



Influência dos exercícios físicos de baixa e alta intensidade sobre o limiar de hipernocicepção e outros parâmetros em ratos*

Ademir da Costa Lana, Célia Aparecida Paulino e Ivair Donizeti Gonçalves

RESUMO

A prática de exercícios físicos é um hábito importante para manutenção do bem-estar físico e emocional de quem a adota com regularidade, podendo trazer grandes benefícios à saúde. Todavia, dependendo do seu tipo, intensidade, frequência e duração, os exercícios também podem causar certos prejuízos para o organismo. Como benefício, é descrito o seu papel na função imune específica e não-específica e, nesta última, destaca-se o processo inflamatório. Assim, este trabalho teve como objetivo estudar os efeitos dos exercícios físicos de baixa e alta intensidade sobre a hipernocicepção, além de avaliar a massa corporal e o peso relativo de alguns órgãos de ratos. Para isso, foram utilizados ratos machos, adultos, da linhagem Wistar, os quais foram submetidos (grupo treinado) ou não (grupo não treinado) a exercícios em esteira ergométrica. A inflamação aguda foi induzida pela injeção de carragenina-0,5% no coxim da pata posterior esquerda dos ratos e a nocicepção foi mensurada por meio do teste plantar antes e após 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 horas. Ao final das avaliações os ratos foram submetidos a anestesia profunda, até a eutanásia, para coleta e pesagem das glândulas adrenais, coração, baço e rins e posterior estudo anatomopatológico destes tecidos. A análise estatística dos resultados mostrou aumento significativo ($P < 0,05$) no limiar de hipernocicepção nos momentos H_2 , H_3 , H_4 e H_6 nos animais treinados em alta intensidade. Houve também redução ($P < 0,05$) na massa corporal, bem como hipertrofia das glândulas adrenais e coração e aumento dos rins nos ratos treinados em alta intensidade, além de hipertrofia das adrenais naqueles treinados em baixa intensidade. Não ocorreram alterações estatisticamente significantes nos demais parâmetros. Concluiu-se que os exercícios físicos em esteira ergométrica alteraram a nocicepção, a massa corporal e o peso relativo de alguns órgãos, porém, de modo dependente do protocolo de exercícios aplicado aos animais.

ABSTRACT

Influence of low and high intensity physical exercise on hypernociception threshold and other parameters of rats

Physical exercise practice is an important habit to maintain the physical and emotional well-being of those who regularly adopt it, and can bring great benefits to health. However, depending on the type, intensity, frequency and duration of the exercises, they can also do a certain degree of harm to the organism. As a benefit, the role of physical exercise is described in the specific and non-specific immune function and, in the latter, the inflammatory process

* Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN, campus Maria Cândida, São Paulo, Brasil) – Departamento de Pós-Graduação/Mestrado em Ciências da Reabilitação Neuromotora.

Recebido em 22/11/05. Versão final recebida em 28/3/06. Aceito em 16/5/06.

Endereço para correspondência: Ademir da Costa Lana, Rua Dr. Francisco Mesquita, 215 – apto. 44 – 04304-050 – São Paulo, SP. E-mail: ademirlana@uol.com.br

Palavras-chave: Exercícios físicos. Esteira ergométrica. Hipernocicepção. Ratos.

Keywords: Physical exercises. Treadmill. Hipernociception. Rats.

Palabras-clave: Ejercicios físicos. Cinta ergométrica. Hipernocicepción. Ratonos.

stands out. Therefore, the purpose of this study was to show the effects of low and high intensity physical exercises on hypernociception, and to evaluate the body mass and the relative weight of some organs in rats. For the study, male adult Wistar rats were used and submitted (trained group) or not submitted (non-trained group) to physical exercises on an ergometric treadmill. The acute inflammation was induced by an injection of carrageenin-0.5% into the plantar tissue of the left hind paw of each rat and the nociception was measured by the plantar test before and after 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 24 hours. At the end of the evaluations, the rats were submitted to deep anesthesia until their euthanasia, to collect and weigh the adrenal glands, heart, spleen and kidneys, and to subsequent histopathological study of those tissues. The statistical analysis of the results showed a significant increase ($P < 0.05$) of the hypernociception threshold in H_2 , H_3 , H_4 and H_6 moments in animals trained at high intensity. There was also a significant reduction ($P < 0.05$) in body mass besides hypertrophy of the adrenal glands and heart and an increase in the kidneys relative weight of the rats trained at high intensity, in addition to adrenal hypertrophy of the animals trained at low intensity. There were no statistically significant changes in the other parameters evaluated in this study. We concluded that physical exercises on a treadmill were capable of changing the nociception, body mass and the relative weight of some organs, but in a way that was dependent on the exercises protocol applied to the animals.

RESUMEN

Influencia de los ejercicios físicos de baja y alta intensidad sobre el límite de hipernocicepción y otros parámetros en ratones

La práctica de ejercicios físicos es un hábito importante para la manutención del bienestar físico y emocional de quien la adopta con regularidad, pudiendo traer grandes beneficios a la salud. A pesar de esto, dependiendo de su tipo, intensidad, frecuencia y duración, los ejercicios también pueden causar ciertos perjuicios al organismo. Como beneficio, se describe su papel en la función imune específica y no específica y, en esta última, se destaca el proceso inflamatorio. Así, este trabajo ha tenido como objetivo estudiar los efectos de los ejercicios físicos de baja y alta intensidad sobre la hipernocicepción, además de evaluar la masa corporal y el peso relativo de algunos órganos de ratones. Para esto, se han utilizado ratones machos, adultos, de linaje Wistar, los que fueron sometidos (grupo entrenado) o no (grupo no entrenado) a ejercicios en cinta ergo métrica. La inflamación aguda fue inducida por la inyección de carragenina 0,5% en el cóccix de la pata posterior izquierda de los ratones y la nocicepción fue medida por

medio del test plantar antes y pos 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas. Al final de las evaluaciones los ratones fueron sometidos a anestesia profunda, incluso la eutanasia, para colectar y pesar las glándulas adrenales, corazón, bazo y riñones y posterior estudio anatomopatológico de estos tejidos. El análisis estadístico de los resultados mostró un aumento significativo ($P < 0,05$) en el límite de hipernocicepción en los momentos H_2 , H_3 , H_4 y H_6 en los animales entrenados en alta intensidad. Hubo también una reducción ($P < 0,05$) en la masa corporal, bien como la hipertrofia de las glándulas adrenales y corazón y aumento de los riñones en los ratones entrenados en alta intensidad, además de hipertrofia de las adrenales en aquellos entrenados a baja intensidad. No ocurrieron alteraciones estadísticas significativas en los demás parámetros. Se concluye que los ejercicios físicos en la cinta ergo métrica alteraron la nocicepción, la masa corporal y el peso relativo de algunos órganos, pero de modo dependiente al protocolo de ejercicios aplicado a los animales.

INTRODUÇÃO

A atividade física é considerada um importante fator que pode promover bem-estar físico e emocional, além de proporcionar melhorias na qualidade de vida de quem a adota com regularidade⁽¹⁾, melhorar o estado de humor e ser a melhor arma contra a obesidade, uma crescente preocupação no mundo atual⁽²⁾. Ao contrário, a inatividade física está associada a um aumento considerável do risco de desenvolvimento de uma série de doenças degenerativas e crônicas⁽¹⁾.

Segundo Caspersen *et al.*⁽³⁾, atividade física é definida como qualquer movimento corporal, realizado com a participação da musculatura esquelética, envolvendo um gasto energético maior, quando comparado com os níveis de repouso, sendo realizada por meio de exercícios físicos, ou seja, movimentos corporais repetitivos, estruturados e planejados, resultando em uma melhora de um ou mais componentes da aptidão física. Assim, durante e após os exercícios ocorre grande quantidade de alterações nos sistemas neuroendócrino (aumento dos níveis de adrenalina, noradrenalina, cortisol, hormônio liberador de corticotrofina, hormônio adrenocorticotrófico, entre outras substâncias endógenas) e imune (alterações na concentração e nas funções dos leucócitos, das células *natural killer* e dos linfócitos T e B, além de alterações nos níveis de imunoglobulinas, citocinas e outros fatores solúveis), embora a qualidade e a quantidade destas alterações e o tempo necessário para as mesmas dependam da intensidade e duração destes exercícios^(4,5).

Os exercícios físicos realizados regularmente são também capazes de promover uma aceleração dos processos de reparo na inflamação⁽⁶⁾. Neste sentido, alguns estudos evidenciaram que os exercícios interferem em várias etapas do processo inflamatório, promovendo migração de leucócitos em direção do foco da inflamação (quimiotaxia) e aumento da capacidade de fagocitose destas células em seres humanos e animais⁽⁷⁾, além de aumentar a atividade antitumoral dos macrófagos⁽⁸⁾.

A inflamação é uma resposta do tecido conjuntivo vascularizado a uma agressão, seja ela, química, física ou biológica^(9,10). A reação inflamatória é caracterizada por rubor, calor, edema, dor e perda da função e é a expressão de fenômenos funcionais e estruturais na microcirculação e no tecido intersticial próximo à lesão, com a participação da inervação sensitiva local^(9,11). A inflamação é um processo comumente incapacitante que pode ter variadas origens e, dentre elas, os traumatismos (contusos ou penetrantes)⁽¹⁰⁾.

Por sua vez, a dor é sobretudo um mecanismo de proteção do organismo contra uma agressão tecidual e pode ser desencadeada por vários tipos de estímulos (ou agentes) que estimulam os receptores da dor (nociceptores). Em certas ocasiões, a excitação das fibras da dor torna-se progressivamente maior, em especial

na dor lenta, à medida que o estímulo doloroso continua; esse aumento da sensibilidade dos nociceptores é chamado de hiperalgesia ou hipernociceção⁽¹²⁾. De acordo com Tribioli⁽¹³⁾, a dor é caracterizada por uma experiência sensorial e emocional, de caráter desagradável, associada a uma injúria tecidual. A percepção da dor e a resposta do organismo aos estímulos dolorosos é denominada de nociceção, para a qual o organismo depende da complexidade do sistema nervoso.

Os resultados da maioria dos estudos específicos indicam que uma melhora na dor pode ocorrer após a realização da prática de exercícios físicos; assim, alguns pesquisadores têm-se referido a este fenômeno como analgesia induzida por exercícios⁽¹⁴⁾, havendo vários relatos em seres humanos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ e animais⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Todavia, há necessidade de novas pesquisas para o total entendimento das respostas antinociceptivas após a realização de exercícios, já que os mecanismos envolvidos neste processo são bastantes complexos e não estão perfeitamente esclarecidos, apesar dos estudos realizados até o momento⁽¹⁴⁾.

Assim, existem muitas evidências do envolvimento do sistema opióide endógeno modulando a dor pela ação das encefalinas e das β -endorfinas, responsáveis por induzirem efeitos analgésicos e influenciarem na percepção do estímulo nociceptivo e no estado de humor, por sua ação em receptores opióides^(21,22). Em algumas situações de estresse, como, por exemplo, durante os exercícios físicos, o nível plasmático das β -endorfinas aumenta de 3 a 10 vezes⁽²³⁾. Além disso, sua concentração plasmática aumenta em resposta aos exercícios físicos prolongados, se a intensidade for acima de 50% do $\dot{V}O_2$ máximo e com duração superior a três minutos; exercícios em intensidades menores não ocasionam aumento nos níveis plasmáticos destes peptídeos, mesmo sendo exercícios de longa duração⁽²⁴⁾.

Também é relatado que os exercícios físicos agudos podem levar a respostas que envolvem a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, reação semelhante à do estresse, o que induz liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e estimulação das glândulas adrenais, com conseqüente síntese e secreção de hormônios glicocorticóides, os quais estimulam adaptações metabólicas do organismo⁽²⁵⁾; dentre elas a inibição da resposta inflamatória⁽²⁶⁾. Durante exercícios leves, a secreção de cortisol (em seres humanos) é pouco alterada, mas durante exercícios exaustivos ocorre um significativo aumento deste hormônio⁽²⁵⁾. De fato, muitos fatores clínicos estressantes, como cirurgias, traumas, queimaduras e processos infecciosos, induzem um modelo de resposta hormonal e imunológica similar àquele que ocorre durante o exercício físico⁽²⁷⁾.

Ainda, segundo Parízková e Stanková⁽²⁸⁾, o peso das glândulas adrenais e o peso corporal final, em ratos, são indicadores confiáveis para a verificação do efeito estressor dos exercícios físicos, principalmente os realizados em esteira ergométrica. Este peso está diretamente relacionado com a intensidade dos exercícios realizados pelos animais, isto é, intensidades maiores despendem gastos maiores de energia e resultam em menor ganho de peso⁽²⁹⁾.

Ademais, os exercícios físicos produzem um estado de relativa hipóxia, pelo aumento da demanda metabólica, e induzem adaptações cardiovasculares⁽³⁰⁾. Desta forma, os exercícios diários podem levar a uma hipertrofia cardíaca, evidenciada em várias espécies animais de laboratório, nas quais foram aplicados diferentes protocolos de treinamento físico⁽³¹⁾. Entretanto, o coração não é o único órgão que pode apresentar alterações após a realização de exercícios físicos; os rins e o baço também podem sofrer alterações, provavelmente devido a processos adaptativos desencadeados pelos exercícios⁽³¹⁾.

Assim, a literatura sobre analgesia associada a exercícios físicos é conflitante, uma vez que alguns pesquisadores relatam alterações no limiar de dor após sessões de exercícios, em seres humanos e em animais, enquanto outros não; além disso, são escassas as pesquisas sobre o efeito antinociceptivo, em ratos,

utilizando-se protocolos de exercícios físicos em esteira ergométrica, uma vez que a maioria delas utiliza a natação como protocolo. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi o de estudar e comparar os efeitos dos exercícios físicos programados e controlados de baixa e alta intensidade sobre a nocicepção, além de avaliar os efeitos destes exercícios sobre a massa corporal e o peso relativo das glândulas adrenais, coração, baço e rins de ratos.

MÉTODOS

Animais

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados ratos da linhagem Wistar, machos, com aproximadamente 60 dias de idade e peso corporal variando entre 180 e 250 gramas (no início dos experimentos), provenientes do Biotério Central da Escola Paulista de Medicina (EPM/UNIFESP, São Paulo). Estes animais foram utilizados em conformidade com as normas e procedimentos relativos ao uso de animais de laboratório, descritos pelo *Committee on Care and Use of Laboratory – Resources National Research Council* (EUA). Este estudo foi previamente analisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Bandeirante de São Paulo – UNIBAN, São Paulo (protocolo 024/2004).

Os animais foram alojados em caixas plásticas de polipropileno medindo 41 x 34 x 16cm, contendo cinco ratos por caixa, em sala de manutenção de ratos, com temperatura e umidade ambiente controladas, sob iluminação artificial com fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, iniciando-se a fase clara às 8:00 horas. Os ratos foram alimentados com ração padrão e água *ad libitum*, identificados, pesados e divididos aleatoriamente em grupos de animais treinados e grupos de animais não treinados. Estes animais foram mantidos nestas condições por um período de adaptação de, no mínimo, sete dias antes do início dos experimentos.

Treinamento físico de baixa e alta intensidade dos ratos

Para aplicação dos exercícios físicos de baixa e alta intensidade, os animais dos dois grupos treinados (TR, n = 12 em cada grupo) foram submetidos a protocolos experimentais realizados em esteira ergométrica programável e adaptada para ratos (*10400-Inbramed*®), com oito raia individuais de aço inox, providas de orifícios para ventilação e cobertas individualmente por tampas móveis de acrílico transparente, com orifícios para ventilação. Os ratos dos dois grupos não treinados (NTR, n = 8 em cada grupo) foram apenas manipulados e colocados na esteira (sem movimento), com a finalidade de exposição ao local dos exercícios (esteira ergométrica), que pode representar uma fonte de estresse para estes animais.

O protocolo de exercícios físicos em baixa intensidade constituiu-se de um treinamento com duração de 12 semanas, cinco vezes por semana. Nas duas primeiras semanas, a duração das sessões foi aumentada gradativamente até 60 minutos por dia e mantida até o final do treinamento; a velocidade foi de 5m/min nas duas semanas iniciais e também foi aumentada gradativamente até atingir 15m/min. A inclinação da esteira ergométrica foi mantida a 1%, durante todo o período do treinamento.

O protocolo de exercícios físicos em alta intensidade também foi constituído de um treinamento progressivo com duração de 11 semanas, cinco vezes por semana. Na primeira semana os animais foram colocados na esteira ergométrica e treinados durante 15 minutos, 5m/min, com 0% de inclinação. A partir desta primeira semana até o final da sexta semana, a duração, velocidade e inclinação da esteira foram aumentadas gradativamente até 75 minutos de duração, velocidade de 25m/min e 15% de inclinação, esta última mantida por mais um período de cinco semanas.

Apesar de não serem diretamente mensuradas, as intensidades dos exercícios físicos de baixa e alta intensidade foram ba-

seadas em estudos prévios, que estimaram para os exercícios de baixa intensidade um consumo máximo de oxigênio dos ratos ($\dot{V}O_2$ máximo) de aproximadamente 50%^(32,33), e para os de alta intensidade um consumo de aproximadamente 70%^(32,34).

Indução da nocicepção

Para indução da nocicepção foi provocada uma resposta inflamatória aguda por meio da injeção de uma suspensão do irritante carragenina tipo lambda (*Sigma*®) na concentração de 0,5%, diluída em solução de ringer (*Aster*®). O agente irritante foi injetado no tecido celular subcutâneo do coxim da pata posterior esquerda de cada rato, no volume de 0,1ml por animal. A solução restante não era utilizada em outro experimento.

Medida do limiar de nocicepção

O limiar de nocicepção induzido pela carragenina (hipernocicepção) foi avaliado pelo método de Hargreaves, utilizando-se para isso o Teste Plantar, um aparelho que mensura o tempo para retirada da pata (limiar) do rato frente a um estímulo térmico (*Plantar Test – Ugo Basile*®)⁽³⁵⁾. Para isso, as mensurações aconteceram antes e 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 horas após a injeção da carragenina ou (não)^(35,36). Os resultados finais obtidos, ou seja, a latência para retirada da pata do ponto de incidência do calor, foi expressa diretamente em segundos (seg).

Avaliação da massa corporal

Os animais de ambos os grupos, TR e NTR, foram pesados três vezes por semana, em balança mecânica para ratos (*Marte*®), durante todo o período de treinamento, com a finalidade de verificar possíveis alterações na massa corporal dos animais, eventualmente ocasionadas pelo treinamento físico de baixa e alta intensidade.

Coleta e pesagem das glândulas adrenais, coração, baço e rins

Ao final dos experimentos, os animais foram submetidos à eutanásia induzida por anestesia geral profunda. Após este procedimento foram realizadas a adrenalectomia e pesagem das glândulas adrenais, bem como a retirada e pesagem de outros órgãos como o coração, baço e rins dos ratos dos grupos TR e NTR, em balança analítica (*Marte*®).

O cálculo final do peso relativo dos órgãos de cada rato foi realizado dividindo-se o peso de cada órgão (em gramas) pelo peso corporal de cada animal no dia da coleta, e multiplicando-se o resultado por 100. O resultado foi então expresso em gramas/100 gramas de peso vivo (g/100g p.v.).

Estudo anatomopatológico dos tecidos

As glândulas adrenais, coração, baço e rins coletados e pesados foram posteriormente fixados e conservados em formol a 10%; fragmentos destes órgãos foram emblocados, cortados e corados com hematoxilina-eosina (H-E), técnica histológica rotineira, para observação de possíveis lesões microscópicas nestes tecidos.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram submetidos ao teste de Bartlett para definição do tipo de teste (paramétrico ou não paramétrico). Para análise das possíveis diferenças entre os vários grupos estudados foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey-Kramer de comparações múltiplas (dados paramétricos). Utilizou-se também o teste *t* de Student (dados paramétricos) e o teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos), para detecção de possíveis diferenças entre os dois grupos distintos (TR e NTR). Os resultados foram expressos como média \pm desvio-padrão e o nível de significância estatística adotado foi o de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os efeitos dos exercícios físicos de baixa intensidade sobre o limiar de hipernocicepção; observa-se uma resposta semelhante entre os animais dos grupos TR e NTR durante todo o período de avaliação, ou seja, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes ($P > 0,05$) deste limiar nos dois grupos de animais em nenhum dos momentos analisados. O pico da hipernocicepção (treinamento em baixa intensida-

de) foi observado no momento H_4 em ambos os grupos. A tabela 2 apresenta os efeitos dos exercícios físicos de alta intensidade sobre o limiar de hipernocicepção e, diferentemente do treinamento físico em baixa intensidade, a análise estatística revelou um aumento do limiar de hipernocicepção nos momentos H_2 , H_3 , H_4 ($P < 0,05$) e H_6 ($P < 0,01$) nos animais do grupo TR em relação àqueles do grupo NTR. O pico de hipernocicepção (treinamento em alta intensidade) ocorreu entre os momentos H_2 e H_6 em ambos os grupos.

TABELA 1
Limiar de hipernocicepção em ratos Wistar submetidos ou não a exercícios físicos de baixa intensidade, em esteira ergométrica, e medido em diferentes momentos (de 0 até 24 horas)

Grupos de animais (n = 8-12) ^a	Média e desvio-padrão da latência para retirada da pata (em segundos)							
	H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₈	H ₂₄
TR	10,5 ± 3,0	6,3 ± 2,8 ^A	3,2 ± 1,4 ^{AB}	2,3 ± 0,5 ^{AB}	1,9 ± 0,6 ^{AB}	2,7 ± 1,0 ^{AB}	4,0 ± 2,0 ^{AB}	8,8 ± 3,4 ^D
NTR	11,0 ± 2,4	7,2 ± 3,9 ^A	3,3 ± 1,9 ^{AB}	2,0 ± 0,6 ^{AB}	1,8 ± 0,4 ^{AB}	2,9 ± 1,2 ^{AB}	2,7 ± 1,0 ^{AB}	8,8 ± 2,0 ^C

^a número de animais por grupo; ^A $P < 0,05$ em relação ao momento H₀ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^B $P < 0,05$ em relação ao momento H₁ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^C $P < 0,05$ em relação ao momento H₁ até H₈ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^D $P < 0,05$ em relação ao momento H₂ até H₈ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer).

Obs.: Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TR e NTR (teste *t* de Student não pareado).

TABELA 2
Limiar de hipernocicepção em ratos Wistar submetidos ou não a exercícios físicos de alta intensidade, em esteira ergométrica, e medido em diferentes momentos (de 0 até 24 horas)

Grupos de animais (n = 8-12) ^a	Média e desvio-padrão da latência para retirada da pata (em segundos)							
	H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₈	H ₂₄
TR	9,6 ± 0,6	5,9 ± 1,1	2,8 ± 1,1 ^{AB*}	3,1 ± 1,0 ^{AB*}	2,7 ± 0,6 ^{AB*}	3,9 ± 1,2 ^{AB**}	5,3 ± 1,9 ^{AC}	10,1 ± 2,7 ^E
NTR	9,2 ± 0,8	5,3 ± 1,0 ^A	1,9 ± 0,4 ^{AB}	2,2 ± 0,9 ^{AB}	2,2 ± 0,6 ^{AB}	2,4 ± 0,7 ^{AB}	4,8 ± 1,4 ^{AD}	9,1 ± 2,8 ^E

^a número de animais por grupo; * $P < 0,05$ em relação ao grupo NTR (teste *t* de Student não pareado); ** $P < 0,01$ em relação ao grupo NTR (teste *t* de Student não pareado); ^A $P < 0,05$ em relação ao momento H₀ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^B $P < 0,05$ em relação ao momento H₁ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^C $P < 0,05$ em relação ao momento H₂ até H₄ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^D $P < 0,05$ em relação ao momento H₂ até H₈ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer); ^E $P < 0,05$ em relação ao momento H₂ até H₈ (ANOVA seguida de Tukey-Kramer).

Com relação à massa corporal final dos animais treinados sob protocolo de baixa intensidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os animais do grupo TR em relação àqueles do grupo NTR ($P > 0,05$), mas detectou-se um menor peso corporal final dos ratos do grupo TR sob protocolo de alta intensidade em relação àqueles animais do grupo NTR ($P < 0,01$) (figura 1).

gãos e no estudo anatomopatológico hipertrofia do coração ($P < 0,05$) e aumento do peso relativo dos rins ($P < 0,01$) nos ratos do grupo TR (TR-AI) em relação àqueles do grupo NTR (NTR-AI). Não ocorreram diferenças estatisticamente significantes ($P > 0,05$) no peso relativo do baço dos animais do grupo TR em alta intensidade (TR-AI) em relação àqueles do grupo NTR (NTR-AI) (figura 2). De igual modo, observou-se hipertrofia das glândulas adrenais nos ratos dos grupos TR em baixa intensidade (TR-BI) ($P < 0,05$) e em alta intensidade (TR-AI) ($P < 0,001$) em relação àqueles animais do grupo NTR (NTR-AI) (figura 3).

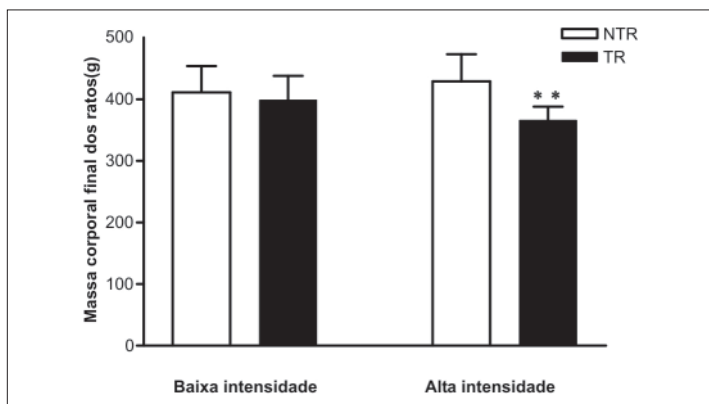


Figura 1 – Massa corporal final (em gramas) de ratos submetidos ou não a exercícios físicos de baixa e alta intensidade

** $P < 0,01$ (em relação ao grupo NTR).

Resultados expressos como média e desvio-padrão, n = 8 a 12 por grupo.

Ainda, a análise estatística dos resultados não mostrou diferenças significantes ($P > 0,05$) no peso relativo do coração, baço e rins dos animais do grupo TR em baixa intensidade (TR-BI) em relação àqueles animais do grupo NTR (NTR-BI). Todavia, após os exercícios de alta intensidade, detectou-se na pesagem dos ór-

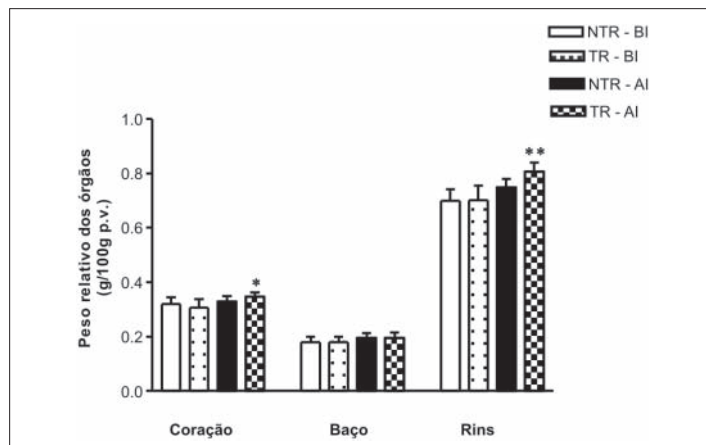


Figura 2 – Peso relativo dos órgãos (g/100g p.v.) de ratos submetidos ou não a exercícios físicos de baixa (BI) e alta (AI) intensidade

* $P < 0,05$ (em relação ao grupo NTR).

** $P < 0,01$ (em relação ao grupo NTR).

Resultados expressos como média e desvio-padrão, n = 8 a 12 por grupo.

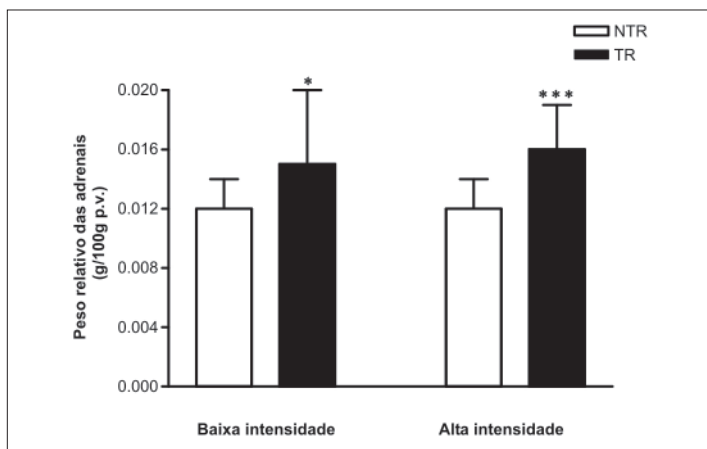


Figura 3 – Peso relativo das glândulas adrenais (g/100g p.v.) de ratos submetidos ou não a exercícios físicos de baixa e alta intensidade

* P < 0,05 (em relação ao grupo NTR).

*** P < 0,001 (em relação ao grupo NTR).

Resultados expressos como média e desvio-padrão, n = 8 a 12 por grupo.

DISCUSSÃO

Os exercícios físicos praticados regularmente levam a adaptações fisiológicas e morfológicas importantes para a manutenção da homeostasia do organismo e essas adaptações são importantes para o controle de muitas doenças, em especial as de natureza cardiovascular e endócrino-metabólica⁽³⁷⁾.

Assim, vários estudos mostram que os exercícios físicos são capazes de promover mudanças em várias funções do organismo humano e de ratos. Todavia, as pesquisas publicadas até o momento apontam muitas discrepâncias de resultados, por vários fatores, como a utilização de diferentes protocolos de treinamento físico forçado ou voluntário, a variação na duração e intensidade dos exercícios físicos e a multiplicidade de testes utilizados para avaliação da influência dos exercícios nos parâmetros investigados⁽³⁸⁾. Por tudo isso, a comparação dos efeitos de diferentes intensidades de exercícios físicos, como os aqui utilizados, na modulação da nocicepção e em outros parâmetros biológicos, é importante na tentativa de contribuir para o esclarecimento de questões ainda obscuras em relação a este assunto.

Por esta razão, este trabalho avaliou a influência dos exercícios de baixa e alta intensidade, em esteira ergométrica, sobre a modulação da hipernocicepção, a massa corporal e o peso relativo das glândulas adrenais, coração, rins e baço de ratos, considerando-se os exercícios físicos uma forma de estímulo estressante capaz de induzir mudanças do estado de homeostase e de reorganizar respostas de diversos sistemas, dentre eles o sistema neuroendócrino⁽³⁹⁾. Contudo, apesar de os modelos experimentais aqui utilizados serem padronizados e as avaliações terem sido quantificadas, a pesquisa foi realizada em animais, o que pode restringir a sua extrapolação aos seres humanos.

O estudo mostrou que os exercícios físicos de baixa intensidade não alteraram o limiar de hipernocicepção em nenhum dos momentos da avaliação, já que não houve diferenças estatisticamente significantes neste parâmetro, entre os ratos dos grupos treinados (TR) e não treinados (NTR). É sabido que os exercícios agudos podem desencadear várias respostas do organismo, entre elas as reações de estresse envolvendo a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que induz a liberação de CRH (hormônio liberador de corticotrofina) e conseqüente estímulo para a secreção de ACTH e aumento na síntese e secreção de hormônios glicocorticóides pelas glândulas adrenais; esses fatos geram adaptações metabólicas ao exercício físico⁽²⁵⁾. Além disso, os animais utilizados neste trabalho foram treinados a partir de um protocolo cuja intensidade de treinamento corresponde a 50% do $\dot{V}O_2$

máximo^(32,33) e, desta forma, os resultados obtidos nesta intensidade de exercício corroboram aqueles de Pertovaara e Kempainen⁽⁴⁰⁾ e de Droste *et al.*⁽¹⁶⁾, provenientes de estudos com seres humanos, para os quais questionaram se a baixa intensidade de exercício físico seria suficiente para provocar efeito analgésico.

Caracteristicamente, a analgesia induzida pelo estresse pode ocorrer por meio de um dos dois sistemas, ou seja, o sistema opióide e o sistema não opióide⁽⁴¹⁾. Nesta direção, é citado na literatura que, durante a dor inflamatória, o CRH pode estimular a liberação de peptídeos opióides (principalmente β -endorfinas) de vários tipos de células imunes, produzindo antinocicepção em áreas inflamadas, graças à ativação de receptores opióides presentes em terminações nervosas sensoriais periféricas⁽⁴²⁾.

Neste trabalho, os resultados do limiar de hipernocicepção após treinamento físico de baixa intensidade sugerem não ter ocorrido estimulação suficientemente adequada do eixo neuroendócrino (hipotálamo-hipófise-adrenal), para que os níveis de CRH circulantes promovessem tais efeitos. Ademais, a não alteração do limiar de nocicepção, nesta intensidade de exercício, pode ser indicativa de que este limiar possa ter se equilibrado, caso este sistema opióide endógeno tenha sido ativado, já que estes animais foram testados 16 horas após a última sessão de exercícios físicos. Em pesquisa realizada por Shyu *et al.*⁽¹⁸⁾ com treinamento espontâneo de ratos em roda de metal, foi observado aumento no limiar de nocicepção logo após o término dos exercícios, o qual diminuía gradativamente nas seis primeiras horas de inatividade seguida ao exercício físico.

Além disso, de acordo com Terman *et al.*⁽¹⁹⁾ e Gamaro *et al.*⁽⁴³⁾, exposições repetidas ao mesmo estímulo aversivo podem levar a um processo de adaptação a este estímulo. Neste trabalho, os ratos treinados sob um protocolo de baixa intensidade, durante 12 semanas, podem ter desenvolvido uma adaptação aos exercícios não muito severos e, conseqüentemente, uma menor ativação do eixo neuroendócrino, o que, de certa forma, explicaria o fato de não ter ocorrido aumento do limiar de nocicepção nesta intensidade de treinamento.

Por outro lado, Kempainen *et al.*⁽⁴⁴⁾ relataram uma significativa elevação no limiar de dor dental somente após exercícios físicos utilizando-se 74% da capacidade aeróbica máxima dos indivíduos. Ainda, Koltyn *et al.*⁽¹⁷⁾ relataram aumento significativo no limiar de dor quando utilizada sessão única de exercício em bicicleta ergométrica respeitando-se um protocolo com cerca de 75% da capacidade aeróbica máxima dos envolvidos. Os resultados deste estudo mostram que os exercícios físicos de alta intensidade aumentaram o limiar de hipernocicepção nos momentos H₂, H₃, H₄ e H₆, reforçando os dados já publicados.

Sobre isso, talvez os exercícios físicos de alta intensidade aqui utilizados, diferentemente daqueles de baixa intensidade, sejam um estímulo estressor mais intenso aos animais e, deste modo, sejam capazes de desencadear respostas neuroendócrinas mais evidentes no organismo, com aumento nos níveis séricos de CRH, ACTH e de hormônios glicocorticóides. Tal hipótese pode ser corroborada pela hipertrofia das glândulas adrenais dos ratos sob treinamento de alta intensidade maior que o de baixa intensidade. Desta forma, é possível que seja mais difícil uma adaptação do organismo dos ratos aos exercícios de alta intensidade, em comparação com aqueles de baixa intensidade. Em concordância com esta hipótese, os resultados de outras pesquisas, em ratos, são conclusivos na demonstração de que os exercícios promovem hipertrofia das glândulas adrenais⁽³¹⁻⁴⁵⁾ e que a intensidade do treinamento físico influencia a resposta de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de modo intensidade-dependente⁽⁴⁶⁾. Portanto, os resultados aqui obtidos sugerem a participação destes hormônios nos efeitos antinociceptivos, mesmo que os ratos tenham sido avaliados após 16 horas do final do treinamento físico.

Para os resultados obtidos neste trabalho sobre a hipernocicepção após os exercícios de alta intensidade, uma outra justificativa

a ser considerada é a ativação do sistema opióide periférico (ativação de receptores opióides presentes em terminações nervosas sensoriais periféricas) pela liberação de peptídeos opióides de tecidos inflamados, principalmente β -endorfinas, estimulada pelos altos níveis plasmáticos de CRH e de IL-1 (Interleucina 1) desencadeados por tais exercícios. Tais achados apóiam as afirmações de Schäfer *et al.*⁽⁴⁷⁾ e Mousa *et al.*⁽⁴²⁾, os quais relataram que, na dor inflamatória, o CRH e a IL-1 de origem endógena e exógena são capazes de liberar peptídeos opióides de tecidos inflamados e que estes opióides imunoderivados seriam liberados por condições que envolvem estresse ambiental, resultando em inibição da nocicepção.

Nesta pesquisa, não foi observada alteração na massa corporal final dos animais submetidos aos exercícios físicos de baixa intensidade, apesar de os animais do grupo TR se apresentarem visualmente menores em relação aos do grupo controle (NTR). O fato de não serem observadas diferenças estatisticamente significantes no final do treinamento pode ser indicativo da ocorrência de uma substituição de tecido adiposo (gordura) por massa muscular, nos animais pertencentes ao grupo TR, conforme indicação de Mayer *et al.*⁽⁴⁸⁾.

Em contrapartida, foi observado que a massa corporal final dos ratos treinados com exercícios de alta intensidade foi menor após o período de 11 semanas de treinamento físico, sugestivo de aumento do gasto de energia nestes animais. Estes resultados corroboram relatos da literatura com ratos treinados em esteira ergométrica, sob protocolos de intensidades altas, os quais reduzem o consumo de ração com conseqüente perda de peso⁽³¹⁻⁴⁸⁾. Reforçando esta idéia, vale apontar que, como referido anteriormente, os exercícios físicos representam uma forma de estresse e promovem liberação de CRH pelo hipotálamo na dependência da intensidade do agente estressor. De fato, Rivest e Richard⁽⁴⁹⁾ demonstraram efeitos anorexígenos para o CRH, simulando, deste modo, os efeitos desencadeados pelos exercícios. Neste contexto, os exercícios físicos de alta intensidade aplicados neste estudo parecem representar, de fato, um estímulo estressor suficientemente capaz de ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente aumento nos níveis séricos de CRH.

Do mesmo modo, Stevenson *et al.*⁽⁵⁰⁾ citaram que o grau de redução do apetite pode estar relacionado com o grau de estresse provocado pela intensidade do exercício físico em animais e que esta anorexia pode ser mediada pelos altos níveis de catecolaminas decorrentes deste estresse. Em concordância, o achado histopatológico deste trabalho mostrando hipertrofia das áreas medular e cortical das glândulas adrenais é indicativo de uma situação de estresse nesses animais.

Vale ressaltar, ainda, que inúmeras variáveis podem induzir hipertrofia cardíaca em ratos submetidos a exercícios físicos, como, por exemplo, a frequência, intensidade e duração das sessões de treinamento físico, além da duração do programa de treinamento. Outros fatores incluem a idade no início do treinamento, o sexo e a linhagem do animal utilizada no treinamento físico⁽⁵¹⁾. Assim, os resultados encontrados nesta pesquisa, em relação ao peso relativo do coração após treinamento de baixa e alta intensidade, vão ao encontro dos dos autores acima citados. Em adição, os exercícios de baixa intensidade não provocaram aumento no peso do coração dos ratos treinados, em relação aos não treinados; todavia, houve aumento do peso relativo deste órgão e hipertrofia dos miócitos, detectada pela análise histopatológica dos ratos treinados em alta intensidade.

Apesar de tudo, o coração não é o único órgão que apresenta alterações adaptativas após a realização de exercícios físicos; o peso relativo do baço também pode apresentar-se alterado, mas os resultados são bastante conflitantes⁽³¹⁾. Sobre isso, Bloor *et al.*⁽⁴⁵⁾ não detectaram alterações significantes no peso relativo do baço em ratos adultos treinados com exercícios de natação, uma hora por dia, durante 10 semanas. Da mesma forma, há relato de

diminuição no peso do baço em ratos exercitados, possivelmente devido a uma maior expulsão de sangue armazenado no interior do órgão⁽⁵²⁾ ou, ainda, devido ao fato de os exercícios físicos promoverem um aumento na síntese e secreção de corticosterona (hormônio glicocorticóide), o que levaria a uma diminuição do tecido esplênico⁽³¹⁾. Os achados anatomopatológicos deste estudo não revelaram alterações no peso relativo do baço e, portanto, não coincidem com os resultados da literatura.

Também, as análises histopatológicas mostraram aumento no peso relativo e congestão moderada dos rins dos animais treinados em alta intensidade e congestão renal moderada, sem alteração no peso dos rins dos ratos treinados em baixa intensidade. Conforme Shizuru *et al.*⁽⁵³⁾, as respostas renais aos exercícios físicos estão relacionadas com a sua intensidade; portanto, exercícios realizados em intensidades baixas aumentam o fluxo urinário e a excreção de sódio, enquanto que, em altas intensidades, estes dois parâmetros diminuem de forma considerável, talvez pelos altos níveis plasmáticos de aldosterona, hormônio que aumenta progressivamente chegando a até seis vezes mais que os níveis observados em organismos em repouso, como forma de manter os níveis de líquidos corporais e a homeostasia. De fato, Oliveira *et al.*⁽⁵⁴⁾ relataram que a função primária dos rins é a de regular o volume e a composição do líquido extracelular e, assim, estas alterações que ocorrem durante a realização dos exercícios físicos podem gerar modificações hemodinâmicas e alterações na excreção de sódio e água. Os achados deste estudo no tocante ao peso dos rins dos animais treinados não confirmam os achados da literatura⁽⁴⁵⁻⁵⁵⁾, mostrando redução no peso deste órgão, talvez pela redução do número de glomérulos causada pelas condições de hipóxia imposta pelos exercícios; uma das possíveis causas desta divergência de resultados pode ser o fato de a pesquisa ter sido realizada com ratos muito jovens para os treinamentos físicos, diferentemente da idade dos ratos deste estudo.

Analisando-se conjuntamente os resultados aqui obtidos, pode-se sugerir que o tipo, a intensidade, a frequência e a duração dos exercícios físicos, além de outros fatores, podem afetar a nocicepção e outras variáveis biológicas em ratos, de modo dependente do protocolo de exercícios adotado.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Minor MA, Hewert JE, Weibel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1396-405.
2. Gurwitz D. Physical activity: good for your health, very good for your gene expression. *Clin Genet* 2000;57:249-56.
3. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
4. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997; 18:S91-100.
5. Marcus BH, King TK, Clark MM, Pinto BM, Bock BC. Theories and techniques for promoting activity behaviours. *Sports Med* 1996;22:321-31.
6. Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive prolonged exercise. *Exerc Immunol* 1998;4:64-76.
7. Fehr HG, Lotzerich H, Michna H. Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies. *Eur J Appl Physiol* 1989;58:613-7.
8. Woods JA, Davis JM, Mayer EP, Ghaffar A, Pate RR. Exercise increases inflammatory macrophage anti-tumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 1983;75:879-86.
9. Phillips J, Murry P, Crocker J. The biology of disease. England: Blackwell Science, 1995;22-9.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005;49-89.
11. Gallin JI, Goldstein MI, Snyderman R. Inflammation: basic principles clinical correlates. New York: Raven Press, 1992;1-4.

12. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002:516-26.
13. Tribioli RA. Análise crítica atual sobre a TENS envolvendo parâmetros de estimulação para o controle da dor (dissertação de mestrado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2003.
14. Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000;29:85-98.
15. Kemppainen P, Paalasmaa P, Pertovaara A. Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man. *Brain Res* 1990;519:329-32.
16. Droste C, Greenlee MW, Schrek M. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:334-42.
17. Koltyn KF, Wertz AL, Gardiner RL. Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1418-21.
18. Shyu BC, Andersson SA, Thorén P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. *Life Sci* 1982;30:833-40.
19. Terman GW, Morgan MJ, Liebskind JC. Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity. *Brain Res* 1986;372:167-71.
20. Hoffman PL, Terenius L, Thorén P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by long-lasting voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Pept* 1990;28:233-9.
21. Janal MN, Colt EWD, Clark WC, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain* 1994;19:13-25.
22. Thorén P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanism and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:417-28.
23. Moerch H, Pedersen BK. Beta-endorphin and the immune system: possible role in autoimmune diseases – A review. *Autoimmunity* 1995;21:161-71.
24. Pestell RG, Hurley DM, Vandongen R. Biochemical and hormonal changes during 1000 km ultramarathon. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989;16:353-61.
25. Sothmann MS, Hart BA, Horn TS. Exercise training and cross-stressor adaptation hypothesis. *Exerc Sports Sci Rev* 1996;24:267-87.
26. Prada FJ, Carneiro EM, Azevedo JRM, Luciano E. Respostas endócrino-metabólicas em ratos diabéticos. *Rev Bras Ativ Fis Saúde* 1997;2:22-9.
27. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
28. Parizkova J, Stanková L. Influence of physical activity on a treadmill metabolism of adipose tissue in rats. *Br J Nutr* 1964;18:25-32.
29. Thomas BM, Miller AT. Adaptation to forced exercise in the rat. *Am J Physiol* 1958;193:350-4.
30. Bloor CM, Leon AS, Pasyk S. The effect of exercise on organ and cellular development in rats. *Lab Invest* 1968;19:675-80.
31. Ostman-Smith I. Exercise and organ size. *Acta Physiol Scand* 1979;477:1-40.
32. Brooks GA, White TP. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol*. 1978;45(6):1009-15.
33. Silva GJJ. Efeito do treinamento físico de baixa intensidade sobre a sensibilidade dos aferentes pressorreceptores, barorreflexo e reflexo cardiopulmonar em ratos espontaneamente hipertensos (dissertação de mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1999.
34. Ramires PR. Efeitos do treinamento físico e da dieta suplementada com glutatona na resposta à isquemia-reperfusão cardíaca in vivo no rato (tese de doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1999.
35. Hargreaves KM, Dubner R, Brow F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988;32: 77-88.
36. Costello AH, Hargreaves KM. Suppression of carrageenan-induced hyperalgesia, hyperthermia and edema by bradykinin antagonist. *Eur J Pharmacol* 1989; 71:259-63.
37. Cartee GD, Farrar RP. Exercise training induces glycogen sparing during exercise by old rat. *J Appl Physiol* 1988;64:259-65.
38. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res* 2004;1019:84-96.
39. Rosa LPBC, Vaisberg MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002;8:167-72.
40. Pertovaara A, Kemppainen P. Comments on Padawer and Levine. *Pain* 1992;50: 239-40.
41. Tsuda A, Ida Y, Satoh H, Tsujimaru S, Tanaka M. Stressor predictability and rat brain noradrenaline metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;32:69-72.
42. Mousa A, Bopaiah CP, Stein C, Schafer M. Involvement of corticotropin-releasing hormone receptor subtypes 1 and 2 in peripheral opioid-mediated inhibition of inflammatory pain. *Pain* 2003;106:297-307.
43. Gamaro GD, Xavier MH, Denardin JD, Pilger J, Ely DR, Ferreira MBC, et al. The effects of acute and repeated restraint stress on the nociceptive response in rats. *Physiol Behav* 1998;63:693-97.
44. Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Ohansson G, Karonen S. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by physical exercise in man. *Brain Res* 1985;360:33-40.
45. Bloor CM, Pasyk S, Leon AS. Interaction of age and exercise on organ and cellular development. *Am J Pathol* 1970;5:185-98.
46. Chennaoui M, Merino D, Lesage J, Drogou C, Guezennec CY. Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats. *Acta Physiol Scand* 2002;175:113-21.
47. Schäfer M, Carter L, Stein, C. Interleucine 1 β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:4219-23.
48. Mayer J, Marshall NB, Vitale JJ, Christensen JH, Mashayekhi MB, Stare EJ. Exercise, food intake and body weight in normal rats and genetically obese adult mice. *Am J Physiol* 1954;177:544-48.
49. Rivest S, Richard D. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions do not prevent anorectic effect of exercise in male rats. *Am J Physiol* 1990;259:579-84.
50. Stevenson JAF, Box BM, Feleki V, Beaton JR. Bouts of exercise and food intake in the rat. *J Appl Physiol* 1966;2:118-22.
51. Scheuer J, Tripton CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann Rev Physiol* 1977;39:221-51.
52. Gollnick PD, Struck PJ, Bogoy TP. Lactic dehydrogenase activities of rat heart and skeletal muscle after exercise and training. *J Appl Physiol* 1967;22:623-7.
53. Shizuru EM, Freud BJ, Hashiru GM, Clay-Baugh JR. Hormonal electrolyte and renal responses to exercise are intensity dependent. *J Appl Physiol* 1991;70: 900-6.
54. Oliveira AO, Fileto C, Melis MS. Effect of strenuous maternal exercise before and during pregnancy on rat progeny renal function. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:907-11.
55. Montoye HJ, Nelson R, Johnson P, Macnab R. Effects of exercise on swimming endurance and organ weight in mature rats. *Res Quart* 1960;31:474-84.