

**LUCAS RIOS DRUMMOND**

**TEMPERATURA CEREBRAL E AJUSTES TERMORREGULATÓRIOS EM RATOS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR) SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO  
FÍSICO ATÉ A FADIGA EM AMBIENTE QUENTE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA**

**MINAS GERAIS – BRASIL**

**2014**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

Drummond, Lucas Rios, 1987-

D795t  
2014

Temperatura cerebral e ajustes termorregulatórios em Ratos Espontaneamente Hipertensos (SHR) submetidos ao exercício físico até a fadiga em ambiente quente. / Lucas Rios Drummond. – Viçosa, MG, 2014.

xiv, 80f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Orientador: Thales Nicolau Primola Gomes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos.  
2. Termorregulação. 3. Hipertensão. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Educação Física. Programa de Pós-graduação em Educação Física. II. Título.

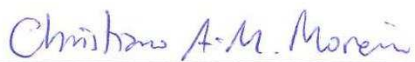
CDD 22. ed. 612.044

**LUCAS RIOS DRUMMOND**

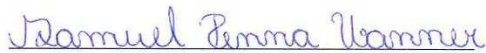
**TEMPERATURA CEREBRAL E AJUSTES TERMORREGULATÓRIOS EM RATOS  
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS (SHR) SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO  
FÍSICO ATÉ A FADIGA EM AMBIENTE QUENTE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 14 de março de 2014



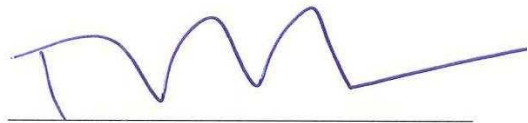
Christiano Antônio Machado Moreira



Samuel Penna Wanner  
(Coorientador)



Sirlene Souza Rodrigues Sartori



Thales Nicolau Prímola Gomes  
(Orientador)

**Aos meus pais, Eduardo e Giselle, pilares da minha formação.**

**À Bárbara, por todo amor e carinho.**

**Aos meus irmãos, Filipe e André, pela torcida.**

**A toda minha família, pelo apoio.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por iluminar o meu caminho.

Aos meus pais Eduardo e Giselle pela minha formação pessoal, e por sempre acreditarem em mim.

À Bárbara por todo amor, carinho, companheirismo e paciência, mesmo nos momentos mais difíceis e na minha ausência. Te amo!

Aos meus irmãos Filipe e André pelo carinho e amizade, e por acreditarem em mim.

À toda minha família pelo carinho e orações.

Ao professor Thales Nicolau Prímola Gomes pela oportunidade, orientação, conselhos e por ter me aberto portas.

Ao professor Antônio José Natali pela oportunidade, orientação e pela referência de profissional e humildade.

Ao professor Samuel Penna Wanner pelo auxílio, acolhimento, orientação e viabilização da realização dos experimentos no Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFISE) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Ao professor Cândido Celso Coimbra pela orientação e disponibilização da infra-estrutura do Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

Ao professor Nilo Resende Viana Lima por ter aceitado ser meu co-orientador no início do projeto, e ter aberto as portas do LAFISE para realização do projeto.

Ao professor Christiano Antônio Machado Moreira pela importante presença no seminário de defesa.

À professora Sirlene Souza Rodrigues Sartori pela importante presença no seminário de defesa.

Aos amigos do Laboratório de Biologia do Exercício: Filipe Rios, Victor, Felipe Belfort, Luis Henrique, Helton, Mateus, Miguel, Judson, Anselmo, Alessandro, Pedro, Bárbara, Juliana,

Márcia, Aurora, Regiane, Camila, Daise, Jackson e Cláudia, pela troca de conhecimento, trabalhos em conjunto, momentos de diversão e discussões esportivas.

Aos meus companheiros de coleta de dados no LAFISE, Ana, Filipe e Cletiana pela grande ajuda, e a todos do LAFISE que me receberam da melhor maneira possível.

Ao sr. Adão pela grande disponibilidade em ajudar, e pelo seu bom humor todos os dias.

À população brasileira, que através da CAPES, CNPq e FAPEMIG financiaram a realização do projeto e mais um período da minha formação profissional e científica.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	vii
LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Termorregulação .....	1
1.2 Hipertensão .....	7
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivo geral .....	10
2.2 Objetivos específicos .....	10
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3.1 Cuidados éticos .....	11
3.2 Animais.....	11
3.3 Amostra.....	11
3.4 Pressão arterial.....	13
3.5 Delineamento experimental .....	13
3.6 Procedimentos Cirúrgicos.....	15
3.6.1 Anestesia e procedimentos pós-operatórios .....	15
3.6.2 Implante do sensor de temperatura abdominal.....	16
3.6.3 Implante da cânula guia cerebral.....	16
3.7 Familiarização à corrida em esteira rolante .....	17
3.8 Protocolos de exercício .....	17
3.8.1 Exercício progressivo.....	17
3.8.2 Exercício constante .....	18
3.9 Eutanásia.....	18

3.10	Análise histológica.....	19
3.11	Variáveis .....	20
3.11.1	Variáveis medidas .....	20
3.11.2	Variáveis de controle.....	22
3.11.3	Variáveis calculadas.....	22
3.12	Análise estatística .....	24
4.	RESULTADOS .....	25
4.2	Exercício progressivo .....	26
4.2.1	Posicionamento das cânulas .....	26
4.2.2	Variáveis de controle.....	28
4.1.3	Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda.....	29
4.1.4	Desempenho físico .....	37
4.1.5	Relação temperatura cerebral e abdominal .....	39
4.2	Exercício constante .....	42
4.2.1	Posicionamento das cânulas .....	42
4.2.2	Variáveis de controle.....	44
4.2.3	Temperatura cerebral, abdominal e da pele da cauda. ....	45
4.2.4	Desempenho físico .....	51
4.2.5	Relação temperatura cerebral e abdominal .....	53
5.	DISCUSSÃO .....	56
5.1	Aplicabilidade dos nossos dados para a fisiologia humana.....	64
6.	CONCLUSÃO.....	67
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AID – córtex agranular insular dorsal.

AIV – córtex agranular insular ventral.

AP – ântero-posterior

BHE – barreira hemato encefálica.

Ca<sup>2+</sup> – cálcio.

DI – córtex insular disgranular.

DV – dorso ventral.

Fr3 – área frontal 3.

Fmi – corpo caloso.

LO – córtex lateral orbital.

LTC – limiar térmico para o aumento da temperatura da pele da cauda.

ML – médio-lateral

M1 – córtex motor primário.

O<sub>2</sub> – oxigênio.

PAD – pressão arterial diastólica.

PAM – pressão arterial média.

PAS – pressão arterial sistólica.

RCS – resfriamento cerebral seletivo

S1J – córtex somatossensorial primário, região maxilar.

SHR – ratos espontaneamente hipertensos.

T<sub>a</sub> – temperatura ambiente.

T<sub>abd</sub> – temperatura abdominal.

T<sub>cer</sub> – temperatura cerebral.

T<sub>pele</sub> – temperatura da pele da cauda.

TRP – receptor de potencial transiente.

TRPV – receptor de potencial transiente vanilóide.

TRPM – receptor de potencial transiente melastatina

TRPA – receptor de potencial transiente ANKTM

TTE – tempo total de exercício

UFV – Universidade Federal de Viçosa.

$V_{\text{máx}}$  – velocidade máxima.

$VO_2R$  – consumo de oxigênio de reserva.

W – trabalho.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Diagrama esquemático mostrando o sistema de seios durais com sangue resfriado da drenagem do focinho e da pele da cabeça em ratos.....	24
Figura 3.1. Linha do tempo referente ao primeiro delineamento experimental.....	32
Figura 3.2. Linha do tempo referente ao segundo delineamento experimental.....	33
Figura 4.1. Pressão arterial sistólica, diastólica e média de ratos dos grupos Controle e SHR.....	43
Figura 4.2. Figura representativa da posição da posição do termorresistor no córtex frontal direito.....	44
Figura 4.3. Desenhos esquemáticos das secções coronais cerebrais, indicando a localização da ponta do termorresistor dos animais dos grupos Controle e SHR usados no protocolo de exercício progressivo.....	45
Figura 4.4. Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda dos animais controles e SHRs submetidos ao exercício progressivo nos ambientes temperado e quente.....	49
Figura 4.5 Relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura cerebral e relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura abdominal nos ambientes temperado e quente.....	51
Figura 4.6. Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda durante o período pós-exercício progressivo nos ambientes temperado e quente.....	53
Figura 4.7. Desempenho físico dos animais. Tempo total de exercício e trabalho realizado pelos animais durante o exercício progressivo nos ambientes temperado e quente.....	56
Figura 4.8 Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle e SHR, durante o exercício progressivo nos ambientes temperado e quente.....	57
Figura 4.9. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle e SHR durante o pós-exercício progressivo nos ambientes temperado e quente.....	59
Figura 4.10. Desenhos esquemáticos das secções coronais cerebrais, indicando a localização da ponta do termorresistor dos animais dos grupos Controle e SHR usados no protocolo de exercício constante.....	60
Figura 4.11. Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda dos animais controle e SHR submetidos ao exercício constante nos ambientes temperado e quente.....	64

Figura 4.12. Relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura cerebral e relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura abdominal nos ambientes temperado e quente.....	66
Figura 4.13. Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda durante o pós-exercício constante nos ambientes temperado e quente.....	68
Figura 4.14. Desempenho físico. Tempo total de exercício e trabalho realizado pelos animais durante o exercício constante nos ambientes temperado e quente.....	70
Figura 4.15. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle e SHR durante o exercício constante nos ambientes temperado e quente.....	72
Figura 4.16. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle e SHR durante o pós-exercício constante nos ambientes temperado e quente.....	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1. Coordenadas ântero-posterior, médio-lateral e dorso-ventral referentes à localização da ponta do termorresistor nos animais dos grupos Controle e SHR submetidos ao exercício progressivo.....	46
Tabela 4.2. Temperatura ambiente e massa corporal no protocolo de exercício progressivo..	47
Tabela 4.3. Coordenadas ântero-posterior, médio-lateral e dorso-ventral referentes à localização da ponta do termorresistor nos animais dos grupos Controle e SHR submetidos ao exercício constante.....	61
Tabela 4.4. Temperatura ambiente e massa corporal no protocolo de exercício constante.....	62

## RESUMO

DRUMMOND, Lucas Rios, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2014. **Temperatura cerebral e ajustes termorregulatórios em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos ao exercício físico até a fadiga em ambiente quente.** Orientador: Thales Nicolau Prímola Gomes. Coorientadores: Samuel Penna Wanner e Antônio José Natali.

O objetivo desse estudo foi avaliar a temperatura cerebral e os ajustes termorregulatórios em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) durante o exercício físico nos ambientes temperado e quente. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFV (#58/2012). Dezenove ratos Wistar ( $383 \pm 11$  g,  $120 \pm 3$  mmHg) e dezoito SHR ( $324 \pm 6$  g,  $196 \pm 4$  mmHg) com 16 semanas de idade foram usados nos experimentos. Esses animais tiveram a pressão arterial medida por meio de pletismografia de cauda antes das sessões de exercício. Em seguida, os ratos foram submetidos ao implante de um sensor de temperatura abdominal e de uma cânula guia no córtex frontal direito (AP: +3 mm; ML: -3 mm, DV: -1.8 mm), que foi usada para inserção do termorresistor e medida da  $T_{cer}$ . Após a recuperação das cirurgias, os animais foram familiarizados a correr em uma esteira rolante (15m/min) por 5 minutos, por 5 dias consecutivos. Em seguida, os animais foram submetidos aos exercícios progressivo (velocidade inicial de 10m/min; o aumento da velocidade foi de 1m/min a cada 3 minutos) ou constante (60% da velocidade máxima durante todo exercício) até a fadiga no ambiente temperado (25 °C) e quente (32 °C). As temperaturas cerebral ( $T_{cer}$ ), abdominal ( $T_{abd}$ ), e da pele da cauda ( $T_{pele}$ ) foram medidas a cada minuto durante toda sessão de exercício. Os dados referentes a temperatura corporal foram analisados usando ANOVA two-way com parcelas subdivididas e apresentadas como média  $\pm$  EPM ( $\alpha=5\%$ ). Durante o exercício progressivo no ambiente temperado, o grupo SHR apresentou maior  $T_{cer}$  comparado ao grupo Controle do 15º minuto até a fadiga, maior  $T_{abd}$  do 13º minuto até a fadiga e menor  $T_{pele}$  entre o 12º e 27º minuto. No ambiente quente, o grupo SHR apresentou maior  $T_{cer}$  comparado ao grupo Controle entre o 7º e 14º minuto e na fadiga e maior  $T_{abd}$  do 10º minuto até a fadiga. Durante o exercício constante no ambiente temperado, o grupo SHR apresentou maior  $T_{cer}$  comparado ao grupo Controle entre o 13º e 35º minuto, maior  $T_{abd}$  entre o 19º e 52º minuto e menor  $T_{pele}$  entre o 4º e 16º minuto. No ambiente quente, o grupo SHR apresentou maior  $T_{cer}$  comparado ao grupo Controle entre o 11º e 24º minuto e maior  $T_{abd}$  entre o 9º e o 36º minuto. Além disso, os SHRs apresentaram menor desempenho físico durante o exercício progressivo e constante em ambos ambientes. Em conclusão, os animais hipertensos

apresentam um aumento exacerbado das temperaturas cerebral e abdominal durante o exercício físico nos ambientes temperado e quente.

## ABSTRACT

DRUMMOND, Lucas Rios, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2014. **Brain temperature and thermoregulatory adjustments in spontaneously hypertensive rats (SHR) subjected to exercise until fatigue in warm environment.** Adviser: Thales Nicolau Prímola Gomes. Co-advisers: Samuel Penna Wanner and Antônio José Natali.

The aim of this study was to evaluate brain temperature and thermoregulatory adjustments in spontaneously hypertensive rats (SHR) during exercise in temperate and warm environments. All experimental procedures were approved by the Ethics Committee on Animal Use at UFV (# 58/2012). Nineteen male Wistar rats ( $383 \pm 11$  g,  $120 \pm 3$  mmHg) and eighteen SHR ( $324 \pm 6$  g,  $196 \pm 4$  mmHg) with 16 weeks of age were used in the experiments. These animals had their blood pressure measured by tail plethysmography prior to exercise trials. Then, the rats underwent implantation of an abdominal temperature sensor and a guide cannula in the right frontal cortex (AP: +3 mm; ML: -3 mm, DV: -1.8 mm), that allowed us to insert a thermoresistor and measure  $T_{\text{brain}}$ . After recovery from surgery, the animals were familiarized to run on a treadmill (15 m/min) for 5 minutes for 5 consecutive days. Then, the animals were subjected to incremental- (initial speed of 10 m/min; speed was increased by 1 m/min every three minutes) or constant-speed (60% of maximal speed throughout the exercise) exercise until they were fatigued in a temperate (25 °C) and warm (32 °C) environment. The brain ( $T_{\text{brain}}$ ), abdominal ( $T_{\text{abd}}$ ) and tail skin ( $T_{\text{skin}}$ ) temperatures were measured every minute throughout the exercise trials. Data regarding body temperatures were analyzed using two-way ANOVA with split plot and presented as means  $\pm$  SEM ( $\alpha=5\%$ ). During incremental speed-exercise in temperate environment, the SHR group exhibited greater  $T_{\text{brain}}$  as compared to controls from the 15<sup>th</sup> min until fatigue, higher  $T_{\text{abd}}$  from the 13<sup>th</sup> min until fatigue and lower  $T_{\text{skin}}$  from the 12<sup>th</sup> to 27<sup>th</sup> min of exercise. In warm environment, the SHR group presented greater  $T_{\text{brain}}$  from the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> min and at fatigue and higher  $T_{\text{abd}}$  from the 10<sup>th</sup> min until fatigue. During constant speed-exercise in temperate environment, the SHR group showed greater  $T_{\text{brain}}$  than controls from 13<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup> min, higher  $T_{\text{abd}}$  from the 19<sup>th</sup> and 52<sup>th</sup> min, and lower  $T_{\text{skin}}$  from the 4<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> min of exercise. In warm environment, the SHR group exhibited greater  $T_{\text{brain}}$  from the 11<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> min and higher  $T_{\text{abd}}$  from the 9<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> min. In addition, SHRs showed lower physical performance in incremental- and constant-speed exercise in both environments. In conclusion, hypertensive animals show an exacerbated increase in brain and abdominal temperatures during acute exercise in temperate and hot environments.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Termorregulação

Os mamíferos são animais homeotérmicos, capazes de manter sua temperatura corporal interna relativamente constante, mesmo quando expostos a diferentes temperaturas ambientais (IUPS, 2001). Essa regulação da temperatura interna se dá através de mecanismos autonômicos e comportamentais que modificam as taxas de produção e dissipação de calor, sendo que, em condições de repouso, grandes variações da temperatura interna sugerem a existência de uma condição patológica (KIYATKIN, 2007; ROMANOVSKY, 2007).

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

A organização funcional do sistema termorregulatório é um tema que permanece em debate na literatura. O modelo atual (BOULANT, 2006; ROMANOVSKY, 2007; ROMANOVSKY et al., 2009) sugere que o sistema termorregulatório funcione como uma associação de alças efetoras relativamente independentes, contrapondo a ideia de um único controlador ou um único “*set point*” (WENER, 1979). Cada alça termoeffetora inclui uma única via neural eferente que controla a resposta efetora correspondente (NAGASHIMA et al., 2000; MORRISON; NAKAMURA; MADDEN, 2008). Cada alça termoeffetora utiliza informações aferentes por meio de retroalimentação negativa a partir da principal variável de controle, a temperatura interna, e por meio de retroalimentação positiva ou negativa a partir da variável auxiliar, a temperatura da pele. O uso da variável auxiliar permite um controle mais estável da temperatura interna, possibilitando respostas mais rápidas às alterações que ocorrem no ambiente. Além disso, cada termoeffetor é sensível a uma única combinação de

temperatura interna e da pele, e por isso, os termorreceptores estão distribuídos em diferentes locais pelo corpo (OOTSUKA e MCALLEN, 2006; ROMANOVSKY, 2007).

Segundo este modelo teórico sobre a organização funcional do sistema termorregulatório, um neurônio termossensível não codifica sua temperatura local em sinais elétricos para serem processados pela rede de controle central. Ao invés disso, o sinal elétrico é gerado quando a temperatura local atinge o limiar de despolarização desse termorreceptor e esse sinal se espalha por uma via neural para conduzir a resposta efetora (KOBAYASHI, 1989; OKAZAWA et al., 2002). Essa forma de organização enfatiza a importância de elementos termorreceptivos de neurônios que funcionam como sensores e confere a esses elementos o papel principal na determinação se uma resposta efetora será acionada (ROMANOVSKY et al., 2009).

Dentre os elementos termossensíveis estão os canais iônicos sensíveis à variação de temperatura, também chamados receptores de potencial transiente (TRP). Dentre os canais TRP, nove são altamente sensíveis à variação de temperatura, sendo sete ativados pelo calor (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4 e TRPM5) e dois ativados pelo frio (TRPA1 e TRPM8). Em conjunto, esses canais são capazes de perceber variações de temperatura desde o frio nocivo ao calor nocivo, e cada um é ativado em uma faixa estreita de temperatura local (ROMANOVSKY, 2007).

A temperatura corporal interna pode ser medida em diferentes locais do corpo. Mais especificamente, valores constantes de temperatura interna, independentes das grandes variações de temperatura ambiental, são medidos nas cavidades abdominal, torácica e dentro do crânio. No entanto os valores e a velocidade de resposta a estresses térmicos, incluindo o exercício físico, não são homogêneos entre os diferentes índices de temperatura interna (GAGNON et al., 2010). Segundo alguns autores, os mecanismos de regulação da temperatura cerebral ( $T_{cer}$ ) são independentes dos mecanismos de controle da temperatura interna medida em outras regiões do corpo (CAPUTA; FEISTKORN; JESSEN, 1986; MCCONAGHY et al., 1995; KIYATKIN, 2007). Porém, os mecanismos envolvidos no controle da  $T_{cer}$  ainda não são totalmente conhecidos e, por razões éticas e metodológicas, os estudos com medida da temperatura cerebral em humanos se restringem a poucas investigações realizadas em pacientes submetidos a neurocirurgias (RUMANA et al., 1998; MARIK et al., 1999; MARIK et al., 2000; MARIK, 2002).

Embora o cérebro represente aproximadamente apenas 2% da massa corporal em humanos, este órgão é responsável por aproximadamente 20% do consumo total de O<sub>2</sub> em repouso. O consumo energético dos neurônios é muito maior do que de outras células do corpo, sendo o consumo de um único neurônio central de aproximadamente 0,5 a 4,0 nW, um valor 300 a 2500 vezes maior do que a média das outras células do corpo (1,6 pW) (SIESJO, 1978; KIYATKIN, 2010). O metabolismo cerebral é a principal via de produção de calor no cérebro.

Já a dissipação de calor é realizada principalmente pelo fluxo sanguíneo cerebral. De fato, a temperatura do sangue na veia jugular que deixa o cérebro é aproximadamente 0,3°C maior do que do sangue que chega ao cérebro (NYBO; SECHER; NIELSEN, 2002), demonstrando o aquecimento do sangue ao passar pelo tecido cerebral, e a dissipação de calor desse tecido. A T<sub>cer</sub> ainda pode ser influenciada pelo metabolismo de outras regiões do corpo e perda global de calor para o ambiente (KIYATKIN, 2007).

Durante o exercício físico, a taxa de produção de calor e a temperatura interna aumentam proporcionalmente à intensidade do exercício, resultando em hipertermia (GALLOWAY e MAUGHAN, 1997; RODRIGUES e SILAME-GARCIA, 1998) e em uma necessidade maior de dissipação de calor.

Em ratos, a dissipação de calor durante o exercício em esteira rolante ocorre principalmente pela vasodilatação sanguínea para a pele da cauda. Nesses animais a cauda é um órgão especializado para a dissipação de calor. A cauda dos ratos possui uma elevada razão entre área de superfície e o volume, não possui pelos e possui uma rede densa de vasos sanguíneos e anastomoses artério-venosas (ROMANOVSKY; IVANOV; SHIMANSKY, 2002). É importante ressaltar que a perda evaporativa de calor é muito limitada nessas condições experimentais, pois a realização do exercício impossibilita o comportamento de dispersão da saliva pelo corpo (WILSON et al., 1978).

O controle termorregulatório durante o exercício físico em esteira com velocidade constante em ambiente temperado pode ser dividido em duas fases: a dinâmica e a estável (LACERDA; MARUBAYASHI; COIMBRA, 2005; PIRES et al., 2007). Durante os minutos iniciais do exercício, a temperatura interna aumenta de forma abrupta (fase dinâmica), sendo esse aumento gerado por um desequilíbrio momentâneo entre a produção e dissipação de calor (BRIESE, 1998). Nessa fase há um aumento rápido da taxa metabólica, devido à baixa

eficiência das reações metabólicas envolvidas no fornecimento de energia para as contrações musculares (GLEESON, 1998; SOARES et al., 2003), associado à vasoconstrição periférica mediada pelo sistema nervoso simpático, o que reduz a dissipação cutânea de calor. Após alguns minutos de exercício, o limiar térmico para vasodilatação da cauda é atingido e, a partir de então, ocorre vasodilatação na cauda e o consequente aumento da dissipação de calor, cujos valores se aproximam da produção de calor, provocando um aumento menos acentuado da temperatura interna (fase estável) (HARTLEY et al., 1972; MCALLISTER; HIRAI; MUSCH, 1995; GLEESON, 1998).

Durante o exercício físico com aumento progressivo da velocidade da esteira não existe a fase estável do controle de temperatura. A temperatura interna aumenta de forma rápida e praticamente linear, acompanhando o aumento do consumo de  $O_2$ , até a interrupção do exercício. Mesmo após o aumento da dissipação de calor pela pele da cauda, a temperatura interna continua aumentando acentuadamente em função do aumento da intensidade do exercício (BALTHAZAR et al., 2009). A característica inconstante desse protocolo de exercício também dificulta o controle da temperatura, já que os aumentos da intensidade do exercício em pequenos intervalos de tempo dificultam o equilíbrio entre a produção e a dissipação de calor.

A  $T_{cer}$  de ratos também já foi medida durante o exercício, sendo que a maioria desses estudos realizaram os experimentos em ambiente quente (CAPUTA; KAMARI; WACHULEC, 1991; FULLER; CARTER; MITCHELL, 1998; WALTERS et al., 1998a; WALTERS et al., 2000), ou compararam a magnitude do aumento da  $T_{cer}$  em diferentes temperaturas ambientais (WALTERS et al., 1998a; HASEGAWA et al., 2008). Assim como acontece com a temperatura abdominal ( $T_{abd}$ ) (PIRES et al., 2007; WANNER et al., 2007), a  $T_{cer}$  aumenta durante o exercício (FULLER; CARTER; MITCHELL, 1998; WALTERS et al., 1998a; WALTERS et al., 1998b) e esse aumento também pode ser dividido em fases dinâmica e estável. Além disso, verificou-se maior elevação da  $T_{cer}$  quando o exercício foi realizado no calor em comparação ao exercício realizado no frio (HASEGAWA et al., 2008) e ambiente temperado (WALTERS et al., 1998b).

A  $T_{cer}$  pode variar de acordo com o local de medida e, dependendo da localização de medida, a  $T_{cer}$  também pode ser diferente de outras temperaturas internas do corpo. Durante o exercício a  $T_{cer}$  já foi medida no córtex (WALTERS et al., 1998a) e hipotálamo (FULLER; CARTER; MITCHELL, 1998; WALTERS et al., 1998b; WALTERS et al., 2000). No estudo

de Walters *et al.* (1998a) a temperatura do córtex foi menor que a temperatura hipotalâmica antes do início do exercício e durante o exercício. Alguns estudos compararam a  $T_{cer}$  com as temperaturas abdominal e retal e observaram que a temperatura do córtex foi menor que a temperatura retal antes e durante o exercício (WALTERS *et al.*, 1998a) e a temperatura hipotalâmica foi menor que a retal durante o exercício (WALTERS *et al.*, 1998b). Fuller *et al.* (1998) compararam a temperatura hipotalâmica e a  $T_{abd}$ , e observaram que, no período pré-exercício, não houve diferença entre estas temperaturas, mas a temperatura hipotalâmica foi maior que  $T_{abd}$  no momento da fadiga.

A comparação entre a  $T_{cer}$  e as temperaturas internas medidas no tórax e abdômen (por exemplo, a  $T_{abd}$  e retal) abre caminho para a discussão da existência do resfriamento cerebral seletivo (RCS). O RCS é definido pela União Internacional das Ciências Fisiológicas como uma diminuição da temperatura local ou total do cérebro abaixo da temperatura arterial do sangue (IUPS, 2001). Portanto, se a  $T_{cer}$  permanecer menor do que outras temperaturas internas durante uma situação de produção intensa de calor que pode gerar hipertermia severa, o RCS pode ser considerado um mecanismo fisiológico para prevenção de um superaquecimento do cérebro.

A existência do RCS em humanos ainda continua em debate, dada a dificuldade da medida direta da  $T_{cer}$  nessa espécie (CABANAC, 1986; BRENGELMANN, 1993; CABANAC e WHITE, 1997; MARIAK, 2002; CAPUTA, 2004). Em geral, existem três diferentes tipos de RCS nos homeotérmicos. Cada sistema de RCS consiste de três componentes: um trocador de calor vascular extracranial, veias de transporte intracraniano do sangue periférico resfriado e um trocador de calor intracraniano. Um dos modelos aceitos de RCS é baseado no pré-resfriamento do sangue arterial destinado ao cérebro. Nos outros modelos o sangue venoso é utilizado para resfriar o cérebro diretamente (CAPUTA, 2004).

Em ratos, a teoria mais aceita é a que o sangue venoso resfriaria o cérebro diretamente (CAPUTA; KAMARI; WACHULEC, 1991; CAPUTA *et al.*, 1996; CAPUTA, 2004). Nesses animais, o RCS resultaria da perfusão do sistema de seios durais com drenagem de sangue resfriado no focinho e pele da cabeça (Figura 1.1). As veias emissárias e diplóicas são os canais que ligam os seios da dura-máter à circulação extracraniana; como essas veias são desprovidas de válvulas, a inversão do fluxo sanguíneo nesses vasos é possível (CAPUTA, 2004). Esse arranjo vascular é conhecido em seres humanos há muito tempo e também já foi descrito em ratos (CAPUTA *et al.*, 1996). A hipertermia induz a perfusão de sangue venoso

através das veias oftálmicas em direção à dura-mater (CAPUTA; PERRIN; CABANAC, 1978).

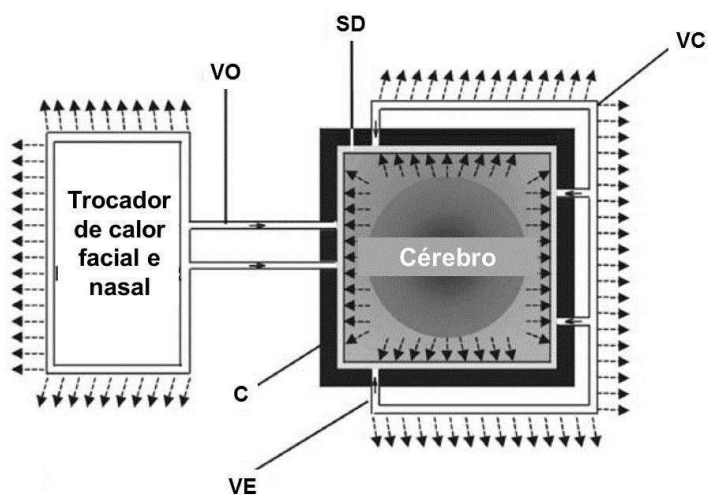


Figura 1.1. Diagrama esquemático mostrando o sistema de seios durais com sangue resfriado da drenagem do focinho e pele da cabeça em ratos. (VO) veia oftálmica, (SD) seios durais, (VC) veias do couro cabeludo, (VE) veias emissárias. (Adaptado de Caputa, 2004).

O envolvimento dos seios durais no RCS foi diretamente demonstrado em ratos Wistar (CAPUTA; KAMARI; WACHULEC, 1991; CAPUTA et al., 1996). O sangue venoso do seio sagital é sempre mais frio do que o cérebro e mudanças na temperatura sagital são seguidas por alterações paralelas na temperatura do hipotálamo, as quais são independentes das mudanças de temperatura do tronco. Além disso, episódios de dispersão de saliva sobre a pele da cabeça são seguidos por quedas intermitentes da temperatura do seio sagital (CAPUTA; KAMARI; WACHULEC, 1991).

Apesar de existirem variações fisiológicas da  $T_{cer}$ , grandes aumentos e diminuições podem afetar as células e funções cerebrais. Enquanto as células cerebrais parecem tolerar bem a diminuição da temperatura (LUCAS et al., 1994), vários estudos *in vitro* sugerem que temperaturas acima de 40°C podem ter efeitos destrutivos (IWAGAMI, 1996; WILLIS et al., 2000), principalmente em células cerebrais metabolicamente ativas, incluindo células neuronais, gliais, endoteliais e epiteliais (LEE et al., 2000; BECHTOLD e BROWN, 2003; CHEN, Y. Z. et al., 2003; SHARMA e HOOPEES, 2003). Danos em células cerebrais também

já foram reportados *in vivo* durante protocolos de aquecimentos ambientais extremos (SHARMA et al., 1992; LIN, 1997; CERVOS-NAVARRO et al., 1998).

A hipertermia é capaz de aumentar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica (BHE) e causar edema cerebral (SHARMA et al., 1992; KIYATKIN, 2007). A integridade da BHE geralmente é analisada pela contagem de albumina endógena no tecido cerebral, já que essa proteína em condições normais está presente do lado luminal das células endoteliais (KIYATKIN, 2010). Com o aumento da permeabilidade da BHE, esta proteína da circulação periférica atravessa para o tecido cerebral, carreando água. Essas alterações alteram o equilíbrio iônico do cérebro e resultam em edema cerebral (ZLOKOVIC, 2008). Já foi demonstrado que o exercício intenso em ambiente quente é capaz de alterar a permeabilidade da BHE (WATSON; SHIRREFFS; MAUGHAN, 2005).

## **1.2 Hipertensão**

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Frequentemente a hipertensão arterial está associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SBC, 2010). Possui alta prevalência, baixas taxas de controle, sendo considerado um dos principais fatores de risco modificáveis e um problema de saúde pública (CHOBANIAN et al., 2003; SBC, 2010).

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica em homens e mulheres no Brasil é de 35,8% e 30%, respectivamente (PEREIRA et al., 2009), semelhante ao encontrado em outros países. Uma revisão sistemática quantitativa que englobou 44 estudos de 35 países no período de 2003 a 2008, revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres (PEREIRA et al., 2009).

Para uma melhor compreensão da fisiopatologia da hipertensão, principalmente na medida de alguns parâmetros que apresentam limitações para serem analisados em seres humanos, iniciou-se o uso de modelos experimentais hipertensos. Existem vários modelos experimentais para o estudo da hipertensão, sendo o mais utilizado o do rato espontaneamente

hipertenso (SHR – *Spontaneously Hypertensive Rat*), desenvolvido por Okamoto e Aoki (1963). A hipertensão nos SHRs apresenta uma evolução parecida com a humana, com as fases pré-hipertensiva, de desenvolvimento e hipertensão sustentada (FOLKOW, 1993; DOGGRELL e BROWN, 1998).

Os SHRs apresentam elevação da PA a partir das primeiras semanas de vida e, por volta da 6ª semana, já são classificados como hipertensos, atingindo um platô de elevação da PA por volta da 16ª semana (KOKUBO et al., 2005). Na 16ª semana de vida, os SHRs apresentam PA elevada e sustentada, hipertrofia cardíaca e menores frações de ejeção e encurtamento do miocárdio (KOKUBO et al., 2005). Esses animais também apresentam elevação lenta e progressiva da resistência periférica total (TRIPPODO e FROHLICH, 1981; TRIPPODO; YAMAMOTO; FROLICH, 1981), hiperatividade simpática (JUDY et al., 1976), e a disfunção endotelial, esta caracterizada por uma vasodilatação dependente do endotélio prejudicada e menor biodisponibilidade do óxido nítrico, um potente vasodilatador. A menor biodisponibilidade do óxido nítrico em SHRs pode ser explicada por um estresse oxidativo aumentado (KERR et al., 1999; TOUYZ e SCHIFFRIN, 2004).

Devido à disfunção do sistema cardiovascular apresentada por animais SHR, e à grande importância desse sistema para a regulação da temperatura corporal, surgiram os primeiros estudos com o objetivo de investigar a termorregulação nesse modelo animal. Os primeiros trabalhos mostraram que os SHRs possuíam a temperatura interna aproximadamente 1°C maior do que a de ratos controle (WRIGHT, G.; IAMS; KNECHT, 1977; WRIGHT, G. L. et al., 1978; COLLINS; HUNTER; BLATTEIS, 1987). Cabe ressaltar que o índice de temperatura interna medida nesses experimentos foi a colônica, o que exigia contenção dos animais. Porém estudos posteriores que mediram a temperatura abdominal através de biotelemetria, não encontraram diferenças entre a temperatura de animais SHR e normotensos (BERKEY; MEEUWSEN; BARNEY, 1990; MORLEY et al., 1990; BARNEY; SMITH; FOLKERTS, 1999). Tais estudos mostraram que o estresse causado pela contenção foi a causa da diferença na temperatura colônica encontrada nos estudos anteriores.

Outros estudos mostraram que os animais SHR apresentam um maior aumento da temperatura interna quando submetidos ao estresse por contenção (BERKEY; MEEUWSEN; BARNEY, 1990), expostos ao ambiente quente (BERKEY; MEEUWSEN; BARNEY, 1990) e submetidos à desidratação e exposição ao ambiente quente (BARNEY; SMITH;

FOLKERTS, 1999). Além disso, os ratos hipertensos também apresentaram dificuldade na produção de calor quando expostos ao ambiente frio (KIRBY et al., 1999).

Um estudo recente do nosso laboratório demonstrou que animais SHR apresentam uma maior produção de calor e um maior aumento da temperatura abdominal durante o exercício de velocidade constante em ambiente quente (CAMPOS, 2013). Porém neste trabalho não foi medida a  $T_{cer}$ , uma variável importante, dada a maior sensibilidade do tecido cerebral a aumentos de temperatura. Além disso, existem indícios de que a regulação da  $T_{cer}$  ocorre de forma independente da regulação da  $T_{abd}$ .

Portanto, existem evidências de que os SHRs apresentam respostas termorregulatórias diferentes durante situações de estresse e de que as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  apresentam regulações independentes. Nesse sentido, a hipótese norteadora do presente estudo foi de que animais hipertensos apresentariam alterações no controle da  $T_{cer}$  durante o exercício.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a  $T_{cer}$  e os ajustes termorregulatórios em ratos espontaneamente hipertensos durante o exercício físico em ambientes temperado e quente.

### **2.2 Objetivos específicos**

Avaliar as respostas das temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda e o desempenho físico de ratos normotensos e SHRs submetidos aos exercícios progressivo e constante nos ambientes temperado e quente.

Comparar as respostas das temperaturas abdominal e cerebral de ratos normotensos e SHRs submetidos aos exercícios progressivo e constante nos ambientes temperado e quente.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Cuidados éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Viçosa (UFV; protocolo nº 58/2012). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

#### 3.2 Animais

Foram usados ratos *Wistar* (n = 19) e ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (n = 18), com 16 semanas de idade e massa corporal inicial de  $383 \pm 11$  g e  $324 \pm 6$  g, respectivamente. Os animais foram provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas da Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Os animais foram mantidos em uma sala com temperatura controlada em  $24 \pm 2$  °C, ciclo claro/escuro de 14/10 horas e com livre acesso a água e ração (NUVILAB<sup>®</sup>, PR, Brasil). Antes da realização das cirurgias os animais foram alojados em caixas coletivas de polietileno (35x50x17 cm), com no máximo 3 animais por caixa. Após as cirurgias os animais foram transferidos para caixas individuais (20x30x12 cm). As caixas de alojamentos dos animais foram limpas e a maravalha trocada a cada 2 dias.

#### 3.3 Amostra

O cálculo do tamanho amostral foi realizado a partir da fórmula proposta por Armitage e Berry (1987):

$$n = \left[ \frac{(Z_{2\alpha} + Z_{2\beta})\sigma}{\delta_1} \right]^2$$

Onde:

$2\alpha$  = nível de significância

$2\beta$  = 1 – poder do teste

$Z_{2\alpha}$  = quantil  $\alpha/2$  da distribuição normal

$Z_{2\beta}$  = quantil  $\beta/2$  da distribuição normal

$\sigma$  = desvio padrão

$\delta$  = diferença a ser detectada

Portanto:

$$n = \left[ \frac{(Z_{2\alpha} + Z_{2\beta})\sigma}{\delta_1} \right]^2 \rightarrow n = \left[ \frac{(3,92 + 2,56)0,57}{0,9} \right]^2 \rightarrow n = \left[ \frac{3,69}{0,9} \right]^2 \rightarrow n = 8,20$$

Para realizar o cálculo, os dados referentes à variável principal do trabalho foram retirados de um estudo previamente publicado. Nesse estudo, a variável escolhida foi a temperatura cerebral. Utilizamos como fonte dos dados o trabalho de Fuller et al. (1998). O nível de significância adotado foi de 5%, o poder do teste de 90%, o desvio padrão de 0,57°C e a diferença a ser detectada de 0,9°C. Portanto, utilizamos 8 animais em cada grupo experimental.

O número total de ratos usados foi de 37, destes:

- 16 ratos Wistar e 16 ratos SHR foram usados nos experimentos;
- 1 rato Wistar e 1 rato SHR não conseguiram correr na esteira rolante;
- 2 ratos Wistar tiveram parada cardiorrespiratória após a anestesia para realização das cirurgias.
- 1 rato SHR veio a óbito após o protocolo de exercício constante em ambiente quente. O rato correu 31 minutos, e morreu no minuto 25 da coleta de dados pós-exercício. Esse rato possuía pressão artéria sistólica (PAS) = 208 mmHg, pressão arterial diastólica (PAD) = 170 mmHg e pressão arterial média (PAM) = 182 mmHg. No momento do óbito, o animal apresentava temperatura cerebral de 40,07°C, enquanto a média de seu grupo foi de 38,86 ± 0,11°C.

### 3.4 Pressão arterial

A PAS e PAD foram aferidas no início dos experimentos para confirmação da hipertensão arterial nos SHRs. Todos os SHRs apresentaram PAS  $\geq 150$  mmHg e, portanto, foram considerados hipertensos (OKAMOTO e AOKI, 1963). Sendo assim, não houve nenhuma exclusão de amostra por esse motivo. A pressão arterial (PA) foi mensurada através do método não invasivo de pletismografia (LE5001; Panlab<sup>®</sup>, Barcelona, Espanha) de cauda (MALKOFF, 2005).

Para a análise da pressão arterial os animais foram familiarizados ao contensor durante 5 dias consecutivos, 5 minutos por dia. O contensor deveria ter um tamanho que proporcionava conforto ao animal, contribuindo para a geração de um ambiente com pouco estresse. No dia da medida da PA os animais foram colocados no contensor em uma sala escura e sem ruídos, e foram passivamente aquecidos por meio de exposição a uma temperatura ambiente de 28-30°C durante 10 minutos. As medidas da PAS e PAD foram realizadas e a PAM calculada a partir da seguinte fórmula:

$$PAM = PAD + \frac{1}{3}(PAS-PAD).$$

### 3.5 Delineamento experimental

Dois delineamentos experimentais distintos foram realizados. O primeiro delineamento foi realizado com 9 ratos Wistar e 8 SHR, que foram submetidos aos experimentos de exercício com aumentos progressivos da velocidade. Já o segundo delineamento, foi realizado com 9 ratos Wistar e 9 SHR, que foram submetidos ao exercício de velocidade constante. Para simplificar a leitura da dissertação a partir desse ponto, os dois protocolos de exercício serão descritos simplesmente como exercício “progressivo” ou exercício “constante”.

Nos dois delineamentos, as seguintes variáveis foram registradas durante o exercício e os 60 minutos pós-exercício: temperatura cerebral ( $T_{cer}$ ), temperatura abdominal ( $T_{abd}$ ),

temperatura da pele da cauda ( $T_{pele}$ ) e temperatura ambiente ( $T_{amb}$ ). O tempo total de exercício (TTE) de ambos os grupos também foi registrado nos dois delineamentos.

O delineamento experimental que constituiu do protocolo de exercício progressivo (Figura 3.1) foi o seguinte: inicialmente, os animais passaram pelas cirurgias para implante do sensor de temperatura abdominal e da cânula guia no cérebro. Em seguida, tiveram 5 dias para recuperação das cirurgias, seguidos de 5 dias de familiarização à corrida em esteira rolante. No dia seguinte, os animais foram submetidos ao primeiro exercício progressivo e, 48 h após, ao segundo exercício. Esses experimentos foram realizados em ambiente temperado ( $25^{\circ}\text{C}$ ) ou quente ( $32^{\circ}\text{C}$ ). A sequência das situações experimentais foi randomizada e balanceada.

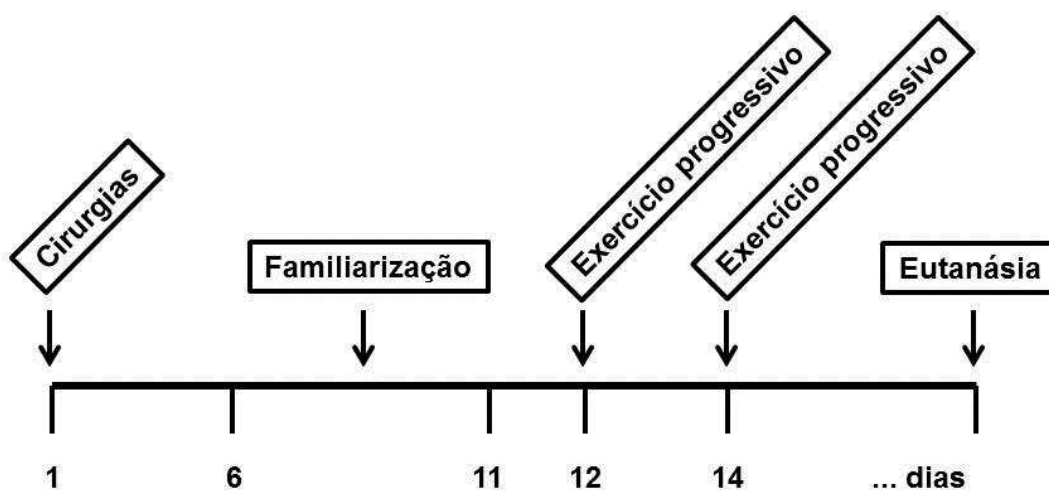


Figura 3.1. Linha do tempo referente ao primeiro delineamento experimental.

O delineamento experimental que consistiu do protocolo de exercício constante (Figura 3.2) foi semelhante ao protocolo anterior, porém, após o período de familiarização à esteira, os animais foram submetidos a somente um exercício progressivo. O objetivo dessa situação experimental foi determinar a velocidade máxima de corrida ( $V_{m\acute{a}x}$ ) atingida pelos animais; nenhuma medida de temperatura corporal foi realizada durante esse exercício. A  $V_{m\acute{a}x}$  foi usada para calcular a velocidade de corrida dos animais durante o exercício constante, que correspondeu a 60% da  $V_{m\acute{a}x}$ .

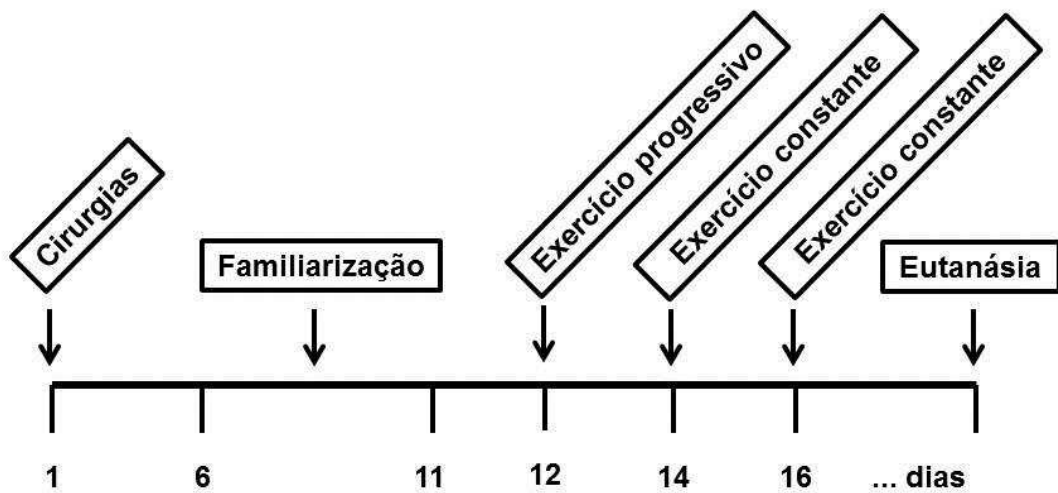


Figura 3.2. Linha do tempo referente ao segundo delineamento experimental.

### 3.6 Procedimentos Cirúrgicos

#### 3.6.1 Anestesia e procedimentos pós-operatórios

No dia da cirurgia os animais foram pesados em balança de precisão (Filizola, SP, Brasil). No pré-operatório imediato, os animais foram anestesiados com cetamina (80 mg/kg i.p.) e xilazina (10,5 mg/kg i.p.), sendo os reflexos palpebral, interdigital dos membros pélvicos e da cauda verificados para avaliar se estavam anestesiados. Em seguida foram realizadas duas cirurgias para o implante dos sensores de temperatura, descritas logo abaixo. Os procedimentos foram realizados em sequência aproveitando o plano anestésico. Após as cirurgias os ratos receberam 0,1 mL de antibiótico em cada membro pélvico (48000 UI – Pentabiótico veterinário, via intramuscular) e 0,1 mL de analgésico na região torácica dorsal (Flunixin meglumina, 1,1 mg/kg, via subcutânea).

### **3.6.2 Implante do sensor de temperatura abdominal**

Para inserção do sensor de temperatura abdominal, o rato foi imobilizado em decúbito dorsal sobre uma plataforma e foi realizada ampla tricotomia da região abdominal, seguida da aplicação tópica de iodopovidona (10%) para antissepsia. Em seguida, foi efetuada uma incisão ventral mediana na pele de aproximadamente 2 cm, seguida de outra incisão na linha alba do músculo reto abdominal, possibilitando o acesso à cavidade abdominal. Após a inserção do sensor que foi ancorado à fáscia do músculo reto abdominal, foram realizadas suturas de padrão interrompido simples para síntese do músculo abdominal e pele (WANNER, 2006).

### **3.6.3 Implante da cânula guia cerebral**

Em seguida ao implante do sensor abdominal, o rato foi imobilizado em decúbito ventral sobre uma plataforma e foi realizada a tricotomia da região superior da cabeça, seguida da aplicação de iodopovidona tópica (10%) para antissepsia. Foi realizada uma incisão longitudinal na pele e no tecido subcutâneo. Uma injeção de xilocaína com vasoconstritor (solução de cloridrato de lidocaina 2% e de adrenalina 1:200000) foi aplicada no local e o periósteo foi afastado (WANNER, 2006), facilitando a exposição do bregma e lambda, referências anatômicas utilizadas na determinação das coordenadas estereotáxicas. Em seguida, o rato foi posicionado e fixado a um estereotáxico para pequenos animais (Insight Equipamentos - modelo ETX3/99, SP, Brasil), e uma cânula guia de aço inoxidável (13 mm de comprimento, 21 gauge) foi implantada, seguindo as coordenadas do atlas de Paxinos e Watson (2007) (ântero-posterior: +3,00 mm anterior ao bregma; médio-lateral: -3,00 mm à direita da linha média; dorso-ventral: -1,8 mm de profundidade a partir do crânio) (KUNSTETTER, 2013). Os orifícios para a inserção da cânula e dos parafusos que serviram de suporte para a cânula foram realizados com o auxílio de uma broca odontológica (Dremel série 300, WI, EUA). A cânula foi fixada aos parafusos e à calota craniana com cimento odontológico auto-polimerizável (Dental Vip, São Paulo, Brasil). Para evitar a obstrução da cânula, esta foi protegida com um mandril feito com tubo de polietileno e fio de nylon. A

cânula foi usada como uma guia para a inserção de um termorresistor para medida da temperatura cerebral durante os experimentos.

### **3.7 Familiarização à corrida em esteira rolante**

O período para recuperação após as cirurgias foi de 5 dias, tempo suficiente para que todos os animais recuperassem a massa corporal pré-cirúrgica. Após esse período os ratos foram familiarizados a correr em uma esteira rolante para pequenos animais (Panlab, S.L.U, Barcelona, Espanha) por 5 dias consecutivos. Cada sessão diária teve duração de 10 minutos, sendo que, nos primeiros 5 minutos, a esteira permaneceu desligada e o rato pôde se movimentar livremente na esteira e explorar o ambiente. Então a esteira era ligada e, nos 5 minutos finais, o rato foi submetido ao exercício. A inclinação da esteira foi de 5°, o estímulo elétrico de 0,2 mA, e a velocidade da esteira foi ajustada diariamente (10, 10, 11, 13, 15 m/min).

A familiarização foi realizada a uma temperatura ambiente de 25°C. Nos três últimos dias do protocolo de familiarização, um termopar (Yellow Spring Instruments – YSI, Ohio, EUA) foi preso à cauda do animal. O objetivo dessa familiarização foi ensinar os ratos em qual direção correr, sem ficar entrelaçado ao fio do termopar, além de diminuir a exposição dos mesmos ao estímulo elétrico durante os experimentos (WANNER et al., 2007).

### **3.8 Protocolos de exercício**

#### **3.8.1 Exercício progressivo**

Os animais foram retirados do biotério, pesados e levados em sua caixa até o ambiente do experimento. Em seguida, um termorresistor foi inserido através da cânula guia para medida da temperatura cerebral, e um termopar foi fixado na cauda do rato para medida da temperatura da pele. Logo após, os animais foram submetidos ao protocolo de exercício progressivo. A inclinação da esteira foi sempre mantida em 5°, o estímulo elétrico em 0,2 mA. A velocidade inicial da esteira foi de 10 m/min, com incrementos de 1 m/min a cada 3 minutos, até o momento em que o rato não conseguisse manter o desempenho físico. O

critério para determinar o momento da fadiga foi a permanência do animal por 10 s sobre a grade de estímulo elétrico (LIMA, N. R. V., 2000).

### **3.8.2 Exercício constante**

Os ratos desse protocolo passaram pelos mesmos procedimentos pré-exercício que os ratos submetidos ao exercício progressivo. A inclinação da esteira foi sempre mantida em 5°, e o estímulo elétrico em 0,2 mA. A velocidade da esteira utilizada nos experimentos correspondeu a 60% da velocidade máxima obtida no exercício progressivo e foi de  $14,0 \pm 0,5$  m/min para o grupo Controle e  $13,3 \pm 0,4$  m/min para o grupo SHR. O critério para determinar a fadiga foi o mesmo descrito no item acima (ver item 3.8.1).

A intensidade do exercício (moderada) foi escolhida com base nos critérios de prescrição de exercício propostos pelo *American College of Sports Medicine* para seres humanos hipertensos (PESCATELLO et al., 2004). Além disso, nosso grupo já realizou um trabalho anterior em que SHRs foram submetidos a um treinamento físico, cujas sessões apresentam intensidade moderada (CARNEIRO-JUNIOR et al., 2013). No referido trabalho, a intensidade utilizada foi bem tolerada pelos ratos, que conseguiam correr durante 1 hora por dia. Além disso, os ratos apresentaram algumas adaptações, tais como: diminuição da pressão arterial, aumento do desempenho físico, melhora da função contrátil de cardiomiócitos, melhora da movimentação de  $Ca^{2+}$  via normalização de proteínas envolvidas no trânsito de  $Ca^{2+}$  em cardiomiócitos e redução da hipertrofia cardíaca patológica em ratos hipertensos.

### **3.9 Eutanásia**

Após a realização dos experimentos, os ratos foram submetidos à eutanásia, sob anestesia geral, por meio de sangria induzida pelo método de perfusão transcardíaca. Para isso, foram anestesiados profundamente com cetamina (120 mg/kg i.p.) e xilazina (15 mg/kg i.p.). Em seguida, foi realizada a canulação da aorta ascendente, seguida de um corte no átrio direito para permitir a sangria. Na sequência, os animais foram perfundidos com solução salina 0,9% (100 mL, fluxo de 10 mL/min), seguida de solução de paraformaldeído 4% (400 mL, fluxo de 10 mL/min), com auxílio de uma bomba dosadora peristáltica (Milan, PR,

Brasil). Os cérebros foram retirados e pós-fixados por 48 h em paraformaldeído 4% a 4°C, e então foram colocados em solução de sacarose (30%) por mais 48 h, também a 4°C. Após este procedimento, os cérebros foram congelados em isopentano a -50°C por 1 minuto, enrolados em papel alumínio e imediatamente armazenados em um freezer a -80°C.

### 3.10 Análise histológica

A análise histológica foi realizada com o objetivo de verificar o posicionamento do termorresistor no cérebro. Os cérebros congelados foram seccionados em cortes de 50 µm, com o auxílio de um criostato (Leica miicrosystems, Srt. Heidelberg, Alemanha), mantido a -18°C.

As secções contendo as regiões de interesse foram coletadas e armazenadas em solução salina 0,9% por até 24h a 4°C. Em seguida, as secções foram montadas em lâminas de vidro gelatinizadas, e passaram por um processo de coloração com cresil violeta (5 µg/mL de água destilada). Esse corante marca de roxo/azul os corpos de Nissl no citoplasma de neurônios. O protocolo para coloração está descrito no Quadro 3.1:

<b>Etapa</b>	<b>Tempo de imersão</b>	<b>Substância</b>	<b>Etapa</b>	<b>Tempo de imersão</b>	<b>Substância</b>
<b>1</b>	15 min	Álcool etílico 95%	<b>8</b>	1min	Álcool etílico 50%
<b>2</b>	1 min	Álcool etílico 70%	<b>9</b>	2min	Álcool etílico 70%
<b>3</b>	1 min	Álcool etílico 50%	<b>10</b>	2min	Álcool etílico 95%
<b>4</b>	2min	Água destilada	<b>11</b>	Mergulhar 5 vezes	Álcool etílico 95%
<b>5</b>	1 min	Água destilada	<b>12</b>	1 min	Álcool etílico 100%
<b>6</b>	2min	Corante cresil violeta	<b>13</b>	2min	Xilol
<b>7</b>	1min	Água destilada			

Quadro 3.1. Protocolo de coloração com cresil violeta.

Após o processo de coloração, as lâminas foram montadas com uma lamínula de vidro com o auxílio de cola biossintética (Entelan, Merck, Darmstadt, Hessen, Alemanha), para proteção do tecido cerebral. Foram feitas fotografias do tecido cerebral e as imagens sobrepostas a desenhos esquemáticos do atlas de Paxinos e Watson (2007) para identificação da posição correta do sensor. A área lesionada do tecido cerebral foi utilizada para identificar

a posição do sensor de temperatura. A posição dos termorresistores foi definida como a lesão mais ventral observada no tecido cerebral.

### **3.11 Variáveis**

#### **3.11.1 Variáveis medidas**

##### **3.11.1.1 Temperatura cerebral ( $T_{cer}$ )**

O registro da temperatura cerebral foi realizado por meio de um cabo constituído por dois filamentos de níquel sólido insulados e conectados a um termorresistor de 0,53 mm de diâmetro (Beta Therm Corp., MA, EUA). Esses filamentos foram encapados por um tubo de polietileno PE50, que foi previamente fixado ao termorresistor como auxílio de parafilme. Antes do início de cada situação experimental, o termorresistor foi inserido na cânula guia e o tubo preso à cânula. A parte distal do fio, não insulada, foi conectada ao equipamento que mede as variações de resistência (Fluke, 289 FVF, WA, EUA) (KUNSTETTER, 2013). Os valores de resistência foram convertidos em valores de temperatura utilizando a equação de Steinhart-Hart:

$$1/T = A + B (\ln R) + C (\ln R)^3$$

Onde: T = Temperatura em Kelvin ( $^{\circ}\text{C} + 273,15$ )

A, B e C são coeficientes de ajustes de curvas que utilizam os valores de calibração de cada sensor.

$\ln R$  = logaritmo natural da resistência em ohms.

### **3.11.1.2 Temperatura abdominal ( $T_{abd}$ )**

A  $T_{abd}$  foi mensurada por telemetria, através de um sensor de temperatura (G2 E-Mitter, modelo ER4000, Mini-Mitter, OR, EUA) implantado na cavidade abdominal. O sensor envia pulsos com diferentes frequências de acordo com a temperatura abdominal. A frequência das ondas de rádio foram captadas por uma placa receptora (modelo ER-4000 energizer/receiver, Respirationics INC. Company, Mini) posicionada ao lado da esteira. A frequência das ondas de rádio foi convertida em valores de temperatura e coletada a cada 10 s e os dados enviados para o *software* Vital View (Mini-Mitter, OR, EUA).

### **3.11.1.3 Temperatura da pele da cauda ( $T_{pele}$ )**

A  $T_{pele}$  foi mensurada através de um termopar (Yellow Springs Instruments, OH, EUA) acoplado a um teletermômetro (modelo 400A, Yellow Springs Instruments). O termopar foi fixado na porção lateral, à aproximadamente 2 cm da base da cauda do rato utilizando-se um esparadrapo.

A posição de fixação do termopar foi escolhida com base nos resultados de Young e Dawson (1982). A maior proximidade da base da cauda permite que o termopar seja mais sensível às alterações da temperatura da pele que ocorrem em função das alterações de fluxo sanguíneo local. Além disso, foi demonstrado que quando os vasos estão dilatados, o retorno venoso acontece principalmente pelas veias laterais.

### **3.11.1.4 Tempo total de exercício (TTE)**

Esta variável foi representada pelo tempo transcorrido (min) entre o início do exercício e o momento da fadiga. A medida foi realizada por meio de um cronômetro com precisão de 0,01 s.

### **3.11.2 Variáveis de controle**

#### **3.11.2.1 Massa Corporal**

A massa corporal dos ratos foi medida diariamente, antes das cirurgias e antes dos experimentos. A variação da massa corporal serviu como indicador do estado de saúde dos animais.

#### **3.11.2.2 Temperatura ambiente ( $T_a$ )**

A  $T_a$  foi mensurada por meio de um termosensor (Yellow Springs Instruments) acoplado a um teletermômetro (modelo 400A, Yellow Springs Instruments) fixado na parte superior da tampa de acrílico de cobertura da esteira. Durante os experimentos, a temperatura seca nos ambientes temperado e quente foi mantida em 25°C e 32°C, respectivamente. A temperatura da esteira foi mantida através de um ar condicionado (Komeco, SC, Brasil) e dois aquecedores (Britânia, PR, Brasil). Um aquecedor foi posicionado na frente e o outro atrás da esteira, dessa forma foi possível manter uma temperatura mais homogênea dentro da esteira e impedir que o rato escolhesse uma temperatura ambiente mais agradável, principalmente durante o pós-exercício em ambiente quente. Quando foram usados os dois aquecedores, a  $T_a$  foi mensurada em dois locais da esteira.

### **3.11.3 Variáveis calculadas**

#### **3.11.3.1 Velocidade máxima de corrida ( $V_{máx}$ )**

A  $V_{máx}$  foi calculada a partir de uma adaptação da fórmula proposta por Kuipers et al. (1985) para o cálculo da potência máxima:

$$V_{\text{máx}} = V_1 + (V_2 \times \frac{t}{180})$$

Sendo:

$V_1$ : a velocidade da esteira atingida no último estágio completo ( $\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ );

$V_2$ : o incremento na velocidade da esteira a cada estágio ( $\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ );

$t$ : o tempo gasto no estágio incompleto (s).

### **3.11.3.2 Trabalho (W)**

Para o cálculo do trabalho, foi usada a seguinte fórmula (BROOKS e WHITE, 1978; BROOKS; DONOVAN; WHITE, 1984):

$$W = m \cdot v \cdot \text{sen}\theta \cdot \text{TTE}$$

Sendo:

W: Trabalho (kgm);

m: massa corporal (kg);

v: velocidade da esteira ( $\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ );

$\text{sen}\theta$ : inclinação da esteira

TTE: tempo total de exercício (min)

### **3.11.3.3 Limiar térmico para o aumento da temperatura da pele da cauda (LTC)**

O LTC corresponde ao valor médio de temperatura interna registrado no momento em que a  $T_{\text{pele}}$  começa a aumentar (estatisticamente,  $p < 0,05$ ) em comparação com o menor valor

atingido após o início do exercício, adaptado de Lacerda et al. (2005). O LTC foi calculado para os dois índices de temperatura interna medidos no presente estudo:  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$ .

### 3.12 Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  E.P.M. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a normalidade dos dados. Para a comparação dos dados referentes à  $T_{cer}$ ,  $T_{abd}$  e  $T_{pele}$  entre os diferentes grupos (Wistar e SHR) e ambientes (temperado e quente), e para comparar os valores de temperatura entre os grupos e os diferentes locais de medida ( $T_{cer}$  e  $T_{abd}$ ), foram usadas ANOVAs *two-way* com parcelas subdivididas, seguidas do *post hoc* mais adequado, teste t (LSD) ou Scott knott. As variáveis TTE e W foram comparadas entre grupos e ambientes por meio de ANOVA *two-way*, seguida do *post hoc* de Tukey. A massa corporal,  $T_a$ , PA, LTC e as coordenadas estereotáxicas referentes à posição das cânulas foram avaliados por meio do teste t de *Student*. O nível de significância adotado foi de 5%.

#### 4. RESULTADOS

A Figura 4.1 apresenta os dados referentes à pressão arterial. A pressão arterial sistólica ( $196 \pm 4$  mmHg vs.  $120 \pm 3$  mmHg), diastólica ( $155 \pm 8$  mmHg vs.  $197 \pm 5$  mmHg) e média ( $164 \pm 6$  mmHg vs.  $104 \pm 4$  mmHg) foi maior ( $p < 0,05$ ) nos SHRs em comparação aos ratos controles.

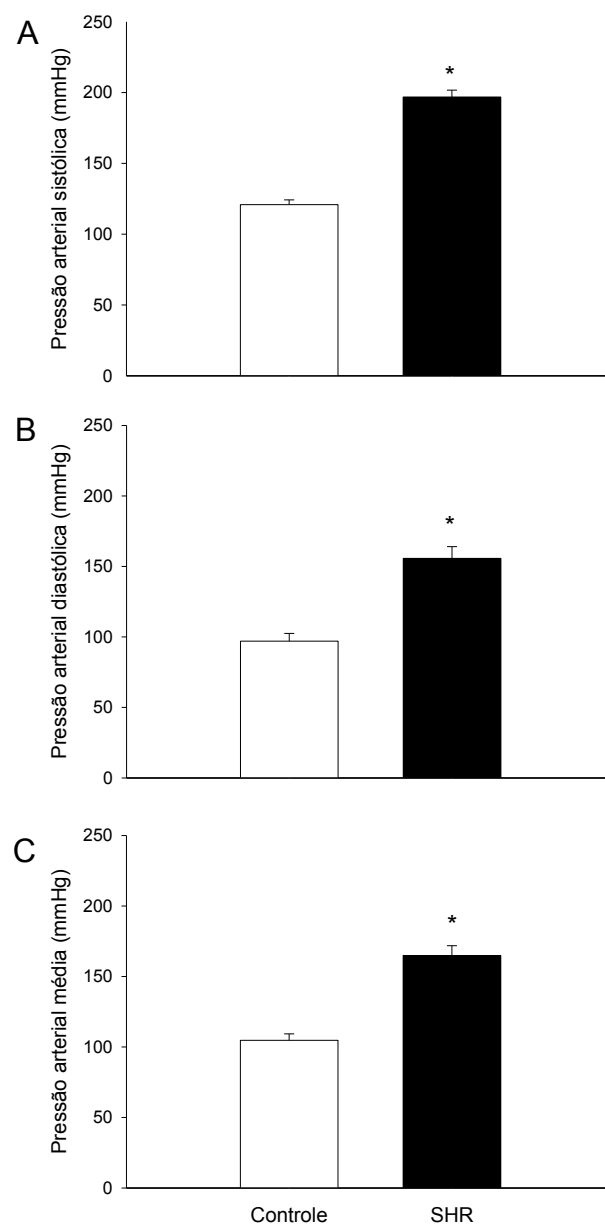


Figura 4.1. (A) Pressão arterial sistólica, (B) diastólica e (C) média de ratos dos grupos Controle e SHR. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle.

## 4.2 Exercício progressivo

### 4.2.1 Posicionamento das cânulas

A figura 4.2 apresenta uma fotomicrografia representativa que demonstra o posicionamento do termorresistor no tecido cerebral. Já os painéis de A-F da Figura 4.3 mostram desenhos esquemáticos retirados do atlas de Paxinos e Watson (2007), que indicam a localização da ponta dos termorresistores no tecido cerebral de todos os animais que realizaram o experimento de exercício progressivo.

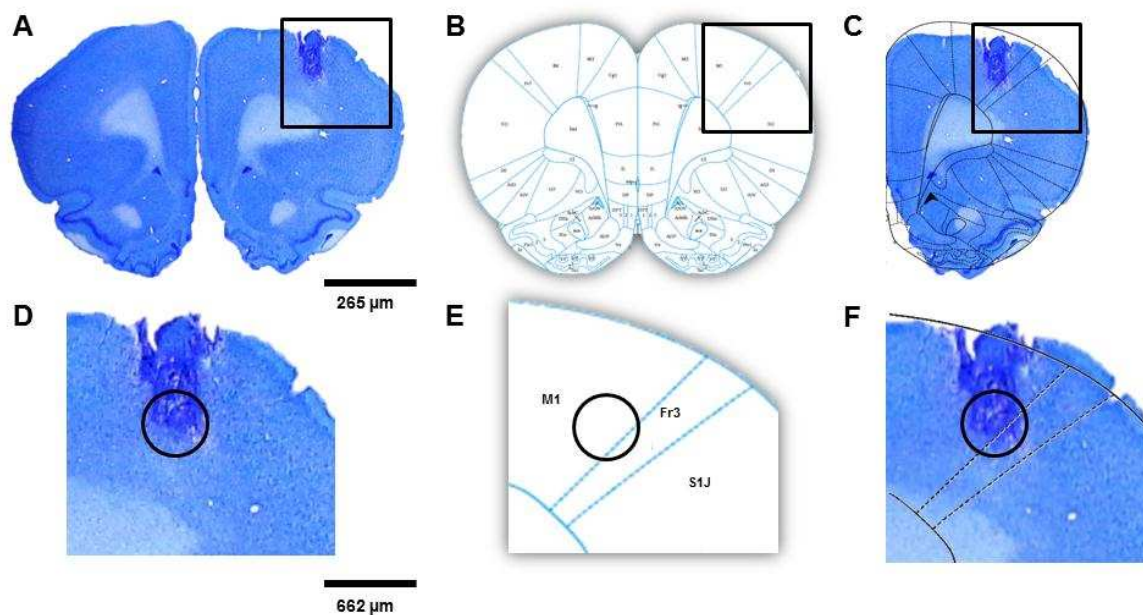


Figura 4.2. Figura representativa da posição do termorresistor no córtex frontal direito. (A) Fotomicrografia de secção do tecido cerebral corada com cresil violeta (50  $\mu\text{m}$ ). (B) Figura representativa da secção cerebral apresentada no painel A, retirada do atlas de Paxinos e Watson (2007). (C) Sobreposição do lado direito das imagens dos painéis A e B. (D) Imagem do painel A ampliada 1,5 vezes. (E) Imagem do painel B ampliada 1,5 vezes. (F) Imagem do painel C ampliada 1,5 vezes. Legenda:  $\square$ , região ampliada;  $\circ$ , posição do termorresistor; Fr3, área frontal 3; M1, córtex motor primário; S1J, córtex somatossensorial primário, região maxilar.

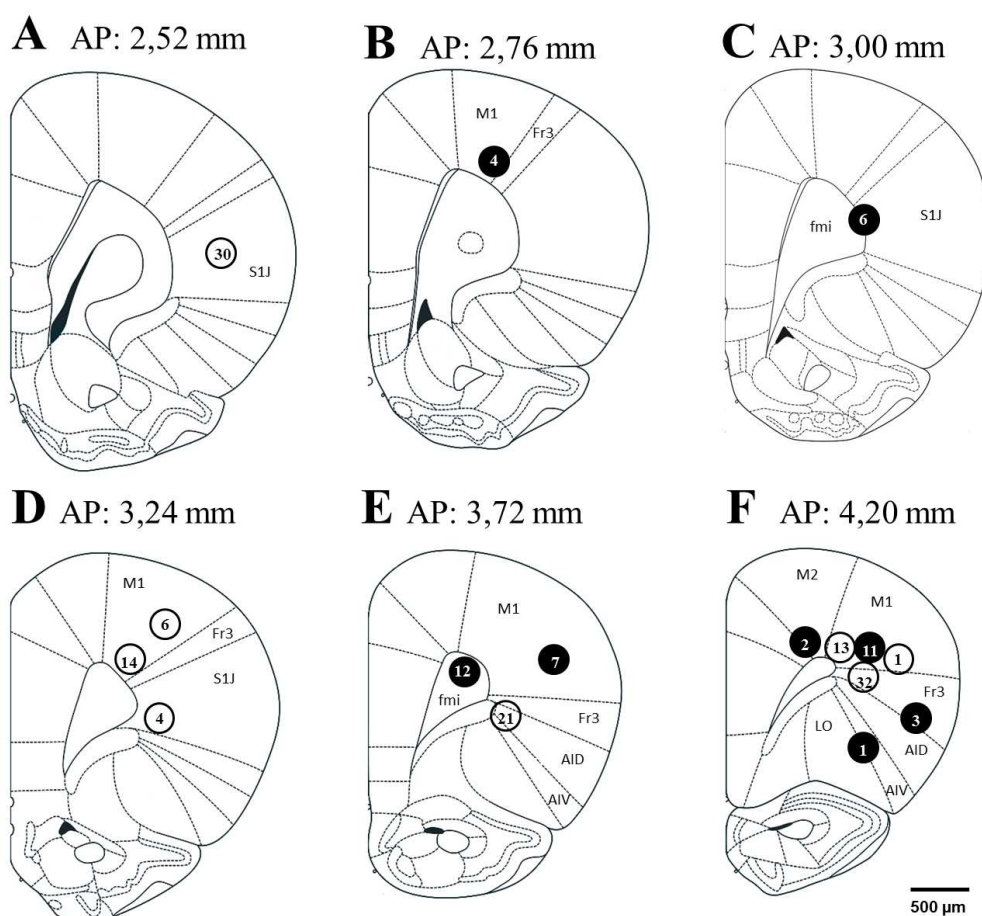


Figura 4.3. Desenhos esquemáticos das secções coronais cerebrais, indicando a localização da ponta do termorresistor dos animais dos grupos Controle e SHR usados no protocolo de exercício progressivo (painéis A-F). Legenda: ○, Controle; ●, SHR; AID, córtex agranular insular dorsal; AIV, córtex agranular insular ventral; DI, córtex disgranular insular; fmi, corpo caloso; Fr3, área frontal 3; LO, córtex lateral orbital; M1, córtex motor primário; S1J, córtex somatossensorial primário, região maxilar.

Em relação ao posicionamento dorso-ventral (Figura 4.3), em 6 dos 16 animais usados, a ponta do termorresistor estava localizada em regiões dorsais do córtex frontal direito (2,5 a 3,0 mm de profundidade a partir do crânio): área frontal 3 (Fr3), córtex somatossensorial primário (S1J), e córtex motor primário (M1). Em 10 ratos a ponta do termorresistor estava localizada em regiões ventrais do córtex frontal (3,1 a 4,5 mm de profundidade): córtex lateral orbital (LO), córtex agranular insular ventral (AIV) e córtex agranular insular dorsal (AID). Em 2 animais a ponta do termorresistor atingiu o corpo caloso próximo às regiões S1J e M1.

Com relação ao posicionamento ântero-posterior (Figura 4.3), em 14 dos 16 animais usados, a ponta do termorresistor estava localizada em regiões rostrais do córtex frontal direito (4,20 a 3,0 mm anterior ao bregma), enquanto em 2 ratos o termoerresistor atingiu regiões caudais do córtex frontal (2,76 a 2,52 mm anterior ao bregma). E com relação ao posicionamento médio-lateral, os termorresistores estavam localizados em coordenadas que variaram de 2,0 a 4,0 mm à direita do bregma.

A Tabela 4.1 apresenta a comparação das coordenadas referentes ao posicionamento da cânula entre os grupos Controle e SHR. Não houve diferença entre os grupos em nenhuma coordenada.

Tabela 4.1. Coordenadas ântero-posterior, médio-lateral e dorso-ventral referentes à localização da ponta do termorresistor nos animais dos grupos Controle e SHR submetidos ao exercício progressivo.

Grupos	Coordenadas		
	Ântero-posterior	Médio-Lateral	Dorso-ventral
Controle	3,57 ± 0,21 mm	2,91 ± 0,12 mm	3,40 ± 0,22 mm
SHR	3,81 ± 0,23 mm	2,81 ± 0,27 mm	3,32 ± 0,26 mm
<i>P</i> grupo	<i>p</i> = 0,462	<i>p</i> = 0,748	<i>p</i> = 0,834

Dados expressos como média ± EPM (n = 8 para cada grupo).

#### 4.2.2 Variáveis de controle

Os dados referentes às variáveis de controle,  $T_a$  e massa corporal estão apresentados na Tabela 4.2. No ambiente temperado não houve diferença na  $T_a$  entre os três momentos avaliados durante o experimento: início do exercício, fadiga e pós-exercício, tanto no grupo controle quanto no SHR. Também não houve diferença na  $T_a$  entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados. No ambiente quente, assim como no temperado, não houve diferença na  $T_a$  ao longo do experimento nos dois grupos, assim como não foram observadas diferenças entre os grupos em qualquer um dos três momentos avaliados.

Antes do início do exercício nos dois ambientes, a massa corporal dos SHRs foi menor ( $p < 0,05$ ) quando comparada à dos animais Controles.

Tabela 4.2 Temperatura ambiente e massa corporal no protocolo de exercício progressivo.

Grupos	Temperatura ambiente			Massa corporal
	Inicial	Fadiga	Pós-exercício	
<b>Amb. temperado</b>				
Controle	24,87 ± 0,24°C	25,56 ± 0,20°C	24,99 ± 0,23°C	371 ± 19 g
SHR	24,89 ± 0,27°C	24,27 ± 0,18°C	24,75 ± 0,17°C	321 ± 12 g*
<b>Amb. quente</b>				
Controle	32,32 ± 0,39°C	32,19 ± 0,07°C	32,14 ± 0,10°C	371 ± 19 g
SHR	31,83 ± 0,16°C	32,19 ± 0,07°C	32,07 ± 0,06°C	319 ± 12 g*

Massa corporal medida antes do início do exercício. Dados expressos como média ± EPM (n = 8 para cada grupo). \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

#### 4.1.3 Temperaturas cerebral, abdominal e da pele da cauda.

Em ambiente temperado, a  $T_{cer}$  dos animais aumentou durante o exercício nos grupos Controle (min. 2: 37,17 ± 0,10°C vs. min. 0: 36,84 ± 0,11°C,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 2: 37,20 ± 0,14 °C vs. min. 0: 37,00 ± 0,13°C  $p < 0,05$ ) a partir do 2º minuto e esse aumento perdurou até o momento da fadiga (fig. 4.4A). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram um maior aumento da  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle, sendo observadas diferenças do minuto 15 até a fadiga (fadiga: 39,04 ± 0,21°C vs. 38,58 ± 0,16°C,  $p < 0,05$ ).

Similar ao aumento da  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  aumentou durante o exercício, nos animais do grupo Controle a partir do 4º minuto (min. 4: 37,06 ± 0,16°C vs. min. 0: 36,81 ± 0,09°C,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 5º (min. 5: 37,48 ± 0,14°C vs. min. 0: 37,28 ± 0,10°C,  $p < 0,05$ ), e permaneceu mais elevada até o momento da fadiga (fig. 4.4C). A  $T_{abd}$ , ao contrário da  $T_{cer}$ , foi diferente entre os animais dos dois grupos no início do exercício, sendo que, os animais do grupo SHR apresentaram maior  $T_{abd}$  entre os minutos 0 e 2 (min 0: 37,28 ± 0,10°C vs. 36,81 ± 0,09°C,  $p < 0,05$ ). Porém, a  $T_{abd}$  dos SHRs apresentou um aumento mais acentuado do que a

$T_{abd}$  dos animais controles, a partir do minuto 13 até o momento da fadiga (fadiga:  $40,09 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,39 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A  $T_{pele}$  também aumentou durante o exercício nos animais dos dois grupos, porém foi observado um atraso marcante neste aumento nos SHRs. Os animais do grupo Controle apresentaram aumento da  $T_{pele}$  a partir do minuto 12 (min. 12:  $28,27 \pm 0,56^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $27,60 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e os SHRs a partir do minuto 17 (min. 17:  $31,74 \pm 0,52^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $27,66 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ); tais valores permaneceram elevados nos dois grupos até a fadiga (fig. 4.4E). Os animais do grupo SHR apresentaram menor  $T_{pele}$  entre os minutos 12 e 27 (min. 17:  $28,10 \pm 0,81^{\circ}\text{C}$  vs.  $31,74 \pm 0,52^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Em ambiente quente, a  $T_{cer}$  dos animais aumentou durante o exercício no grupo Controle a partir do 1º minuto (min. 1:  $37,10 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $36,92 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e no grupo SHR a partir do 2º minuto (SHR:  $37,61 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,27 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ); este aumento da  $T_{cer}$  nos dois grupos perdurou até o momento da fadiga (fig. 4.4B). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram um maior aumento da  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle, sendo observadas diferenças entre o 7º e 14º minutos de exercício e no momento da fadiga (fadiga:  $39,88 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,45 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A  $T_{abd}$  aumentou durante o exercício em ambiente quente, nos animais do grupo Controle a partir do 4º minuto (min. 4:  $37,17 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,00 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 3º (min. 3:  $37,50 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,31 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e permaneceu mais elevada até o momento da fadiga nos dois grupos (fig. 4.4D). A  $T_{abd}$ , ao contrário da  $T_{cer}$ , foi diferente entre os grupos no início do exercício, sendo que os animais do grupo SHR apresentaram maior  $T_{abd}$  entre os minutos 0 e 5 (min 0:  $37,41 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,00 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Além disso, a  $T_{abd}$  aumentou mais nos SHRs do que nos animais do grupo Controle, a partir do minuto 10 até o momento da fadiga (fadiga:  $40,78 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,95 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

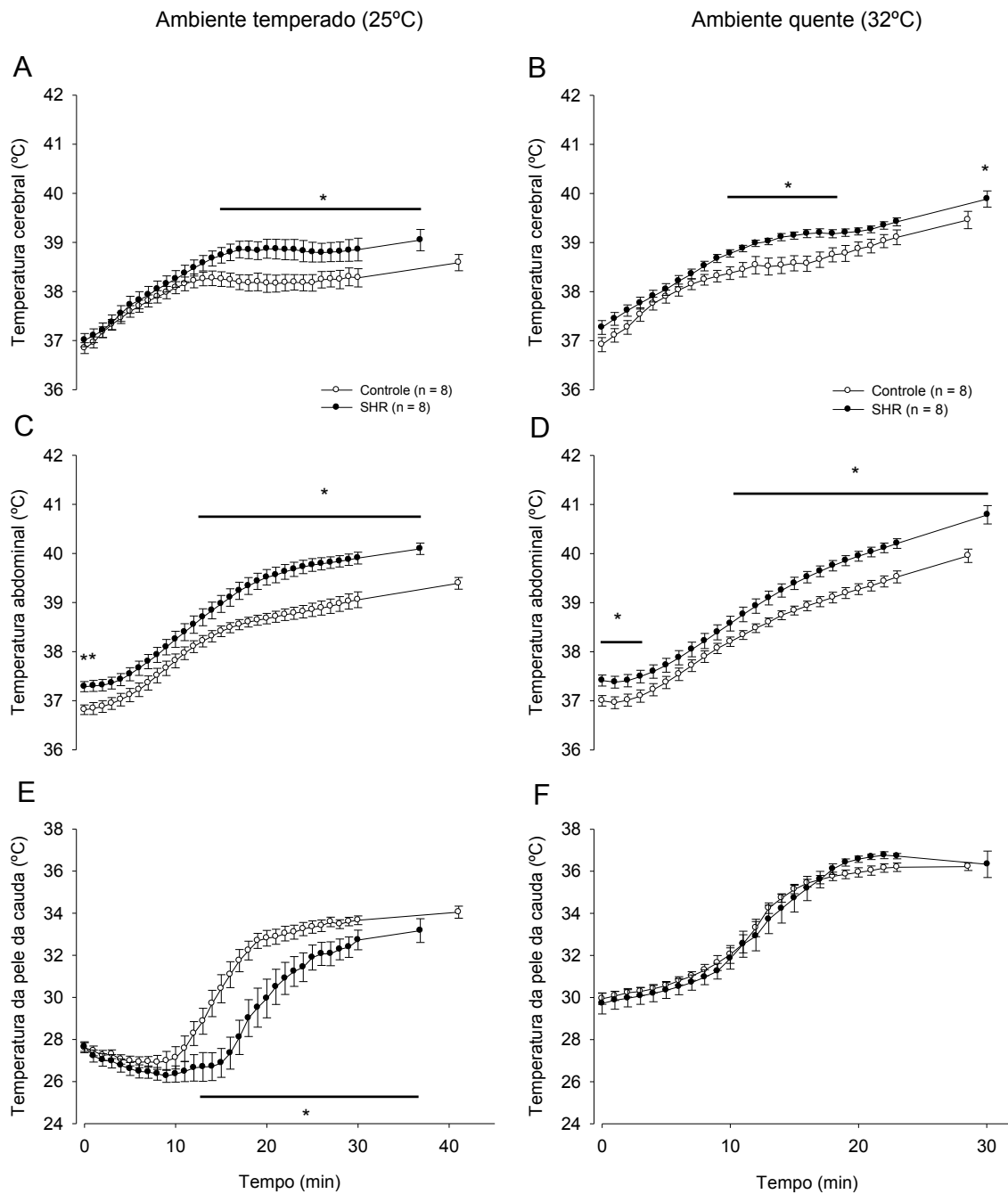


Figura 4.4. Temperaturas cerebral (painéis A e B), abdominal (painéis C e D) e da pele da cauda (painéis D e E) dos animais controles e SHRs submetidos ao exercício progressivo nos ambientes temperado (painéis A, C e E) e quente (painéis B, D e F). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

A  $T_{pele}$  também aumentou durante o exercício, nos animais do grupo Controle a partir do 8º minuto (min. 8:  $31,30 \pm 0,27^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $29,93 \pm 0,26^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 6º (min. 6:  $31,51 \pm 0,38^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $29,71 \pm 0,49^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e permaneceu mais elevada nos dois grupos até o momento da fadiga (fig. 4.4F). Não houve diferença na  $T_{pele}$  entre os grupos ao longo do exercício em ambiente quente. (min. 17: SHR:  $35,60 \pm 0,39^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $35,60 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ).

Quando o efeito do ambiente foi avaliado, percebe-se que este foi capaz de influenciar os aumentos da  $T_{cer}$ ,  $T_{abd}$  e  $T_{pele}$  induzidos pelo exercício. A  $T_{cer}$  foi maior no ambiente quente em comparação com ambiente temperado nos animais do grupo Controle a partir do minuto 17 até a fadiga (fadiga:  $39,45 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,58 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e nos SHRs entre os minutos 7 a 14 e do minuto 22 até a fadiga (fadiga:  $39,88 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,04 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.4 A e B). A  $T_{abd}$  também foi maior no ambiente quente nos animais do grupo Controle (fadiga:  $39,95 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $39,39 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (fadiga:  $40,78 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,09 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) a partir do minuto 7 até a fadiga (fig. 4.4 C e D). A  $T_{pele}$  foi maior no ambiente quente desde o início do exercício até o momento da fadiga nos grupos Controle (fadiga:  $36,22 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ; vs.  $34,04 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ;  $p < 0,05$ ) e SHR (fadiga:  $36,33 \pm 0,62^{\circ}\text{C}$  vs.  $33,17 \pm 0,56^{\circ}\text{C}$   $p < 0,05$ ) (fig. 4.4 E e F).

A Figura 4.5 apresenta os resultados referentes à relação entre  $T_{pele}$  e  $T_{cer}$  (painéis A e B) e entre  $T_{pele}$  e  $T_{abd}$  (painéis C e D), em ambiente temperado (painéis A e C) e quente (painéis B e D). Nota-se que nos animais SHR a curva está deslocada para direita, indicando que nesses animais houve um maior aumento da  $T_{cer}$  ou  $T_{abd}$  induzido pelo exercício antes que o aumento da  $T_{pele}$  fosse desencadeado.

Nos painéis A e B, percebe-se que nos animais do grupo Controle o aumento da  $T_{pele}$  aconteceu com a  $T_{cer}$  de aproximadamente  $38,1$  a  $38,2^{\circ}\text{C}$ , enquanto nos SHRs de  $38,7$  a  $38,8^{\circ}\text{C}$ . Já com relação à temperatura abdominal (painéis B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>), nos animais do grupo Controle o aumento da  $T_{pele}$  aconteceu com a  $T_{abd}$  de aproximadamente  $37,8$  a  $38,0^{\circ}\text{C}$ , enquanto nos SHRs de  $38,9$  a  $39,1^{\circ}\text{C}$ .

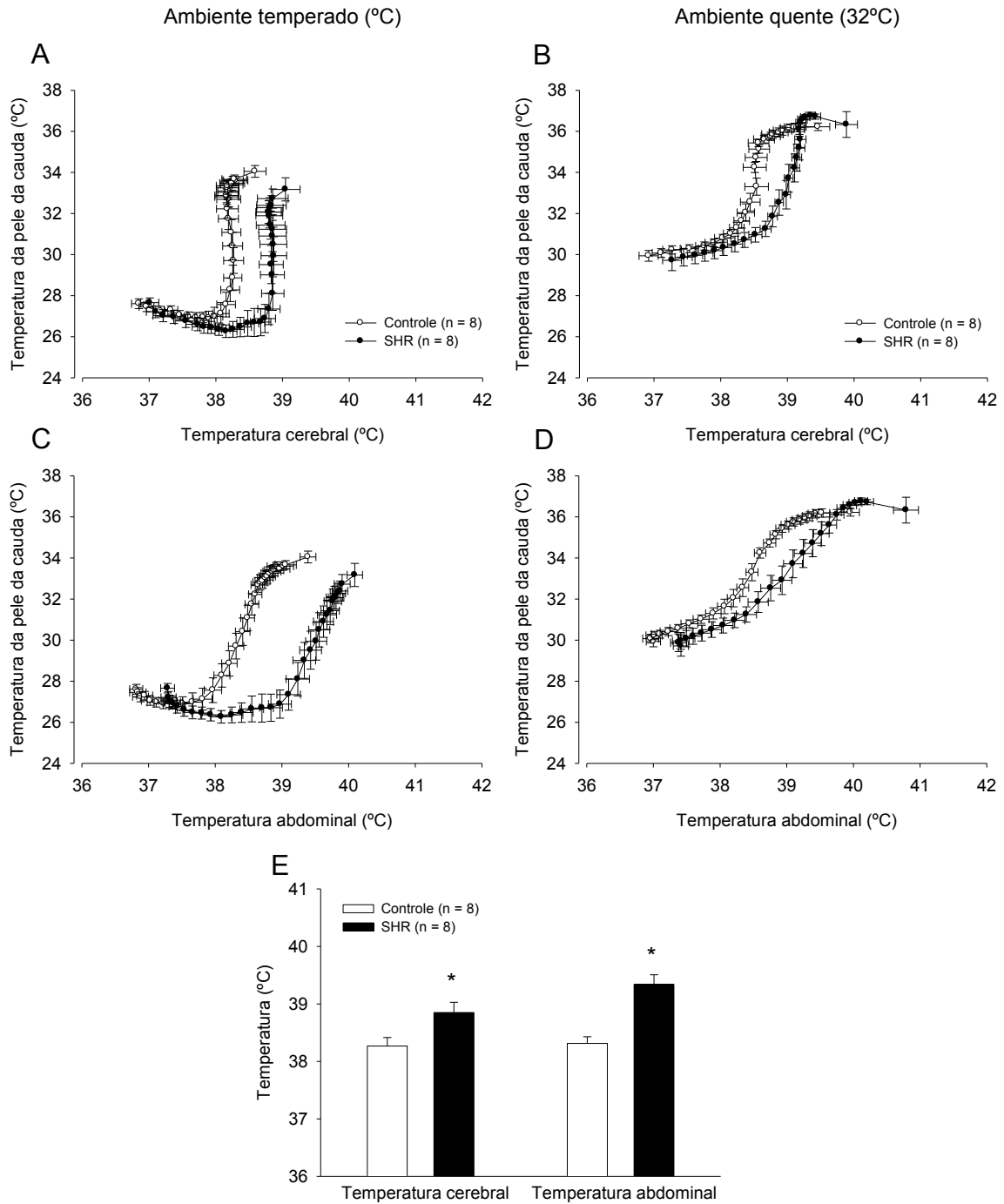


Figura 4.5 Relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura cerebral (painéis A e B) e relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura abdominal (painéis C e D) nos ambientes temperado (painéis A e C) e quente (painéis B e D). O painel E mostra o limiar para aumento da temperatura da pele da cauda durante o exercício progressivo em ambiente temperado. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

O limiar para aumento da temperatura da pele da cauda foi maior nos SHRs quando comparado aos animais Controle. Isso foi observado quando calculado a partir dos dados de  $T_{cer}$  ( $38,84 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,26 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e de  $T_{abd}$  ( $39,33 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,31 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.5E).

Durante o período pós-exercício em ambiente temperado, a  $T_{cer}$  dos animais do grupo Controle passou a ser menor quando comparada ao momento da fadiga a partir do 7º minuto (min. 7:  $38,34 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $38,58 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e no SHR a partir do 2º (min. 2:  $38,87 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,04 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). No entanto, mesmo após 60 min de pós-exercício, a  $T_{cer}$  dos ratos Controle (min. 60:  $37,71 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,84 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,02 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,00 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) não retornou aos valores registrados no início do exercício (fig. 4.6A). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram uma maior  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle apenas nos 2 primeiros minutos pós exercício (min. 2:  $38,87 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,52 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Assim como a  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  diminuiu durante o momento pós-exercício nos grupos Controle a partir do 7º minuto (min. 7:  $38,99 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,39 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e no SHR a partir do 4º minuto (min 4:  $39,90 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,09 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ). Após os 60 min de pós-exercício, a  $T_{abd}$  em ratos Controle (min. 60:  $37,69 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,81 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,17 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,32 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) também não retornou aos valores registrados no início do exercício (fig. 4.6C). A  $T_{abd}$  foi maior nos animais SHR em comparação com os controles entre os minutos 1 e 56 do momento pós-exercício (min. 56: SHR:  $38,21 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $37,75 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A  $T_{pele}$  aumentou no início do pós-exercício e diminuiu posteriormente nos dois grupos. Nos animais do grupo Controle, a  $T_{pele}$  aumentou a partir do minuto 1 até o minuto 11 (min. 4:  $34,93 \pm 0,47^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $34,04 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e diminuiu a partir do minuto 17 (min. 17:  $33,00 \pm 0,30^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $34,04 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Nos SHRs, a  $T_{pele}$  aumentou a partir do minuto 1 até o minuto 18 (min. 18:  $34,13 \pm 0,42^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $32,72 \pm 0,46^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e diminuiu a partir do minuto 34 (min. 34:  $31,93 \pm 1,21^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $32,72 \pm 0,46^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). A  $T_{pele}$  retornou aos valores registrados no início do exercício a partir do minuto 37 nos ratos Controle (min. 37:  $29,38 \pm 0,34^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $27,60 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ), mas não retornou nos SHRs (min. 60:  $29,35 \pm 1,02^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $28,19 \pm 0,31^{\circ}\text{C}$ ,

$p < 0,05$ ) (fig. 4.6E). Os animais dos grupos SHR e Controle não apresentaram diferença em relação à  $T_{pele}$  durante o pós-exercício (min. 60: SHR:  $29,35 \pm 0,61^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $28,70 \pm 0,36^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ).

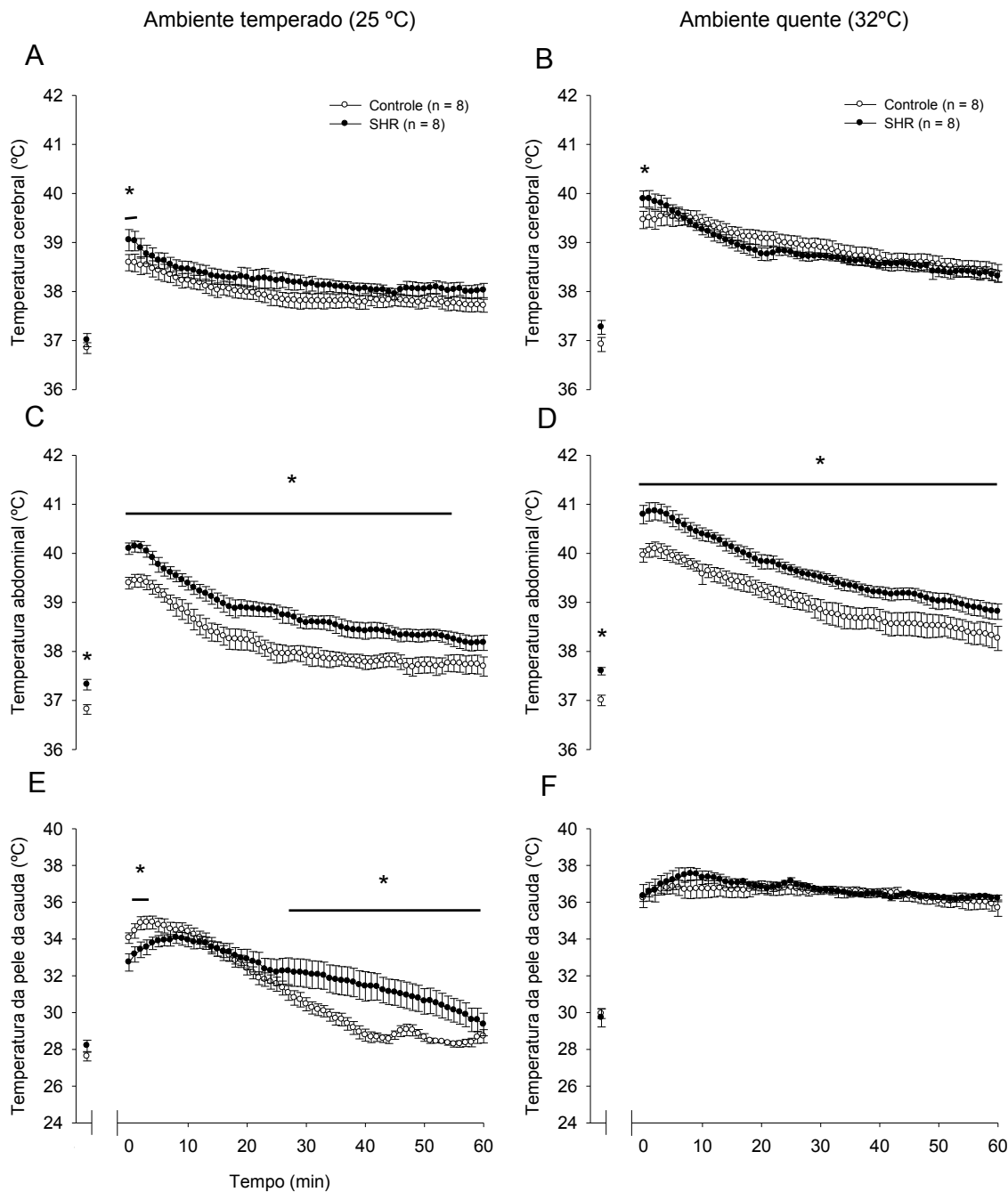


Figura 4.6 Temperaturas cerebral (painéis A e B), abdominal (painéis C e D) e da pele da cauda (painéis E e F) durante o período pós-exercício progressivo nos ambientes temperado (painéis A, C e E) e quente (painéis B, D e F). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

No ambiente quente, a  $T_{cer}$  diminuiu durante o pós-exercício, nos animais do grupo Controle a partir do 14º minuto (min. 14:  $39,23 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,45 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 5º minuto (min. 5:  $39,79 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,88 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), porém não retornou a valores do início do exercício nos grupos Controle (min. 60:  $38,37 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,92 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,30 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,27 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.6B). A  $T_{abd}$  também diminuiu durante o pós-exercício nos animais do grupo Controle a partir do 10º minuto (min. 10:  $39,57 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,95 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 7º minuto (min. 7:  $40,57 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $40,78 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), mas, assim como a  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  não retornou a seu valor registrado no início do exercício nos grupos Controle (min. 60:  $38,26 \pm 0,24^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,00 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,81 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,59 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.6D). Já a  $T_{pele}$  não reduziu em nenhum momento do período pós-exercício no grupo Controle (min. 60:  $35,67 \pm 0,44^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $36,22 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $36,21 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $36,33 \pm 0,62^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ), e também não retornou a seu valor registrado no início do exercício no grupo Controle (min. 60:  $35,67 \pm 0,44^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $29,93 \pm 0,26^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $36,21 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $29,71 \pm 0,49^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.6F)

Em nenhum momento do período pós-exercício, foram observadas diferenças entre os grupos Controle e SHR na  $T_{cer}$ , (min. 60: SHR:  $38,30 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $38,37 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ) e na  $T_{pele}$  (min. 60: SHR:  $36,21 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $35,67 \pm 0,44^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ). Porém, a  $T_{abd}$  permaneceu aumentada nos animais SHRs em comparação com os controles durante todo pós-exercício (min. 60: SHR:  $38,81 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $38,26 \pm 0,24^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Quando o efeito do ambiente foi avaliado, percebe-se que este foi capaz de influenciar a  $T_{cer}$ ,  $T_{abd}$  e  $T_{pele}$ . A  $T_{cer}$  foi maior no ambiente quente em comparação com o ambiente temperado nos animais do grupo Controle no momento da fadiga e durante todo o pós-exercício (min 60:  $38,37 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,71 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e nos SHRs no momento da fadiga e até o minuto 48 do pós-exercício (min 48:  $38,51 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,05 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.6 A e B). A  $T_{abd}$  foi maior no ambiente quente nos animais dos grupos Controle (min 60:  $38,26 \pm 0,24^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,69 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min 60:  $38,81 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,17 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) na fadiga e durante todo pós-exercício (fig. 4.6 C e D). A  $T_{pele}$  também foi maior no ambiente quente nos animais dos grupos Controle (fadiga:  $35,67 \pm$

0,44°C vs.  $28,70 \pm 0,36^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (fadiga:  $36,21 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $29,35 \pm 0,61^{\circ}\text{C}$   $p < 0,05$ ) na fadiga e durante todo pós-exercício (fig. 4.6 E e F).

#### **4.1.4 Desempenho físico**

Os animais dos grupos Controle e SHR não apresentaram diferença no TTE tanto em ambiente temperado (SHR:  $36,8 \pm 1,8$  min vs. Controle:  $41,4 \pm 3,4$  min,  $p > 0,05$ ) quanto em ambiente quente (SHR:  $30,0 \pm 1,6$  min vs. Controle:  $28,5 \pm 1,6$  min,  $p > 0,05$ ). Porém, o ambiente quente reduziu o TTE nos ratos do grupo Controle ( $28,5 \pm 1,6$  min vs.  $41,4 \pm 3,4$  min,  $p < 0,05$ ) e nos SHRs ( $30,0 \pm 1,6$  min vs.  $36,8 \pm 1,8$  min,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.7A).

Como os animais SHR estavam mais leves que os controles antes do exercício em ambos os ambientes, nós decidimos calcular o trabalho, um índice de desempenho físico que leva em consideração a massa corporal dos animais. Os animais do grupo SHR realizaram um menor trabalho quando comparados aos do grupo Controle em ambiente temperado ( $16,2 \pm 1,2$  kgm vs.  $21,7 \pm 2,4$  kgm,  $p < 0,05$ ) e quente ( $12,2 \pm 0,8$  kgm vs.  $13,2 \pm 0,8$  kgm,  $p < 0,05$ ). O ambiente quente reduziu o trabalho realizado em animais Controle ( $13,2 \pm 0,8$  kgm vs.  $21,7 \pm 2,4$  kgm,  $p < 0,05$ ) e SHR ( $12,2 \pm 0,8$  kgm vs.  $16,2 \pm 1,2$  kgm,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.7B).

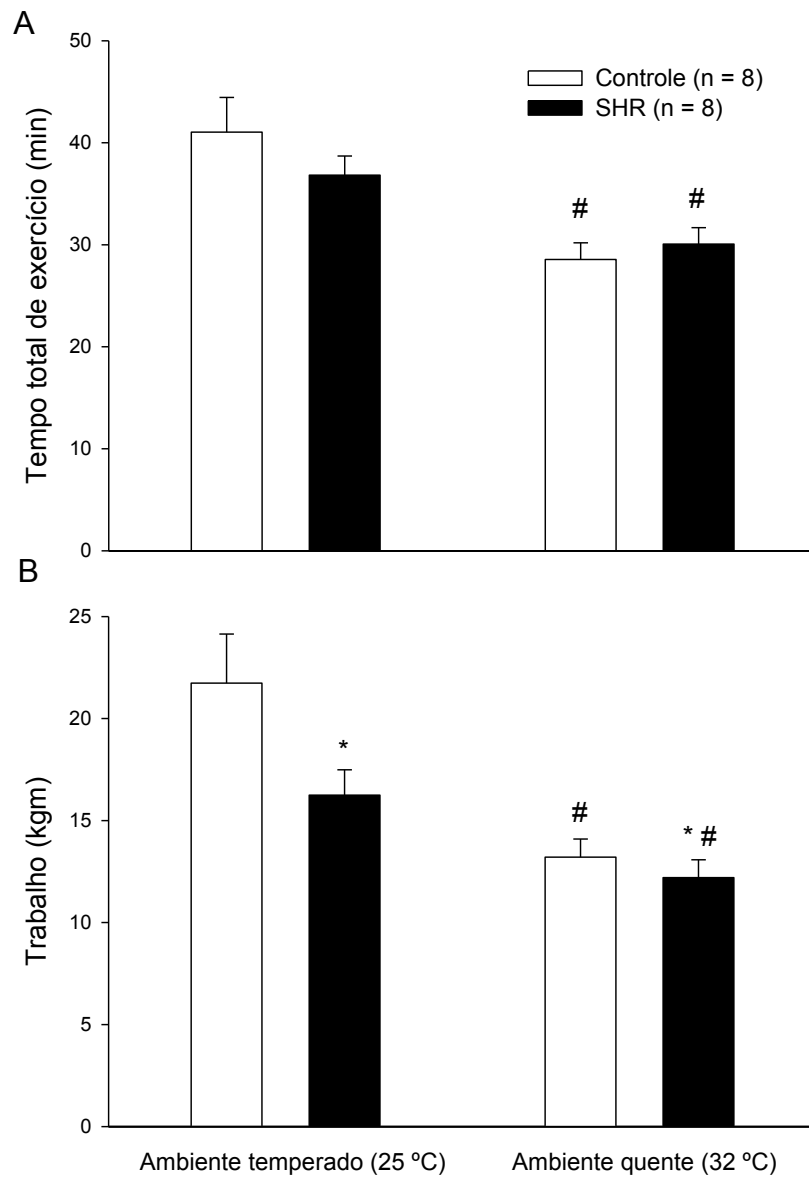


Figura 4.7. Desempenho físico dos animais. Tempo total de exercício (painel A) e trabalho realizado pelos animais (painel B) durante o exercício progressivo nos ambientes temperado e quente. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente, #  $p < 0,05$  vs. mesmo grupo em ambiente temperado.

#### 4.1.5 Relação temperatura cerebral e abdominal

A Figura 4.8 apresenta os resultados referentes à relação entre  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D), nos ambientes temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Estes painéis buscam demonstrar a diferença entre os diferentes índices de temperatura interna (cerebral e abdominal) nos diferentes grupos e ambientes.

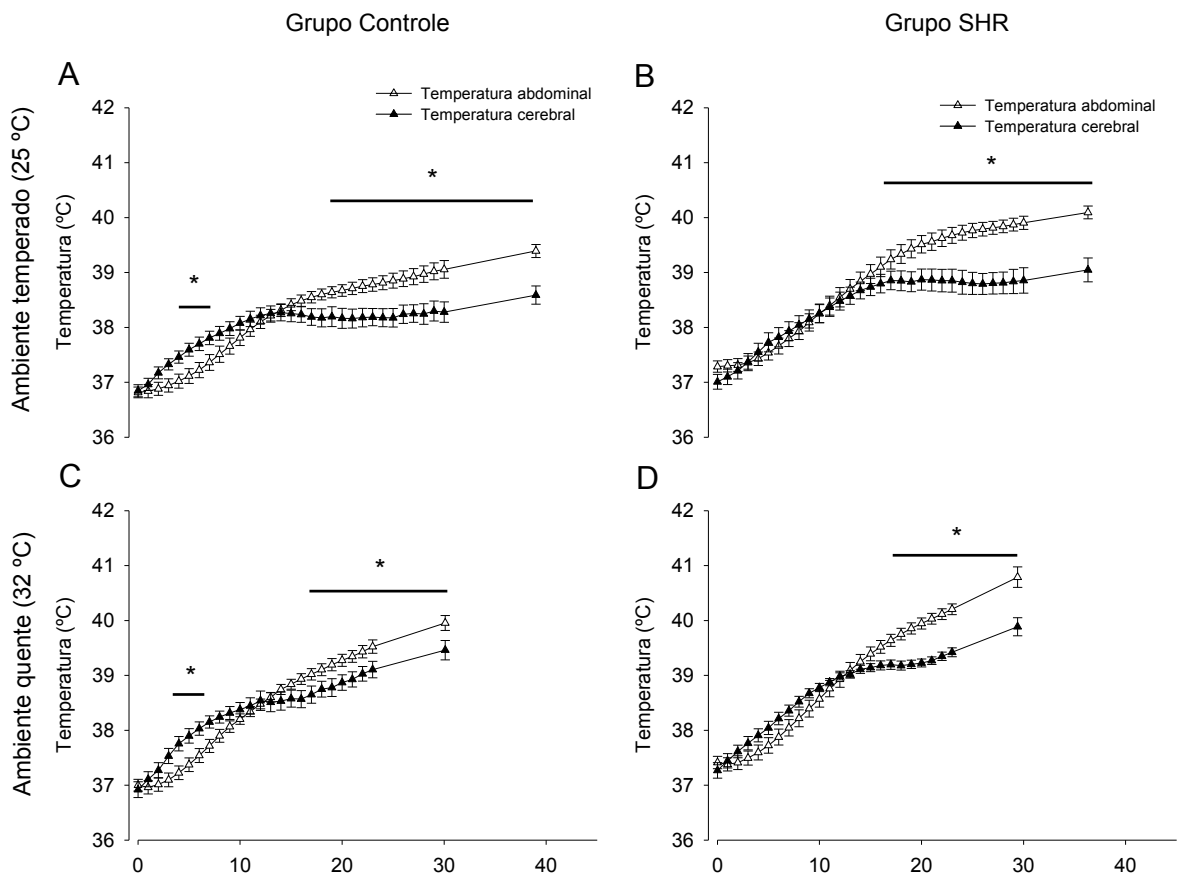


Figura 4.8 Relação entre temperaturas cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D), durante o exercício progressivo nos ambientes temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. temperatura abdominal no mesmo grupo e ambiente.

Quando os valores de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  foram comparados, os animais do grupo Controle apresentaram maior  $T_{cer}$  entre os minutos 4 e 7 (min. 5:  $37,59 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,11 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e menor  $T_{cer}$  do minuto 19 até a fadiga (fadiga:  $38,58 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,39 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) durante o exercício em ambiente temperado (painel A). Os animais do grupo SHR, ao serem submetidos ao exercício em ambiente temperado (painel B), apresentaram menor  $T_{cer}$  do minuto 15 até a fadiga (fadiga:  $39,04 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,09 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Em ambiente quente, os animais do grupo Controle (painel C) apresentaram maior  $T_{cer}$  entre os minutos 3 e 7 (min. 5:  $37,89 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,37 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e menor  $T_{cer}$  do minuto 16 até a fadiga (fadiga:  $39,45 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,95 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Já os animais SHRs (painel D) apresentaram menor  $T_{cer}$  do minuto 17 até a fadiga (fadiga:  $39,88 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,78 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A relação entre  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  também foi analisada durante o momento pós-exercício. Quando os valores de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  foram comparados, os animais do grupo Controle (figura 4.9A) mantiveram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 11 de pós-exercício em ambiente temperado (minuto 11:  $38,19 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,64 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Os animais do grupo SHR (figura 4.9B) mantiveram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 35 (minuto 35:  $38,20 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,53 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). No ambiente quente, os animais do grupo Controle (figura 4.9C) mantiveram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 4 (min. 4:  $39,55 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,00 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e os animais SHRs (figura 4.9D) mantiveram uma menor  $T_{cer}$  durante todo o período pós-exercício avaliado (minuto 60:  $38,30 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,81 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

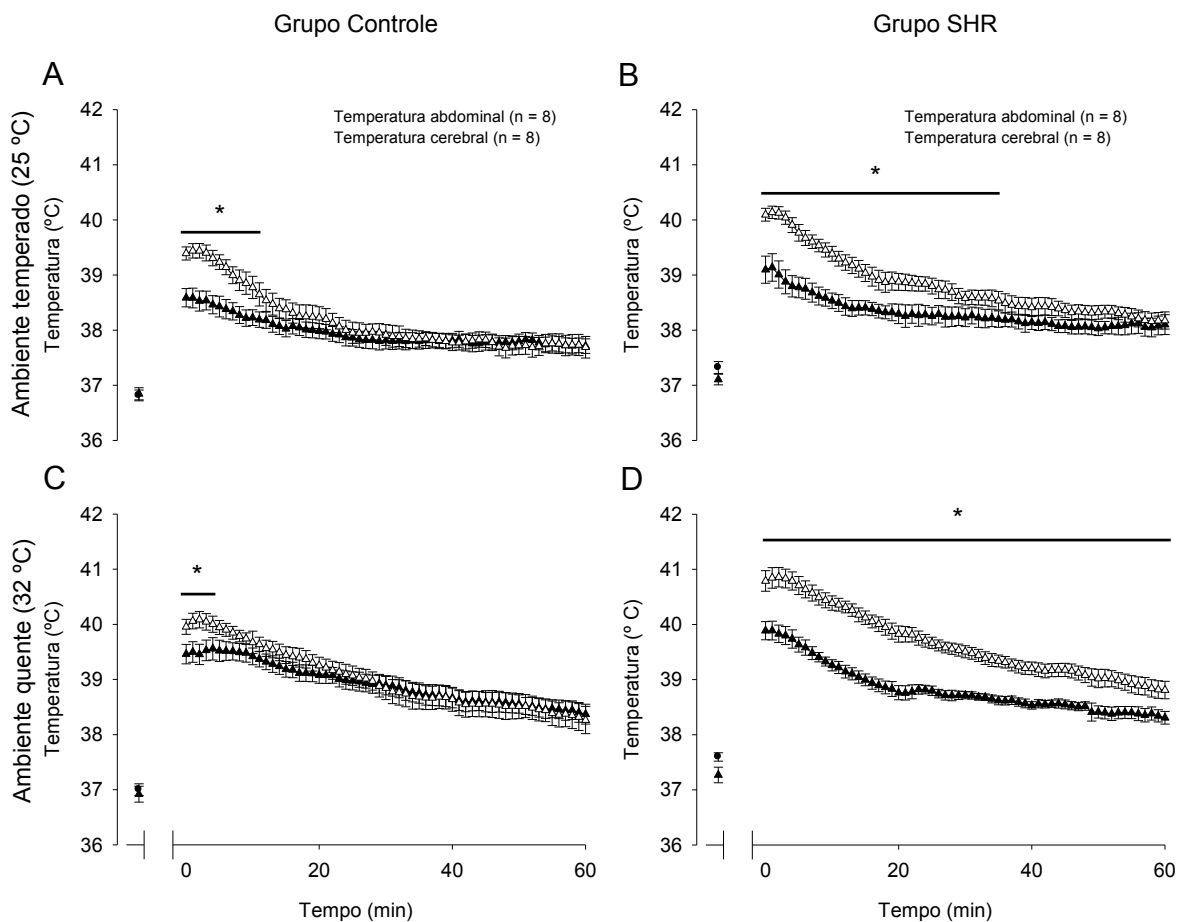


Figura 4.9. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D) durante o pós-exercício progressivo nos ambientes temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. temperatura abdominal no mesmo grupo e ambiente.

## 4.2 Exercício constante

### 4.2.1 Posicionamento das cânulas

Os painéis de A-D da Figura 4.7 mostram desenhos esquemáticos retirados do atlas de Paxinos e Watson (2007) e indicam a localização da ponta dos termorresistores no tecido cerebral.

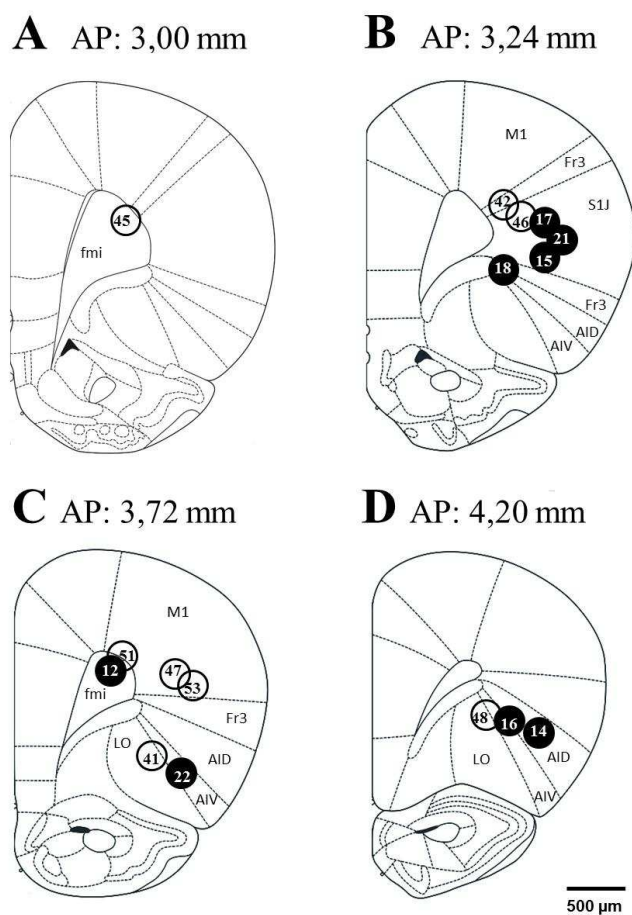


Figura 4.10. Desenhos esquemáticos das secções coronais cerebrais, indicando a localização da ponta do termorresistor dos animais dos grupos Controle e SHR usados no protocolo de exercício constante (painéis A-D). Legenda: ○, Controle; ●, SHR; AID, córtex agranular insular dorsal; AIV, córtex agranular insular ventral; DI, córtex disgranular insular; fmi, corpo caloso; Fr3, área frontal 3; LO, córtex lateral orbital; M1, córtex motor primário; S1J, córtex somatossensorial primário, região maxilar.

Em relação ao posicionamento dorso-ventral (Figura 4.10), em 3 dos 16 animais usados, a ponta do termorresistor estava localizada em regiões dorsais do córtex frontal direito (3,0 mm de profundidade a partir do crânio): FR3, SIJ e M1. Em 13 ratos, a ponta do termoerresistor estava localizada em regiões ventrais do córtex frontal (3,1 a 5,2 mm de profundidade): LO, AIV e AID. Em 2 animais a ponta do termorresistor foi posicionada sobre o corpo caloso, próximo às regiões FR3 e M1.

Com relação ao posicionamento ântero-posterior das cânulas (Figura 4.10), em todos os animais usados, a ponta do termorresistor estava localizada em regiões rostrais do córtex frontal direito (4,2 a 3,0 mm anterior ao bregma). E com relação ao posicionamento médio-lateral, as pontas dos termorresistores estavam localizadas em coordenadas que variaram de 2,0 a 3,8 mm à direita do bregma.

A Tabela 4.3 apresenta a comparação das coordenadas referentes ao posicionamento da cânula entre os grupos Controle e SHR. Não houve diferença entre os grupos em nenhuma coordenada.

Tabela 4.3. Coordenadas ântero-posterior, médio-lateral e dorso-ventral referentes à localização da ponta do termorresistor nos animais dos grupos Controle e SHR submetidos ao exercício constante.

Grupos	Coordenadas		
	Ântero-posterior	Médio-Lateral	Dorso-ventral
Controle	3,57 ± 0,13 mm	2,93 ± 0,18 mm	3,58 ± 0,25 mm
SHR	3,60 ± 0,15 mm	3,18 ± 0,22 mm	4,10 ± 0,22 mm
<i>P</i> grupo	<i>p</i> = 0,959	<i>p</i> = 0,401	<i>p</i> = 0,152

Dados expressos como média ± EPM (n = 8 para cada grupo).

#### 4.2.2 Variáveis de controle

Os dados referentes às variáveis de controle,  $T_a$  e massa corporal estão apresentados na Tabela 4.4. No ambiente temperado, não houve diferença na  $T_a$  entre os três momentos avaliados ao longo do experimento: início do exercício, fadiga e pós-exercício; tanto no grupo Controle quanto no SHR. Também não houve diferença na  $T_a$  entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados. No ambiente quente, assim como no temperado, não houve diferença na  $T_a$  ao longo do experimento nos dois grupos, assim como não foram observadas diferenças entre os grupos em qualquer um dos três momentos avaliados.

Antes do início do exercício nos dois ambientes, a massa corporal dos SHRs foi menor ( $p < 0,05$ ) quando comparada à dos animais Controles.

Tabela 4.4. Temperatura ambiente e massa corporal no protocolo de exercício constante.

Grupos	Temperatura ambiente			Massa Corporal
	Inicial	Fadiga	Pós-exercício	
<b>Amb. temperado</b>				
Controle	25,50 ± 0,33°C	24,97 ± 0,07°C	25,01 ± 0,15°C	396 ± 11 g
SHR	25,44 ± 0,29°C	25,07 ± 0,06°C	24,91 ± 0,08°C	326 ± 5 g*
<b>Amb. quente</b>				
Controle	31,78 ± 0,45°C	32,19 ± 0,15°C	32,07 ± 0,07°C	398 ± 11 g
SHR	31,40 ± 0,48°C	31,98 ± 0,10°C	32,01 ± 0,04°C	327 ± 5 g*

Massa corporal medida antes do início do exercício. Dados expressos como média ± EPM (n = 8 para cada grupo). \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

### 4.2.3 Temperatura cerebral, abdominal e da pele da cauda.

Em ambiente temperado, a  $T_{cer}$  dos animais aumentou durante o exercício nos grupos Controle a partir do 4º minuto (min. 4:  $37,27 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $36,77 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR a partir do 3º minuto (min. 3:  $37,44 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,06 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e esse aumento perdurou até o momento da fadiga (fig. 4.11A). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram um maior aumento da  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle, sendo observadas diferenças do minuto 13 ao 35 (minuto 35:  $39,06 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,57 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Acompanhando o aumento da  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  aumentou durante o exercício nos grupos Controle (min. 5:  $37,06 \pm 0,25^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $36,83 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 5:  $37,39 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,16 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$   $p < 0,05$ ) a partir do 5º minuto, e permaneceu elevada até o momento da fadiga (fig. 4.11C). A  $T_{abd}$  dos SHRs aumentou mais intensamente do que nos animais do grupo Controle, e foram observadas diferenças entre os minutos 19 e 52 (minuto 52:  $39,58 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,11 \pm 0,26^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Diferente do que ocorreu no protocolo de exercício progressivo, no momento da fadiga do protocolo de exercício constante não foram observadas diferenças na  $T_{cer}$  (fadiga: SHR:  $38,37 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $38,38 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ) e na  $T_{abd}$  (fadiga: SHR:  $38,89 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $38,94 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ) entre SHRs e controles.

A  $T_{pele}$  também aumentou durante o exercício nos animais dos dois grupos, porém houve um atraso marcante neste aumento nos SHRs. Os animais do grupo Controle apresentaram aumento da  $T_{pele}$  a partir do minuto 14 (min. 14:  $28,46 \pm 1,19^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $27,36 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e os SHRs a partir do minuto 19 (min. 19:  $28,25 \pm 0,91^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $27,99 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ); essas temperaturas permaneceram elevadas nos dois grupos até a fadiga (fig. 4.11E). Os animais do grupo SHR apresentaram menor  $T_{pele}$  entre os minutos 4 e 16 (min. 16:  $26,98 \pm 0,62^{\circ}\text{C}$  vs.  $29,39 \pm 1,35^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Em ambiente quente, a  $T_{cer}$  aumentou durante o exercício nos grupos Controle (min. 2:  $37,21 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $36,88 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 2: SHR:  $37,46 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,04 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) a partir do 2º minuto, e esse aumento perdurou até o momento da fadiga (fig. 4.11B). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram um maior aumento da  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle, sendo observadas

diferenças entre o 11° e 24° minutos de exercício (min. 24:  $39,31 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,89 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

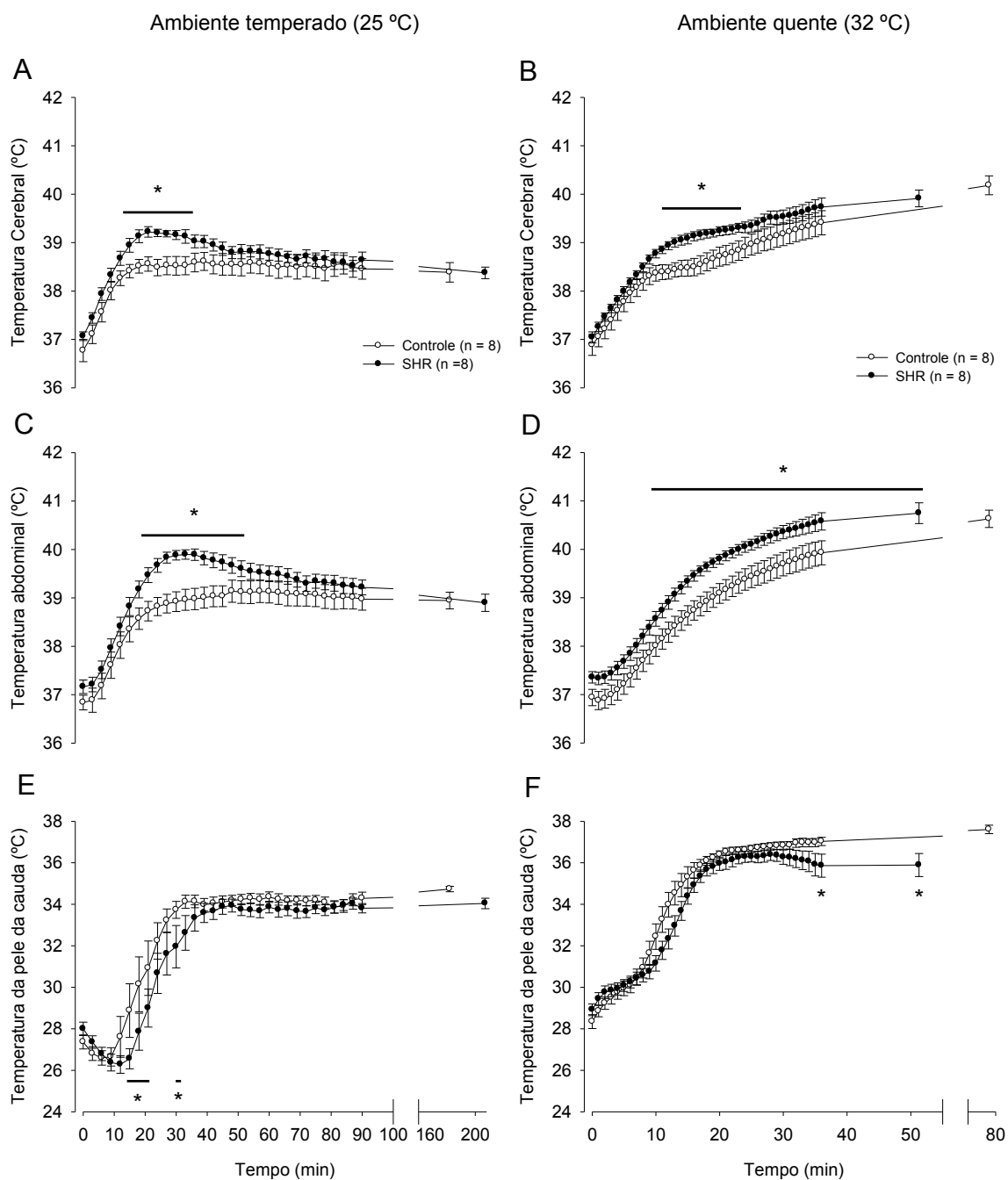


Figura 4.11. Temperaturas cerebral (painéis A e B), abdominal (painéis C e D) e da pele da cauda (painéis E e F) dos animais controle e SHR submetidos ao exercício constante nos ambientes temperado (painéis A, C e E) e quente (painéis B, D e F). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

A  $T_{abd}$  aumentou durante o exercício nos grupos Controle (min. 5:  $37,21 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $36,93 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 5:  $37,68 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $37,35 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) a partir do 5º minuto, e permaneceu elevada até o momento da fadiga (fig. 4.11D). Além disso, a  $T_{abd}$  dos SHRs aumentou mais intensamente que a dos animais do grupo Controle entre os minutos 9 e 36 do exercício (minuto 36:  $40,57 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,92 \pm 0,24^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A  $T_{pele}$  aumentou durante o exercício nos animais do grupo Controle a partir do 3º minuto (min. 3:  $29,51 \pm 0,31^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $28,34 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 10º (min. 10:  $31,15 \pm 0,37^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $28,91 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e permaneceu mais elevada nos animais de ambos os grupos até o momento da fadiga (fig. 4.11F). Os animais do grupo SHR apresentaram menor  $T_{pele}$  do que animais Controle apenas no minuto 36 e no momento da fadiga (fadiga: SHR:  $35,89 \pm 0,55^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $37,60 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Quando o efeito do ambiente foi avaliado, percebeu-se que este foi capaz de influenciar os aumentos da  $T_{cer}$ ,  $T_{abd}$  e  $T_{pele}$  induzidos pelo exercício. A  $T_{cer}$  foi maior no ambiente quente em comparação com o ambiente temperado nos animais do grupo Controle a partir do minuto 25 até a fadiga (fadiga:  $40,18 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,38 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e nos SHRs a partir do minuto 33 até a fadiga (fadiga:  $39,91 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,37 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.11 A e B). A  $T_{abd}$  também foi maior no ambiente quente nos animais do grupo Controle a partir do minuto 25 até a fadiga (fadiga:  $40,63 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,94 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), e nos SHRs a partir do minuto 32 até a fadiga (fadiga:  $40,74 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,89 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.11 C e D). A  $T_{pele}$  foi maior no ambiente quente a partir do 2º minuto de exercício até o momento da fadiga nos grupos Controle (fadiga:  $37,60 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $28,34 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (fadiga:  $35,89 \pm 0,55^{\circ}\text{C}$  vs. min. 0:  $28,91 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.11 E e F).

A Figura 4.12 apresenta os resultados referentes à relação entre  $T_{pele}$  e  $T_{cer}$  (painéis A e B) e entre  $T_{pele}$  e  $T_{abd}$  (painéis C e D) nos ambientes temperado (painéis A e C) e quente (painéis B e D). Nota-se que nos animais SHR a curva está deslocada para direita, indicando que nesses animais houve um maior aumento da  $T_{cer}$  ou  $T_{abd}$  induzido pelo exercício antes que o aumento da  $T_{pele}$  fosse desencadeado. Nos painéis A e B, percebe-se que nos animais do grupo Controle o aumento da  $T_{pele}$  aconteceu com a  $T_{cer}$  de aproximadamente  $38,1$  a  $38,2^{\circ}\text{C}$ , enquanto nos SHRs de  $38,9$  a  $39,0^{\circ}\text{C}$ . Já com relação à temperatura abdominal (painéis C e D), nos animais do grupo Controle o aumento da  $T_{pele}$  aconteceu com a  $T_{abd}$  de aproximadamente  $37,6$  a  $37,8^{\circ}\text{C}$ , enquanto nos SHRs de  $38,8$  a  $38,9^{\circ}\text{C}$ .

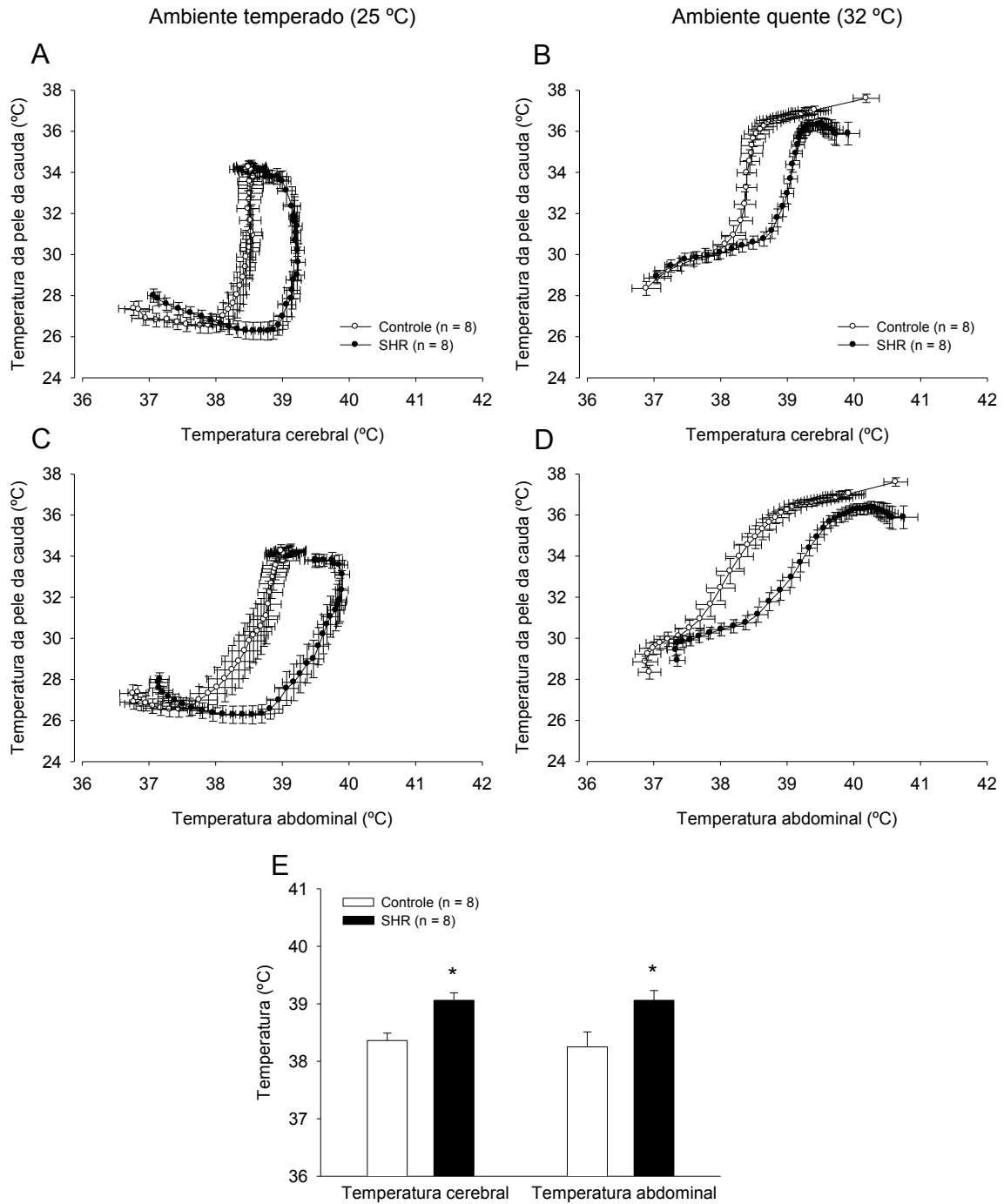


Figura 4.12. Relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura cerebral (painéis A e B) e relação entre temperatura da pele da cauda e temperatura abdominal (painéis C e D) nos ambientes temperado (painéis A e C) e quente (painéis B e D). O painel E mostra o limiar para aumento da temperatura da pele da cauda durante o exercício constante em ambiente temperado. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

Durante o período pós-exercício em ambiente temperado, a  $T_{cer}$  dos animais do grupo Controle passou a ser menor quando comparada ao momento da fadiga a partir do 12º minuto (min. 12:  $38,14 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $38,38 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e no SHR a partir do 45º (min. 45:  $38,22 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $38,37 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). No entanto, mesmo após 60 min de pós-exercício, a  $T_{cer}$  dos ratos Controle (min. 60:  $37,63 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,77 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,03 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,06 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) não retornou aos valores registrados no início do exercício (fig. 4.13A). Além disso, os animais do grupo SHR apresentaram uma maior  $T_{cer}$  quando comparados aos do grupo Controle entre os minutos 34-43 e 52-56 do pós-exercício. (min. 56:  $38,13 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,67 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

Assim como a  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  diminuiu durante o pós-exercício nos grupos Controle a partir do 10º minuto (min. 10:  $38,54 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $38,94 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e no SHR a partir do 28º minuto (min 28:  $38,56 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $38,89 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ). Após os 60 min de pós-exercício, a  $T_{abd}$  dos ratos Controle (min. 60:  $37,60 \pm 0,31^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,83 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,30 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,16 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) também não retornou aos valores registrados no início do exercício (fig. 4.13C). A  $T_{abd}$  foi maior nos SHRs em comparação com os controles entre os minutos 19 e 60 do pós-exercício (min. 60: SHR:  $38,30 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $37,60 \pm 0,31^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

A  $T_{pele}$  diminuiu durante o pós-exercício nos dois grupos. Nos animais do grupo Controle  $T_{pele}$  diminuiu a partir do minuto 11 (min. 11:  $33,73 \pm 0,38^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $34,73 \pm 0,13^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), enquanto nos SHRs, a  $T_{pele}$  diminuiu a partir do minuto 17 (min. 17:  $32,34 \pm 0,71^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $34,04 \pm 0,25^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). A  $T_{pele}$  em ratos Controle (min. 60:  $29,47 \pm 0,62^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $27,36 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $30,60 \pm 0,49^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $27,99 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) também não retornou aos valores registrados no início do exercício (fig. 4.13E). A  $T_{pele}$  foi menor nos animais do grupo SHR em comparação à  $T_{pele}$  dos animais controles entre os minutos 3 e 6, e foi maior entre os minutos 32-41 e 47-52 do pós-exercício (min. 52:  $30,73 \pm 0,60^{\circ}\text{C}$  vs.  $29,42 \pm 0,53^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

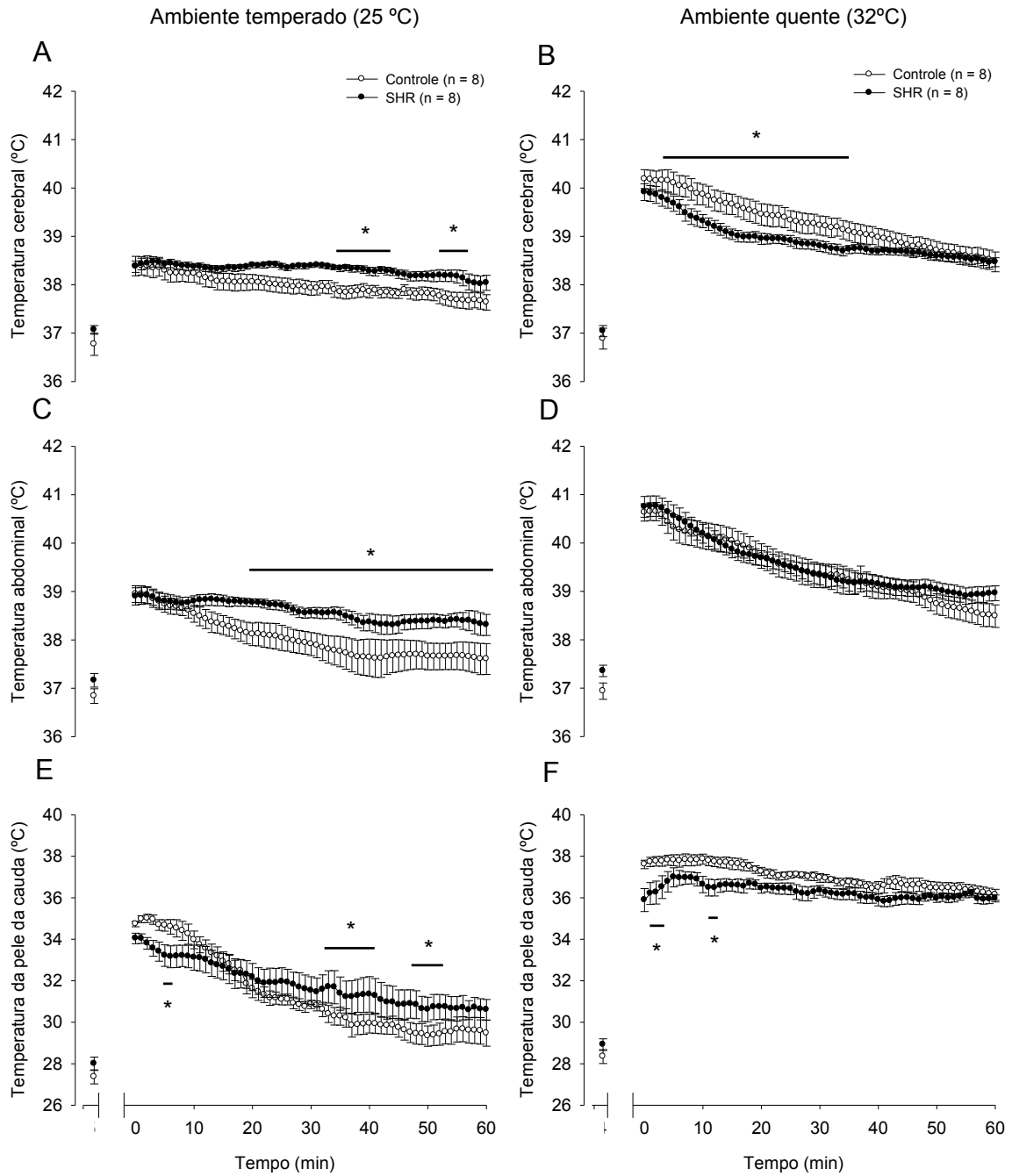


Figura 4.13. Temperaturas cerebral (painéis A e B), abdominal (painéis C e D) e da pele da cauda (painéis E e F) durante o pós-exercício constante nos ambientes temperado (painéis A, C e E) e quente (painéis B, D e F). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente.

Em ambiente quente, a  $T_{cer}$  diminuiu durante o pós-exercício nos animais do grupo Controle a partir do 8º minuto (min. 8:  $39,97 \pm 0,22^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $40,18 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 4º minuto (min. 4:  $39,74 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $39,91 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). No entanto, mesmo após 60 min de pós-exercício, a  $T_{cer}$  não retornou aos valores do início do exercício nos grupos Controle (min. 60:  $38,47 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,88 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,46 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,04 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.13B). A  $T_{abd}$  também diminuiu durante o pós-exercício, nos animais do grupo Controle a partir do 5º minuto (min. 5:  $40,32 \pm 0,26^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $40,63 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e nos SHR a partir do 6º minuto (min. 6:  $40,49 \pm 0,22^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $40,74 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Assim como a  $T_{cer}$ , a  $T_{abd}$  não retornou aos valores registrados no início do exercício nos grupos Controle (min. 60:  $38,48 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $36,93 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $38,96 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $37,35 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.13D). A  $T_{pele}$  também diminuiu durante o pós-exercício nos animais do grupo Controle a partir do 22º minuto (min. 22:  $37,14 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $37,60 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Já nos animais do grupo SHR, a  $T_{pele}$  não reduziu durante o pós-exercício, foi inclusive maior entre os minutos 3 e 25 em relação ao momento da fadiga (min. 25:  $36,43 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$  vs. fadiga:  $35,89 \pm 0,55^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). A  $T_{pele}$  também não retornou aos valores registrados no início do exercício nos grupos Controle (min. 60:  $36,14 \pm 0,26^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $28,34 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e SHR (min. 60:  $35,96 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$  vs. início do exercício:  $28,91 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.13F).

A  $T_{cer}$  foi menor nos SHRs em comparação com animais Controle entre os minutos 3 e 34 (min. 34: SHR:  $39,19 \pm 0,25^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $39,29 \pm 0,22^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), sendo que os SHRs também apresentaram menor  $T_{pele}$  entre os minutos 1-3 e no minuto 11 do pós-exercício (min. 11:  $36,49 \pm 0,40^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,78 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Porém não foram observadas diferenças na  $T_{abd}$  entre os grupos em nenhum momento pós-exercício (min. 60: SHR:  $38,96 \pm 0,15^{\circ}\text{C}$  vs. Controle:  $38,48 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ ,  $p > 0,05$ ).

#### 4.2.4 Desempenho físico

Os animais dos grupos Controle e SHR não apresentaram diferença no TTE, tanto em ambiente temperado (SHR:  $208,8 \pm 25,3$  min vs. Controle:  $177,5 \pm 8,6$  min,  $p > 0,05$ ), quanto em ambiente quente (SHR:  $51,3 \pm 8,1$  min vs. Controle:  $78,8 \pm 11,8$  min,  $p > 0,05$ ). Porém, o

ambiente quente reduziu o TTE nos ratos do grupo Controle ( $78,8 \pm 11,8$  min vs.  $177,5 \pm 8,6$  min,  $p < 0,05$ ) e nos SHRs ( $51,3 \pm 8,1$  min vs.  $208,8 \pm 25,3$  min,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.14A).

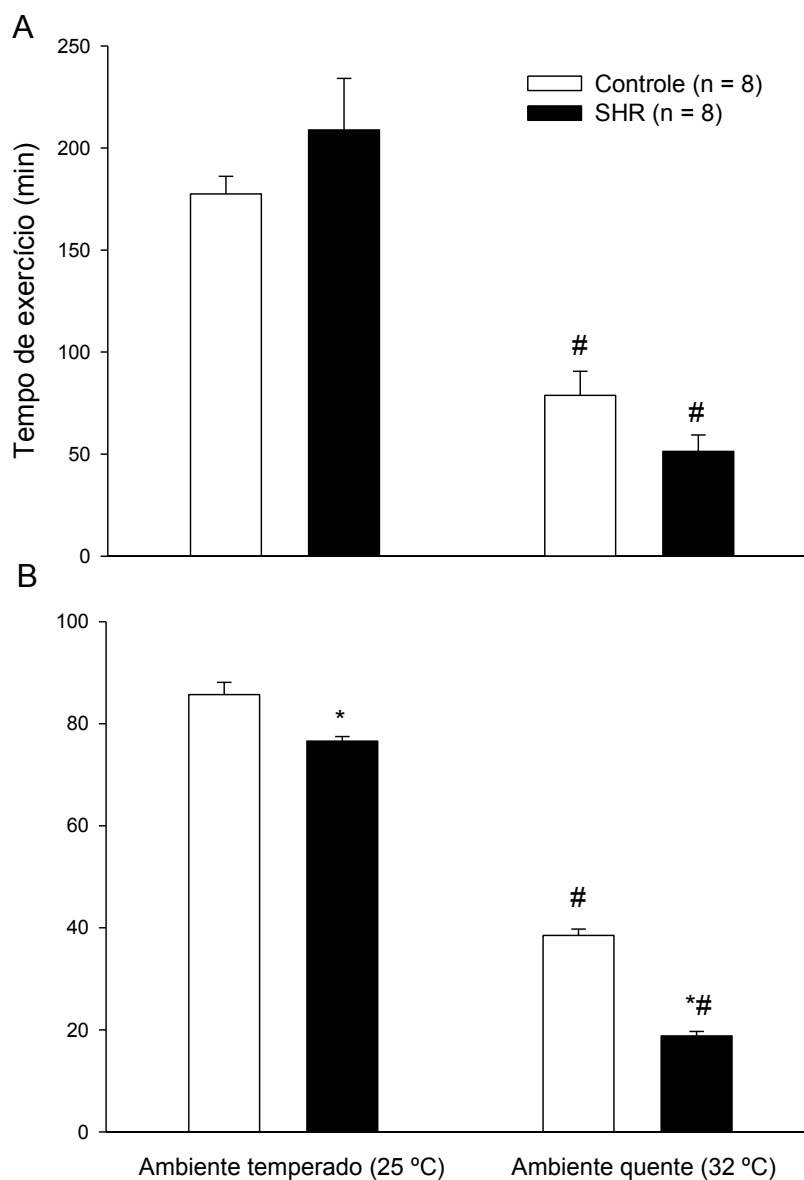


Figura 4.14. Desempenho físico. Tempo total de exercício (painel A) e trabalho realizado pelos animais (painel B) durante o exercício constante nos ambientes temperado e quente. Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. Controle no mesmo ambiente, #  $p < 0,05$  vs. mesmo grupo em ambiente temperado.

Os animais do grupo SHR realizaram um menor trabalho quando comparados aos do grupo Controle nos ambientes temperado ( $76,6 \pm 0,8$  kgm vs.  $85,7 \pm 2,4$  kgm,  $p < 0,05$ ) e quente ( $18,8 \pm 0,8$  kgm vs.  $38,5 \pm 1,2$  kgm,  $p < 0,05$ ). O ambiente quente reduziu o trabalho realizado nos animais dos grupos SHR e Controle (SHR:  $18,8 \pm 0,8$  kgm vs.  $38,5 \pm 1,2$  kgm,  $p < 0,05$ ; Controle:  $76,6 \pm 0,8$  kgm vs.  $85,7 \pm 2,4$  kgm,  $p < 0,05$ ) (fig. 4.14B).

#### 4.2.5 Relação temperatura cerebral e abdominal

A Figura 4.15 apresenta os resultados referentes à relação entre  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D), em ambiente temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Estes painéis buscam demonstrar a diferença entre os diferentes índices de temperatura interna (cerebral e abdominal) nos diferentes grupos e ambientes.

Quando os valores de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  foram comparados, os animais do grupo Controle (painel A) apresentaram menor  $T_{cer}$  entre os minutos 29 e 80 e no momento da fadiga durante o exercício em ambiente temperado (fadiga:  $38,38 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,94 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Os animais do grupo SHR, ao serem submetidos ao exercício em ambiente temperado (painel B) apresentaram menor  $T_{cer}$  do minuto 25 até a fadiga (fadiga:  $38,37 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,89 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Em ambiente quente, os animais do grupo Controle (painel C) apresentaram maior  $T_{cer}$  entre os minutos 4 e 8 (min. 5:  $37,77 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$  vs.  $37,21 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ) e menor  $T_{cer}$  do minuto 28 até a fadiga (fadiga:  $40,18 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,63 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Já os animais SHRs (painel D) apresentaram menor  $T_{cer}$  do minuto 19 até a fadiga (fadiga:  $39,91 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,74 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

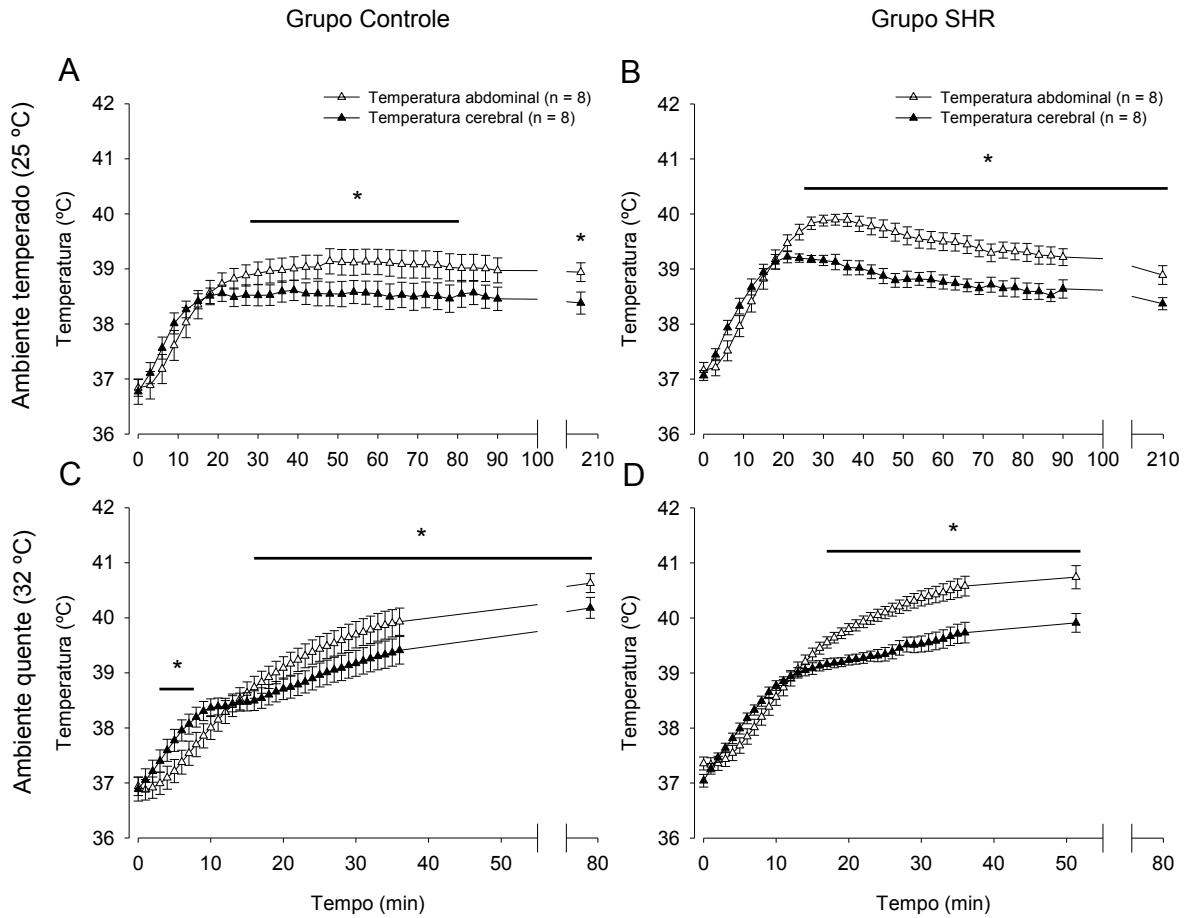


Figura 4.15. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D) durante o exercício constante nos ambientes temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. temperatura abdominal no mesmo grupo e ambiente.

A relação entre  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  também foi analisada durante o momento pós-exercício e está apresentada na Figura 4.16. Em ambiente temperado, os animais do grupo Controle (painel A) apresentaram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 1 (minuto 1:  $38,39 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,94 \pm 0,17^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Já os animais do grupo SHR (painel B) apresentaram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 1 e no minuto 13 (minuto 13:  $38,83 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$  vs.  $38,32 \pm 0,06^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ). Em ambiente quente, os animais do grupo Controle (painel C) apresentaram uma menor  $T_{cer}$  do momento da fadiga até o minuto 1 (min. 1:  $40,17 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$  vs.  $40,64 \pm 0,18^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ), enquanto os SHRs (painel D) apresentaram uma menor  $T_{cer}$  até o minuto 30 do período pós-exercício (minuto 30:  $38,79 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$  vs.  $39,34 \pm 0,21^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,05$ ).

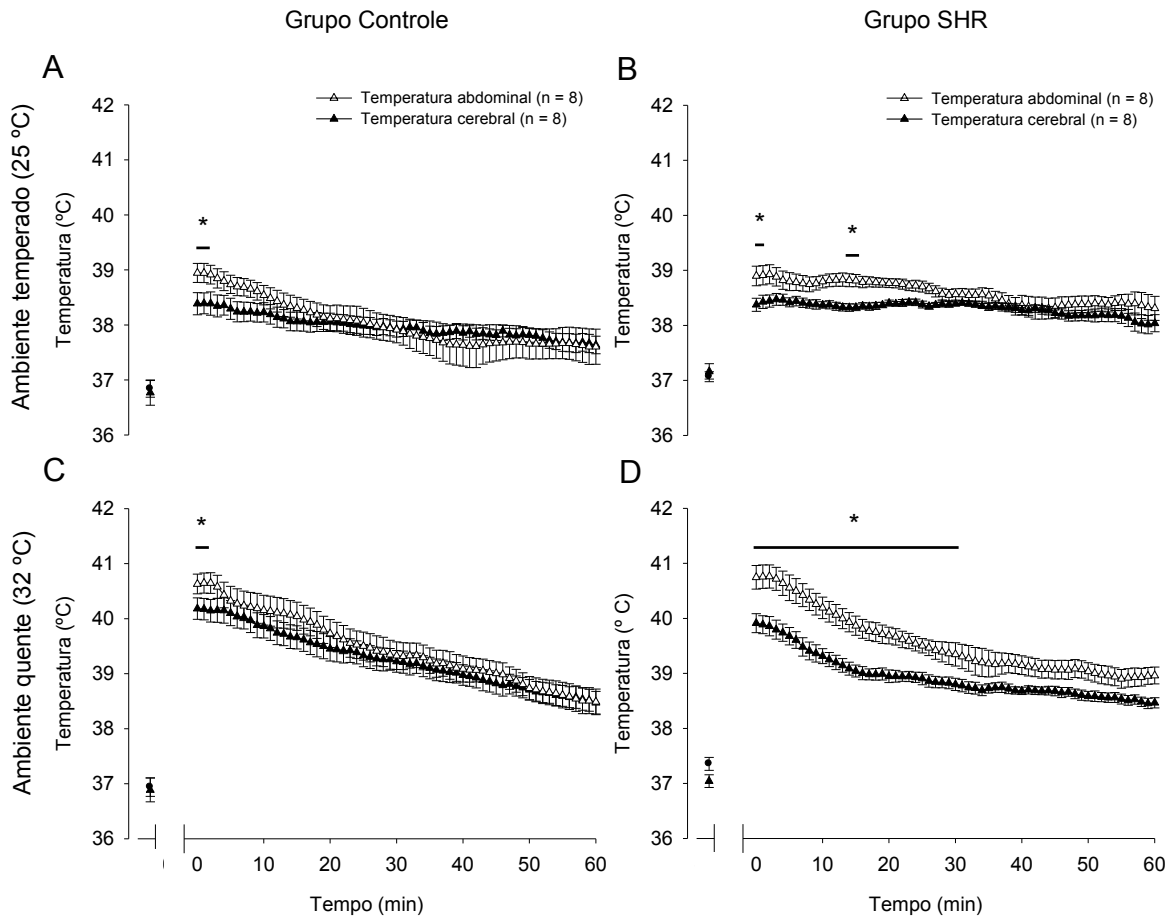


Figura 4.16. Relação entre temperatura cerebral e abdominal nos animais do grupo Controle (painéis A e C) e SHR (B e D) durante o pós-exercício constante nos ambientes temperado (Painéis A e B) e quente (C e D). Dados expressos como média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs. temperatura abdominal no mesmo grupo e ambiente.

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo, foi testada a hipótese de que animais hipertensos apresentariam alterações no controle da  $T_{cer}$  durante o exercício. Em especial, as diferenças nas respostas das  $T_{cer}$ ,  $T_{abd}$ , e  $T_{pele}$  entre ratos hipertensos e normotensos durante o exercício foram investigadas, assim como as diferenças na regulação da  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  em ratos do mesmo grupo experimental. Os animais hipertensos apresentaram regulação da temperatura corporal diferente de ratos normotensos durante o exercício físico progressivo e constante, tanto em ambiente temperado quanto no quente. Além disso, os SHRs apresentaram um menor desempenho físico, tendo em vista o menor trabalho apresentado.

Como esperado, os animais hipertensos apresentaram maior pressão arterial (PAS, 63% maior; PAD, 59%; PAM, 57%) durante o repouso, quando comparados aos seus controles normotensos. Estudos anteriores já relataram que, nessas condições, os SHRs apresentam maior atividade simpática no coração e vasos sanguíneos, o que pode contribuir para a manutenção da pressão arterial elevada (OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003; GRASSI; SERAVALLE; QUARTI-TREVANO, 2010). Já foi demonstrado também que, durante o exercício e no pós-exercício, a pressão arterial pode diminuir nos animais SHR em comparação a seus valores basais (CHEN, C. Y. et al., 2002; KAJEKAR et al., 2002), em função de uma redução da atividade simpática para o coração (KAJEKAR et al., 2002).

Nossos resultados mostraram que os animais SHR apresentaram um maior aumento das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  durante o exercício quando comparados a animais normotensos, independentemente do protocolo de exercício realizado. Até o momento, até onde vai o nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a termorregulação em animais SHR durante o exercício. Campos (2013) (dados não publicados) observou um maior aumento da  $T_{abd}$  apenas no protocolo de exercício constante em ambiente quente, e esse maior aumento foi relacionado a uma maior produção de calor e menor eficiência mecânica. Não foram encontradas diferenças na dissipação de calor através da pele entre animais hipertensos e normotensos durante o exercício. Já no presente estudo, foram encontradas diferenças na dissipação de calor entre animais hipertensos e normotensos, essa diferença entre os dois trabalhos provavelmente se deve ao fato de os animais do presente estudo apresentarem um maior grau de hipertensão (PAS,  $196 \pm 4$  vs.  $170 \pm 2$  mmHg), o que pode ter comprometido de forma mais acentuada a dissipação de calor nesses animais.

No presente estudo, os maiores aumentos da  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  induzidos pelo exercício em ambiente temperado nos animais SHR podem ser explicados, ao menos em parte, por uma menor dissipação cutânea de calor para o ambiente. As diferenças na  $T_{pele}$  entre SHRs e normotensos foram encontradas a partir do 12º minuto, enquanto as diferenças na  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  foram observadas a partir do 15º e 13º minutos, respectivamente. A temporalidade dessas respostas indica que o atraso para o aumento da temperatura da pele da cauda contribui para o aumento das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$ . Esse atraso na vasodilatação da cauda provavelmente se deve ao aumento da resistência vascular periférica nos animais hipertensos, que pode ser até 50% maior do que em ratos normotensos, dependendo do leito vascular estudado (LAIS; SHAFFER; BRODY, 1974). A resistência periférica aumentada nos animais hipertensos pode ser explicada por diversos fatores, dentre eles, hiperresponsividade da musculatura lisa dos vasos a agentes vasoconstritores (LAIS; SHAFFER; BRODY, 1974), prejuízos na vasodilatação mediada pelo fluxo sanguíneo (KOLLER e HUANG, 1994) e menor biodisponibilidade de óxido nítrico (KERR et al., 1999; TOUYZ e SCHIFFRIN, 2004). Além disso, já foi demonstrado que ratos SHR apresentam espessamento da musculatura lisa da artéria caudal, caracterizado pelo aumento de duas camadas de células musculares lisas e concomitante diminuição da luz do vaso (SANDOW et al., 2003).

Em contraste, durante o exercício no ambiente quente, não ocorreu o atraso para o aumento da  $T_{pele}$  nos animais SHR, embora estes animais ainda tenham apresentado maiores aumentos da  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$ . Os ratos foram exercitados em uma temperatura ambiental de 32 °C, o que aqueceu de forma passiva a pele da cauda durante o início do exercício em ambos os grupos, dificultando a visualização de um padrão diferente de aumento da  $T_{pele}$  entre ratos hipertensos e normotensos. Além disso, o fluxo sanguíneo para a pele é controlado pela temperatura interna, por fatores locais e humorais, e por um reflexo mediado pelo aquecimento local da pele (ROBERTS et al., 2002; LIMA, M. R. M. et al., 2013). É possível que o reflexo mediado pelo aquecimento local esteja preservado nos animais hipertensos, permitindo que estes alcancem uma vasodilatação semelhante à de ratos controles.

Durante os minutos finais do exercício constante e no momento da fadiga no ambiente quente, os animais hipertensos apresentaram menor  $T_{pele}$  quando comparados aos animais normotensos. Alguns estudos já demonstraram uma função cardíaca prejudicada em animais SHR (SLAMA et al., 2004; KOKUBO et al., 2005; KOLWICZ et al., 2007), fato que poderia dificultar a manutenção do débito cardíaco necessário para fornecer sangue simultaneamente

para a musculatura ativa e para a pele dos animais, já que no ambiente quente a demanda para redistribuição do fluxo está aumentada devida a maior necessidade e dificuldade de dissipar calor. Em nosso estudo, para que o exercício não fosse interrompido, é possível que a vasodilatação da pele da cauda tenha sido prejudicada, explicando assim, a diminuição na  $T_{pele}$ . Durante o exercício progressivo, não foram observados menores valores de  $T_{pele}$  em animais hipertensos. Vale ressaltar que o tempo de exercício nesse protocolo em ambiente quente foi menor ( $28,5 \pm 1,6$  min vs.  $51,3 \pm 8,1$  min), diminuindo a sobrecarga imposta ao sistema cardiovascular desses animais.

No presente estudo, os SHRs apresentaram um maior aumento das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  no início do exercício dos dois protocolos de exercício avaliados. Durante o exercício progressivo, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  permaneceram mais elevadas até o momento da fadiga, ao contrário do exercício constante em que as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  dos ratos hipertensos e normotensos se tornaram semelhantes ao longo do tempo. Durante o exercício progressivo, os SHRs apresentaram atraso na dissipação de calor cutânea, o que explica o maior aumento das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  no início do exercício. Além disso, como os aumentos da velocidade da esteira nesse protocolo acontecem em intervalos curtos de tempo (a cada 3 min), os animais atingem rapidamente intensidades elevadas de exercício e, conseqüentemente taxas elevadas de produção de calor metabólico, as quais superam a capacidade de dissipação de calor. Como os animais SHR não tiveram tempo de corrigir a sua temperatura interna antes de atingirem uma produção elevada de calor, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  desses animais são mantidas elevadas até o final do exercício.

Por outro lado, a manutenção de uma intensidade submáxima durante o exercício constante parece facilitar os ajustes necessários na dissipação de calor nos animais hipertensos, os quais conseguiram, mesmo que com atraso, aumentar a dissipação cutânea de calor. Dessa forma, a  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  voltaram a ser semelhantes às temperaturas de ratos normotensos ao longo do exercício, mesmo em ambiente quente.

A intensidade de exercício selecionada para o exercício constante foi de 60% da velocidade máxima de corrida, considerada de baixa à moderada intensidade (MELO; MARTINHO; MICHELINI, 2003; CARNEIRO-JUNIOR et al., 2013). A escolha da intensidade do exercício está de acordo com a última recomendação do American College of Sports Medicine, segundo a qual indivíduos hipertensos devem se exercitar entre intensidades baixas e moderadas (PESCATELLO et al., 2004). Porém, mesmo em uma intensidade de exercício considerada segura para pessoas hipertensas, e mesmo em um ambiente que não

representa estresse térmico, os SHR apresentaram um maior aumento transitório de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  quando comparados a ratos normotensos.

Após a interrupção do exercício, o metabolismo volta gradualmente a seus valores basais, o que requer um determinado tempo que pode variar de acordo com a intensidade, duração e ambiente em que o exercício e o pós-exercício são realizados (GUIMARÃES, 2007). No presente estudo, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  não retornaram ao seu valor pré-exercício em nenhum momento do pós-exercício, independente do protocolo de exercício e da temperatura ambiente. Portanto, o intervalo de 60 minutos de pós-exercício, usado nesse estudo, foi insuficiente para que essas temperaturas retornassem ao seu valor basal.

As diferenças entre ratos hipertensos e normotensos durante o pós-exercício dependeram do tipo de exercício realizado. Durante o pós-exercício em ambiente temperado, quando os ratos realizaram o exercício progressivo, praticamente não houve diferenças na  $T_{cer}$  entre ratos normotensos e hipertensos no pós-exercício (houve diferenças apenas nos dois primeiros minutos do pós-exercício em ambiente temperado). Já quando o exercício constante foi realizado, a  $T_{cer}$  foi maior nos animais SHR em alguns momentos do pós-exercício, tanto em ambiente temperado quanto no quente. Em relação à dissipação cutânea de calor, animais hipertensos mantiveram a  $T_{pele}$  elevada durante o pós-exercício progressivo, e provavelmente uma maior dissipação, por um tempo maior do que os animais normotensos. Isso provavelmente possibilitou a manutenção da  $T_{cer}$  semelhante entre animais hipertensos e normotensos no período pós-exercício, já que os SHR apresentavam uma maior temperatura assim que o esforço físico foi interrompido. Já no pós-exercício constante, os animais hipertensos apresentaram uma maior  $T_{pele}$  do que os normotensos durante alguns momentos, provavelmente para tentar compensar a maior  $T_{cer}$  nesses animais.

A  $T_{abd}$  também diminui já nos primeiros minutos do pós-exercício, independente do grupo ou ambiente. Porém, com relação às diferenças entre animais hipertensos e normotensos, a  $T_{abd}$  apresentou um comportamento diferente da  $T_{cer}$ . Durante o período pós-exercício progressivo, as diferenças na  $T_{abd}$  encontradas durante a fadiga foram mantidas por todo o período no ambiente quente e por 56 minutos no ambiente temperado. No ambiente temperado, a maior dissipação de calor a partir dos 27 minutos em animais hipertensos, possibilitou a correção da diferença na  $T_{abd}$  entre animais hipertensos e normotensos apenas a partir dos 56 minutos. No ambiente quente, não houve diferenças na  $T_{pele}$  entre animais

hipertensos e normotensos, o que contribuiu para manutenção da diferença na  $T_{abd}$  por todo período pós-exercício.

Durante o pós-exercício constante em ambiente temperado, os animais hipertensos passaram a apresentar uma maior  $T_{abd}$  a partir dos 19 minutos, o que não parece estar relacionado com alguma disfunção na dissipação cutânea de calor durante o pós-exercício, já que os animais hipertensos apresentaram maior  $T_{pele}$  durante intervalos de tempo específicos. Já no ambiente quente, não houve grandes diferenças na  $T_{pele}$  durante o pós-exercício, o que contribuiu para a manutenção da ausência de diferença entre grupos nos valores de  $T_{abd}$  observados na fadiga.

O segundo objetivo principal deste trabalho foi investigar a relação entre a  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  no mesmo grupo de ratos durante e após o exercício. Os nossos resultados demonstram que existem diferenças na regulação das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  durante essas situações experimentais. Independente do protocolo de exercício, da temperatura ambiente e da linhagem dos ratos (SHR e Wistar), a  $T_{cer}$  foi similar à  $T_{abd}$  antes do exercício, aumentou mais rapidamente com o início do esforço, mas se manteve em valores menores após 10-20 min de exercício.

O aumento mais rápido da  $T_{cer}$  em relação à  $T_{abd}$  ocorreu provavelmente em função do aumento da atividade simpática para o leito vascular esplênico (fígado, trato gastrintestinal, pâncreas e baço), o que reduz o fluxo sanguíneo para essas regiões e possibilita o suprimento adequado de sangue e metabólitos para os músculos ativos. Já foi demonstrado que durante o exercício, o aumento do fluxo sanguíneo para a pele foi possível devido à diminuição (em relação aos valores percentuais do débito cardíaco) do fluxo sanguíneo esplênico e renal (HO et al., 1997). Dessa forma, o sangue aquecido na musculatura ativa demoraria mais tempo para aquecer a região abdominal e isso explicaria o aumento mais lento da  $T_{abd}$ . Além disso, já foi demonstrado que durante várias situações de estresse a temperatura cerebral aumenta mais rápido que a temperatura arterial, sugerindo que um aumento rápido do metabolismo cerebral também contribui para a hipertermia desse órgão (KIYATKIN, 2007).

Durante o exercício em ambiente temperado, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  aumentaram no início do exercício e tenderam a se estabilizar ao longo deste, porém a  $T_{abd}$  demorou mais tempo para se estabilizar e atingiu o equilíbrio térmico em valores maiores do que a  $T_{cer}$ . Em ambiente quente, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  também aumentaram no início do exercício, porém não se estabilizaram. Mesmo na ausência da estabilidade, a  $T_{cer}$  tornou-se menor que a  $T_{abd}$  ao longo do exercício.

Esses resultados sugerem a existência de uma regulação independente das  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$ . Porém a existência ou não do RCS deve ser discutida com certa cautela nesse trabalho, já que não foi testado nenhum dos mecanismos propostos para o RCS. A existência dos mecanismos de RCS ainda é controversa e gera grande debate na literatura. Em alguns animais como o rato (CAPUTA; KAMARI; WACHULEC, 1991), a gazela (CABANAC, 1986), o coelho (CABANAC, 1986), o camelo (ELKHAWAD, 1992), o cavalo (MCCONAGHY et al., 1995) e a rena (KUHNEN e MERCER, 1993), o RCS durante o exercício ou quando expostos a um ambiente quente já foi demonstrado. Porém, em seres humanos, o debate continua, já que a medida direta e precisa da  $T_{cer}$  em sujeitos saudáveis expostos a condições hipertérmicas ainda não pode ser realizada por questões éticas e metodológicas. Alguns autores defendem a existência do RCS em humanos (HIRASHITA; SHIDO; TANABE, 1992; RASCH e CABANAC, 1993; CAPUTA, 2004), porém esses autores utilizaram medidas indiretas da  $T_{cer}$ , gerando fortes críticas em relação à confiabilidade dos dados (BRENGELMANN, 1993; NYBO; SECHER; NIELSEN, 2002).

O cérebro é o órgão metabolicamente mais ativo e, tanto durante o repouso quanto durante atividades mentais e físicas, depende de uma remoção contínua do excesso de calor produzido a partir do metabolismo. A principal via de remoção do calor produzido pelos neurônios ativos é via circulação sanguínea, o sangue mais frio da circulação resfria o tecido perfundido (CAPUTA, 2004).

A principal função do RCS é a proteção do cérebro contra danos térmicos, devida a maior vulnerabilidade desse tecido a aumentos de temperatura. Distúrbios reversíveis em neurônios cerebrais começam a uma temperatura de 40-41 °C, com desagregação de polirribossomos em monossomos, resultando em inibição da síntese de proteínas cerebrais. Em outros órgãos (rim, baço, fígado e testículos) sob as mesmas condições térmicas essa desagregação não ocorre (MILLAN et al., 1979), demonstrando que o tecido cerebral é mais sensível a eventos térmicos.

Valores de  $T_{cer}$  acima de 40 °C estão associados a danos teciduais e ao aumento da incidência de mortes (LIM e MACKINNON, 2006). Danos a células cerebrais têm sido documentados *in vivo* durante aquecimentos ambientais extremos (SHARMA et al., 1992; LIN, 1997), resultado de uma hipertermia cerebral associada a um aumento da permeabilidade da BHE e conseqüente edema vasogênico (KIYATKIN, 2007).

Ratos hipertensos apresentam uma maior permeabilidade da BHE quando comparados a ratos normotensos e, além disso, a magnitude do aumento da permeabilidade da BHE é maior em ratos hipertensos quando expostos durante 4 h a um ambiente de 38°C. Esse aumento da permeabilidade resultou em aumento do conteúdo de água e formação de edema cerebral em ratos hipertensos (MURESANU e SHARMA, 2007).

Também já foi demonstrado, que a hipertermia causada durante o exercício físico intenso em ambiente quente é capaz de comprometer a integridade da BHE (WATSON; SHIRREFFS; MAUGHAN, 2005). Portanto, é possível que os animais SHR ao serem submetidos ao exercício apresentem um maior comprometimento da BHE, já que responderam ao esforço com maior aumento de  $T_{cer}$ , o que poderia resultar em maiores danos ao tecido cerebral.

As  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  diminuíram logo nos primeiros minutos após a interrupção do exercício, mas não retornaram aos valores pré-exercício durante o pós-exercício em nenhum protocolo de exercício ou ambiente. Nos ratos controles, a diferença entre as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  desapareceu nos primeiros minutos do pós-exercício, já nos SHRs a  $T_{abd}$  permaneceu maior do que a  $T_{cer}$  por um período maior, principalmente em ambiente quente. A manutenção da diferença entre as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  durante o pós-exercício nos animais SHR parece ser consequência de uma diminuição mais lenta da  $T_{abd}$  após o exercício. É possível que nesses animais hipertensos que apresentaram maiores  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  durante o exercício, exista um mecanismo para dissipar preferencialmente o calor cerebral, evitando assim maiores danos ao tecido. Dessa forma, a dissipação do calor de outras regiões do corpo, inclusive o abdômen, estaria prejudicada, e a  $T_{abd}$  levaria mais tempo para retornar aos valores basais.

No presente estudo, não houve diferenças no TTE entre animais hipertensos e normotensos, independente do ambiente e do protocolo de exercício realizado. Em estudos anteriores do nosso grupo, também não foram encontradas diferenças no desempenho físico, medidos pelo TTE, entre animais normotensos e hipertensos (CARNEIRO-JUNIOR et al., 2010; CAMPOS, 2013; CARNEIRO-JUNIOR et al., 2013). No entanto, além do TTE, nós fizemos o cálculo do trabalho, outra variável de medida de desempenho e que leva a massa corporal dos animais em consideração.

Como já foi colocado anteriormente, o cálculo do trabalho foi necessário devido à menor massa corporal observada nos animais hipertensos em relação aos normotensos. Nesse

estudo, o trabalho foi menor nos animais hipertensos nos dois ambientes e nos dois protocolos de exercício realizados. Tais resultados podem indicar que os SHRs apresentam menor desempenho físico do que ratos Wistar no mesmo protocolo de exercício e no mesmo ambiente, se a massa corporal é levada em consideração. Além disso, o trabalho seria uma variável mais adequada do que o TTE para medida do desempenho em estudos que comparam grupos de ratos com diferentes valores de massa corporal.

Além disso, tanto no protocolo de exercício progressivo quanto no constante, o ambiente quente reduziu o TTE e o trabalho em animais normotensos e hipertensos. Porém, nesse estudo, o alcance de valores críticos de temperatura interna ( $T_{cer}$  ou  $T_{abd}$ ) não pode ser considerado como determinante para fadiga, conforme proposto anteriormente (FULLER; CARTER; MITCHELL, 1998). As únicas situações em que a temperatura interna ( $T_{cer}$  e/ou  $T_{abd}$ ) pode ser considerada determinante para a interrupção do esforço foi durante os exercícios realizados em ambiente quente, situações em que foram atingidos os maiores valores de temperatura interna, e que esta não se estabilizou em nenhum momento.

Durante a realização do exercício progressivo em ambiente temperado, os aumentos da velocidade da esteira são rápidos e constantes, diminuindo efetivamente o tempo de exercício, sendo que, nos momentos finais do esforço os animais correm próximos de sua velocidade máxima. Dessa forma, outros fatores parecem ser mais importantes do que a temperatura interna para a interrupção do exercício progressivo. Frente às altas intensidades de exercício atingidas, o suprimento de oxigênio disponível não é suficiente para as altas taxas de trabalho dos músculos, promovendo a anaerobiose da musculatura esquelética, estimulando a interrupção do exercício (NOAKES, 1988; 2000).

Durante a realização do exercício constante em ambiente temperado, mesmo nos ratos hipertensos, em que a temperatura aumentou mais do que em ratos normotensos, os valores de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  atingidos na fadiga foram menores do que os valores durante alguns momentos do exercício, sugerindo que valores críticos de temperatura interna não foram determinantes para a interrupção do exercício. Porém a manutenção de  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  elevadas, somadas ao estresse cardiovascular causado pela manutenção de um débito cardíaco elevado durante um longo período, além de vários outros estresses fisiológicos causados pela longa duração do esforço, podem ter contribuído para interrupção do exercício constante em ambiente temperado.

De toda forma, o maior aumento de temperatura interna parece contribuir com outros mecanismos para o processo de fadiga, já que nos protocolos de exercício em ambiente quente, onde os ratos corriam a uma mesma velocidade de corrida do ambiente temperado, as  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  aumentaram mais e o TTE e o trabalho foram menores.

Segundo a teoria dos limites integrados, a fadiga é um fenômeno multifatorial e representa um mecanismo de proteção, que evita o alcance dos limites de alguns sistemas fisiológicos. Alguns fatores, tais como alterações na temperatura corporal, perfusão tecidual, osmolalidade plasmática, concentração de  $H^+$ , concentração de  $CO_2$ , e a disponibilidade de  $O_2$  e substratos seriam percebidos por receptores periféricos e processados no sistema nervoso central. Nessa perspectiva, a diminuição da intensidade do exercício ou a sua interrupção ocorreria como resultado da ativação neural gerada por uma resposta integrada dos benefícios (metabolismo e reprodução) e riscos da continuidade do exercício (balanço energético negativo, danos físicos e a morte). Dessa forma, o sistema nervoso central modularia a motivação para o exercício, modificando o recrutamento de motoneurônios mediado pelo córtex motor (RODRIGUES e SILAME-GARCIA, 1998). Acompanhando a teoria dos limites integrados, no presente estudo a interrupção do esforço não foi determinada por um único fator fisiológico (temperatura interna), mas provavelmente por um somatório de respostas fisiológicas que indicaram a necessidade de interrupção do exercício.

## **5.1 Aplicabilidade dos nossos dados para a fisiologia humana**

Os resultados do presente estudo sugerem que a hipertensão arterial prejudica a dissipação cutânea de calor, exacerbando a hipertermia induzida pelo exercício físico tanto em ambiente temperado quanto no quente. Porém, muita cautela é necessária antes de se aplicar nossos resultados encontrados em ratos de laboratório aos seres humanos, já que se trata de duas espécies que apresentam respostas termorregulatórias e cardiovasculares distintas durante o exercício (PIRES et al., 2013). Humanos possuem uma elevada densidade de glândulas sudoríparas e conseqüentemente uma grande habilidade de dissipar calor por evaporação durante o exercício (LIEBERMAN e BRAMBLE, 2007), enquanto nos ratos a sudorese não tem função termorregulatória (GORDON, C.J., 1993). Em adição, o exercício prolongado em condições quente e seca promove uma redução progressiva do débito cardíaco,

volume de ejeção e pressão arterial média em seres humanos (GONZALEZ-ALONSO, 2012). Por outro lado, os ratos apresentam o aumento progressivo da pressão arterial média ao serem submetidos ao exercício em ambiente quente (PIRES et al., 2013). Apesar dessas diferenças marcantes, várias respostas fisiológicas são semelhantes entre as duas espécies, tais como aumento exacerbado de frequência cardíaca e temperatura interna durante o exercício físico em ambiente quente (GALLOWAY e MAUGHAN, 1997).

No presente estudo, os ratos hipertensos apresentaram maior  $T_{cer}$  e  $T_{abd}$  durante o exercício, independente do protocolo utilizado e da temperatura ambiente. Esses resultados sugerem que humanos hipertensos possam apresentar as mesmas dificuldades para regulação da temperatura interna durante o exercício, já que ratos SHR e humanos hipertensos apresentam grandes similaridades (TRIPPODO e FROHLICH, 1981), incluindo valores aumentados de resistência periférica (LAIS; SHAFFER; BRODY, 1974), os quais foram sugeridos por nós como o principal fator responsável pela dificuldade de dissipação de calor nos ratos SHR. Porém, um detalhe desse estudo merece atenção especial, os ratos hipertensos desse estudo apresentaram altos valores de pressão arterial e não receberam nenhum medicamento ou tratamento anti-hipertensivo.

A prática regular de exercício físico é recomendada como um tratamento não medicamentoso para indivíduos hipertensos. O *American College of Sports Medicine* recomenda a prática de exercícios físicos para hipertensos, preferencialmente todos os dias da semana, com intensidade moderada [40-60% do  $Vo_2R$  (consumo de oxigênio de reserva)], duração mínima de 30 min. (tempo de atividades contínuas ou acumuladas durante o dia), e preferencialmente com exercícios aeróbicos, complementados com exercícios de força (PESCATELLO et al., 2004). A prática de exercícios físicos é recomendada aos hipertensos com um grau de hipertensão leve a moderada, e é possível que essas pessoas não tenham um comprometimento tão acentuado da regulação da temperatura corporal quanto os ratos do presente estudo. Porém, sabe-se que as taxas de controle da hipertensão no Brasil e no mundo são muito baixas (SBC, 2010): nos EUA aproximadamente 30% dos adultos não são conscientes de sua hipertensão, mais de 40% dos indivíduos hipertensos não estão em tratamento e dois terços dos pacientes hipertensos não tem a pressão controlada (CHOBANIAN et al., 2003). Portanto, para esse grande número de pessoas com hipertensão não controlada, a prática de exercício físico principalmente em um ambiente quente pode apresentar riscos à saúde.

Além disso, medicamentos anti-hipertensivos, como betabloqueadores e diuréticos prejudicam a regulação da temperatura corporal em hipertensos durante o exercício em ambiente quente e úmido (PESCATELLO et al., 1990; FRANKLIN; WHALEY; T., 2000). Portanto, indivíduos hipertensos deveriam aprender a perceber os sinais e sintomas das doenças provocadas pelo calor, além de tomar cuidados importantes: hidratar-se de forma adequada, usar roupas apropriadas que facilitem o resfriamento evaporativo e procurar horários do dia ou ambientes mais frescos que proporcionem uma prática mais segura do exercício físico.

## **6. CONCLUSÃO**

Os animais hipertensos apresentaram um aumento exacerbado das temperaturas cerebral e abdominal durante o exercício progressivo e constante nos ambientes temperado e quente. Além disso, os animais hipertensos apresentaram um atraso para o aumento da temperatura da pele da cauda durante os exercícios progressivo e constante em ambiente temperado. Esses animais ainda apresentaram um menor desempenho físico durante os exercícios progressivo e constante.

Além disso, os resultados do presente estudo sugerem uma regulação independente das temperaturas cerebral e abdominal em ratos normotensos e hipertensos durante o exercício nos ambientes temperado e quente.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMITAGE, P.; BERRY, G. The planning of statistical investigations. In: (Ed.). **Statistical methods in medical research**. Oxford, Blackwell, 1987, p.179-185.

BALTHAZAR, C. H., *et al.* Performance-enhancing and thermoregulatory effects of intracerebroventricular dopamine in running rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 93, n. 4, p. 465-469, 2009.

BARNEY, C. C.; SMITH, G. L.; FOLKERTS, M. M. Thermal dehydration-induced thirst in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol**, v. 276, n. 5 Pt 2, p. R1302-1310, 1999.

BECHTOLD, D. A.; BROWN, I. R. Induction of Hsp27 and Hsp32 stress proteins and vimentin in glial cells of the rat hippocampus following hyperthermia. **Neurochem Res**, v. 28, n. 8, p. 1163-1173, 2003.

BERKEY, D. L.; MEEUWSEN, K. W.; BARNEY, C. C. Measurements of core temperature in spontaneously hypertensive rats by radiotelemetry. **Am J Physiol**, v. 258, n. 3 Pt 2, p. R743-749, 1990.

BOULANT, J. A. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. **J Appl Physiol (1985)**, v. 100, n. 4, p. 1347-1354, 2006.

BRENGELMANN, G. L. Specialized brain cooling in humans? **FASEB J**, v. 7, n. 12, p. 1148-1152; discussion 1152-1143, 1993.

BRIESE, E. Normal body temperature of rats: the setpoint controversy. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 22, n. 3, p. 427-436, 1998.

BROOKS, G. A.; WHITE, T. P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 45, n. 6, p. 1009-1015, 1978.

BROOKS, G. A.; DONOVAN, C. M.; WHITE, T. P. Estimation of anaerobic energy production and efficiency in rats during exercise. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 56, n. 2, p. 520-525, 1984.

CABANAC, M. Keeping a Cool Head. **NIPS**, v. 1, n., p., 1986.

CABANAC, M.; WHITE, M. Heat loss from the upper airways and selective brain cooling in humans. **Ann N Y Acad Sci**, v. 813, n., p. 613-616, 1997.

CAMPOS, H. O. **Estudo da termorregulação em ratos espontaneamente hipertensos submetidos aos exercícios físicos progressivo e contínuo até a fadiga em ambiente quente**. 2013. 82 f. (Mestrado em Educação Física) - Departamento de Educação Física, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.

CAPUTA, M.; PERRIN, G.; CABANAC, M. [Reversal of human ophthalmic vein blood flow : selective cooling of the brain]. **C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D**, v. 287, n. 11, p. 1011-1014, 1978.

CAPUTA, M.; FEISTKORN, G.; JESSEN, C. Competition for cool nasal blood between trunk and brain in hyperthermic goats. **Comp Biochem Physiol A Comp Physiol**, v. 85, n. 3, p. 423-427, 1986.

CAPUTA, M.; KAMARI, A.; WACHULEC, M. Selective brain cooling in rats resting in heat and during exercise. **J Therm Biol**, v. 16, n., p., 1991.

CAPUTA, M., *et al.* Anatomical and physiological evidences for efficacious selective brain cooling in rats. **J Therm Biol**, v. 21, n., p., 1996.

CAPUTA, M. Selective brain cooling:a multiple regulatory mechanism. **J Therm Biol**, v. 29, n., p., 2004.

CARNEIRO-JUNIOR, M. A., *et al.* Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 11, p. 1042-1046, 2010.

CARNEIRO-JUNIOR, M. A., *et al.* The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. **J Mol Cell Cardiol**, v. 57, n., p. 119-128, 2013.

CERVOS-NAVARRO, J., *et al.* Glial reactions in the central nervous system following heat stress. **Prog Brain Res**, v. 115, n., p. 241-274, 1998.

CHEN, C. Y., *et al.* Postexercise hypotension in conscious SHR is attenuated by blockade of substance P receptors in NTS. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 283, n. 5, p. H1856-1862, 2002.

CHEN, Y. Z., *et al.* [Effect of hyperthermia on tight junctions between endothelial cells of the blood-brain barrier model in vitro]. **Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao**, v. 23, n. 1, p. 21-24, 2003.

CHOBANIAN, A. V., *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

COLLINS, M. G.; HUNTER, W. S.; BLATTEIS, C. M. Factors producing elevated core temperature in spontaneously hypertensive rats. **J Appl Physiol (1985)**, v. 63, n. 2, p. 740-745, 1987.

DOGGRELL, S. A.; BROWN, L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. **Cardiovasc Res**, v. 39, n. 1, p. 89-105, 1998.

ELKHAWAD, A. O. Selective brain cooling in desert animals: the camel (*Camelus dromedarius*). **Comp Biochem Physiol Comp Physiol**, v. 101, n. 2, p. 195-201, 1992.

FOLKOW, B. Early structural changes in hypertension: pathophysiology and clinical consequences. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 22 Suppl 1, n., p. S1-6, 1993.

FRANKLIN, B. A.; WHALEY, M. H.; T., H. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, v.6th

FULLER, A.; CARTER, R. N.; MITCHELL, D. Brain and abdominal temperatures at fatigue in rats exercising in the heat. **J Appl Physiol** (1985), v. 84, n. 3, p. 877-883, 1998.

GAGNON, D., *et al.* Aural canal, esophageal, and rectal temperatures during exertional heat stress and the subsequent recovery period. **J Athl Train**, v. 45, n. 2, p. 157-163, 2010.

GALLOWAY, S. D.; MAUGHAN, R. J. Effects of ambient temperature on the capacity to perform prolonged cycle exercise in man. **Med Sci Sports Exerc**, v. 29, n. 9, p. 1240-1249, 1997.

GLEESON, M. Temperature regulation during exercise. **Int J Sports Med**, v. 19 Suppl 2, n., p. S96-99, 1998.

GONZALEZ-ALONSO, J. Human thermoregulation and the cardiovascular system. **Exp Physiol**, v. 97, n. 3, p. 340-346, 2012.

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

GORDON, C. J. **Temperature regulation in laboratory rodents**. Cambridge: Cambridge University Press, 1993

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; QUARTI-TREVANO, F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. **Exp Physiol**, v. 95, n. 5, p. 581-586, 2010.

GUIMARÃES, J. B. **A fadiga no exercício físico é modulada pela neurotransmissão colinérgica nos núcleos ventromediais hipotalâmicos, em ambiente frio**. 2007. 142 f. (Mestrado em Educação Física) - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

HARTLEY, L. H., *et al.* Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. **J Appl Physiol**, v. 33, n. 5, p. 607-610, 1972.

HASEGAWA, H., *et al.* Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 141-149, 2008.

HIRASHITA, M.; SHIDO, O.; TANABE, M. Blood flow through the ophthalmic veins during exercise in humans. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 64, n. 1, p. 92-97, 1992.

HO, C. W., *et al.* Age, fitness, and regional blood flow during exercise in the heat. **J Appl Physiol (1985)**, v. 82, n. 4, p. 1126-1135, 1997.

IUPS. Glossary of terms for thermal physiology. Third Edition. Revised by The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences. **The Japanese Journal of Physiology**, v. 51, n. 2, p. 245-280, 2001.

IWAGAMI, Y. Changes in the ultrastructure of human cells related to certain biological responses under hyperthermic culture conditions. **Hum Cell**, v. 9, n. 4, p. 353-366, 1996.

JUDY, W. V., *et al.* Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. **Circ Res**, v. 38, n. 6 Suppl 2, p. 21-29, 1976.

KAJEKAR, R., *et al.* GABA(A) receptor activation at medullary sympathetic neurons contributes to postexercise hypotension. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 282, n. 5, p. H1615-1624, 2002.

KERR, S., *et al.* Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. **Hypertension**, v. 33, n. 6, p. 1353-1358, 1999.

KIRBY, R. F., *et al.* Thermoregulatory and cardiac responses of infant spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats to cold exposure. **Hypertension**, v. 33, n. 6, p. 1465-1469, 1999.

KIYATKIN, E. A. Brain temperature fluctuations during physiological and pathological conditions. **Eur J Appl Physiol**, v. 101, n. 1, p. 3-17, 2007.

KIYATKIN, E. A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 15, n., p. 73-92, 2010.

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

KOKUBO, M., *et al.* Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. **Hypertens Res**, v. 28, n. 7, p. 601-609, 2005.

KOLLER, A.; HUANG, A. Impaired nitric oxide-mediated flow-induced dilation in arterioles of spontaneously hypertensive rats. **Circ Res**, v. 74, n. 3, p. 416-421, 1994.

KOLWICZ, S. C., *et al.* Effects of forskolin on inotropic performance and phospholamban phosphorylation in exercise-trained hypertensive myocardium. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 2, p. 628-633, 2007.

KUHNEN, G.; MERCER, J. B. Selective brain cooling in resting and exercising Norwegian reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). **Acta Physiol Scand**, v. 147, n. 3, p. 281-288, 1993.

KUNSTETTER, A. C. **O aumento da temperatura cerebral induzido pelo exercício físico é exacerbado na ausência crônica dos canais trpv1 abdominais**. 2013. 112 f. (Mestrado em Educação Física) - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

LACERDA, A. C.; MARUBAYASHI, U.; COIMBRA, C. C. Nitric oxide pathway is an important modulator of heat loss in rats during exercise. **Brain Res Bull**, v. 67, n. 1-2, p. 110-116, 2005.

LAIS, L. T.; SHAFFER, R. A.; BRODY, M. J. Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat. **Circ Res**, v. 35, n. 5, p. 764-774, 1974.

LEE, S. Y., *et al.* Acute histological effects of interstitial hyperthermia on normal rat brain. **Int J Hyperthermia**, v. 16, n. 1, p. 73-83, 2000.

LIEBERMAN, D. E.; BRAMBLE, D. M. The evolution of marathon running : capabilities in humans. **Sports Med**, v. 37, n. 4-5, p. 288-290, 2007.

LIM, C. L.; MACKINNON, L. T. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke : the dual pathway model of heat stroke. **Sports Med**, v. 36, n. 1, p. 39-64, 2006.

LIMA, M. R. M., *et al.* Chronic sympathectomy of the caudal artery delays cutaneous heat loss during passive heating. **Neurosci Lett**, v. 537, n., p. 11-16, 2013.

LIMA, N. R. V. **Efeitos da microinjeção de metilatropina nos núcleos ventromediais do hipotálamo (hvm) de ratos durante o exercício.** 2000. 121 f. (Doutorado em Fisiologia) - Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

LIN, M. T. Heatstroke-induced cerebral ischemia and neuronal damage. Involvement of cytokines and monoamines. **Ann N Y Acad Sci**, v. 813, n., p. 572-580, 1997.

LUCAS, J. H., *et al.* In vitro investigations of the effects of nonfreezing low temperatures on lesioned and uninjured mammalian spinal neurons. **J Neurotrauma**, v. 11, n. 1, p. 35-61, 1994.

MALKOFF, J. Non-Invasive Blood Pressure for Mice and Rats. **Animal Lab News**, v. November/December, n., p., 2005.

MARIAK, Z., *et al.* [Brain temperature during craniotomy in general anesthesia]. **Neurol Neurochir Pol**, v. 33, n. 6, p. 1325-1337, 1999.

MARIAK, Z., *et al.* [Brain temperature in patients with central nervous system lesions]. **Neurol Neurochir Pol**, v. 34, n. 3, p. 509-522, 2000.

MARIAK, Z. Intracranial temperature recordings in human subjects. The contribution of the neurosurgeon to thermal physiology. **Journal of Thermal Biology**, v. 27, n., p. 219-228, 2002.

MCALLISTER, R. M.; HIRAI, T.; MUSCH, T. I. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 27, n. 8, p. 1145-1151, 1995.

MCCONAGHY, F. F., *et al.* Selective brain cooling in the horse during exercise and environmental heat stress. **J Appl Physiol** (1985), v. 79, n. 6, p. 1849-1854, 1995.

MELO, R. M.; MARTINHO, E., JR.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 851-857, 2003.

MILLAN, N., *et al.* Effects of acute hyperthermia on polyribosomes, in vivo protein synthesis and ornithine decarboxylase activity in the neonatal rat brain. **J Neurochem**, v. 32, n. 2, p. 311-317, 1979.

MORLEY, R. M., *et al.* Temperature regulation in biotelemetered spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol**, v. 258, n. 4 Pt 2, p. R1064-1069, 1990.

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

MURESANU, D. F.; SHARMA, H. S. Chronic hypertension aggravates heat stress induced cognitive dysfunction and brain pathology: an experimental study in the rat, using growth hormone therapy for possible neuroprotection. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1122, n., p. 1-22, 2007.

NAGASHIMA, K., *et al.* Neuronal circuitries involved in thermoregulation. **Auton Neurosci**, v. 85, n. 1-3, p. 18-25, 2000.

NOAKES, T. D. Implications of exercise testing for prediction of athletic performance: a contemporary perspective. **Med Sci Sports Exerc**, v. 20, n. 4, p. 319-330, 1988.

NOAKES, T. D. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. **Scand J Med Sci Sports**, v. 10, n. 3, p. 123-145, 2000.

NYBO, L.; SECHER, N. H.; NIELSEN, B. Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. **J Physiol**, v. 545, n. Pt 2, p. 697-704, 2002.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Jpn Circ J**, v. 27, n., p. 282-293, 1963.

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

OOTSUKA, Y.; MCALLEN, R. M. Comparison between two rat sympathetic pathways activated in cold defense. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 291, n. 3, p. R589-595, 2006.

OPARIL, S.; ZAMAN, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Ann Intern Med**, v. 139, n. 9, p. 761-776, 2003.

PAXINOS, G.; WATSON, G. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. San Diego, California: Elsevier, 2007

PEREIRA, M., *et al.* Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **J Hypertens**, v. 27, n. 5, p. 963-975, 2009.

PESCATELLO, L. S., *et al.* Thermoregulation in mildly hypertensive men during beta-adrenergic blockade. **Med Sci Sports Exerc**, v. 22, n. 2, p. 222-228, 1990.

PESCATELLO, L. S., *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.

PIRES, W., *et al.* Intracerebroventricular physostigmine enhances blood pressure and heat loss in running rats. **J Physiol Pharmacol**, v. 58, n. 1, p. 3-17, 2007.

PIRES, W., *et al.* Physical exercise performance in temperate and warm environments is decreased by an impaired arterial baroreflex. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e72005, 2013.

RASCH, W.; CABANAC, M. Selective brain cooling is affected by wearing headgear during exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 74, n. 3, p. 1229-1233, 1993.

ROBERTS, M., *et al.* Adrenoceptor and local modulator control of cutaneous blood flow in thermal stress. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**, v. 131, n. 3, p. 485-496, 2002.

RODRIGUES, L. O.; SILAME-GARCIA, E. Fadiga: falha ou mecanismo de proteção. In: (Ed.). **Temas Atuais III**. Belo Horizonte: Livraria e Editora Saúde Ltda, 1998. v.3, p.27-48.

ROMANOVSKY, A. A.; IVANOV, A. I.; SHIMANSKY, Y. P. Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. **J Appl Physiol (1985)**, v. 92, n. 6, p. 2667-2679, 2002.

ROMANOVSKY, A. A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 292, n. 1, p. R37-46, 2007.

ROMANOVSKY, A. A., *et al.* The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not. **Pharmacol Rev**, v. 61, n. 3, p. 228-261, 2009.

RUMANA, C. S., *et al.* Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. **Crit Care Med**, v. 26, n. 3, p. 562-567, 1998.

SANDOW, S. L., *et al.* Structure, function, and endothelium-derived hyperpolarizing factor in the caudal artery of the SHR and WKY rat. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 5, p. 822-828, 2003.

SBC. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, 2010.

SCHWIMMER, H.; GERSTBERGER, R.; HOROWITZ, M. Nitric oxide and angiotensin II: neuromodulation of thermoregulation during combined heat and hypohydration stress. **Brain Res**, v. 1006, n. 2, p. 177-189, 2004.

SHARMA, H. S., *et al.* Acute systemic heat stress increases glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in brain: experimental observations in conscious normotensive young rats. **Neuroscience**, v. 48, n. 4, p. 889-901, 1992.

SHARMA, H. S.; HOOPES, P. J. Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. **Int J Hyperthermia**, v. 19, n. 3, p. 325-354, 2003.

SIESJO, B. **Brain Energy Metabolism**. New York: Wiley, 1978

SLAMA, M., *et al.* Long-term left ventricular echocardiographic follow-up of SHR and WKY rats: effects of hypertension and age. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 286, n. 1, p. H181-185, 2004.

SOARES, D. D., *et al.* Evidence that tryptophan reduces mechanical efficiency and running performance in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 74, n. 2, p. 357-362, 2003.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochem Cell Biol**, v. 122, n. 4, p. 339-352, 2004.

TRIPPODO, N. C.; FROHLICH, E. D. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. **Circ Res**, v. 48, n. 3, p. 309-319, 1981.

TRIPPODO, N. C.; YAMAMOTO, J.; FROLICH, E. D. Whole-body venous capacity and effective total tissue compliance in SHR. **Hypertension**, v. 3, n. 1, p. 104-112, 1981.

WALTERS, T. J., *et al.* Regional brain heating during microwave exposure (2.06 GHz), warm-water immersion, environmental heating and exercise. **Bioelectromagnetics**, v. 19, n. 6, p. 341-353, 1998a.

WALTERS, T. J., *et al.* HSP70 expression in the CNS in response to exercise and heat stress in rats. **J Appl Physiol** (1985), v. 84, n. 4, p. 1269-1277, 1998b.

WALTERS, T. J., *et al.* Exercise in the heat is limited by a critical internal temperature. **J Appl Physiol** (1985), v. 89, n. 2, p. 799-806, 2000.

WANNER, S. P. **O exercício físico induz ajustes termorregulatórios e cardiovasculares que são mediados pela neurotransmissão colinérgica dos núcleos ventromediais hipotalâmicos.** 2006. 103 f. (Mestrado em Educação Física) - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

WANNER, S. P., *et al.* Muscarinic cholinceptors in the ventromedial hypothalamic nucleus facilitate tail heat loss during physical exercise. **Brain Res Bull**, v. 73, n. 1-3, p. 28-33, 2007.

WATSON, P.; SHIRREFFS, S. M.; MAUGHAN, R. J. Blood-brain barrier integrity may be threatened by exercise in a warm environment. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, n. 6, p. R1689-1694, 2005.

WENER, J. The concept of regulation for human body temperature. **J Therm Biol**, v. 5, n., p. 75-82, 1979.

WILLIS, W. T., *et al.* Hyperthermia impairs liver mitochondrial function in vitro. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 278, n. 5, p. R1240-1246, 2000.

WILSON, N. C., *et al.* Colonic and tail-skin temperature responses of the rat at selected running speeds. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 44, n. 4, p. 571-575, 1978.

WRIGHT, G.; IAMS, S.; KNECHT, E. Resistance to heat stress in the spontaneously hypertensive rat. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 55, n. 5, p. 975-982, 1977.

WRIGHT, G. L., *et al.* Oxygen consumption in the spontaneously hypertensive rat. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 159, n. 3, p. 449-452, 1978.

YOUNG, A. A.; DAWSON, N. J. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 60, n. 3, p. 392-398, 1982.

ZLOKOVIC, B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. **Neuron**, v. 57, n. 2, p. 178-201, 2008.