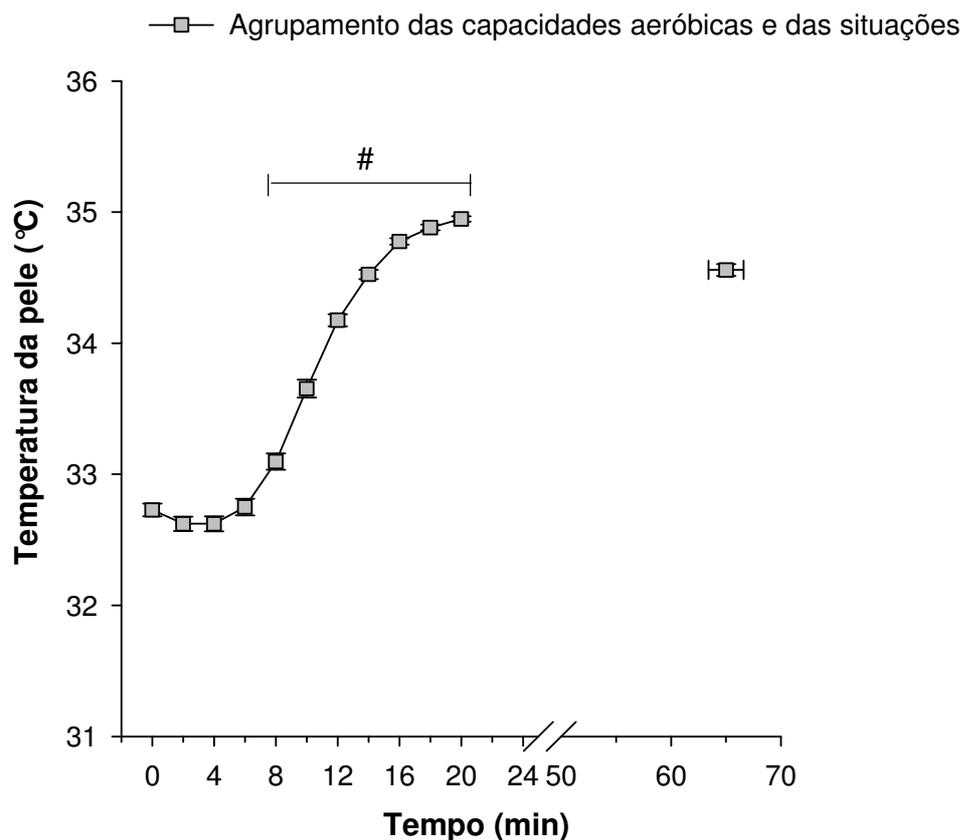


FIGURA 14 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a temperatura da pele nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga (n=16). Os dados foram agrupados em função da não interação da capacidade aeróbica e da dose com o tempo. Dados expressos em média  $\pm$  e.p.m. # Diferença significativa em relação ao minuto 0 ( $p < 0,05$ ).

## 6.8 – Temperatura corporal ( $T_{\text{corporal}}$ )

Os dados da temperatura corporal foram apresentados para o grupo de menor e maior capacidade aeróbica em função da existência de interação entre as variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo.

A temperatura corporal para o grupo de menor capacidade aeróbica foi maior para a dose de 40 mg quando comparada às doses de 10 e 20 mg de paroxetina. Em relação ao aumento na temperatura corporal, a ingestão do fármaco não interferiu nesse aumento provocado pela prática do exercício físico.

Para o grupo de maior capacidade aeróbica, a temperatura corporal foi maior para as doses de 40 e 10 mg de paroxetina quando comparadas à situação placebo. Em relação ao aumento da temperatura corporal ao longo do exercício, esse aumento foi mais rápido apenas na ingestão de 40 e 20 mg de paroxetina em relação ao minuto 0 (FIGURA 15).

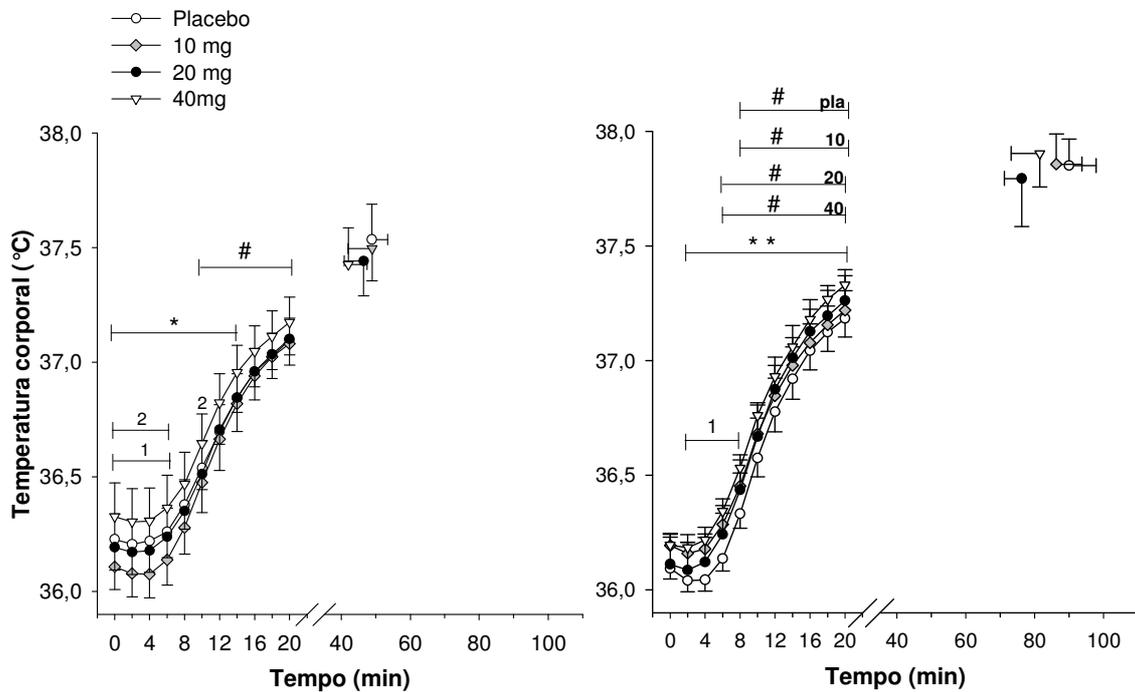


FIGURA 15 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a temperatura corporal nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga nos grupos de menor (esquerda,  $n = 8$ ) e de maior (direita,  $n = 8$ ) capacidade aeróbica. Houve interação capacidade aeróbica, dose e tempo. \* Diferença significativa de 40 mg em relação à 10 mg ( $p < 0,05$ ). 1 Diferença significativa de 10 mg em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). 2 Diferença significativa de 40 mg em relação à 20 mg ( $p < 0,05$ ). \* \* Diferença significativa de 40 mg em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). # Diferença significativa em relação ao minuto 0 ( $p < 0,05$ ).

## 6.9 – Prolactina (PRL)

Os dados da prolactina foram apresentados para o grupo de menor e maior capacidade aeróbica em função da existência de interação entre as variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo.

Em ambos os grupos, a ingestão das diferentes doses do fármaco não interferiu na secreção de prolactina. O que se observou foi o aumento da secreção de prolactina, para todas as situações experimentais, nos dois grupos durante a realização do

exercício físico quando comparado ao basal. Além disso, no momento da fadiga, o grupo de maior capacidade aeróbica apresentou uma maior produção de prolactina que o grupo de menor capacidade aeróbica nas doses de 10, 20 e 40 mg de paroxetina (FIGURA 16).

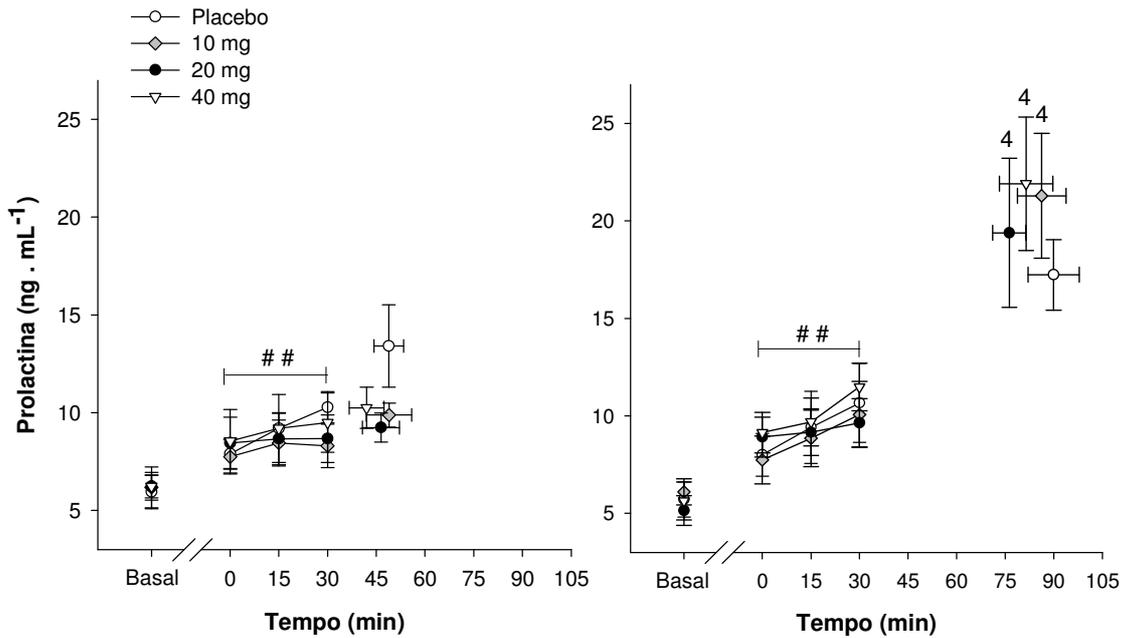


FIGURA 16 - Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a PRL nos 20 primeiros minutos de exercício e no momento da fadiga nos grupos de menor (esquerda, n = 7) e de maior (direita, n = 7) capacidade aeróbica. Houve interação capacidade aeróbica, dose e tempo. # # Diferença significativa em relação ao basal para todas as situações (p<0,05). 4 Diferença significativa em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica (p<0,05).

Houve correlação entre a concentração de prolactina e o tempo total de exercício para ambos os grupos (FIGURA 17), assim como houve também uma correlação direta entre a concentração de prolactina e a temperatura interna dos indivíduos dos dois grupos de capacidade aeróbica (p < 0,001) (FIGURA 18).



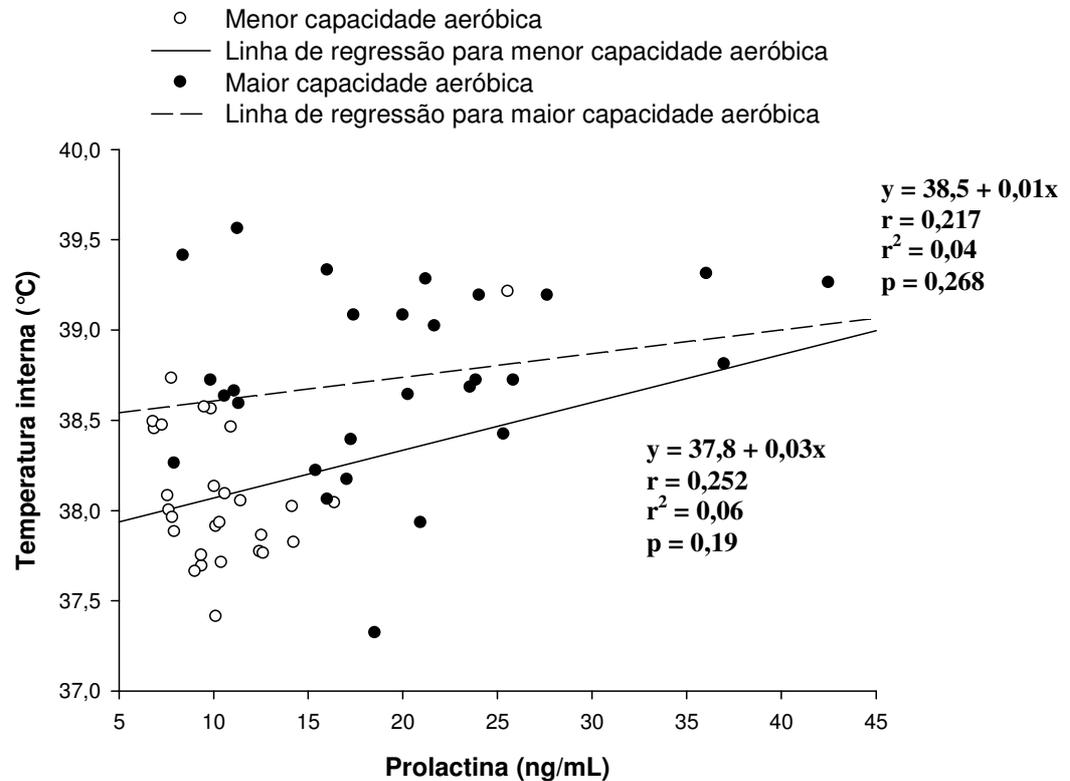


FIGURA 18 – Correlação entre a temperatura interna (°C) e a concentração de prolactina (ng/mL) dos voluntários de menor e maior capacidade aeróbica nas situações experimentais placebo, 10, 20 e 40 mg. Os dados representam valores individuais dos voluntários no momento da fadiga (n = 7 para as duas capacidades aeróbicas).

### 6.10 – Percepção Subjetiva do Esforço (PSE)

Durante a realização do exercício físico até a fadiga, o esforço foi percebido como mais intenso após a ingestão de 40 mg de paroxetina nos minutos 10 e 20 pelo grupo de menor capacidade aeróbica. Já para o grupo de maior capacidade aeróbica, a ingestão do fármaco só interferiu na percepção do esforço no minuto 20. Ao contrário do que era esperado, para esse grupo a ingestão de 20 mg de paroxetina reduziu a

percepção do esforço. Comparando-se os dois grupos de capacidade aeróbica, percebe-se que a ingestão de 40 mg de paroxetina levou o grupo de menor capacidade aeróbica a perceber o esforço como sendo mais intenso que o grupo de maior capacidade aeróbica durante os primeiros 30 minutos de exercício.

A partir do vigésimo minuto, além da dose de 40 mg, nas situações experimentais placebo e 20 mg o grupo de menor capacidade aeróbica também percebeu o esforço como sendo mais intenso que o esforço percebido pelo grupo de maior capacidade. Já no trigésimo minuto, para todas as situações experimentais, o esforço percebido foi mais intenso para grupo de menor capacidade que o grupo de maior capacidade aeróbica (FIGURA 19).

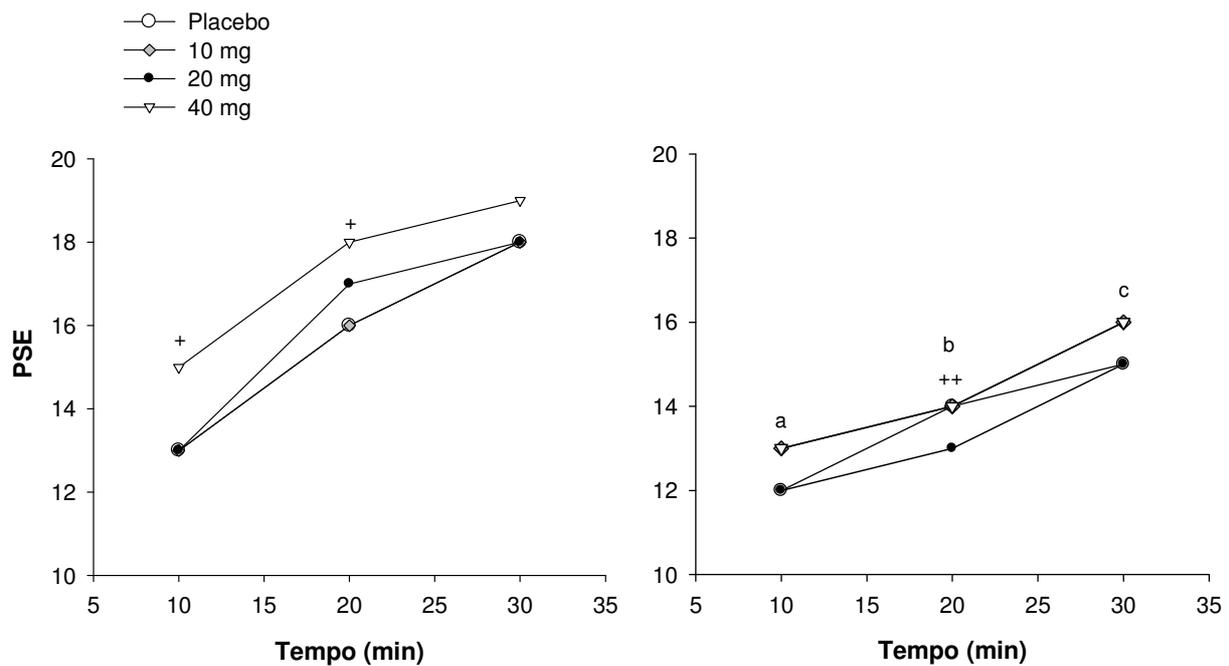


FIGURA 19 – Efeito induzido pela paroxetina administrada em diferentes doses sobre a PSE nos 30 primeiros minutos de exercício. Dados expressos em mediana para o grupo de menor (esquerda, n=8) e de maior (direita, n = 8) capacidade aeróbica. Para o grupo de menor capacidade aeróbica, n = 7 e n = 6 para as doses 20 e 40 mg, respectivamente, no minuto 30. + Diferença significativa de 40 mg em relação ao placebo e à 10 mg ( $p < 0,05$ ). ++ Diferença significativa de 20 mg em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). a Diferença significativa inter-grupos para a dose de 40 mg ( $p < 0,05$ ). b Diferença significativa inter-grupos para as situações experimentais placebo, 20 e 40 mg ( $p < 0,05$ ). c Diferença significativa inter-grupos para todas as situações ( $p < 0,05$ ).

### **6.11 – Volume plasmático, glicose e lactato**

Os dados de volume plasmático foram apresentados como a média das capacidades aeróbicas e de todas as situações experimentais devido a não interação das variáveis capacidade aeróbica, dose e tempo. Conforme pode ser observado, houve uma redução de aproximadamente 10% no volume plasmático logo nos primeiros 15 minutos de exercício. Tal redução permaneceu durante o minuto 30 do exercício.

As concentrações plasmáticas de lactato foram apresentadas como média das situações experimentais dentro de cada grupo de capacidade aeróbica em função da interação apenas da capacidade aeróbica com o tempo. Conforme esperado, em ambos os grupos, a concentração plasmática de lactato aumentou a partir do minuto 15 e permaneceu aumentada durante o minuto 30, sem haver qualquer diferença entre as capacidades aeróbicas.

Para os dados de glicose plasmática, as capacidades aeróbicas foram agrupadas devido à presença de interação apenas entre as variáveis dose e tempo. Para todas as situações experimentais as concentrações plasmáticas de glicose foram reduzidas nos minutos 15 e 30 durante o exercício em relação ao basal. Além disso, a ingestão de 40 mg de paroxetina aumentou a concentração plasmática de glicose no minuto 0 quando comparado ao basal, além de ter sido observado um aumento também em relação ao minuto 0 das situações placebo e 10 mg do fármaco (TABELA 2).

Tabela 2 – Dados de volume plasmático, lactato e glicose plasmáticos

	Basal	Minuto 0	Minuto 15	Minuto 30	Fadiga
VOLUME PLASMÁTICO (%) (n = 16)	-----	100	90,18 <sup>a</sup> (± 0,13)	89,91 <sup>a</sup> (± 0,02)	91,18 (± 0,41)
LACTATO (mmol.L <sup>-1</sup> )					
Menor capacidade (n = 8)	1,02 (± 0,02)	1,65 (± 0,06)	6,81 <sup>b</sup> (± 0,05)	7,28 <sup>b</sup> (± 0,10)	6,78 (± 0,12)
Maior capacidade (n = 8)	0,95 (± 0,01)	1,49 (± 0,01)	5,27 <sup>b</sup> (± 0,09)	5,49 <sup>b</sup> (± 0,22)	5,00 (± 0,17)
GLICOSE (mg.dL <sup>-1</sup> )					
Placebo (n = 16)	109,77 (± 7,97)	105,88 (± 1,07)	72,65 <sup>b</sup> (± 3,34)	73,58 <sup>b</sup> (± 1,16)	84,61 (± 1,61)
10 mg (n = 16)	110,59 (± 2,88)	106,40 (± 1,61)	77,10 <sup>b</sup> (± 2,98)	76,43 <sup>b</sup> (± 7,60)	87,48 (± 5,04)
20 mg (n = 16)	105,55 (± 4,82)	116,13 (± 2,00)	68,86 <sup>b</sup> (± 1,12)	80,89 <sup>b</sup> (± 6,40)	82,15 (± 6,60)
40 mg (n = 16)	97,92 (± 0,24)	123,92 <sup>b, c</sup> (± 5,42)	70,93 <sup>b</sup> (± 4,72)	81,57 <sup>b</sup> (± 1,07)	90,02 (± 1,15)

Dados de % de volume plasmático, concentração plasmática de lactato e glicose no basal e ao longo do exercício físico até a fadiga. Não houve interação da capacidade aeróbica e dose com o tempo para o volume plasmático. Houve interação capacidade aeróbica e tempo para o lactato. Houve interação dose e tempo para a glicose. Os dados estão expressos em média ± epm (n = 16). <sup>a</sup> Diferença significativa em relação ao minuto 0 (p≤0,05). <sup>b</sup> Diferença significativa em relação ao basal (p<0,05). <sup>c</sup> Diferença significativa em relação à 10 mg e ao placebo (p<0,05).

## 7 - DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo mostram que a administração de 20 mg de paroxetina reduziu o tempo total de exercício dos voluntários de maior capacidade aeróbica quando comparado à situação placebo. Entretanto, tal comportamento não foi observado para as situações de 10 e 40 mg de paroxetina neste grupo. Em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica a ingestão de diferentes doses de paroxetina não interferiu no tempo total de exercício.

O aumento da atividade serotoninérgica na área pré-óptica do hipotálamo tem sido relacionado a maior taxa de acúmulo de calor bem como ao aumento no consumo de oxigênio durante o exercício até a fadiga em ratos (SOARES e cols., 2007). Tal aumento na taxa de acúmulo de calor apresentou uma correlação inversa com o tempo total de exercício (SOARES e cols., 2004; 2007; CORDEIRO, 2007). Assim como nos estudos de SOARES e cols., (2004; 2007) e CORDEIRO (2007), o presente estudo também encontrou uma correlação inversa entre o tempo total de exercício e a taxa de acúmulo de calor dos voluntários nos dois grupos de capacidade aeróbica (maior e menor). Apesar disso, a redução no rendimento observado na dose de 20 mg de paroxetina não parece estar associada ao aumento da taxa de acúmulo de calor nessa dose (FIGURA 8).

A diminuição na dissipação e/ou o aumento na produção metabólica de calor durante o exercício físico estão diretamente relacionados ao aumento na taxa de acúmulo de calor (ROGRIGUES e cols., 2003). No presente estudo, no grupo de maior capacidade aeróbica, não foram constatadas diferenças na dose de 20 mg de paroxetina nos principais mecanismos envolvidos na dissipação de calor durante o exercício físico, isto é, na taxa de sudorese e na temperatura da pele, mecanismos indicativos de evaporação do suor e de vasodilatação periférica, respectivamente. Em relação aos mecanismos de produção de calor, um aumento no consumo de oxigênio poderia ter induzido maior taxa de acúmulo de calor. Entretanto, embora no presente estudo esse indicador de produção de calor não tenha sido medido durante a realização do exercício até a fadiga, o fato da taxa de acúmulo de calor durante o exercício não ter

sido diferente na dose de 20 mg de paroxetina nos permite inferir que o consumo de oxigênio também não tenha sido alterado pelo aumento da atividade serotoninérgica.

Apesar da ausência de diferença entre as taxas de acúmulo de calor na situação placebo e 20 mg do fármaco no grupo de maior capacidade aeróbica, um aumento da atividade simpática provocado pelo aumento da atividade serotoninérgica (BAGDY e cols., 1989) poderia ter aumentado a vasoconstrição periférica e, portanto, diminuído a taxa de dissipação de calor na dose de 20 mg de paroxetina no grupo de maior capacidade aeróbica. Tal resposta poderia induzir maior aumento na temperatura interna ou na taxa de elevação da temperatura interna ao longo do tempo o que anteciparia a interrupção do exercício neste grupo. Entretanto, não houve diferença no aumento da temperatura da pele para essas duas situações ao longo do tempo, resultado também mostrado por SCHWARTZ e cols., (1995) que, administrando o agonista serotoninérgico m-CPP em modelo humano em repouso, observou que o aumento da temperatura central encontrada foi associado a um aumento na produção de calor e não na redução da dissipação do calor.

O fato da paroxetina ter sido administrada periféricamente não nos permite, no presente estudo, afirmar quais áreas cerebrais efetivamente tiveram a atividade serotoninérgica aumentada e, se entre essas áreas, a região pré-óptica do hipotálamo estava incluída. Além disso, mesmo que a região citada tenha tido a atividade serotoninérgica aumentada não se pode afirmar o quanto os receptores pré ou pós-sinápticos dessa região foram estimulados, uma vez que a estimulação desses receptores provoca respostas termorregulatórias antagônicas. O aumento da atividade serotoninérgica hipotalâmica pode proporcionar hipotermia (quando os receptores pré-sinápticos 5-HT<sub>1A</sub> são estimulados) ou hipertermia (quando, principalmente, os receptores 5-HT<sub>2C</sub> pós-sinápticos são estimulados) (HILLEGART, 1991; LIN e cols., 1998).

Outros fatores que poderiam justificar a redução do tempo total de exercício na dose de 20 mg são a disponibilidade de substratos, principalmente de carboidrato, e o equilíbrio ácido-básico durante o exercício, avaliados no presente estudo respectivamente pelas concentrações sanguíneas de glicose e de lactato. Entretanto, como no presente estudo não houve diferença nas concentrações plasmáticas de

glicose e lactato nas situações placebo e 20 mg no momento da fadiga, a interrupção do exercício na situação experimental com paroxetina não pode ser atribuída a essas variáveis. Da mesma maneira, WILSON e MAUGHAN (1992) e STRACHAN e cols., (2004) também não encontraram diferenças nas concentrações de glicose e lactato no momento da fadiga após a administração de 20 mg de paroxetina quando comparado ao placebo. Esse resultado reforça a hipótese que os efeitos da paroxetina no rendimento não parecem estar relacionados a fatores periféricos, e sim a fatores centrais.

A redução nas concentrações da glicose nos trinta minutos iniciais de exercício em todas as situações experimentais pode estar associada a um aumento na captação de glicose pelos músculos em atividade. Durante a realização do exercício físico, o aumento na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) modula o aumento da atividade do sistema nervoso simpático que, por sua vez irá aumentar a glicogenólise e gliconeogênese hepática com o intuito de manter a glicemia em valores adequados à prática do exercício (SUH e cols., 2007; KJAER e cols., 1991). O aumento da glicólise está diretamente associado ao aumento na produção de lactato, como pôde ser observado no presente estudo a partir do minuto 15.

É possível que a ingestão de 20 mg de paroxetina possa ter aumentado a atividade serotoninérgica e induzido sensações de letargia e sonolência nos voluntários de maior capacidade aeróbica resultando na redução do tempo total de exercício até a fadiga. Esta relação entre aumento da atividade serotoninérgica central e perda de motivação no exercício tem sido mostrada por alguns autores (MEEUSEN e cols., 2006b; STRUDER e cols., 2001a; NEWSHOLME e cols., 1992). Caso isso tivesse acontecido, seria esperado que no presente estudo, a PSE dos voluntários na dose de 20 mg fosse maior que na situação placebo. Contudo, apenas no minuto 20 houve diferença nas notas de PSE entre as situações experimentais placebo e 20 mg de paroxetina. Ao contrário do esperado, a PSE do placebo estava maior que a PSE na dose de 20 mg. Portanto, como isso não perdurou até o momento da fadiga, é provável que a ingestão de paroxetina não tenha interferido na percepção subjetiva do esforço durante o exercício realizado. É também interessante observar que no grupo de menor capacidade aeróbica a PSE foi maior desde os primeiros 10 minutos de exercício na

situação 40 mg de paroxetina (FIGURA 19). Este resultado corrobora achados anteriores (MEEUSEN e cols., 2006a; STRUDER e cols., 2001b; NEWSHOLME e cols., 1992) sobre a relação entre atividade serotoninérgica central e motivação para o exercício. Entretanto, como observado na FIGURA 7, isto não se refletiu em diminuição no tempo total de exercício nesta situação.

Entre as variáveis periféricas medidas ao longo do exercício nesse estudo, nenhuma parece ter sido influenciada pela ingestão de 20 mg de paroxetina a ponto de justificar assertivamente que o aumento da atividade serotoninérgica, por si só, seria o responsável pela redução no tempo total de exercício até a fadiga. Apesar de não ter sido medido periféricamente o neurotransmissor dopamina, o que, aliás, não é uma medida que reflete de forma adequada a concentração central deste neurotransmissor (MEEUSEN e cols., 2006b), não se pode descartar no presente estudo a sua possível participação na gênese da fadiga na situação 20 mg de paroxetina no grupo de maior capacidade aeróbica. Estudos têm sugerido que a fadiga durante exercício prolongado esteja mais associada à relação entre as concentrações centrais dos neurotransmissores serotonina/dopamina do que à ação isolada, por exemplo, da serotonina (DAVIS e cols., 2000; MEEUSEN e cols., 2006b). Estudos têm mostrado que no momento da fadiga as concentrações cerebrais de serotonina estavam elevadas enquanto as concentrações de dopamina estavam reduzidas (HASEGAWA e cols., 2007; DAVIS e BAILEY, 1997; BAILEY e cols., 1993). O aumento da atividade serotoninérgica está associado à inibição tônica da atividade dopaminérgica (FINK e GÖTHERT, 2007; MEEUSEN e cols., 2006b). Tem sido mostrado, que o aumento da concentração central de dopamina, ou seja, redução da razão serotonina/dopamina, está associada ao aumento no nível de ativação, de motivação e da coordenação neuromuscular (DAVIS e cols., 2000). Portanto, no presente estudo, na situação de 20 mg de paroxetina no grupo de maior capacidade aeróbica, no qual possivelmente a razão serotonina/dopamina tenha aumentado, talvez tenha ocorrido uma queda na motivação intrínseca do voluntário em continuar o exercício. Recentemente, BALTHAZAR (2008), investigando o aumento da atividade dopaminérgica no SNC, observou que tal aumento possui efeito ergogênico, além de aumentar a tolerância ao calor acumulado durante o exercício.

Ainda em relação ao grupo de maior capacidade aeróbica, apesar de 20 mg de paroxetina ter reduzido o tempo total de exercício, tal resposta não foi reproduzida e/ou acentuada na dose de 40 mg deste fármaco. Foi observado que em doses maiores ou iguais a 40 mg, a paroxetina perde a sua seletividade pelos transportadores serotoninérgicos e passa a inibir também a ação dos transportadores de noradrenalina (OWENS e NEMEROFF, 2003). Embora, no presente estudo, a concentração das catecolaminas plasmáticas não tenham sido medidas, alguns resultados encontrados mostraram que a atividade noradrenérgica estava aumentada. Um desses resultados foi o aumento da frequência cardíaca no minuto zero na situação 40 mg quando comparado às demais situações (FIGURA 11). Outro fator que sugere o possível aumento da atividade noradrenérgica provocado por esta dose do fármaco foi o aumento, também no minuto zero, da concentração plasmática de glicose em relação às situações experimentais placebo e 10 mg (TABELA 2) pois é sabido que o aumento da atividade das catecolaminas, entre elas a noradrenalina, aumenta a disponibilidade hepática de glicose (POWERS e HOWLEY, 2000; KJAER e cols., 1991).

Tem sido observado que o aumento da atividade catecolaminérgica central, entre elas a noradrenalina, está associado ao aumento do nível de ativação, de reforço, de recompensa de vigilância e de motivação para continuar o exercício (DAVIS e BAILEY, 1997; MEEUSEN e DE MEIRLEIR, 1995). A esse comportamento pode estar associado o fato do tempo total de exercício na dose de 40 mg não ter diminuído. No presente estudo, os efeitos motivadores proporcionados pelo aumento da atividade noradrenérgica podem ter suprimido os possíveis efeitos ergolíticos proporcionados pelo aumento da atividade serotoninérgica na situação com ingestão de 40 mg de paroxetina.

No que diz respeito ao grupo de menor capacidade aeróbica, não foi observado interferência do aumento da dose do fármaco no tempo total de exercício. Entretanto, para a dose de 40 mg de paroxetina os valores de PSE nos vinte primeiros minutos de exercício foram maiores quando comparados às situações experimentais placebo e 10 mg do fármaco. É possível que, apesar do aumento na PSE, para essa dose o tempo total de exercício não tenha reduzido em função do aumento da atividade noradrenérgica central que, por sua vez, estaria associada ao aumento no nível de

ativação e motivação para continuar o exercício (DAVIS e BAILEY, 1997; MEEUSEN e DE MEIRLEIR, 1995).

No momento da fadiga, o grupo de menor capacidade aeróbica apresentou valores menores na concentração de prolactina para as situações 10, 20 e 40 mg em relação ao grupo de maior capacidade aeróbica. Uma vez que houve redução no tempo total de exercício na situação de 20 mg e aumento na concentração de prolactina nas situações de 10, 20 e 40 mg para o grupo de maior capacidade aeróbica em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica, é possível sugerir que esse grupo tenha sido mais sensível à alteração da atividade serotoninérgica induzida pela paroxetina que o grupo de menor capacidade aeróbica.

É importante ressaltar que a literatura apresenta resultados contrários aos do presente estudo, ou seja, que indivíduos treinados possuem menor sensibilidade a alterações no sistema serotoninérgico que indivíduos não treinados (JAKEMAN e cols., 1994; BROOCKS e cols., 1999). Diferenças metodológicas na realização do presente estudo podem justificar a discordância em relação aos estudos anteriores. Enquanto nos estudos de JAKEMAN e cols. (1994) e BROOCKS e cols. (1999) a investigação da atividade serotoninérgica foi feita em repouso, no presente estudo tal avaliação foi feita com os voluntários se exercitando até a fadiga. Além disso, o fármaco utilizado para modular o sistema serotoninérgico diferiu nos três estudos. Nos estudos de JAKEMAN e cols. (1994) e de BROOCKS e cols. (1999) foram utilizados a buspirona, um agonista de receptor 5-HT<sub>1A</sub>, e o m-CPP, um agonista do receptor 5-HT<sub>2C</sub>, respectivamente. Já no presente estudo foi utilizado a paroxetina, um inibidor da recaptação serotoninérgica. Apesar dos três fármacos serem usados com o intuito de aumentar a atividade serotoninérgica, as suas ações sobre diferentes subtipos de receptores podem provocar respostas diferenciadas. Sabendo que o receptor 5-HT<sub>1A</sub> é um auto-receptor localizado também em regiões somatodendríticas de neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos, é possível que a ação da buspirona nesses receptores provoque uma inibição na taxa de disparo do neurônio serotoninérgico e, conseqüentemente, uma diminuição na liberação de serotonina na fenda sináptica (BARNES e SHARPE, 1999), o que geraria um efeito contrário ao aumento da atividade serotoninérgica. Já a paroxetina, ao inibir a recaptação serotoninérgica, aumenta a concentração de serotonina na fenda sináptica sem, contudo,

ser possível saber, como por exemplo no presente estudo, quais receptores foram estimulados por esse fármaco. Outro aspecto metodológico a ser observado é o perfil dos voluntários utilizados por nós e pelos outros estudos citados. Nos estudos de JAKEMAN e cols. (1994) e de BROCKS e cols. (1999) foram comparados indivíduos treinados e não treinados aerobicamente enquanto que, no presente estudo, foram comparados indivíduos de maior e menor capacidade aeróbica, portanto, não necessariamente treinados. O fato dos grupos apresentarem capacidades aeróbicas diferentes não nos permite classificá-los como indivíduos treinados e não treinados. Apesar das diferenças no  $VO_{2\text{pico}}$ , nenhum dos voluntários de maior capacidade aeróbica estava engajado em um protocolo sistemático de treinamento como constatados pelo Questionário Internacional de Atividade Física e pela não diferença, em relação ao grupo de menor capacidade aeróbica, na potência máxima alcançada no teste progressivo ( $p = 0,08$ ).

É possível que a diferença observada no percentual de gordura corporal entre os grupos de capacidade aeróbica tenha potencializado a diferença observada no  $VO_{2\text{pico}}$  dos voluntários assim como o volume de distribuição do fármaco no organismo. Em relação ao  $VO_{2\text{pico}}$ , BUNC e HELLER (1990) sugeriram que o maior percentual de gordura corporal poderia reduzir a eficiência mecânica durante a realização de um exercício e, conseqüentemente, reduzir a capacidade de realizar trabalho. Entretanto, GORAN e cols., (2000) mostraram que o percentual de gordura não influencia na determinação da capacidade aeróbica máxima de indivíduos se exercitando. Dessa forma, no presente estudo a diferença observada no percentual de gordura entre os grupos não parece ter interferido na determinação do  $VO_{2\text{pico}}$  dos voluntários o que reforça que os grupos eram diferentes em termos de capacidade aeróbica. No que diz respeito ao volume de distribuição dos fármacos tem sido mostrado que o percentual de gordura pode interferir nesse processo (BUXTON, 2006). Contudo, apesar de no presente estudo os percentuais de gordura terem diferido entre os grupos de capacidade aeróbica e a paroxetina ser um fármaco lipofílico, tal diferença não parece ter interferido no volume de distribuição uma vez que foi mostrado que, em geral, os inibidores seletivos de recaptção serotoninérgica ligam-se às proteínas plasmáticas em mais de 95% (SCIPPA e OLIVEIRA, 2006), ou seja, uma quantidade muito reduzida

estaria disponível para acumular-se no tecido adiposo e, com isso, proporcionar um volume de distribuição diferenciado entre os grupos de menor e maior capacidade aeróbica.

O presente estudo não foi o único a investigar a relação da atividade serotoninérgica, sob a administração da paroxetina, com os mecanismos de fadiga durante a realização de um exercício físico. WILSON e MAUGHAN (1992) observaram a possível participação do aumento da atividade serotoninérgica com o uso da paroxetina sobre a gênese da fadiga em ambiente temperado. Já STRACHAN e cols. (2004), não observaram essa resposta após darem paroxetina a voluntários se exercitando em ambiente quente. Cabe, entretanto, salientar que o avanço em nosso estudo em relação aos citados anteriormente está no fato de termos investigado a influência da capacidade aeróbica sobre a relação entre o sistema serotoninérgico e a fadiga durante a realização de exercícios prolongados. Além disso, o presente estudo avança em relação aos demais quando submete os voluntários a três diferentes doses da paroxetina com o intuito de verificar a possível existência de uma curva dose-resposta.

A maior diferença metodológica observada nesses estudos em relação ao nosso estudo está no tempo entre a ingestão da paroxetina e o início do exercício até a fadiga. Os estudos de WILSON e MAUGHAN (1992) e STRACHAN e cols., (2004) administraram a paroxetina 6 e 5 horas antes do início do exercício, respectivamente. Já o presente estudo administrou o fármaco 4 horas e 35 minutos antes do início do exercício. Apesar da diferença no tempo utilizado no presente estudo em relação à literatura e de não termos também medido os metabólitos da paroxetina, é pouco provável que o fármaco não estivesse agindo durante a realização do exercício físico. Estudo realizado por KAYE e cols. (1989) mostrou que o fármaco tem sua concentração pico alcançada em média 5,8 horas após a sua administração com variação de 3 a 8 horas. Além disso, as diferenças nos tempos totais de exercício e temperatura interna entre as doses no grupo de maior capacidade aeróbica, assim como na PSE e na temperatura interna entre as situações para o grupo de menor capacidade aeróbica são fortes evidências do aumento da atividade serotoninérgica proporcionados pela ingestão de paroxetina no nosso estudo.

Outro indício da ação do fármaco é que o aumento na taxa de elevação da temperatura interna, assim como o aumento da temperatura interna para ambos os grupos, ocorre sempre antes para as maiores doses do fármaco quando comparado à situação experimental do placebo em relação ao minuto zero. O fato da paroxetina também atuar como antagonista dos receptores muscarínicos parece justificar esse aumento mais rápido da temperatura interna para as maiores doses do fármaco. Conforme evidenciado por WANNER e cols. (2007) o bloqueio dos receptores muscarínicos no núcleo hipotalâmico ventromedial em ratos reduziu a taxa de dissipação de calor na cauda dos animais aumentando a temperatura interna e a taxa de acúmulo de calor durante a realização do exercício. No presente estudo, apesar de ter havido um aumento mais rápido na temperatura interna em ambos os grupos de capacidade aeróbica, tal aumento não foi acompanhado por um aumento na taxa de acúmulo de calor (FIGURA 8) nem por uma redução na taxa de dissipação de calor, avaliado pela taxa de sudorese (FIGURA 10) e pela temperatura da pele (FIGURA 14).

Apesar da maioria dos estudos investigando a atividade serotoninérgica em modelo humano utilizar a prolactina como marcador indireto da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central, deve-se ter cautela ao interpretar resultados que utilizam esse método (MEUSSEN e cols., 2006b). Isso porque a secreção de prolactina pode ser estimulada por diversos estímulos exteroceptivos, dentre eles o estresse (FREEMAN e cols., 2000). Sendo a prática de exercício físico um estímulo estressante para o indivíduo, é difícil afirmar o quanto do aumento da secreção de prolactina observado é consequência do aumento da atividade serotoninérgica ou da prática do exercício físico. É importante ressaltar também que no presente estudo não foi observado a presença de correlação direta entre a temperatura interna e a concentração de prolactina no soro.

Embora os dois grupos de capacidade aeróbica tenham sido submetidos à mesma intensidade relativa de esforço, o tempo total de exercício do grupo de maior capacidade aeróbica foi maior em todas as situações experimentais quando comparado ao grupo de menor capacidade aeróbica. Ambos os grupos foram submetidos a 60% da potência máxima alcançada no teste progressivo. Contudo, é possível que a intensidade adotada possa ter sido adequada para demonstrar a influência da atividade

serotonérgica no tempo total de exercício apenas para o grupo de maior capacidade aeróbica. Essa intensidade pode ter sido alta para o grupo de menor capacidade aeróbica, o que diminuiu a sensibilidade do método para mostrar a possível existência da relação entre atividade serotonérgica e tempo total de exercício nesse grupo. Estudos têm mostrado que, mesmo que a intensidade relativa seja a mesma para grupos de capacidades aeróbicas diferentes, a intensidade percebida pode não ser a mesma em função de se estar acima ou abaixo da máxima fase estável do lactato (MFEL). A MFEL representa a maior intensidade na qual há um equilíbrio entre o transporte de lactato para o sangue e a remoção do lactato do sangue (HECK e cols., 1985). É possível que a intensidade utilizada no presente estudo, esteja acima e abaixo da MFEL para os grupos de menor e maior capacidade aeróbica, respectivamente. Isso pode ser percebido analisando-se os dados da PSE na situação placebo para as duas capacidades aeróbicas (FIGURA 19). A partir do minuto 20, os voluntários do grupo de menor capacidade aeróbica estavam sentindo o esforço como sendo mais intenso que o grupo de maior capacidade aeróbica, mesmo em intensidades relativas similares. Entretanto, não é possível afirmar assertivamente que as intensidades correspondiam a diferentes percentuais da MFEL, pois a intensidade correspondente à máxima fase estável do lactato não foi registrada em cada voluntário. Tal resposta poderia justificar o fato do grupo de maior capacidade aeróbica ter apresentado um tempo total de exercício maior que o grupo de menor capacidade aeróbica para todas as situações experimentais, inclusive para o placebo.

Outro possível fator que poderia justificar a diferença observada nos tempos totais de exercício entre os grupos de maior e menor capacidade aeróbica seria a diferença na taxa de acúmulo de calor. Uma maior TAC poderia ser observada no grupo de menor capacidade aeróbica devido ao seu percentual de gordura ser aproximadamente o dobro do grupo de maior capacidade aeróbica, o que poderia reduzir sua capacidade de dissipar o calor (KENNEY e MUNCE, 2003) e, portanto, reduzir o rendimento desse grupo. Entretanto, em nenhuma das quatro situações experimentais a taxa de acúmulo de calor foi diferente entre os grupos (FIGURA 8). A maior temperatura interna no momento da fadiga dos voluntários de maior capacidade aeróbica nas situações de 10 e 40 mg (FIGURA 12) parece justificar o aumento

observado na taxa de sudorese nessas duas situações quando comparado ao grupo de menor capacidade aeróbica (FIGURA 10). Dessa forma, é possível que a maior taxa de sudorese nessas duas situações tenha sido eficaz em evitar que a taxa de acúmulo de calor fosse maior em relação ao outro grupo de capacidade aeróbica.

A partir da análise dos resultados encontrados no presente estudo é possível reafirmar o perfil multifatorial do processo da fadiga. No presente estudo, nenhuma das variáveis periféricas avaliadas justificou isoladamente a interrupção antecipada do exercício, na situação de 20 mg de paroxetina para o grupo de maior capacidade aeróbica. Isto reforça a idéia da compreensão da fadiga durante o exercício como mecanismo de proteção a partir da integração, pelos centros superiores, das aferências provenientes dos diferentes sistemas e não somente como resposta a fatores centrais e ou periféricos isolados.

## **8 - CONCLUSÕES**

A capacidade aeróbica modula a atividade do sistema serotoninérgico e sua relação com a fadiga durante exercício prolongado em seres humanos. Entretanto, dentro dos limites do presente estudo, a redução do tempo total de exercício na situação de 20 mg de paroxetina para o grupo de maior capacidade aeróbica sugere que a atividade serotoninérgica de indivíduos com maior capacidade aeróbica não parece ter uma resposta atenuada durante o exercício quando comparada à de indivíduos com menor capacidade aeróbica.

## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Sixth Edition, 2000.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position stand exercise and fluid replacement. **Medicine and Science Sports and Exercise**, v. 29, n. 1, p. 11, 1996.

ARMSTRONG, L. E. Performing in extreme environments. Human Kinetics: Champaign, 2000.

BAGDY, G.; CALOGERO, A. E.; MURPHY, D.; SZEMEREDI, K. Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. **Endocrinology**, 125: 2664-2669, 1989.

BAILEY, S. P.; DAVIS, J. M.; AHLBORN, E. N. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. **J. Appl. Physiol.**, 74(6): 3006-3012, 1993.

BALTHAZAR, C. H. Tonus Dopaminérgico Central: Efeito ergogênico e influência no balanço térmico e energético durante o exercício físico de corrida com intensidade de esforço progressiva. Tese de Doutorado. UFMG, 2008.

BARNES, N. M.; SHARP, T. A review of central 5-HT and their function. **Neuropharmacology**. 38: 1083-1152. 1999.

BEN-JONATHAN, N. & HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. **Endocrine Rev.**, 22(6): 724-763.

BLOMSTRAND, E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. **J. Nutr.**, 136: 544S-547S, 2006.

BLOMSTRAND, E. Amino acids and central fatigue. **Amino Acids**, 20: 25-34, 2001.

BLOMSTRAND, E., CELSING, F., NEWSHOLME, E. A. Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. **Acta Physiol. Scand.**, 133: 115-121, 1988.

BLOMSTRAND, E., PERRETT, D., PARRY-BILLINGS, M., NEWSHOLME, E.A. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. **Acta Physiol. Scand.**, 136, 473-481, 1989.

BLOMSTRAND, E.; MØLLER, K.; SECHER, N. H.; NYBO, L. Effect of carbohydrate ingestion on brain exchange of amino acids during sustained exercise in human subjects. **Acta Physiol. Scand.**, 185: 203-209, 2005.

BOURIN, M.; CHUE, P.; GUILLON, Y. Paroxetine: a review. **CNS Drug Rev.**, Spring; 7(1): 25-47, 2001.

BORG, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. **Scand. J. Rehab. Med.**, v. 2, p. 92-98, 1970.

BROOCKS, A.; MEYER, T.; GEORGE, A.; HILLMER-VOGEL, U.; MEYER, D.; BANDELOW, B; HAJAK, G.; BARTMANN, U.; GLEITER, C.H.; RUTHER, E. Decreased neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) but normal responses to ipsapirone in marathon runners. **Neuropsychopharmacology**, 20: 150-161, 1999.

BROOCKS, A.; MEYER, T.; GLEITER, C.H.; HILLMER-VOGEL, U.; GEORGE, A.; BARTMANN, U.; BANDELOW, B. Effect of aerobic exercise on behavioral and

neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine and to ipsapirone in untrained healthy exercise. **Psychopharmacology**, 155: 234-241, 2001.

BUNC, V.; HELLER, J. The effect of body constitution on work capacity evaluated by means of mechanical efficiency. **Casopis Lekarů Ceskych**. Jan; 129(3): 85-87, 1990.

BUXTON, I. L. O. Farmacocinética e farmacodinâmica – A dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ª edição, 2006.

COLIN, J.; TIMBAL, J.; HOUDAS, Y.; BOUTELIER, C.; GUIEU, J.D. Computation of mean body temperature from rectal and skin temperatures. **J. Appl. Physiol.**, vol. 31, pp.484-489, 1971.

CORDEIRO, L. M. S. O sistema serotoninérgico participa da modulação dos mecanismos termorregulatórios e do processo de fadiga durante o exercício prolongado em ratos. Dissertação de Mestrado. UFMG, 2007.

DAVIS, J. M., ALDERSON, N. L., WELSH, R. S. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. **Am. J. Clin. Nutr.**, 72 (suppl): 573S-578S, 2000.

DAVIS, J. M., BAILEY, S. P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 29 (1): 45-57, 1997.

DAVIS, J. M., BAILEY, S. P.; WOODS, J. A.; GALIANO, F. J.; HAMILTON, M. T.; BARTOLI, W. P. Effects of carbohydrate feedings on plasma free tryptophan and branched-chain amino acids during prolonged cycling. **Eur. J. Appl. Physiol.**, 65: 513-519, 1992.

DE MEIRLEIR, K.; L'HERMITE-BALÉRIAUX, M.; L'HERMITE, M.; ROST, R.; HOLLMANN, W. Evidence for serotonergic control of exercise-induced prolactin secretion. **Horm. Metabol. Res.**, 17: 380-381, 1985.

DILL, D. B.; COSTILL, D.L. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. **J. Appl. Physiol.**, 37(2): 247-248, 1974.

DUBOIS, D.; DUBOIS, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch. Int. Medicine**, 17: 863-871, 1916.

DWYER, D.; BROWNING, J. Endurance training in Wistar rats decreases receptor sensitivity to a serotonin agonist. **Acta Physiol. Scand.**, 170: 211-216, 2000.

DWYER, D.; FLYNN, J. Short term aerobic exercise training in young males does not alter sensitivity to a central serotonin agonist. **Exp. Physiol.**, 87(1): 83-89, 2002.

FERNSTROM, J. D., FERNSTROM, M. H. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. **J. Nutr.**, 136: 553S-559S, 2006.

FINK, K. B.; GÖTHERT, M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. **Pharmacol. Rev.**, 59: 360-417, 2007.

FREEMAN, M. E.; KANYICKSKA, B.; LERANT, A.; GYÖRGY, N. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. **Physiol. Rev.**, 80: 1523-1631. 2000.

GERALD, M.C. Effects of (+)-amphetamine on the treadmill endurance performance of rats. **Neuropharmacology**. 17:703-4, 1978.

GORAN, M.; FIELDS, D. A.; HUNTER, G. R.; HERD, S.L.; WEINSIER, R.L. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. **International Journal of obesity and related metabolic disorders**. Jul;24(7): 841-8, 2000.

GREB, W. H.; BRETT, M. A.; BRUSCHER, G.; DIERDORF, H. D.; VON SCHRADER, H. W.; WOLF, D.; MELLOWS, G.; ZUSSMAN, B. D. Absorption of paroxetine under various dietary conditions and following antiacid intake. **Acta Psychiatr. Scand.**, 350: 99-101, 1989.

HASEGAWA, H.; PIACENTINI, M.F.; SARRE, S.; MICHOTTE, Y.; ISHIWATA, T.; MEEUSEN, R. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. **Physiol.**, 586(1): 141-149. 2008.

HECK, H.; MADER, A.; HESS, G.; MUCKE, S.; MULLER, R.; HOLLMANN, W. Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. **Int. J. Sports Med.**, 6: 117-130. 1985.

HEYWARD, V. H. **Avaliação física e prescrição de exercício – Técnicas avançadas**. 4ª Edição. Artmed Editora. 2004.

HILLEGAART, V. Effects of local application of 5-HT and 8-OH-DPAT into the dorsal and median raphe nuclei on core temperature in the rat. **Psychopharmacology**, 103: 291-296, 1991.

HUFFMAN, D. M.; ALTENA, T. S.; MAWHINNEY, T. P.; THOMAS, T. R. Effect of n-3 fatty acids on free tryptophan and exercise fatigue. **Eur. J. Appl. Physiol.**, 92: 584-591, 2004.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density for men. **Brit. J. Nutrition**, 40: 497-504, 1978.

JAKEMAN, P.M.; HAWTHORNE, J.E.; MAXWELL, S.R.J.; KENDALL, M.J.; HOLDER, G. Evidence for downregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptor function in endurance-trained athletes. **Exp. Physiol.**, 79: 461-464, 1994.

- KALINSKI, M. I.; DLUZEN, D. E.; STADULIS, R. Methamphetamine produces subsequent reductions in running time to exhaustion in mice. **Brain Res.**, 921: 160-164, 2001.
- KAYE, C. M.; HADDOCK, R. E.; LANGLEY, P. F.; MELLOWS, G.; TASKER, T. C. G.; ZUSSMAN, B. D.; GREB, W. H. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. **Acta Psychiatr. Scand.**, 80(supp. 350): 60-75, 1989.
- KENNEY, W. L.; MUNCE, T. A. Invited Review: Aging and human temperature regulation. **J. Appl. Physiol.**, 95: 2598-2603, 2003.
- KIRKENDALL, D. T. Mechanisms of peripheral fatigue. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 22(4): 444-449, 1990.
- KJAER, M.; KIENS, B.; HARGREAVES, M.; RICHTER, E. A. Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. **J. Appl. Physiol.**, 71(2): 552-557, 1991.
- LIN, M. T.; TSAY, H. J.; SU, W. H.; CHUEH, F. Y. Changes in extracellular serotonin in rat hypothalamus affect thermoregulatory function. **Am. J. Physiol.**, 274(43): R1260-R1267. 1998.
- MACLAREN, D. P. M., GIBSON, H., PARRY-BILLINGS, M., EDWARDS, R. H. T. A review of metabolic and physiological factors in fatigue. *In*: **Exercise and Sports Review**, n.17, 29-66, 1989.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício – Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. 5ª Edição. Editora Guanabara Koogan S. A. 2001.
- MEEUSEN, R.; DE MEIRLEIR, K. Exercise and brain neurotransmission. **Sports Med.**, 20(3): 160-88. 1995.

MEEUSEN, R., WATSON, P.; DVORAK, J. The brain and fatigue: New opportunities for nutritional interventions? **Sports Sci.**, 24(7): 773-782, 2006a

MEEUSEN, R.; WATSON, P.; HASEGAWA, H.; ROELANDS, B.; PIACENTINI, M. F. Central fatigue – The serotonin hypothesis and beyond. **Sports Med.**, 36(10): 881-909. 2006b.

MITTLEMAN, K. D.; RICCI, M. R.; BAILEY, S. P. Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 30(1): 83-91, 1998.

NEWSHOLME, E. A. Application of knowledge of metabolic integration to the problem of metabolic limitations in middle distance and marathon running. **Acta Physiol. Scand.**, vol. 128, suppl. 556, pp. 93-97, 1986.

NEWSHOLME, E. A., BOLMSTRAND, E., HASSMEN, P., EKBLÖM B. Physical and mental fatigue: do changes in plasma amino acids play a role? **Biochem. Soc. Trans.**, 19: 358-362, 1991.

NEWSHOLME, E. A.; BLOMSTRAND, E.; EKBLÖM, B. Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. **Br. Med. Bull.** 48: 477-495, 1992.

OWENS, M. J.; NEMEROFF, C. B. Neuropharmacology of Paroxetine. **Psychopharmacol. Bull.**, 37(Suppl. 1): 8-18, 2003.

PAULINELLI-JR. Suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada (AACR): efeitos sobre o desempenho físico no calor em humanos. Dissertação de Mestrado. UFMG, 2007.

PITSILADIS, Y.P.; STRATCHAN, A.T.; DAVIDSON I.; MAUGHAN, R.J. Hyperprolactinaemia during prolonged exercise in the heat: evidence for a centrally mediated component of fatigue in trained cyclists. **Exp. Physiol.**, 87(2): 215-226, 2002.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho**. 3ª Edição, Ed. Manole Ltda. 2000.

RAAP, D. K.; VAN DE KAR, L. D. Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. **Life Sci.**, 65(12): 1217-1235, 1999.

ROBERTS, M. F., WENGER, C. B., STOLWIJK, J. A. J., NADEL, E.R. Skin blood flow and sweating changes following exercise training and heat acclimatization. **J. Appl. Physiol.**, v. 43, p. 133-137, 1977.

RODRIGUES, A. G.; SOARES, D. D.; MARUBAYASHI, U.; COIMBRA, C. C. Heat loss during exercise is related to serotonin activity in the preoptic area. **Neuroreport**, 20: 804-808, 2009.

RODRIGUES, L. O. C.; SILAMI-GARCIA, E. Fadiga – falha ou mecanismo de proteção? In: **Temas atuais em Educação Física e Esportes III**, Belo Horizonte: Saúde Ltda – UFMG, p.25-48, 1998.

RODRIGUES, L. O. C.; OLIVEIRA, A.; LIMA, N. R.; MACHADO-MOREIRA, C. A. Heat storage rate and acute fatigue in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 36: 131-135, 2003.

SCHWARTZ, P. J.; WEHR, T. A.; ROSENTHAL, N. E.; BARTKO, J. J.; OREN, D. A.; LUETKE, C.; MURPHY, D. L. Serotonin and Thermoregulation – Physiologic and Pharmacologic Aspects of Control Revealed by Intravenous m-CPP in Normal Human Subjects. **Neuropsychopharmacology**. 13: 105-115, 1995.

SCIPPA, A. M. A. M.; OLIVEIRA, I. R. Antidepressivos. In: **Farmacologia**. 7ª edição. 2006.

SOARES D.D.; LIMA, N.R.V.; COIMBRA, C.C.; MARUBAYASHI, U. Evidence that tryptophan reduces mechanical efficiency and running performance in rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 74: 357–362, 2003.

SOARES, D.D.; COIMBRA, C.C.; MARUBAYASHI, U. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in preoptic area. **Neurosci. Lett.**, 415: 274-278, 2007.

SOARES, D.D.; LIMA, N.R.V.; COIMBRA, C.C.; MARUBAYASHI, U. Intracerebroventricular tryptophan increases heating and heat storage rate in exercising rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 78: 255–261, 2004.

STRACHAN, A. T., LEIPER, J. B., MAUGHAN, R. J. Paroxetine administration (failed) to influence human exercise capacity, perceived effort or hormone responses during prolonged exercise in a warm environment. **Exp. Physiol.**, 89(6): 657-664, 2004.

STRUDER, H. K., HOLLMANN, W., PLATEN, P., DONIKE, M., GOTZMANN, A., WEBER, K. Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. **Horm. Metab. Res.**, 30: 188-194, 1998.

STRUDER, H. K., WEICKER, H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance, Part I. **Int. J. Sports Med.**, 22: 467-481, 2001a.

STRUDER, H. K., WEICKER, H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance, Part II. **Int. J. Sports Med.**, 22: 482-497, 2001b.

SUH, S. H.; PAIK, Y.; JACOBS, K. A. Regulation of Blood Glucose Homeostasis during Prolonged Exercise. **Mol. Cells.**, 23(3): 272-279, 2007.

WANNER, S. P.; GUIMARÃES, J. B.; RODRIGUES, L. O. C.; MARUBAYASHI, U.; COIMBRA, C. C.; LIMA, N. R. V. Muscarinic cholinceptors in the ventromedial hypothalamic nucleus facilitate tail heat loss during physical exercise. **Brain Res. Bull.**, 73: 28-33, 2007.

WATSON, P.; SHIRREFFS, S. M.; MAUGHAN, R. J. The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. **Eur. J. Appl. Physiol.**, 93: 306-314, 2004.

WILSON, W. M., MAUGHAN, R. J. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. **Exp. Physiol.**, 77: 921-924, 1992.

WONG, D. T.; PERRY, K. W.; BYMASTER, F. P. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). **Nature Rev. Drug Discovery.**, 4(9): 764-774, 2005.

## ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 145/08

Interessado(a): **Profa. Danusa Dias Soares**  
Departamento de Educação Física  
EEFFTO - UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Influência da capacidade aeróbica sobre a responsividade do sistema serotoninérgico durante a realização de exercício físico até a fadiga**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral".

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (DE ACORDO COM O ITEM IV DA RESOLUÇÃO 196/96 DO CNS)

#### TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Influência da capacidade aeróbica sobre a resposta do sistema serotoninérgico durante a realização de exercício físico até a fadiga

#### OBJETIVO

Verificar a influência da capacidade aeróbica sobre a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central em indivíduos exercitando-se até a fadiga

#### PROCEDIMENTOS

Antes de iniciar a pesquisa, você deverá responder ao questionário de atividade física e Anamnese que têm como objetivo saber se você está apto a praticar atividade física.

Após a análise das respostas do questionário e da Anamnese, caso não haja alguma restrição para a prática de exercícios físicos, você irá realizar uma avaliação física que tem o propósito de determinar suas características físicas tais como peso, estatura, percentual de gordura corporal e consumo pico de oxigênio.

Após a avaliação física você será submetido a quatro situações experimentais com ingestão de cápsulas contendo 10 mg, 20 mg ou 40 mg de paroxetina (inibidor da recaptção serotoninérgica) ou contendo placebo. A ordem das situações será distribuída aleatoriamente entre os voluntários.

Antes da realização do exercício, será fixado um cateter para a colheita de sangue durante todo o teste.

Você irá realizar um exercício contínuo em uma bicicleta ergométrica e deverá pedalar, mantendo a intensidade pré determinada pelos responsáveis pela pesquisa durante todo o exercício, até a fadiga. Os seguintes critérios serão considerados para a interrupção do exercício:

- Você solicitar o término do exercício;
- Você der nota igual a 20 na escala de Percepção Subjetiva do Esforço;
- A temperatura interna (retal) atingir o limite de 39,5° C;
- Os pesquisadores notarem a presença de sintomas como tontura, confusão, falta de coordenação dos movimentos, palidez, cianose, náusea, pele fria e úmida.

Durante as quatro situações experimentais serão avaliados: a concentração plasmática de glicose e lactato sanguíneo, a concentração no soro de prolactina, a taxa de sudorese total, a temperatura da pele, a temperatura interna (retal), a percepção subjetiva do esforço, a frequência cardíaca e o volume e a densidade da urina.

A temperatura retal será medida por meio de uma sonda retal inserida 15 cm além do esfíncter anal. As sondas são hastes extremamente flexíveis fabricadas exclusivamente para a medição da temperatura interna em humanos. A sonda será fornecida a você em embalagem estéril e lacrada. Você se encarregará de posicioná-la, não havendo interferência direta dos responsáveis pela pesquisa.

## OS DADOS SERÃO CONFIDENCIAIS

Todos os seus dados são confidenciais, sua identidade não será revelada publicamente em hipótese alguma e somente os pesquisadores envolvidos neste estudo terão acesso a estas informações que serão utilizadas para fins de pesquisa.

## RISCOS

Os riscos deste estudo são relativamente pequenos e estão associados com a prática de exercícios físicos em uma esteira, como por exemplo, o surgimento de lesões músculo-esqueléticas e com possíveis hematomas associados à punção sanguínea. Entretanto, durante todas as situações experimentais, caso seja necessário, você poderá contar com o serviço de pronto atendimento.

## EVENTUAIS DESPESAS MÉDICAS

Não está prevista qualquer forma de remuneração ou pagamento de eventuais despesas médicas ou indenização de qualquer natureza para os voluntários. Todas as despesas especificamente relacionadas com o estudo são de responsabilidade do Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.

Você dispõe de total liberdade para esclarecer questões que possam surgir durante o andamento da pesquisa. Qualquer dúvida, por favor, entre em contato com as pessoas responsáveis pelo estudo: Danusa Dias Soares, tel. 3499-2334 e Francisco Teixeira Coelho tels. 3499-2334/ 8828-0792.

Você poderá se recusar a participar deste estudo e/ou abandoná-lo a qualquer momento, sem precisar se justificar. Você também deve compreender que os pesquisadores podem decidir sobre a sua exclusão do estudo por razões científicas, sobre as quais você será devidamente informado.

## CONSENTIMENTO

Concordo com tudo o que foi exposto acima e, voluntariamente, aceito participar do estudo *“Influência de diferentes faixas de condicionamento físico sobre a responsividade do sistema serotoninérgico durante a realização de exercício físico até a fadiga”*, que será realizado no Laboratório de Fisiologia do Exercício da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais. Os resultados desta pesquisa serão utilizados na elaboração de uma dissertação de mestrado.

Belo Horizonte \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Declaro que expliquei os objetivos deste estudo para o voluntário, dentro dos limites dos meus conhecimentos científicos.

---

Francisco Teixeira Coelho  
Mestrando em Ciências do Esporte – EEEFTO/UFMG

## ANEXO 3

### QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – versão 6

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade : \_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Ocupação: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

**Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor, responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.**

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **LEVES** ou **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos, que façam você suar **POUCO** ou aumentam **LEVEMENTE** sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

1b. Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

- (a) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2a . Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos , que façam você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração, como correr e nadar rápido ou fazer jogging:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?

- (a) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

#### ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa? Sim ( ) Não ( )

1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha? \_\_\_\_\_ dias

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta:

1c . Andando rápido: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

#### ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito **em casa** durante uma semana normal:

2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades **POR DIA**?  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço *moderado* como varrer, rastelar, podar:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço *vigoroso* ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta **POR DIA**?  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

#### ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

- (a) \_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

## ANEXO 4



Laboratório de Fisiologia do Exercício – LAFISE  
Escola de Educação Física – EEFETO/UFMG



### Anamnese

Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ gênero: \_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_ data de  
nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: ( ) \_\_\_\_\_; ( ) \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Médico responsável: \_\_\_\_\_

Em caso de emergência, avisar:

Contato1: \_\_\_\_\_

Contato2: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Renda familiar aproximada: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Esporte principal: \_\_\_\_\_

- 1) Quando foi seu último exame médico completo? Qual o motivo?
- 2) Você teve ou tem alguma doença ou ferimento desde seu último exame médico?
- 3) Já esteve internado em hospital? Qual o motivo?
- 4) Já fez alguma cirurgia? Qual e quando?
- 5) Está tomando regularmente algum medicamento ou pílula?
- 6) Alguma vez tomou algum tipo de suplemento alimentar ou vitaminas para ajudá-lo a ganhar ou perder peso?
- 7) E para melhorar seu rendimento?
- 8) Você tem períodos de alergia que necessitam de tratamento médico? (pólen, medicamento, comida, insetos, etc.)?
- 9) Já teve brotoejas ou erupções como urticária durante ou depois do exercício?
- 10) Já passou mal durante ou após exercitar-se no calor?
- 11) Já desmaiou durante ou depois do exercício?
- 12) Já sentiu tontura durante ou após o exercício?
- 13) Alguma vez teve dores no peito durante ou após o exercício?

- 14) Você se cansa mais rápido do que seus amigos durante o exercício?
- 15) Já teve palpitações, disparos do coração ou batimentos descontínuos?
- 16) Já mediu sua pressão arterial? Qual o resultado?
- 17) Já mediu o colesterol no sangue? Qual o resultado?
- 18) Você já mediu a sua glicose no sangue? Qual o resultado?
- 19) Algum médico já disse que você tem um sopro no coração?
- 20) Algum membro de sua família ou parente morreu de problemas no coração ou teve morte súbita antes dos 50 anos? Quem?
- 21) Algum médico alguma vez proibiu ou limitou sua participação em esportes?
- 22) Você teve alguma infecção no último mês?
- 23) Você tem algum problema de pele atualmente? (brotoejas, acne, fungos, bolhas, coceiras, verrugas, etc.)?
- 24) Já teve algum ferimento na cabeça ou concussão?
- 25) Já foi nocauteado ou ficou inconsciente ou perdeu a memória?
- 26) Já teve convulsão?
- 27) Você tem dores de cabeça freqüentes ou muito fortes?
- 28) Já teve dormência ou formigamento nos braços, mãos pernas ou pés?
- 29) Já teve ardência, queimação ou retração dolorosa de algum nervo?
- 30) Você faz uso de bebida alcoólica? Como?
- 31) Você fuma ou já fumou? Quanto?
- 32) Você tosse, chie ou tem dificuldade para respirar durante ou após o exercício?
- 33) Você tem asma?
- 34) Já usou inalador (bombinha)?
- 35) Usa equipamentos corretivos (joelheiras, colete de pescoço, calçados ortopédicos protetores nos dentes, aparelho de surdez, etc.)?
- 36) Teve algum problema com os olhos ou a visão?
- 37) Usa óculos, lentes ou protetor ocular?
- 38) Seu peso está estável?
- 39) Você quer pesar mais ou menos do que você pesa?
- 40) Você faz alguma dieta para controlar seu peso?

41) Você se sente nervoso, angustiado ou estressado?

42) Você tomou das vacinas contra:

Tétano: Sarampo:

Hepatite B: Catapora:

43) Alguma vez teve torção, distensão ou inchaço depois de um acidente esportivo?

44) Já fraturou algum osso ou luxou alguma articulação?

45) Já teve algum problema de dor ou inchaço nos músculos, tendões, ossos ou articulações?

Se sim, descreva região onde ocorreu:

46) Você tem ou teve algum sintoma de depressão ou ansiedade que duraram por mais de três meses?

Algum parente de primeiro grau possui quaisquer desses sintomas?

47) Você apresenta ou já apresentou algum problema de sono?

48) Descreva a sua atividade física principal habitual nos últimos seis meses (descreva, se possível, a intensidade, frequência, duração de cada sessão).

## ANEXO 5

### Orientações ao voluntário

- Evitar uso de qualquer tipo de medicamento durante a participação do estudo. Se utilizar, favor avisar ao responsável pelo estudo.
- Dois dias antes de cada sessão experimental o voluntário deverá se abster da ingestão de álcool, cafeína, exercícios extenuantes (principalmente com as pernas). Nestas 48h anteriores caberá ao voluntário anotar no “recordatório” (que será fornecido pelos pesquisadores) a hora, tipo e quantidade de alimento ingerido. Este registro serve para que o voluntário replique a mesma alimentação nas 48h anteriores aos próximos testes experimentais do estudo.
- Deve-se evitar realizar atividades físicas antes dos testes, como vir de bicicleta ou em caminhadas longas.
- Alimente-se bem nas noites anteriores aos experimentos.
- Pede-se ao voluntário durma bem na noite anterior ao experimento.

#### AGENDA DE PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO:

· Dia 1: Testes iniciais (VO<sub>2</sub> pico, percentual de gordura, massa corporal, estatura e entrega do recordatório)

*Data e horário:* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas [vir alimentado]

· Dia 2: Familiarização com os procedimentos

*Data e horário:* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

· Dia 3: Exercício contínuo (1)

*Data e horário:* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

· Dia 4: Exercício contínuo (2)

*Data e horário:* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

## ANEXO 6

### Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Tempo total de exercício

Fontes de variação	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
Capacidade aeróbica	21821,568	1	21821,568	19,747	< 0,001
Sujeito (Capacidade aeróbica)	15471,006	14	1105,072		
Dose	800,352	3	266,784	2,959	0,043
Capacidade aeróbica x Dose	299,612	3	99,871	1,108	0,357
Residual	3786,343	42	90,151		
Total	42178,881	63	669,506		

### Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Taxa de acúmulo de calor

Fontes de variação	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
Capacidade aeróbica	0,461	1	0,461	0,488	0,496
Sujeito (Capacidade aeróbica)	13,220	14	0,944		
Dose	0,158	3	0,0526	0,831	0,485
Capacidade aeróbica x Dose	0,313	3	0,104	1,647	0,193
Residual	2,659	42	0,0633		
Total	16,811	63	0,267		

### Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Taxa d sudorese

Fontes de variação	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
Capacidade aeróbica	92,630	1	92,630	9,711	0,008
Sujeito (Capacidade aeróbica)	133,537	14	9,538		
Dose	0,651	3	0,217	0,192	0,902
Capacidade aeróbica x Dose	10,463	3	3,488	3,078	0,038
Residual	47,583	42	1,133		
Total	288,864	63	4,522		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Frequência cardíaca**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	14990408	1	14990408	2501,382	0,000000
Capacidade aeróbica	1231	1	1231	0,205	0,657308
Erro	83900	14	5993		
Situação	1013	3	338	1,649	0,192654
Situação*capacidade aeróbica	803	3	268	1,307	0,284890
Erro	8601	42	205		
Tempo	313527	10	31353	442,952	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	921	10	92	1,302	0,235128
Erro	9909	140	71		
Situação*Tempo	1237	30	41	2,051	0,001122
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	458	30	15	0,760	0,817820
Erro	8444	420	20		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Temperatura interna**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	984435,3	1	984435,3	472145,6	0,000000
Capacidade aeróbica	0,6	1	0,6	0,3	0,597487
Erro	29,2	14	2,1		
Situação	1,6	3	0,5	1,6	0,192919
Situação*capacidade aeróbica	0,2	3	0,1	0,2	0,897023
Erro	13,7	42	0,3		
Tempo	42,4	10	4,2	381,9	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	1,4	10	0,1	12,2	0,000000
Erro	1,6	140	0,0		
Situação*Tempo	0,1	30	0,0	0,9	0,559353
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	0,2	30	0,0	2,6	0,000020
Erro	1,2	420	0,0		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Taxa de elevação da temperatura interna**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	61,43091	1	61,43091	303,6907	0,000000
Capacidade aeróbica	1,86966	1	1,86966	9,2449	0,008820
Erro	2,83194	14	0,20228		
Situação	0,35246	3	0,11749	2,1125	0,113010
Situação*capacidade aeróbica	0,40120	3	0,13373	2,4046	0,080856
Erro	2,33584	42	0,05562		
Tempo	42,36582	10	4,23658	381,8703	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	1,35698	10	0,13570	12,2313	0,000000
Erro	1,55320	140	0,01109		
Situação*Tempo	0,08295	30	0,00276	0,9406	0,559353
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	0,22563	30	0,00752	2,5586	0,000020
Erro	1,23463	420	0,00294		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Temperatura da pele**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	799892,8	1	799892,8	74340,46	0,000000
Capacidade aeróbica	46,2	1	46,2	4,29	0,057196
Erro	150,6	14	10,8		
Situação	4,2	3	1,4	1,20	0,321025
Situação*capacidade aeróbica	6,7	3	2,2	1,90	0,143826
Erro	49,3	42	1,2		
Tempo	612,2	10	61,2	148,43	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	4,3	10	0,4	1,04	0,414817
Erro	57,7	140	0,4		
Situação*Tempo	0,8	30	0,0	0,92	0,590631
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	0,9	30	0,0	1,04	0,406830
Erro	12,2	420	0,0		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Temperatura corporal**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	944094,0	1	944094,0	444113,0	0,000000
Capacidade aeróbica	0,7	1	0,7	0,3	0,586788
Erro	29,8	14	2,1		
Situação	1,8	3	0,6	2,0	0,136210
Situação*capacidade aeróbica	0,6	3	0,2	0,6	0,609983
Erro	13,0	42	0,3		
Tempo	106,4	10	10,6	470,9	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	1,3	10	0,1	5,7	0,000000
Erro	3,2	140	0,0		
Situação*Tempo	0,1	30	0,0	0,6	0,942339
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	0,3	30	0,0	2,8	0,000003
Erro	1,3	420	0,0		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Prolactina**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	15346,92	1	15346,92	114,6435	0,000000
Capacidade aeróbica	7,48	1	7,48	0,0559	0,817070
Erro	1606,40	12	133,87		
Situação	17,93	3	5,98	0,9735	0,415931
Situação*capacidade aeróbica	2,51	3	0,84	0,1363	0,937689
Erro	220,98	36	6,14		
Tempo	486,76	3	162,25	21,6725	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	22,16	3	7,39	0,9866	0,409999
Erro	269,52	36	7,49		
Situação*Tempo	25,24	9	2,80	1,9597	0,051031
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	6,33	9	0,70	0,4912	0,877730
Erro	154,54	108	1,43		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Volume plasmático**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	1673631	1	1673631	21639,22	0,000000
Capacidade aeróbica	0	1	0	0,00	0,953261
Erro	1083	14	77		
Situação	38	3	13	0,53	0,666525
Situação*capacidade aeróbica	84	3	28	1,17	0,331748
Erro	1005	42	24		
Tempo	4228	2	2114	101,82	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	1	2	0	0,02	0,979942
Erro	581	28	21		
Situação*Tempo	32	6	5	0,73	0,626812
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	47	6	8	1,07	0,389739
Erro	622	84	7		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Lactato**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	3583,168	1	3583,161	411,6567	0,000000
Capacidade aeróbica	50,769	1	50,769	5,8326	0,029989
Erro	121,860	14	8,704		
Situação	0,914	3	0,305	0,6517	0,586336
Situação*capacidade aeróbica	1,789	3	0,596	1,2757	0,295070
Erro	19,637	42	0,468		
Tempo	1573,497	3	524,499	186,6017	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	39,294	3	13,098	4,6599	0,006709
Erro	118,053	42	2,811		
Situação*Tempo	2,272	9	0,252	1,2529	0,269215
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	2,025	9	0,225	1,1165	0,355952
Erro	25,386	126	0,201		

**Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) – Glicose**

Efeito	SS	Grau de Liberdade	MS	F	P
“Intercept”	2325112	1	2325112	820,5420	0,000000
Capacidade aeróbica	1249	1	1249	0,4407	0,517592
Erro	39671	14	2834		
Situação	410	3	137	0,4964	0,686757
Situação*capacidade aeróbica	1001	3	334	1,2118	0,317240
Erro	11568	42	275		
Tempo	59920	3	19973	38,2622	0,000000
Tempo*capacidade aeróbica	242	3	81	0,1545	0,926217
Erro	21925	42	522		
Situação*Tempo	5014	9	557	2,2962	0,020152
Situação*Tempo*Capacidade aeróbica	1953	9	217	0,8943	0,532537
Erro	30573	126	243		

## ANEXO 7

### CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS VOLUNTÁRIOS

#### Grupo menor capacidade aeróbica

Voluntário	Idade (anos)	Massa corporal (kg)	Estatura (cm)	Gordura corporal (%)	P <sub>máx</sub> (W)	VO <sub>2pico</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
Voluntário 1	28	84,1	176,5	19,1	284,5	43,6
Voluntário 3	23	85	183,5	21,0	279	40,2
Voluntário 5	24	75,8	182,5	17,8	274	43,9
Voluntário 10	26	71,3	183,5	17,2	236,5	44,9
Voluntário 12	22	62,8	159,5	10,3	204,5	42,8
Voluntário 13	22	61,9	173	13,3	206,5	38,4
Voluntário 14	22	77,3	175,5	21,6	280	45,4
Voluntário 15	24	80,4	172,5	25,2	301,5	43,6

#### Grupo maior capacidade aeróbica

Voluntário	Idade (anos)	Massa corporal (kg)	Estatura (cm)	Gordura corporal (%)	P <sub>máx</sub> (W)	VO <sub>2pico</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
Voluntário 2	25	85,5	176,5	16,8	325,5	54,1
Voluntário 4	23	69,4	185,5	6,1	276	54,0
Voluntário 6	23	64,9	170	13,7	273	55,5
Voluntário 7	22	80	188	10,6	364	58,4
Voluntário 8	21	61,8	176,5	6,8	228,5	57,7
Voluntário 9	25	62,6	185,5	4,1	276	56,3
Voluntário 11	26	64,7	177	7,7	287,5	61,8
Voluntário 16	24	80,7	179	9,6	327,5	60,7

## Tempos Totais de Exercício

Menor capacidade aeróbica		Tempo (min)	Maior capacidade aeróbica		Tempo (min)
<b>Voluntário 1</b>	Pla	64,36	<b>Voluntário 2</b>	Pla	81,03
	10 mg	46,2		10 mg	75,11
	20 mg	61,68		20 mg	61,06
	40 mg	44,65		40 mg	55,36
<b>Voluntário 3</b>	Pla	36,68	<b>Voluntário 4</b>	Pla	89
	10 mg	35,31		10 mg	88,16
	20 mg	22,41		20 mg	93,21
	40 mg	27,3		40 mg	71,95
<b>Voluntário 5</b>	Pla	62,08	<b>Voluntário 6</b>	Pla	72,45
	10 mg	95,68		10 mg	78,45
	20 mg	71,65		20 mg	81,4
	40 mg	71,03		40 mg	79,18
<b>Voluntário 10</b>	Pla	52,7	<b>Voluntário 7</b>	Pla	108,4
	10 mg	38,23		10 mg	101,18
	20 mg	38,46		20 mg	83,63
	40 mg	44,33		40 mg	96,63
<b>Voluntário 12</b>	Pla	33,95	<b>Voluntário 8</b>	Pla	71,96
	10 mg	50,35		10 mg	69,28
	20 mg	39,1		20 mg	65,56
	40 mg	37,45		40 mg	66,51
<b>Voluntário 13</b>	Pla	42,76	<b>Voluntário 9</b>	Pla	73,8
	10 mg	49,4		10 mg	59,13
	20 mg	53,13		20 mg	72,05
	40 mg	52,23		40 mg	73,05
<b>Voluntário 14</b>	Pla	36,2	<b>Voluntário 11</b>	Pla	86,66
	10 mg	36,11		10 mg	91,75
	20 mg	33,3		20 mg	57,51
	40 mg	21,51		40 mg	77,35
<b>Voluntário 15</b>	Pla	61,91	<b>Voluntário 16</b>	Pla	136,36
	10 mg	40,13		10 mg	127,15
	20 mg	51,88		20 mg	95,61
	40 mg	37,63		40 mg	131,63

## FREQUÊNCIA CARDÍACA (Menor Capacidade Aeróbica)

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 1	Pla	91	152	163	170	175	176	183	180	179	185	186	191
	10 mg	112	157	169	179	185	186	189	189	191	194	194	202
	20 mg	99	154	162	170	173	176	179	175	180	183	183	185
	40 mg	103	154	167	167	180	185	186	187	188	189	191	200
Voluntário 3	Pla	79	129	137	144	150	152	157	159	162	163	163	173
	10 mg	69	116	127	143	148	149	150	151	154	154	158	153
	20 mg	72	127	138	152	155	156	163	159	162	163	162	166
	40 mg	62	121	138	147	154	158	155	158	159	159	161	159
Voluntário 5	Pla	91	119	130	132	139	139	142	140	141	146	146	163
	10 mg	80	120	126	130	136	137	136	142	140	134	138	163
	20 mg	85	128	134	146	152	150	146	150	153	148	151	164
	40 mg	86	122	133	133	135	140	135	137	140	139	138	166
Voluntário 10	Pla	81	127	133	140	143	147	149	151	152	158	157	173
	10 mg	108	132	135	143	145	152	148	151	152	153	155	169
	20 mg	73	124	126	136	137	145	144	146	147	156	152	171
	40 mg	123	131	135	142	148	156	159	158	156	158	163	174
Voluntário 12	Pla	79	135	141	141	143	153	145	148	146	152	154	159
	10 mg	78	137	140	140	148	148	146	149	151	153	155	161
	20 mg	75	133	135	143	139	143	143	148	148	150	153	172
	40 mg	70	131	132	139	140	141	142	142	144	143	145	151
Voluntário 13	Pla	110	130	140	149	153	156	162	164	163	165	169	177
	10 mg	68	142	147	156	159	156	160	167	157	168	165	170
	20 mg	103	133	142	156	161	162	158	158	166	162	166	169
	40 mg	111	146	151	164	166	168	170	169	167	173	169	174
Voluntário 14	Pla	69	139	143	147	149	149	151	150	151	153	156	161
	10 mg	74	132	139	138	140	140	138	142	144	148	150	161
	20 mg	66	139	142	142	144	142	144	146	146	152	152	153
	40 mg	92	133	138	137	137	141	138	143	144	141	146	144
Voluntário 15	Pla	107	143	160	169	170	174	177	176	175	177	178	187
	10 mg	106	145	156	162	164	168	170	171	172	173	170	179
	20 mg	112	139	150	161	168	170	170	171	176	169	171	177
	40 mg	93	141	158	164	172	171	174	174	175	175	175	182

## FREQUÊNCIA CARDÍACA (Maior Capacidade Aeróbica)

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 2	Pla	67	130	141	144	149	156	162	161	163	162	165	183
	10 mg	72	130	136	141	145	149	152	153	153	155	156	186
	20 mg	77	140	149	157	162	165	170	169	171	170	175	187
	40 mg	86	141	151	158	161	168	170	172	169	175	176	190
Voluntário 4	Pla	89	139	139	142	146	153	153	157	154	158	160	173
	10 mg	81	143	149	152	155	162	159	164	161	165	167	169
	20 mg	74	140	144	148	147	156	158	160	158	166	162	171
	40 mg	104	137	139	145	151	153	155	158	159	159	160	168
Voluntário 6	Pla	84	137	144	156	158	163	169	167	172	170	173	193
	10 mg	82	147	146	155	159	160	163	167	161	167	168	188
	20 mg	84	142	148	152	160	156	165	169	169	168	167	177
	40 mg	63	138	141	157	159	158	161	168	173	171	172	188
Voluntário 7	Pla	59	131	138	143	143	147	146	146	150	154	153	166
	10 mg	84	140	143	150	153	154	156	159	160	162	163	185
	20 mg	75	132	138	144	151	152	154	156	156	162	158	177
	40 mg	77	137	142	145	146	148	150	151	151	151	156	176
Voluntário 8	Pla	78	145	155	163	168	173	172	173	171	171	176	182
	10 mg	111	144	154	158	160	163	166	158	160	162	167	176
	20 mg	75	145	158	165	167	169	166	169	167	170	171	185
	40 mg	120	163	168	165	175	173	175	178	178	175	183	186
Voluntário 9	Pla	72	120	122	129	134	136	136	136	139	143	140	154
	10 mg	80	117	125	131	135	133	135	137	136	141	142	168
	20 mg	71	122	126	134	135	136	136	138	140	142	139	151
	40 mg	68	118	123	124	132	137	134	137	136	133	142	149
Voluntário 11	Pla	59	132	137	143	146	148	147	151	148	152	152	171
	10 mg	60	131	139	142	147	149	151	150	153	151	155	172
	20 mg	60	135	137	148	151	151	156	160	160	162	161	182
	40 mg	75	139	146	152	156	157	159	160	162	166	166	171
Voluntário 16	Pla	65	117	126	129	138	137	143	143	142	137	140	179
	10 mg	86	124	123	126	141	142	143	143	142	155	147	186
	20 mg	72	133	137	143	150	145	155	148	146	150	156	189
	40 mg	118	122	131	133	148	145	156	145	146	143	151	181

**TEMPERATURA PEITO  
(Menor capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 1	Pla	34,96	34,99	35	35,24	35,77	36,27	36,29	36,31	36,4	36,32	36,26	35,69
	10 mg	34,94	34,99	35,06	35,15	35,32	35,59	35,95	36,11	36	36,01	35,93	35,5
	20 mg	34,06	34,03	33,89	34,02	34,43	34,76	35,14	35,39	35,52	35,55	35,54	35,81
	40 mg	35,47	35,43	35,49	35,65	35,96	36,22	36,31	36,32	36,34	36,37	36,41	36,33
Voluntário 3	Pla	32,64	32,48	32,43	32,35	32,32	32,48	33,69	34,69	35,13	35,31	35,33	35,47
	10 mg	31,71	31,22	30,9	30,69	30,61	30,62	31,07	32,32	33,63	34,24	34,52	34,69
	20 mg	32,94	32,64	32,47	32,25	32,26	32,63	33,56	34,11	34,37	34,44	34,52	34,56
	40 mg	31,86	31,83	31,66	31,56	31,4	31,73	32,85	33,78	34,27	34,46	34,56	34,61
Voluntário 5	Pla	33,73	33,74	33,69	33,79	34,42	35,47	35,57	35,68	35,67	35,9	35,91	35,92
	10 mg	33,56	33,51	33,47	33,76	34,11	34,84	35,3	35,56	35,71	35,73	35,77	34,81
	20 mg	33,28	33,25	33,26	33,53	33,99	34,81	35,43	35,72	35,84	35,9	35,92	35,69
	40 mg	34,78	34,66	34,52	34,58	34,63	35,09	35,49	35,57	35,68	35,58	35,44	34,48
Voluntário 10	Pla	33,22	33,28	33,3	33,42	33,75	34,42	34,96	35,31	35,72	35,62	35,64	35,33
	10 mg	33,29	33,15	33,17	33,12	33,3	34,22	34,84	35,17	35,39	35,08	34,9	35,24
	20 mg	33,37	33,36	33,1	32,97	33,01	33,35	34,22	34,75	35,02	35,06	35,12	35,16
	40 mg	33,31	33,26	33,12	33,08	33,39	33,69	34,75	35,23	35,42	35,52	35,59	34,82
Voluntário 12	Pla	33,09	33,04	32,95	32,84	33,08	33,54	34,54	35,16	35,58	35,7	35,87	35,87
	10 mg	33,23	33,19	33,22	33,3	33,79	34,63	35,5	35,74	35,83	35,91	35,93	35,87
	20 mg	34	33,88	33,77	33,76	33,75	34,16	34,96	35,33	35,69	35,86	35,96	36,11
	40 mg	34,76	34,66	34,54	34,77	34,98	35,65	36,03	36,11	36,16	36,15	36,18	35,97
Voluntário 13	Pla	32,52	32,56	32,67	32,71	32,79	32,82	33,81	34,89	35,28	35,43	35,54	35,85
	10 mg	32,89	32,83	32,81	32,9	33,42	34,83	35,53	35,75	35,95	35,99	35,96	36,0
	20 mg	33,16	33,13	33,23	33,43	34,02	34,9	35,22	35,5	35,6	35,67	35,64	35,52
	40 mg	33,29	33,38	33,46	33,54	34,13	35,07	35,52	35,64	35,62	35,62	35,62	35,57
Voluntário 14	Pla	32,07	32,12	32,45	32,49	33,69	34,79	35,27	35,49	35,55	35,5	35,56	35,47
	10 mg	31,24	31,33	31,42	31,42	32,16	33,77	34,57	35,05	35,27	35,43	35,42	35,69
	20 mg	31,84	31,77	31,94	32,09	33,03	34,22	34,88	35,1	35,23	35,24	35,28	35,18
	40 mg	31,92	31,9	31,99	31,99	32,83	34,0	34,42	34,68	34,84	34,74	34,88	34,88
Voluntário 15	Pla	34,22	34,16	34,02	34,1	34,7	35,78	36,21	36,36	36,22	36,19	36,32	35,5
	10 mg	33,09	33,07	32,93	32,68	32,8	33,06	34,34	35,42	35,77	35,77	35,36	35,36
	20 mg	32,86	32,84	32,74	32,73	32,99	34,24	35,41	35,98	36,08	36,14	36,24	35,21
	40 mg	31,82	31,72	31,64	31,54	31,58	33,15	34,28	34,97	35,03	35,12	35,23	35,24

**TEMPERATURA PEITO  
(Maior capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 2	Pla	32,67	32,69	32,76	32,96	33,67	34,83	35,34	35,48	35,44	35,41	35,43	33,98
	10 mg	32,92	32,88	32,92	33,44	33,9	34,89	35,43	35,74	35,74	35,77	35,85	34,26
	20 mg	32,6	32,52	32,46	32,78	33,07	34,27	35,33	35,71	35,83	35,73	35,84	34,58
	40 mg	32,92	32,93	33,05	33,28	33,68	34,92	35,42	35,62	35,86	35,76	35,7	35,09
Voluntário 4	Pla	34,17	34,0	33,94	33,97	34,11	34,56	35,36	35,59	35,76	35,7	35,72	34,4
	10 mg	33,55	33,43	33,27	33,38	34,08	34,99	35,23	35,44	35,64	35,72	35,6	34,73
	20 mg	33,78	33,68	33,44	33,33	33,41	33,86	34,68	34,92	34,94	35,27	35,17	34,94
	40 mg	33,8	33,73	33,79	33,89	34,27	34,83	35,06	35,81	35,44	35,56	35,58	35,51
Voluntário 6	Pla	32,85	32,88	32,96	33,2	33,53	34,73	35,64	36,0	36,13	36,18	36,2	36,43
	10 mg	32,72	32,69	32,71	32,79	33,29	34,3	35,38	35,85	35,93	35,96	35,93	34,6
	20 mg	32,26	32,32	32,35	32,31	32,52	33,71	34,9	35,51	35,69	35,79	35,92	33,66
	40 mg	32,42	32,44	32,38	32,32	32,52	33,39	34,46	35,11	35,49	35,62	35,66	33,58
Voluntário 7	Pla	32,51	32,41	32,45	32,72	33,91	35,61	36,0	36,07	36,29	36,24	36,24	36,22
	10 mg	33,81	33,77	33,77	33,89	34,85	35,73	35,82	35,94	35,74	35,86	35,88	35,64
	20 mg	32,75	32,77	32,71	33,23	34,73	35,59	35,96	36,18	36,13	35,91	35,99	35,28
	40 mg	33,57	33,53	33,51	34,07	35,49	36,14	36,34	36,42	36,42	36,39	36,32	35,8
Voluntário 8	Pla	34,23	33,86	33,54	33,37	33,71	33,93	34,59	34,86	34,87	34,72	34,84	33,84
	10 mg	33,33	33,19	33,12	33,1	33,23	34,04	34,84	34,94	34,92	34,93	34,98	34,74
	20 mg	33,09	33,12	33,12	32,99	33,32	33,76	34,43	34,79	35,1	35,09	34,97	32,84
	40 mg	33,66	33,42	33,41	33,67	33,75	34,54	34,95	35,21	35,29	35,43	35,39	34,68
Voluntário 9	Pla	33,82	33,77	33,52	33,46	33,57	33,66	33,79	34,08	34,58	34,73	34,83	35,06
	10 mg	33,54	33,54	33,43	33,44	33,46	33,56	33,54	33,9	34,76	34,91	35,05	35,27
	20 mg	33,74	33,56	33,46	33,49	33,53	33,6	33,82	34,03	34,61	34,74	34,97	35,23
	40 mg	33,36	33,26	33,17	33,04	33,1	33,21	33,29	33,43	34,08	34,42	34,78	34,79
Voluntário 11	Pla	32,36	32,2	32,11	32,12	32,23	32,82	33,49	33,91	34,37	34,56	34,58	34,31
	10 mg	32,99	33,02	32,98	33,29	34,24	35,2	35,56	35,79	35,84	35,87	35,89	34,2
	20 mg	32,62	32,6	32,57	32,53	32,63	33,04	33,59	33,91	34,18	34,34	34,52	34,79
	40 mg	33,1	32,95	32,92	33,36	34,42	35,16	35,53	35,69	35,69	35,85	35,76	34,19
Voluntário 16	Pla	33,5	33,39	33,51	33,51	33,83	34,74	35,67	35,88	35,99	35,92	36,12	34,53
	10 mg	34,52	34,38	34,37	34,6	35,06	35,87	36,46	36,56	36,59	36,58	36,56	35,9
	20 mg	34,35	34,33	34,34	34,36	34,99	35,74	36,28	36,58	36,63	36,52	36,55	35,94
	40 mg	34,39	34,39	34,33	34,41	34,99	35,76	36,08	36,12	36,35	36,29	36,27	34,82

**TEMPERATURA BRAÇO**  
**(Menor capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 1	Pla	31,53	31,42	31,44	31,49	31,46	31,62	32,01	32,26	32,89	33,04	32,91	34,28
	10 mg	30,28	30,29	30,29	30,31	30,34	30,3	30,41	30,63	30,91	31,35	31,62	33,68
	20 mg	32,07	32,06	32,02	32,03	31,98	31,75	31,84	32,33	32,84	33,05	33,33	34,77
	40 mg	32,56	32,53	32,48	32,43	32,36	32,39	32,89	33,38	34,02	34,34	34,57	34,96
Voluntário 3	Pla	32,34	32,18	32,11	32,08	32,03	32,17	32,47	32,88	33,32	33,67	33,93	34,13
	10 mg	31,63	31,65	31,58	31,54	31,61	31,61	32,16	33,17	33,94	34,35	34,42	34,71
	20 mg	31,3	31,3	31,28	31,31	31,26	31,64	32,59	33,33	33,72	33,99	34,19	34,19
	40 mg	31,51	31,47	31,41	31,44	31,36	31,69	32,59	33,39	33,83	34,14	34,07	33,82
Voluntário 5	Pla	31,8	31,74	31,68	31,6	31,53	31,58	31,94	32,19	32,66	33,13	33,47	35,39
	10 mg	32,19	32,01	31,91	31,96	31,97	32,14	32,5	32,65	33,05	33,36	33,6	35,49
	20 mg	30,53	30,55	30,56	30,57	30,62	30,67	30,98	31,81	32,72	33,26	33,52	35,56
	40 mg	32,18	32,05	31,9	31,94	31,95	32,12	32,61	33,12	33,65	33,81	33,83	34,82
Voluntário 10	Pla	32,76	32,8	32,71	32,75	32,83	33,1	33,53	33,88	34,17	34,36	34,53	34,82
	10 mg	32,7	32,64	32,56	32,57	32,53	33,11	33,55	33,87	34,02	34,13	34,29	34,29
	20 mg	31,83	31,84	31,76	31,67	31,66	31,67	31,92	32,47	33,04	33,41	33,79	34,17
	40 mg	33,0	32,93	32,82	32,78	32,8	32,88	33,62	34,16	34,58	34,81	35,08	35,07
Voluntário 12	Pla	32,56	32,4	32,37	32,28	32,36	32,42	32,81	33,62	34,32	34,46	34,6	35,08
	10 mg	32,84	32,73	32,73	32,67	32,66	32,71	33,24	33,55	34,0	34,06	34,26	35,28
	20 mg	32,04	31,92	31,91	31,98	32,07	32,15	32,71	33,06	33,87	34,34	34,68	35,08
	40 mg	32,71	32,78	32,69	32,64	32,72	33,08	33,75	34,2	34,47	34,71	34,85	35,63
Voluntário 13	Pla	32,49	32,49	32,44	32,42	32,4	32,34	32,49	33,51	34,29	34,66	35,01	35,77
	10 mg	33,06	33,03	33,12	33,23	33,3	34,03	34,86	35,19	35,46	35,61	35,61	35,97
	20 mg	32,33	32,31	32,27	32,29	32,31	32,12	34,17	34,39	34,69	34,73	34,69	34,88
	40 mg	33,42	33,37	33,26	33,43	33,43	33,95	34,73	35,0	35,34	35,23	35,34	35,22
Voluntário 14	Pla	33,14	33,23	33,23	33,23	33,99	34,75	35,18	35,35	35,34	35,38	35,38	35,5
	10 mg	31,47	31,61	31,61	31,68	32,02	32,98	33,66	34,28	34,66	34,92	35,03	35,53
	20 mg	31,57	31,54	31,53	31,43	31,67	32,39	33,12	33,46	33,68	33,76	33,82	34,3
	40 mg	31,76	31,73	31,73	31,79	32,15	32,87	33,33	33,78	34,02	34,13	34,34	34,34
Voluntário 15	Pla	33,13	33,03	32,81	32,67	32,76	33,35	34,48	34,9	35,06	35,02	34,98	35,13
	10 mg	31,99	32,09	32,08	31,99	31,94	32,1	32,91	34,19	34,85	35,23	35,37	35,71
	20 mg	30,98	31,07	31,07	31,07	31,18	31,27	31,67	32,02	32,73	33,27	33,63	34,44
	40 mg	31,51	31,51	31,49	31,51	31,84	32,73	33,39	34,08	34,33	34,4	34,52	34,91

## TEMPERATURA BRAÇO (Maior capacidade aeróbica)

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 2	Pla	32,37	32,36	32,38	32,41	32,46	32,96	33,54	33,93	33,98	34,23	34,04	33,0
	10 mg	32,41	32,35	32,32	32,53	32,77	33,55	34,17	34,72	35,02	34,99	35,03	33,93
	20 mg	32,92	32,93	32,92	33,03	33,14	33,56	34,27	34,74	35,15	35,39	35,5	34,98
	40 mg	33,08	33,63	33,93	34,24	34,59	35,04	35,35	35,57	35,72	35,74	35,71	35,38
Voluntário 4	Pla	30,84	30,78	30,83	30,81	30,88	30,91	30,92	31,43	32,08	32,48	32,87	34,98
	10 mg	31,88	31,88	31,8	31,83	31,72	31,82	31,94	32,18	32,58	32,9	33,05	34,07
	20 mg	32,23	32,18	32,11	32,02	31,98	31,92	32,14	32,4	32,94	33,29	33,36	33,36
	40 mg	32,75	32,62	32,6	32,55	32,49	32,56	33,08	33,34	33,51	33,59	33,86	33,87
Voluntário 6	Pla	31,64	31,58	31,57	31,63	31,77	32,29	33,57	34,48	35,04	35,41	35,5	36,12
	10 mg	32,84	32,69	32,58	32,78	33,31	34,28	34,98	35,28	35,42	35,49	35,61	35,92
	20 mg	32,09	32,06	32,08	32,07	32,26	33,33	34,39	34,94	35,36	35,46	35,42	34,99
	40 mg	32,21	32,16	32,14	32,14	32,22	32,71	33,44	34,25	34,76	34,92	34,89	35,2
Voluntário 7	Pla	32,41	32,24	32,05	32,23	32,99	34,25	34,66	35,09	35,32	35,36	35,44	35,12
	10 mg	32,19	32,26	32,33	32,43	32,96	34,39	35,1	35,28	35,26	35,53	35,69	35,49
	20 mg	32,02	32,06	32,14	32,24	32,56	33,59	34,4	34,71	34,91	34,76	34,92	35,43
	40 mg	32,59	32,53	32,59	32,81	33,93	34,78	35,22	35,26	35,31	35,43	35,45	36,16
Voluntário 8	Pla	31,82	31,74	31,59	31,58	31,67	31,79	32,37	33,11	33,57	33,83	33,96	34,36
	10 mg	31,86	31,76	31,69	31,66	31,76	32,09	33,06	33,77	33,92	34,14	34,36	34,11
	20 mg	31,62	31,72	31,69	31,64	31,93	32,19	32,88	33,52	33,92	34,07	34,24	34,14
	40 mg	32,8	32,83	32,92	33,16	33,25	33,78	34,25	34,72	34,98	35,11	35,26	34,68
Voluntário 9	Pla	32,87	32,73	32,63	32,59	32,63	32,71	32,73	32,81	33,08	33,18	33,33	34,89
	10 mg	32,86	32,98	32,95	32,93	32,93	33,01	33,07	33,12	33,3	33,41	33,57	34,74
	20 mg	32,92	32,82	32,79	32,78	32,89	32,91	32,83	33,04	33,23	33,38	33,47	34,67
	40 mg	33,21	33,08	33,02	33,01	33,07	33,13	33,25	33,39	33,69	33,9	34,06	34,78
Voluntário 11	Pla	32,83	32,79	32,64	32,73	33,56	34,74	35,24	35,46	35,71	35,76	35,92	35,9
	10 mg	31,81	31,66	31,67	31,74	31,68	31,79	32,32	32,65	32,97	33,07	32,99	30,64
	20 mg	33,19	33,19	33,16	33,32	34,44	35,25	35,57	35,71	35,83	35,92	35,95	35,92
	40 mg	31,61	31,65	31,64	31,74	32,04	32,53	33,18	33,65	33,9	34,03	34,15	33,68
Voluntário 16	Pla	31,91	31,96	32,06	32,05	32,14	32,38	32,81	32,84	32,97	33,13	33,36	33,04
	10 mg	33,26	33,27	33,37	33,48	33,68	33,88	34,18	34,2	34,37	34,21	34,19	34,15
	20 mg	33,85	33,83	33,86	34,14	34,27	34,39	34,51	34,62	34,86	35,22	35,23	34,82
	40 mg	33,83	33,79	33,64	33,51	33,64	33,73	33,82	33,91	34,06	33,93	33,81	33,3

**TEMPERATURA COXA  
(Menor capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 1	Pla	31,72	31,34	31,28	31,37	31,49	31,73	31,94	32,21	32,54	32,8	32,89	32,87
	10 mg	32,36	32,14	31,85	31,77	31,79	31,9	32,28	32,68	33,08	32,78	33,33	33,47
	20 mg	32,21	31,85	31,7	31,66	31,7	31,74	31,87	32,18	32,4	32,57	32,74	31,55
	40 mg	33,12	32,78	32,49	32,24	32,09	31,99	31,98	32,06	32,11	32,33	32,39	32,26
Voluntário 3	Pla	31,41	31,02	30,91	30,87	30,81	30,92	31,12	31,48	31,88	32,2	32,45	32,74
	10 mg	31,61	31,14	30,88	30,77	30,83	30,84	31,07	31,44	31,91	32,19	32,31	32,62
	20 mg	31,58	31,09	30,84	30,77	30,76	30,94	31,27	31,63	32,05	32,33	32,46	32,67
	40 mg	31,37	30,98	30,72	30,61	30,51	30,59	30,83	31,22	31,52	31,77	31,9	32,32
Voluntário 5	Pla	33,91	33,47	33,34	33,43	33,83	34,46	34,67	34,91	35,09	35,24	35,35	35,17
	10 mg	32,2	31,56	31,19	31,42	31,79	32,59	33,25	33,74	34,09	34,29	34,41	34,25
	20 mg	32,33	32,06	31,73	31,58	31,69	31,97	32,54	33,16	33,6	33,83	33,99	34,16
	40 mg	32,77	32,26	31,98	31,99	32,09	32,44	33,13	33,58	33,82	33,96	34,02	33,35
Voluntário 10	Pla	30,98	30,57	30,4	30,41	30,53	30,69	30,98	31,38	31,62	31,9	32,24	31,97
	10 mg	30,97	30,7	30,52	30,55	30,58	30,81	31,18	31,51	31,83	32,14	32,31	32,07
	20 mg	31,2	30,87	30,59	30,54	30,68	30,93	31,27	31,76	32,38	32,81	33,18	32,83
	40 mg	31,41	31,02	30,84	30,71	30,71	30,86	31,31	31,79	32,28	32,82	33,19	33,01
Voluntário 12	Pla	32,8	32,58	32,67	32,91	33,3	33,85	34,56	35,02	35,37	35,32	35,29	35,24
	10 mg	33,03	32,72	32,92	33,41	34,25	35,11	35,6	35,73	35,86	35,86	35,83	35,08
	20 mg	33,35	33,14	33,36	33,73	34,19	34,71	35,21	35,42	35,62	35,62	35,58	35,35
	40 mg	33,48	33,44	33,68	34,26	34,98	35,56	35,87	36,0	36,05	36,02	35,98	35,51
Voluntário 13	Pla	31,7	31,66	32,0	32,56	33,21	33,63	34,31	34,91	35,37	35,58	35,64	33,91
	10 mg	32,53	32,44	32,69	33,03	33,39	33,99	34,44	34,71	34,97	35,14	35,15	34,77
	20 mg	32,9	32,87	33,02	33,36	33,84	34,44	34,95	35,32	35,43	35,44	35,45	33,45
	40 mg	33,57	33,39	33,73	34,12	34,64	35,19	35,54	35,58	35,64	35,66	35,61	36,68
Voluntário 14	Pla	31,76	31,66	31,82	32,05	32,95	33,73	34,22	34,45	34,44	34,37	34,34	33,32
	10 mg	31,69	31,57	31,59	31,71	32,27	33,06	33,67	34,04	34,36	34,59	34,66	34,44
	20 mg	31,93	31,93	32,03	32,36	33,08	33,68	34,04	34,24	34,3	34,44	34,21	33,93
	40 mg	31,52	31,45	31,53	31,74	32,41	33,06	33,45	33,79	34,08	34,08	33,96	33,96
Voluntário 15	Pla	31,27	31,09	31,13	31,4	31,78	32,69	33,55	34,06	34,34	34,37	34,37	33,02
	10 mg	31,51	31,44	31,59	31,91	32,18	32,41	32,92	33,62	34,08	34,25	34,3	34,26
	20 mg	31,25	31,26	31,39	31,65	31,89	32,22	32,69	33,14	33,41	33,56	33,7	33,42
	40 mg	31,19	31,16	31,24	31,49	31,98	32,71	33,17	33,64	33,78	33,88	33,98	33,92

**TEMPERATURA COXA**  
**(Maior capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 2	Pla	32,02	31,78	31,97	32,34	32,81	33,41	33,82	34,08	34,3	34,47	34,49	33,01
	10 mg	31,93	31,49	31,69	32,37	32,57	33,06	33,5	33,9	34,24	34,36	34,32	33,17
	20 mg	32,36	31,89	32,04	32,39	32,83	33,49	34,28	34,73	35,03	35,14	34,98	30,99
	40 mg	32,12	31,76	31,91	32,36	32,96	33,54	34,12	34,59	34,74	34,83	34,93	35,49
Voluntário 4	Pla	32,8	32,68	32,87	33,1	33,4	33,73	34,07	34,42	34,74	34,81	34,87	34,79
	10 mg	33,98	33,55	33,36	33,44	33,81	34,19	34,33	34,53	34,67	34,73	34,78	34,47
	20 mg	33,03	32,96	33,19	33,41	33,69	33,96	34,27	34,51	34,85	35,09	35,24	33,36
	40 mg	33,19	33,15	33,32	33,56	33,81	34,13	34,53	34,79	34,89	35,12	35,23	34,91
Voluntário 6	Pla	33,51	32,96	32,72	32,89	33,29	34,02	34,62	35,0	35,28	35,45	35,58	36,03
	10 mg	33,54	33,01	32,78	32,83	33,41	34,38	34,88	35,24	35,43	35,55	35,62	34,87
	20 mg	32,88	32,56	32,41	32,5	32,86	33,89	34,66	35,05	35,3	35,43	35,51	33,81
	40 mg	32,92	32,49	32,25	32,29	32,59	33,56	34,16	33,66	34,96	35,13	35,27	34,96
Voluntário 7	Pla	33,12	32,99	32,9	33,04	33,71	34,79	35,32	35,64	35,88	35,92	35,95	34,01
	10 mg	33,28	33,1	33,26	33,58	34,19	35,26	35,63	36,0	36,13	36,23	36,21	33,74
	20 mg	32,89	32,75	32,79	33,27	34,22	35,03	35,66	35,81	35,88	35,81	35,99	33,81
	40 mg	33,21	33,07	33,37	33,81	34,7	35,42	35,78	35,96	36,04	36,12	36,13	32,91
Voluntário 8	Pla	32,11	31,83	32,22	32,84	33,69	34,49	34,99	35,29	35,47	35,43	35,42	34,79
	10 mg	32,27	32,19	32,41	32,93	33,64	34,32	34,77	34,94	35,09	35,18	35,22	34,78
	20 mg	32,66	32,41	32,59	32,79	33,29	33,76	34,4	34,63	34,73	34,66	34,63	34,06
	40 mg	32,67	32,67	33,06	33,71	34,28	34,82	35,37	35,66	35,93	35,95	36,0	35,59
Voluntário 9	Pla	33,06	32,81	32,91	33,32	33,98	34,64	35,06	35,36	35,67	35,78	35,84	33,12
	10 mg	32,96	33,08	33,68	34,34	35,08	35,59	36,08	36,39	36,61	36,68	36,62	35,93
	20 mg	32,75	32,51	32,72	33,17	33,72	34,25	34,62	35,06	35,35	35,46	35,47	35,64
	40 mg	32,56	32,45	32,72	33,2	33,7	34,19	34,69	35,03	35,28	35,42	35,49	32,58
Voluntário 11	Pla	31,66	31,44	31,77	32,23	32,72	33,05	33,34	33,51	33,68	33,74	33,78	31,91
	10 mg	31,51	31,49	31,69	32,03	32,46	32,49	32,53	32,58	32,54	32,52	32,53	31,49
	20 mg	33,03	32,83	33,04	33,53	34,13	34,62	34,87	34,96	35,13	35,07	34,78	33,06
	40 mg	32,13	32,13	32,23	32,73	33,2	33,46	33,7	33,81	33,92	34,04	33,96	33,96
Voluntário 16	Pla	31,86	31,86	32,33	32,99	33,62	33,99	34,35	34,25	34,15	34,13	34,24	31,91
	10 mg	31,96	31,84	32,51	33,15	33,94	34,07	34,03	34,42	34,71	34,78	34,76	31,78
	20 mg	32,49	32,2	32,54	33,13	33,49	33,61	33,79	34,16	34,41	34,51	34,46	31,99
	40 mg	31,51	31,49	31,85	32,43	32,76	33,13	33,38	33,48	33,89	34,0	34,14	32,84

**TEMPERATURA INTERNA  
(Menor capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 1	Pla	37,68	37,68	37,68	37,71	37,77	37,83	37,91	37,98	38,06	38,1	38,18	38,96
	10 mg	37,4	37,41	37,44	37,53	37,64	37,76	37,88	37,97	38,07	38,17	38,27	39,15
	20 mg	37,54	37,54	37,55	37,61	37,71	37,78	37,88	37,96	38,06	38,11	38,19	39,0
	40 mg	37,74	37,74	37,77	37,81	37,88	37,97	38,08	38,17	38,26	38,34	38,41	39,11
Voluntário 3	Pla	36,91	36,91	36,93	36,99	37,06	37,16	37,25	37,33	37,39	37,47	37,54	38,08
	10 mg	36,74	36,75	36,76	36,77	36,8	36,84	36,9	36,98	37,06	37,16	37,24	37,69
	20 mg	37,23	37,23	37,26	37,31	37,37	37,46	37,53	37,62	37,69	37,79	37,86	37,97
	40 mg	36,89	36,91	36,92	36,98	37,04	37,16	37,23	37,3	37,38	37,45	37,53	37,79
Voluntário 5	Pla	37,27	37,27	37,27	37,29	37,39	37,47	37,53	37,62	37,69	37,74	37,82	38,45
	10 mg	37,33	37,33	37,32	37,34	37,4	37,47	37,54	37,62	37,68	37,74	37,81	38,56
	20 mg	37,34	37,35	37,36	37,4	37,44	37,51	37,59	37,65	37,71	37,76	37,82	38,73
	40 mg	37,35	37,36	37,37	37,39	37,43	37,52	37,57	37,64	37,69	37,76	37,81	38,57
Voluntário 10	Pla	36,98	36,99	37,01	37,04	37,07	37,14	37,19	37,27	37,33	37,38	37,44	37,95
	10 mg	37,17	37,16	37,2	37,35	37,51	37,63	37,68	37,71	37,74	37,77	37,78	37,93
	20 mg	37,06	37,05	37,1	37,23	37,36	37,49	37,59	37,61	37,63	37,63	37,61	37,81
	40 mg	37,53	37,54	37,58	37,66	37,78	37,89	38,01	38,07	38,11	38,13	38,14	38,18
Voluntário 12	Pla	37,17	37,16	37,19	37,22	37,26	37,31	37,38	37,44	37,53	37,58	37,62	37,82
	10 mg	37,11	37,13	37,12	37,16	37,26	37,35	37,44	37,48	37,53	37,59	37,63	38,0
	20 mg	37,3	37,31	37,33	37,36	37,36	37,42	37,5	37,58	37,64	37,69	37,75	38,08
	40 mg	37,26	37,24	37,25	37,27	37,29	37,32	37,37	37,43	37,48	37,51	37,58	37,96
Voluntário 13	Pla	37,13	37,14	37,14	37,14	37,14	37,18	37,21	37,26	37,32	37,37	37,43	37,43
	10 mg	37,01	36,98	36,92	36,96	37,06	37,15	37,22	37,28	37,33	37,37	37,39	37,76
	20 mg	37,12	37,12	37,13	37,17	37,23	37,29	37,36	37,43	37,48	37,53	37,59	38,05
	40 mg	37,22	37,21	37,21	37,28	37,33	37,38	37,43	37,47	37,52	37,57	37,62	38,04
Voluntário 14	Pla	36,78	36,79	36,86	36,9	36,97	37,05	37,11	37,18	37,23	37,29	37,34	37,77
	10 mg	36,87	36,87	36,92	37,01	37,22	37,33	37,42	37,49	37,54	37,62	37,68	38,09
	20 mg	36,67	36,67	36,71	36,78	36,88	36,96	37,05	37,13	37,2	37,27	37,36	36,66
	40 mg	36,76	36,78	36,82	36,87	36,98	37,03	37,09	37,18	37,25	37,33	37,41	37,41
Voluntário 15	Pla	37,48	37,47	37,47	37,52	37,63	37,74	37,82	37,89	37,96	38,03	38,09	39,27
	10 mg	37,06	37,03	37,03	37,11	37,24	37,41	37,54	37,66	37,73	37,81	37,88	38,46
	20 mg	37,27	37,26	37,26	37,33	37,46	37,59	37,68	37,74	37,81	37,86	37,91	38,53
	40 mg	37,39	37,36	37,37	37,48	37,58	37,71	37,84	37,92	37,95	38,0	38,06	38,56

**TEMPERATURA INTERNA  
(Maior capacidade aeróbica)**

		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	Fad
Voluntário 2	Pla	36,81	36,81	36,84	36,94	37,09	37,21	37,32	37,4	37,51	37,59	37,66	38,79
	10 mg	36,98	37,01	37,06	37,24	37,31	37,42	37,51	37,61	37,68	37,76	37,83	39,34
	20 mg	37,42	37,46	37,48	37,52	37,59	37,66	37,76	37,84	37,94	38,03	38,13	39,59
	40 mg	37,32	37,38	37,39	37,44	37,49	37,54	37,62	37,68	37,77	37,84	37,93	39,42
Voluntário 4	Pla	32,8	32,68	32,87	33,1	33,4	33,73	34,07	34,42	34,74	34,81	34,87	34,79
	10 mg	36,96	36,93	36,95	37,01	37,09	37,24	37,29	37,37	37,43	37,49	37,57	38,06
	20 mg	35,97	35,92	35,96	36,07	36,24	36,39	36,48	36,57	36,66	36,72	36,78	37,32
	40 mg	36,81	36,8	36,82	36,93	37,05	37,22	37,34	37,45	37,54	37,64	37,69	37,93
Voluntário 6	Pla	37,09	37,06	37,12	37,29	37,51	37,69	37,83	37,93	38,01	38,06	38,11	38,68
	10 mg	37,01	37,01	37,01	37,1	37,24	37,42	37,54	37,65	37,74	37,81	37,87	38,42
	20 mg	36,94	36,94	37,04	37,23	37,48	37,64	37,71	37,74	37,77	37,79	37,81	38,22
	40 mg	36,89	36,91	37,01	37,18	37,4	37,6	37,72	37,8	37,87	37,92	37,97	38,81
Voluntário 7	Pla	37,18	37,17	37,17	37,23	37,34	37,43	37,5	37,58	37,64	37,72	37,78	39,28
	10 mg	37,25	37,25	37,29	37,34	37,41	37,5	37,59	37,7	37,79	37,88	37,97	39,31
	20 mg	37,23	37,21	37,24	37,36	37,44	37,55	37,65	37,71	37,77	37,84	37,92	39,26
	40 mg	37,21	37,19	37,19	37,26	37,32	37,42	37,49	37,58	37,66	37,73	37,8	39,19
Voluntário 8	Pla	36,88	36,85	36,83	36,86	36,98	37,14	37,29	37,43	37,54	37,64	37,71	38,67
	10 mg	37,12	37,11	37,1	37,15	37,23	37,33	37,42	37,46	37,51	37,57	37,61	38,27
	20 mg	36,98	36,98	36,98	37,09	37,25	37,43	37,58	37,69	37,78	37,84	37,92	38,64
	40 mg	37,06	37,06	37,1	37,18	37,29	37,42	37,51	37,59	37,67	37,75	37,82	39,6
Voluntário 9	Pla	37,06	37,06	37,06	37,07	37,15	37,24	37,35	37,47	37,57	37,69	37,72	38,64
	10 mg	37,13	37,01	36,99	37,02	37,14	37,26	37,39	37,54	37,68	37,78	37,88	38,72
	20 mg	36,92	36,89	36,99	37,15	37,32	37,49	37,66	37,79	37,91	37,99	38,07	38,39
	40 mg	36,96	36,94	36,94	37,07	37,23	37,43	37,61	37,77	37,91	38,02	38,11	38,72
Voluntário 11	Pla	37,09	37,07	37,06	37,16	37,3	37,41	37,49	37,59	37,68	37,77	37,83	39,1
	10 mg	36,99	36,99	37,01	37,07	37,14	37,2	37,28	37,36	37,43	37,51	37,58	39,04
	20 mg	37,11	37,11	37,13	37,21	37,32	37,43	37,54	37,65	37,77	37,86	37,97	39,14
	40 mg	37,05	37,05	37,09	37,2	37,31	37,45	37,56	37,69	37,79	37,91	37,97	39,19
Voluntário 16	Pla	36,93	36,93	36,93	37,02	37,15	37,29	37,42	37,54	37,63	37,71	37,77	38,79
	10 mg	37,06	37,06	37,06	37,14	37,26	37,39	37,53	37,63	37,72	37,8	37,87	39,23
	20 mg	37,18	37,18	37,18	37,25	37,36	37,52	37,61	37,71	37,78	37,84	37,89	39,38
	40 mg	37,13	37,13	37,13	37,18	37,31	37,42	37,49	37,56	37,64	37,71	37,77	38,62

## PERCEPÇÃO SUBJETIVA DO ESFORÇO

		10	20	30			10	20	30	
Voluntário 1	Pla	15	16	18		Voluntário 2	Pla	9	11	13
	10 mg	12	16	17			10 mg	10	12	14
	20 mg	17	18	18			20 mg	9	11	14
	40 mg	14	17	18			40 mg	9	13	15
Voluntário 3	Pla	13	17	19		Voluntário 4	Pla	14	15	16
	10 mg	13	17	19			10 mg	13	15	16
	20 mg	15	19	-----			20 mg	14	15	17
	40 mg	14	18	-----			40 mg	15	16	18
Voluntário 5	Pla	12	13	15		Voluntário 6	Pla	13	15	15
	10 mg	12	12	13			10 mg	13	15	17
	20 mg	13	14	15			20 mg	13	14	15
	40 mg	9	12	13			40 mg	13	14	15
Voluntário 10	Pla	10	16	17		Voluntário 7	Pla	11	13	14
	10 mg	10	14	19			10 mg	12	13	15
	20 mg	10	16	19			20 mg	10	12	13
	40 mg	11	15	18			40 mg	12	13	16
Voluntário 12	Pla	13	17	19		Voluntário 8	Pla	13	16	17
	10 mg	13	17	19			10 mg	14	15	17
	20 mg	13	17	19			20 mg	13	15	17
	40 mg	13	18	19			40 mg	13	17	18
Voluntário 13	Pla	14	17	18		Voluntário 9	Pla	13	15	16
	10 mg	16	18	18			10 mg	13	15	17
	20 mg	15	17	18			20 mg	13	14	16
	40 mg	15	17	18			40 mg	14	15	17
Voluntário 14	Pla	12	15	18		Voluntário 11	Pla	10	12	14
	10 mg	13	15	18			10 mg	11	12	12
	20 mg	13	16	19			20 mg	11	12	15
	40 mg	15	18	-----			40 mg	12	14	16
Voluntário 15	Pla	9	12	16		Voluntário 16	Pla	6	7	8
	10 mg	10	13	18			10 mg	6	7	8
	20 mg	9	12	14			20 mg	9	11	12
	40 mg	15	17	19			40 mg	6	7	8