

NEIMAR MARCOS DA SILVA

**NEUROTRANSMISSORES E MECANISMOS DE FADIGA DURANTE O  
EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO**

**Belo Horizonte**  
**Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG**  
**2013**

Neimar Marcos da Silva

**NEUROTRANSMISSORES E MECANISMOS DE FADIGA DURANTE O  
EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO**

Monografia apresentada à disciplina TCC II da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Samuel Penna Wanner

Belo Horizonte  
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG  
2013

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha família, a todos os meus amigos que de alguma maneira contribuíram para minha formação, a todos os meus mestres e de modo especial ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Penna Wanner.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força para realizar esta grande conquista em minha vida.

Aos meus pais, Ângela e José Marcos (in memorian), por terem sido meu exemplo e por me guiarem pelo melhor caminho. Esta conquista também é de vocês.

Às minhas irmãs, Mônia e Lilian, por terem sempre me apoiado durante as dificuldades e me auxiliado sempre quando foi preciso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Penna Wanner pela orientação e contribuições sempre tão precisas na elaboração deste trabalho. Você para mim é mais do que um grande mestre. É um grande ser humano a quem admiro profundamente.

Aos professores de Fisiologia do Exercício, Prof. Dr. Luciano Sales Prado, Prof. Dra. Danusa Dias Soares, Prof. Dr. Nilo Rezende Viana de Lima, por terem me transmitido um conhecimento valioso sobre Fisiologia do Exercício.

Aos amigos do LAFISE, por terem contribuído com minha formação científica nos conteúdos relacionados à Fisiologia do Exercício.

Ao Prof. Dr. Fernando Vitor Lima e colegas do projeto de musculação da EEFFTO, com quem eu pude adquirir conhecimento sobre treinamento em musculação.

Aos meus amigos, Tiago José Agostini e Washinton Rodrigues da Silva que contribuíram comigo sempre que foi preciso na elaboração deste trabalho.

A bibliotecária Heloisa Maria Vieira, pela ajuda com a formatação e adequação deste trabalho nas normas da ABNT.

Ao povo brasileiro, que financia a UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, na qual eu tenho o privilégio de me graduar.

## RESUMO

A fadiga vem sendo tradicionalmente definida como uma diminuição na produção de força ou uma incapacidade de se gerar a força original em virtude do aumento na percepção subjetiva do esforço. Os neurotransmissores são os mediadores da sinalização química entre neurônios ou entre um neurônio e a sua célula alvo. Alguns trabalhos científicos têm demonstrado que existe uma relação de alguns neurotransmissores com o processo de modulação da fadiga durante o exercício físico agudo. Desta maneira, o objetivo do presente estudo é elaborar uma revisão de literatura sobre o envolvimento dos neurotransmissores, especificamente a dopamina, noradrenalina e serotonina, na modulação da fadiga durante o exercício físico agudo. Os resultados dos estudos sugerem que a inibição da recaptção da dopamina aumenta o desempenho no exercício realizado em ambiente quente, mas não quando o mesmo é realizado em um ambiente temperado. Os resultados dos estudos sugerem que a inibição da recaptção da noradrenalina diminui o desempenho no exercício realizado em ambientes quente e temperado. Os resultados dos estudos sugerem que a inibição da recaptção da serotonina diminui o desempenho no exercício, mas provavelmente quando o exercício é realizado em um ambiente temperado. O desempenho depende primordialmente da razão encefálica de serotonina/dopamina e da temperatura ambiente na qual o exercício é realizado.

**Palavras Chave:** Fadiga. Noradrenalina. Dopamina. Serotonina.

## ABSTRACT

Fatigue has been traditionally defined as a decrease in force production or an inability to generate original strength due to the increase in subjective perception of effort. Neurotransmitters are mediators of the chemical signaling between neurons or between a neuron and its target cell. Some scientific studies have demonstrated that there is a relation between some neurotransmitters and the fatigue modulation process during acute physical exercise. Thus, the aim of this study is reviewing the literature about the neurotransmitters involvement in the modulation of fatigue during the acute physical exercise, specifically dopamine, noradrenaline and serotonin. The results of the studies suggest that the dopamine reuptake inhibition increases the performance in exercise performed in a hot environment, but not in a temperate environment. The results of the studies suggest that noradrenaline reuptake inhibition decreases the performance in exercise in hot and temperate environment. The results of the studies suggest that serotonin reuptake inhibition decreases the performance, most probably when the exercise is performed in a temperate environment. Performance depends primarily of the encephalic serotonin/dopamine rate and the environment temperature in which exercise is performed.

**Keywords:** Fatigue. Noradrenaline. Dopamine. Serotonin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Diagrama dos mecanismos de fadiga e exaustão.....	11
FIGURA 2: Modelo da anaerobiose cardiovascular.....	16
FIGURA 3: Modelo do desempenho atlético superior.....	18
FIGURA 4: Via biossintética das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina.....	24
FIGURA 5: Via biossintética da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT).....	26
QUADRO 1: Neurotransmissores , suas enzimas biossintéticas fundamentais e o mecanismo de ação pelo qual ocorre a sua atividade.....	22

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Manipulações farmacológicas na via noradrenérgica e relação com o desempenho físico.....	27
TABELA 1: Manipulações farmacológicas na via noradrenérgica e relação com o desempenho físico.....	28
TABELA 2: Manipulações farmacológicas na via serotoninérgica e relação com o desempenho físico.....	32



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCAA . Aminoácidos de Cadeia Ramificada

CAPES . Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CO<sub>2</sub> . Gás Carbônico

DA . Dopamina

H<sup>+</sup> . Prótons de Hidrogênio

Mmol/L . Milimoles por litro

NA . Noradrenalina

O<sub>2</sub> . Gás oxigênio

PSE . Percepção Subjetiva do esforço

VO<sub>2máx</sub> . Consumo Máximo de Oxigênio

W<sub>máx</sub> . Potência Máxima

5-HT . Serotonina

5-HT<sub>1a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> . Receptores de Serotonina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>12</b>
1.1.1	Geral .....	12
1.1.2	Específicos.....	12
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
3.1	Por que é importante estudar a fadiga?.....	14
3.2	Fadiga: breve histórico sobre a transição de um modelo teórico baseado em fatores periféricos para um modelo baseado em fatores centrais.....	15
3.3	Neurotransmissores.....	21
3.4	Neurotransmissores: as vias noradrenérgica e serotoninérgica.....	23
3.5	A via noradrenérgica.....	23
3.6	A via serotoninérgica.....	25
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>38</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fadiga vem sendo tradicionalmente definida como uma diminuição na produção de força ou uma incapacidade de se gerar a força original em virtude do aumento na percepção subjetiva do esforço. As causas fisiológicas da fadiga são classificadas como "periféricas" ou centrais. A fadiga periférica é geralmente caracterizada pela diminuição da capacidade do músculo esquelético em gerar força devido à falha do potencial de ação, falha do mecanismo de excitação, ou diminuição da formação de pontes cruzadas, podendo a fadiga ocorrer com um aumento do impulso neural ou com a manutenção do mesmo. Em contraste, a fadiga central é caracterizada pela redução do impulso neural para o músculo esquelético, resultando em declínio na produção de força ou tensão desenvolvida, o que ocorre independentemente das alterações na contratilidade do músculo (ST CLAIR-GIBSON; NOAKES, 2004).

A fadiga pode ser verificada a partir da redução voluntária da potência e ou da interrupção do esforço. Em um primeiro momento a diminuição da intensidade do exercício seria um resultado de um mecanismo de proteção do sistema nervoso central, que inibiria a ativação central para o músculo ativo, quando os fatores de riscos internos e externos são maiores do que os benefícios da atividade física. Em um segundo momento a interrupção voluntária da atividade física seria causada por ativação intensa dos mecanismos de proteção, e esta interrupção serviria para preservação da homeostase (MARTINI, 2009). Segundo este modelo, a fadiga é entendida como um mecanismo de proteção que visa impedir que o indivíduo coloque sua integridade física em risco ao realizar o exercício acima da intensidade que seu organismo seria capaz de suportar.

A FIGURA 1 abaixo, reproduzida de Martini (2009) é um diagrama que descreve os mecanismos de fadiga e exaustão durante o exercício físico:

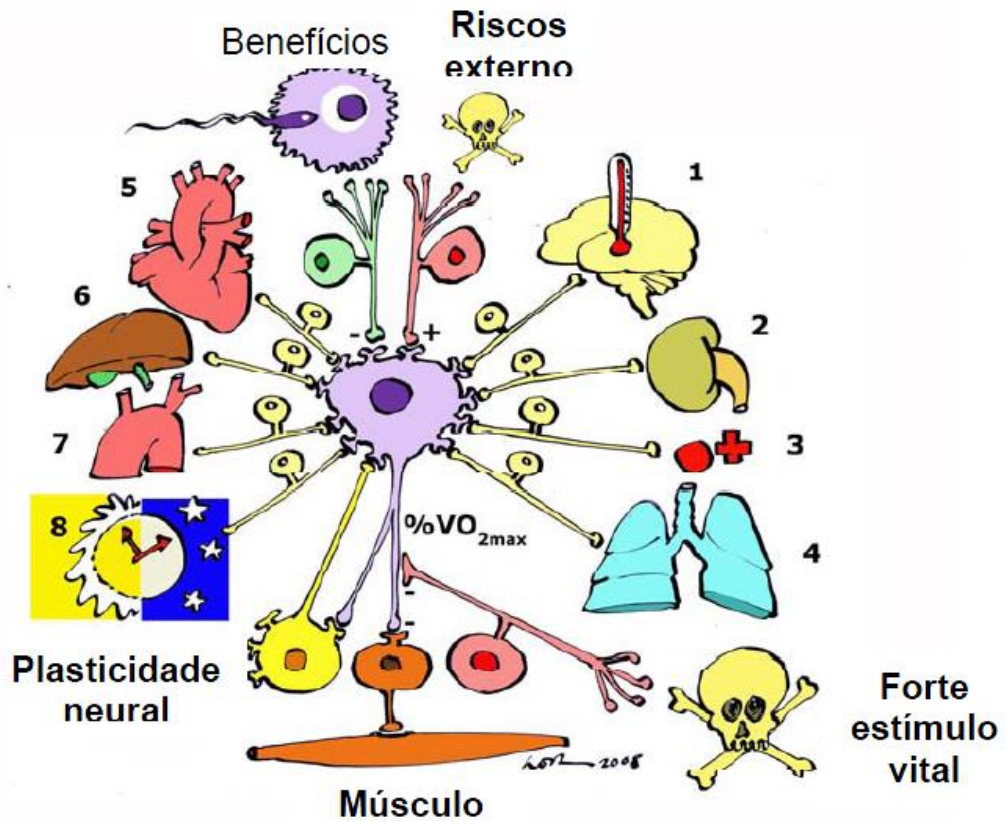


Figura 1. Diagrama dos mecanismos da fadiga e exaustão. A redução da intensidade do exercício ou sua interrupção ocorreria como resultado da ativação neural gerada por uma resposta integrada dos benefícios (metabolismo e reprodução) e riscos (danos, mortes) do exercício contínuo. A ativação neural é modulada pela: 1) taxa de acúmulo de calor, 2) osmolalidade plasmática, 3) concentração de prótons  $H^+$ , 4) disponibilidade de  $O_2$ , 5) perfusão sanguínea, 6) níveis de reserva de carboidrato, 7) níveis de  $CO_2$ , 8) ritmo circadiano. Esta ativação seria continuamente percebida pelo sistema nervoso central para modular a atividade do córtex motor. Um forte estímulo inibiria os mecanismos de fadiga e resultaria em exaustão. A plasticidade neural permite a aprendizagem do sistema, aclimatação e adaptação às mudanças no ambiente.

## **1.1 Objetivos**

### 1.1.2 Geral

Elaborar uma revisão de literatura sobre o envolvimento dos neurotransmissores, especificamente a dopamina, noradrenalina e serotonina, na modulação da fadiga durante o exercício físico agudo.

### 1.1.2 Específicos

Descrever a ação de cada neurotransmissor (estimulatória ou inibitória) sobre o desempenho físico e a percepção subjetiva do esforço durante o exercício físico agudo.

Elaborar uma proposta de como os neurotransmissores, especificamente a dopamina, noradrenalina e serotonina, atuam de forma conjunta para modular a fadiga durante o exercício físico agudo.

## 2 MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura que analisará os efeitos dos neurotransmissores . dopamina, noradrenalina e serotonina . sobre o processo de fadiga durante o exercício físico agudo.

Para elaborar esta revisão, foi feita uma busca sistematizada por artigos científicos no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Foram utilizadas em inglês as palavras-chave fadiga, fadiga central, neurotransmissores, noradrenalina, dopamina, serotonina e termorregulação.

Algumas referências de interesse utilizadas por artigos já obtidos também foram recuperadas para este trabalho pela via portal de periódicos CAPES.

Foram incluídos na revisão de literatura artigos que analisaram as variáveis de interesse, no caso do presente estudo, a relação entre o aumento da disponibilidade ou bloqueio da ação de um dos neurotransmissores e o processo de fadiga durante o exercício físico agudo. Artigos que mencionavam alguma das variáveis pesquisadas, mas que não apresentavam informações relevantes para o tema da revisão foram excluídos.

Outras fontes literárias científicas também foram utilizadas na elaboração desta revisão, tais como livros e dissertações de mestrado.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Por que é importante estudar a fadiga?

Robergs e Roberts (1997 *apud* MOREIRA; TEODORO; MAGALHÃES NETO, 2008) afirmam que é importante compreender a fadiga como um mecanismo de defesa que é ativado antes que ocorra deterioração de funções orgânicas e celulares, e que previne a ocorrência de lesões celulares irreversíveis e de lesões músculoesqueléticas induzidas por atividades esportivas. Ainda de acordo com Moreira, Teodoro e Magalhães Neto (2008) conhecer os principais aspectos causadores da fadiga é fundamental para o entendimento das limitações e benefícios tanto de atividades físicas praticadas por indivíduos sedentários até sessões de treinamento e competições esportivas de alto rendimento.

No contexto esportivo, o entendimento mais claro sobre os fatores que podem levar a fadiga é essencial para o planejamento do treinamento de atletas de alto rendimento que buscam a melhora de seu desempenho físico. Além disso, o entendimento da fadiga como um mecanismo de proteção é essencial para assegurar a integridade física dos atletas, uma vez que estes, em virtude das constantes exigências por melhora do desempenho durante os treinamentos e nas competições, cada vez mais induzem sobrecargas sobre os seus sistemas muito próximas ao limite fisiológico.

A fadiga é também uma condição restritiva muito comum e importante para trabalhadores braçais. As sensações de fadiga sem exercício precedente não são raras e certas produções de potência podem ser consideradas mais difíceis em um dia do que em outro (ASTRAND *et al.*, 2006). Desta forma, mesmo no dia-a-dia de pessoas comuns, o entendimento dos fatores que levam à fadiga é de grande importância, pois esta aumenta a percepção de esforço por parte do indivíduo na realização de sua jornada de trabalho, diminuindo a capacidade de realizar trabalho braçal e tornando-o menos produtivo.

### 3.2 Fadiga: breve histórico sobre a transição de um modelo teórico baseado em fatores periféricos para um modelo baseado em fatores centrais

Durante muitos anos, os fisiologistas que se dedicaram ao estudo da fadiga acreditavam que esta possuía uma causa periférica e, portanto, muitos livros textos e trabalhos científicos utilizavam o termo fadiga muscular para descrever a diminuição da intensidade ou mesmo a interrupção do exercício por parte do indivíduo. No ano 2000, o professor Timothy David Noakes publicou um artigo de revisão, no qual descreve alguns modelos teóricos que buscam explicar o processo de fadiga durante o exercício. Estes modelos são:

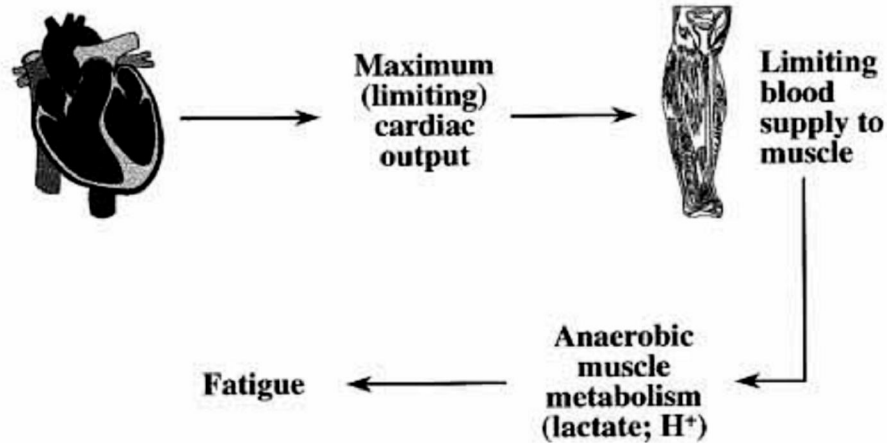
#### a) Anaerobiose cardiovascular (HILL; LONG; LUPTON, 1924)

Este modelo postulava que o desempenho de *endurance* (capacidade de realizar exercícios cíclicos e dependentes do metabolismo aeróbico de maneira prolongada) é determinado pela capacidade do coração de bombear volumes extraordinariamente elevados de sangue e oxigênio para os músculos esqueléticos. Isto permitiria que os músculos conseguissem alcançar taxas mais altas de trabalho antes de ultrapassar o suprimento disponível de oxigênio, o que causaria o desenvolvimento de anaerobiose muscular (NOAKES, 2000).

A FIGURA 2 abaixo, reproduzida de Noakes (2000) é um modelo teórico da anaerobiose cardiovascular:



## The classic theory of fatigue according to the Cardiovascular/Anaerobic Model of Exercise Physiology



O modelo teórico que associa a fadiga à anaerobiose cardiovascular sustenta que o coração possui uma limitação na manutenção do débito cardíaco durante o exercício máximo, observação que é incorretamente atribuída para o trabalho de Hill e colaboradores (HILL; LONG; LUPTON, 1924, HILL, 1927). Como resultado, o fluxo de oxigênio direcionado para os músculos em exercício é menor em relação à demanda, induzindo o metabolismo anaeróbico. Metabólitos gerados a partir das reações anaeróbicas, em especial os íons de hidrogênio, inibem a contração muscular e induzem fadiga (Reproduzido e adaptado de NOAKES, 2000).

De acordo com Noakes (2000), talvez a limitação mais importante, mas negligenciada por este modelo teórico, é que o coração seria o primeiro órgão afetado por qualquer deficiência no suprimento de oxigênio, se a capacidade de bombeamento do coração realmente limitasse a utilização do oxigênio pelo músculo esquelético em exercício. Ainda segundo Noakes (2000), muitos pesquisadores acreditavam que o coração realmente desenvolvia isquemia durante o exercício máximo, levando a uma queda do débito cardíaco (HILL; LONG; LUPTON, 1924; BAINBRIDGE; DILL; BOCK, 1931; HILL, 1927; DILL, 1938). Atualmente, sabe-se que indivíduos saudáveis (ao contrário de indivíduos com doença coronariana) não apresentam isquemia cardíaca, caracterizada por angina, durante o exercício.

### b) Depleção da energia muscular (Dr Peter Snell)

De acordo com Noakes (2000), o modelo teórico da depleção de energia muscular afirma que a fadiga durante o exercício máximo resulta da incapacidade

do metabolismo energético de fornecer trifosfato de adenosina (ATP) em taxas suficientemente rápidas para sustentar o esforço físico. Assim, este modelo prevê que o desempenho em eventos de diferentes durações seria determinado pela capacidade de produção de energia (ATP) através das diferentes vias metabólicas, incluindo a via dos fosfatos intramusculares, a glicólise independente de oxigênio, a glicólise aeróbica e a lipólise aeróbica. O desempenho atlético superior seria então explicado por uma maior capacidade de gerar ATP na(s) via(s) metabólica(s) específica(s) que predominam durante cada modalidade. Assim, o corredor de *sprint* apresentaria uma maior capacidade para gerar ATP a partir dos estoques de fosfatos intramusculares e da glicólise independente de oxigênio, enquanto um corredor de ultra-maratona apresentaria uma capacidade superior de oxidar a gordura (lipólise aeróbica) Hawley e Hopkins (1995 *apud* NOAKES, 2000).

Em suma, este modelo prevê que o exercício é encerrado quando ocorre a depleção do ATP muscular (FITTS, 1994); e este momento está associado com o desenvolvimento de rigor muscular. No entanto, mesmo em músculos forçados a contrair em condições isquêmicas, as concentrações de ATP não reduzem abaixo de cerca de 60% dos valores de repouso (FITTS, 1994, SPRIET *et al.*, 1987, HOCHACHKA, 1994), o que indica que as concentrações de ATP do músculo são defendidas de modo a impedir o desenvolvimento do rigor do músculo esquelético. Como Fitts (1994) concluiu, a evidência primordial sugere que a redução dos fosfatos de alta energia não está associada ao processo de fadiga; a fadiga seria produzida por outros fatores que reduzem a taxa de utilização de ATP, antes que as concentrações de ATP tornem-se limitantes para a manutenção do desempenho físico. A evidência mais convincente para essa conclusão é que o ATP celular raramente reduz para valores inferiores a 70% dos níveis pré-exercício, mesmo em casos de fadiga durante o exercício" (NOAKES, 2000).

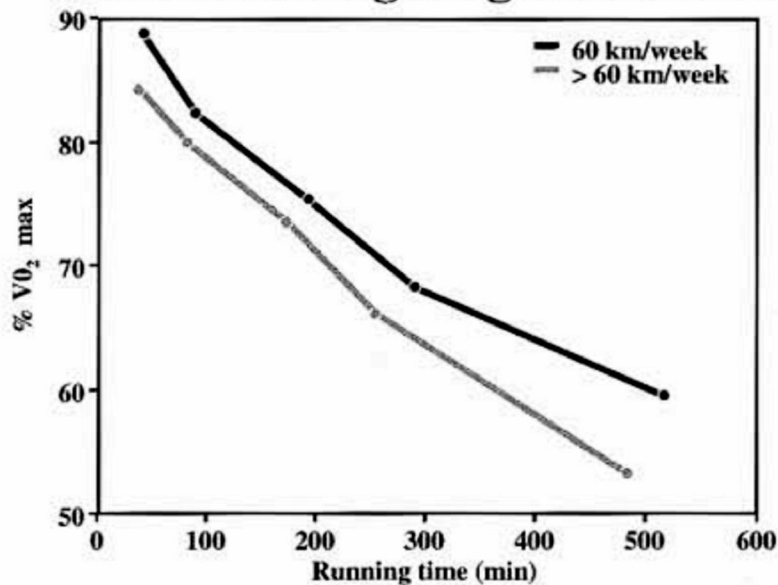
### c) Modelo biomecânico

O ponto central para este modelo teórico é a previsão de que quanto maior for a capacidade elástica do músculo esquelético (capacidade de agir como uma mola), menos torque este terá que produzir e, portanto, maior será a sua eficiência. O músculo mais eficiente na utilização da energia elástica irá melhorar o desempenho no exercício, especialmente em atividades que o indivíduo precisa

transportar a sua massa corporal, diminuindo assim a taxa de acúmulo de metabólitos e a taxa de aumento da temperatura corporal interna, respostas fisiológicas que impedem a continuação do exercício (NOAKES, 2000). Esse processo de reaproveitamento da energia elástica pelos músculos é descrito na literatura como ciclo de alongamento encurtamento (*stretch-shortening cycle*), processo pelo qual uma ação muscular excêntrica potencializa a ação muscular concêntrica subsequente.

A FIGURA 3 abaixo, reproduzida de Noakes (2000) é um modelo teórico do desempenho atlético superior:

### Training may improve racing performance without altering fatigue resistance



Scrimgeour AG et al. Eur J Appl Physiol 1986: 55:202-9.

Atletas de ultramaratona que treinaram mais de 60 km por semana (curva de corrida inferior) superaram atletas com menores volumes de treinamento e com valores semelhantes de VO<sub>2máx</sub>. Isto ocorreu porque os atletas que treinaram mais apresentaram economia de corrida superior, o que permitiu-lhes finalizar corridas de 10-90 km em tempos menores, correndo mais rápido, mas em menores porcentagens do VO<sub>2máx</sub>. Assim, as mudanças na economia de corrida com o treinamento permitem que os atletas possam correr mais rápido e a uma menor intensidade do exercício em relação ao VO<sub>2máx</sub>. Essa resposta é o oposto do que é geralmente assumido (Reproduzido e adaptado de NOAKES, 2000).

Em resumo, o modelo prediz que o desempenho biomecânico superior, especialmente em atividades com sustentação da massa corporal, como a corrida, pode ser influenciado pela capacidade dos músculos reaproveitarem a energia

elástica. As alterações na eficiência deste processo aumentam a economia de movimento e reduzem a taxa de produção de calor durante o exercício, aumentando assim a capacidade de exercício. O aumento da economia de movimento diminui a taxa na qual a temperatura corporal interna aumenta e isso é fundamental especialmente quando as condições ambientais são extremas (ambientes quentes e úmidos). As adaptações biomecânicas também aumentam a qualidade do treinamento, permitindo uma recuperação mais rápida da fadiga do ciclo de alongamento-encurtamento e possibilitando a realização de mais sessões frequentes de treinamento intensivo. Por fim, essas adaptações aumentam a resistência à fadiga durante a competição por prevenir a ocorrência da forma de lesão muscular que se desenvolve durante contrações repetidas que dependem do ciclo de alongamento-encurtamento muscular (NOAKES, 2000).

#### d) Motivação psicológica

Este modelo teórico considera que a capacidade de sustentar o exercício resulta de um esforço consciente e é muitas vezes incluído como um componente da hipótese da fadiga central proposta por Davis & Bailey (1997). Desta forma, o indivíduo com uma maior motivação psicológica consegue manter o *drive neural* para o músculo esquelético mesmo quando há aumento da percepção subjetiva do esforço (PSE) durante o exercício. Porém, isto entraria em conflito com a proposta que associa a fadiga à redução do recrutamento muscular. Este modelo sustenta que o desempenho físico é regulado subconscientemente e que a fadiga existe, em parte, para evitar que o ser humano ultrapasse seus limites fisiológicos durante o exercício, colocando em perigo sua integridade física (NOAKES, 2000).

#### e) Diminuição do recrutamento muscular central (Fadiga Central: DAVIS; BAILEY, 1997)

Segundo este modelo teórico, a fadiga é central e resulta na incapacidade do sistema nervoso central em recrutar as unidades motoras no músculo esquelético. Davis e Bailey (1997 *apud* NOAKES, 2000), afirmam que a concentração cerebral de serotonina (e talvez outros neurotransmissores, incluindo a dopamina e acetilcolina) altera a frequência dos impulsos nervosos que chegam

aos músculos em exercício, influenciando assim a taxa na qual a fadiga se desenvolve. Alternativamente, reflexos inibitórios provenientes dos músculos em contrações poderiam enviar informações sensoriais por meio de retroalimentação (*feedback*) para a medula espinhal, reduzindo o recrutamento do músculo esquelético a nível do motoneurônio alfa ( ). A evidência para ambos os mecanismos tem sido extensivamente revisada. Assim, de acordo com Noakes (2000), uma interpretação da diminuição do recrutamento muscular, no modelo da fadiga central, é que as mudanças nas concentrações cerebrais de neurotransmissores induzem a fadiga simplesmente como um consequência natural do exercício prolongado e mudanças no equilíbrio relativo destes diferentes neurotransmissores (ergogênicos e ergolíticos).

Há evidências suficientes para sugerir que a diminuição do recrutamento muscular controlado pelo sistema nervoso central está associado ao término do exercício máximo em altitudes elevadas (e, provavelmente, também ao nível do mar). O mesmo mecanismo provavelmente também está relacionado com a interrupção do exercício em ambiente quente, quando a temperatura interna atinge um limite máximo e também quando a hipoglicemia se desenvolve. Em todos estes exemplos, a redução do recrutamento central dos músculos esqueléticos iria funcionar como um mecanismo de defesa, para evitar danos aos órgãos Noakes (1997, *apud* NOAKES, 2000).

A redução da ativação central reduz a ativação dos músculos, a qual pode proteger o ser humano, sob condições específicas. Postula-se que este controle é necessário para evitar possíveis falhas em diversos sistemas fisiológicos que estão descritas a seguir: I- isquemia do miocárdio durante o exercício de alta intensidade; II- depleção do ATP muscular e o consequente rigor muscular durante o exercício de alta intensidade; III- isquemia do miocárdio ou hipoxia cerebral durante o exercício em altitude; IV- redução na pressão arterial durante o exercício em pacientes com insuficiência cardíaca crônica; V- choque hipertérmico (insolação) durante exercício prolongado em ambiente quente; VI- dano cerebral por hipoglicemia, durante o exercício prolongado, quando há a depleção de glicogênio no fígado (NOAKES, 2000).

### 3.3 Neurotransmissores

Os neurotransmissores são os mediadores da sinalização química entre neurônios ou entre um neurônio e a sua célula alvo (KOEPPEN; STANTON, 2009). De acordo com Kendall, Schwartz e Jessell, (2003) para que uma substância seja considerada um neurotransmissor, ela deve preencher os quatro critérios a seguir:

- a) Ser sintetizada no neurônio;
- b) Estar presente no terminal pré-sináptico e ser liberada em quantidades suficientes para exercer uma determinada ação no neurônio pós-sináptico ou órgão efector;
- c) Quando administrada externamente (como um fármaco) em concentrações fisiológicas, mimetizar exatamente a ação do transmissor liberado endogenamente (por exemplo, ativar os mesmos canais iônicos ou vias de segundos mensageiros na célula pós-sináptica);
- d) Existir um mecanismo específico para remover a substância do seu sítio de ação (a fenda sináptica).

O QUADRO 1 abaixo ilustra alguns neurotransmissores, suas enzimas biossintéticas fundamentais e o mecanismo de ação pelo qual ocorre a sua atividade:

**QUADRO 1**  
**Pequenas Moléculas Transmissoras e Suas Enzimas Biossintéticas Fundamentais**

<b>Transmissor</b>	<b>Enzimas</b>	<b>Atividade</b>
Acetilcolina	Colina acetiltransferase	Específica
Aminas biogênicas		
Dopamina	Tirosina hidroxilase	Específica
Noradrenalina	Tirosina hidroxilase e Dopamina -hidroxilase	Específica
Adrenalina	Tirosina hidroxilase e Dopamina -hidroxilase	Específica
Serotonina	Triptofano hidroxilase	Específica
Histamina	Histidina descarboxilase	Especificidade incerta
Aminoácidos		
Ácido ( )-aminobutírico	Descarboxilase do ácido glutâmico	Provavelmente específica
Glicina	Enzimas operando no metabolismo geral	Via específica indeterminada
Glutamato	Enzimas operando no metabolismo geral	Via específica indeterminada

Reproduzido de Kendall; Schwartz; Jessell, 2003.

Segundo Roelands *et al.* (2008) alterações na síntese e metabolismo dos neurotransmissores têm sido sugeridas como fatores que contribuem para o início da fadiga durante o exercício físico prolongado. Ultimamente vários pesquisadores vêm se dedicado a estudar os efeitos do aumento ou diminuição da quantidade central de neurotransmissores sobre o processo de modulação da fadiga (MEEUSEN *et al.*, 2000; PIACENTINI *et al.*, 2002, 2004; ROELANDS *et al.*, 2008, 2009, 2012), porém há uma carência na literatura de trabalhos que descrevam de forma simultânea os efeitos de todos os neurotransmissores sobre o processo de fadiga. Desta forma, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os neurotransmissores que possuem uma relação comprovada, de acordo com os trabalhos publicados na literatura. Os neurotransmissores que receberão enfoque no presente estudo são a serotonina, dopamina e noradrenalina, os quais são conjuntamente denominados de monoaminas.

### **3.4 Neurotransmissores: as vias noradrenérgica e serotoninérgica**

Historicamente, os neurotransmissores que atuam na via noradrenérgica (dopamina e noradrenalina) e na via serotoninérgica (serotonina) foram os mais estudados durante o exercício físico e como estes neurotransmissores modulam os mecanismos de fadiga durante o exercício. Além disso, os pesquisadores vêm buscando compreender como estes neurotransmissores modulam os mecanismos de fadiga aguda. Possivelmente, o grande interesse por parte dos pesquisadores sobre os neurotransmissores que são sintetizados nas vias noradrenérgica e serotoninérgica, deve-se às diversas doenças que podem ocorrer em seres humanos em função de desequilíbrios nestas vias.

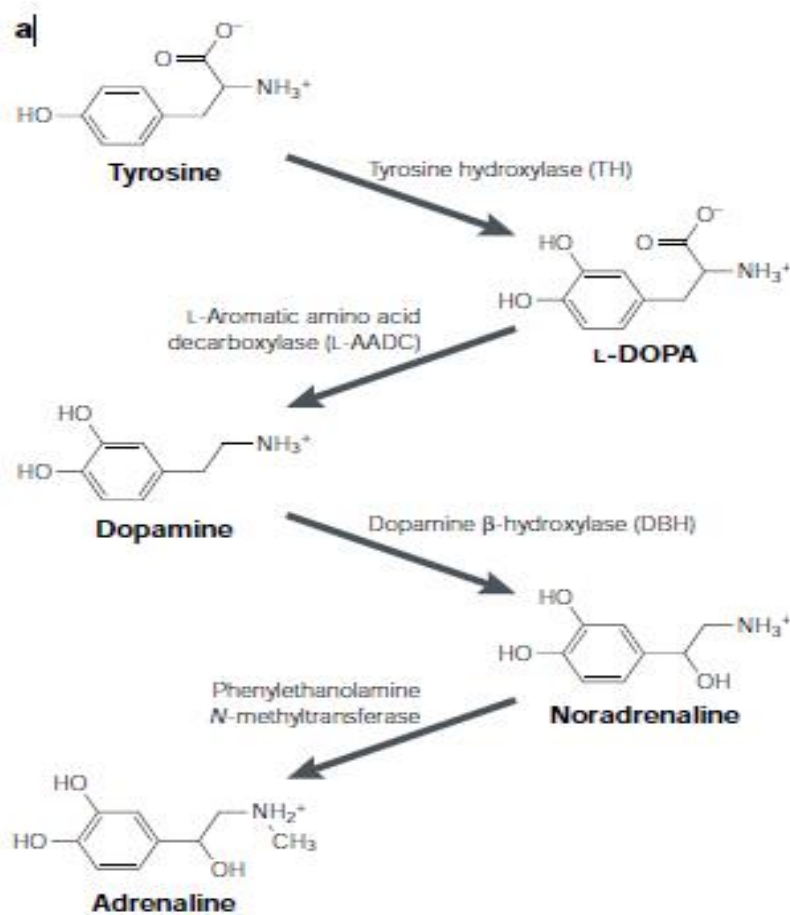
As drogas que são utilizadas no tratamento da depressão agem primariamente nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico encefálicos. A evidência é impressionante quando se considera o sistema serotoninérgico, uma vez que todos os inibidores competitivos da recaptação de serotonina testados foram efetivos no controle da depressão (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003). Outro aspecto importante é que a literatura científica apresenta inúmeras publicações científicas descrevendo a prática regular de exercícios físicos como uma intervenção auxiliar no tratamento farmacológico da depressão, sugerindo que o exercício também modifica a atividade dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico.

### **4.5 A via noradrenérgica**

As catecolaminas que atuam como neurotransmissores . dopamina, noradrenalina e adrenalina . são sintetizadas a partir do aminoácido essencial tirosina, em uma via biossintética comum contendo cinco enzimas: tirosina hidroxilase, descarboxilase de aminoácidos aromáticos, dopamina -hidroxilase, pteridina redutase e feniletanolamina-N-metil transferase (FIGURA 4). As



catecolaminas têm um núcleo catecol e um anel benzeno 3,4-diidroxilado (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003).



**FIGURA 4**

Legenda figura 4: tyrosine . tirosina; tyrosine hydroxylase . tirosina hiroxilase; l-dopa . l-dopa; l-aromatic acid decarboxylase . descarboxilase de aminoácidos aromáticos; dopamine . dopamina; dopamine -hydroxylase . dopamina -hidroxilase; noradrenaline . noradrenalina; phenylethanolamine N-methyltransferase . feniletanolamina-N-metil transferase; adrenaline . adrenalina.

Via biossintética das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina. Na primeira reação, a enzima tirosina hidroxilase converte o aminoácido tirosina em L-DOPA. A L-DOPA é então descarboxilada pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos formando dopamina. A dopamina é convertida em noradrenalina pela atividade da enzima dopamina -hidroxilase. E por fim, a noradrenalina é convertida em adrenalina pela atividade da enzima feniletanolamina-N-metil transferase. Na figura acima não foi demonstrada a atividade da enzima pteridina redutase, pois esta enzima não é encontrada especificamente em neurônios (adaptado de KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003). Fonte: Goridis e Rohrer, (2002).

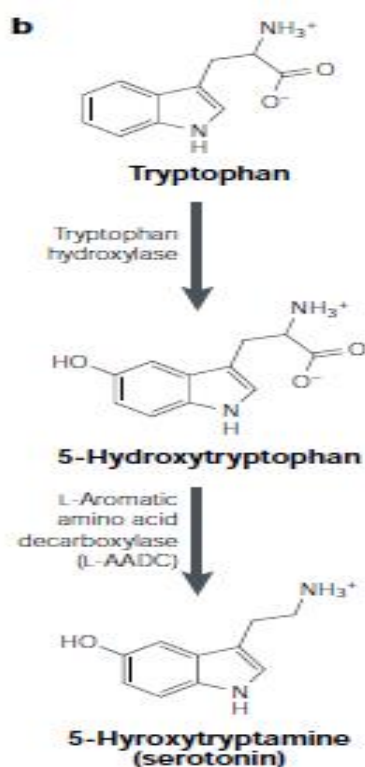
Das quatro principais vias dopaminérgicas encefálicas, três originam-se no mesencéfalo. A via nigroestriatal é importante para o controle do movimento e é afetada na doença de Parkinson e em outros distúrbios do movimento. As outras

duas, as vias mesolímbica e mesocortical, são importantes para o afeto, emoção e motivação, e são afetadas na esquizofrenia. A quarta via dopaminérgica origina-se no núcleo arqueado do hipotálamo e projeta-se para a glândula hipófise, onde regula a secreção de hormônios (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003). É sugerido que os neurotransmissores da via noradrenérgica, principalmente a noradrenalina, estão envolvidos com a patofisiologia da depressão.

No sistema nervoso central, a noradrenalina é o neurotransmissor entre neurônios, os quais os corpos celulares estão localizados no lócus coeruleus, um núcleo do tronco encefálico com muitas e complexas funções modulatórias. Embora esses neurônios adrenérgicos sejam relativamente poucos em número, eles se projetam difusamente por todo o córtex, cerebelo e medula espinal. No sistema nervoso periférico, a noradrenalina é o neurotransmissor nos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003).

#### **4.6 A via serotoninérgica**

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), e o triptofano, aminoácido essencial do qual ela é sintetizada, pertencem a um grupo de compostos aromáticos chamados indóis, com um anel de cinco membros contendo nitrogênio ligado a um anel benzênico. Conforme ilustrado na FIGURA 5, duas enzimas são necessárias para sintetizar a serotonina: a triptofano hidroxilase, uma oxidase similar à tirosina hidroxilase, e a 5-hidroxitriptofano descarboxilase (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003).



## FIGURA 5

Legenda figura 5: tryptophan . triptofano; tryptophan hydroxylase . triptofano hidroxilase; 5-hydroxytryptophan . 5-hidroxitriptofano; l-aromatic amino acid decarboxylase . enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase; 5-hydroxytryptamine (serotonin) . 5-hidroxitriptamina (serotonina)

Via biossintética da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT). Na primeira reação, o aminoácido triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano pela atividade da enzima triptofano hidroxilase e em seguida, o 5-hidroxitriptofano é convertido em serotonina pela atividade da enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase (adaptado de KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003). Fonte: Goridis e Rohrer (2002).

Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos são encontrados principalmente nos núcleos da rafe localizados na região medial do tronco encefálico, e estão envolvidos na regulação da atenção e de outras funções cognitivas complexas. As projeções desses neurônios serotoninérgicos estão amplamente distribuídas por todo o encéfalo e medula espinal. A serotonina está envolvida na patofisiologia da depressão, o principal distúrbio do humor (KENDALL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 1

Manipulações farmacológicas na via noradrenérgica e relação com o desempenho físico

Referências	Sujeitos	Manipulação da via	Protocolo de exercício	Temperatura ambiente	Resultados
Piacentini <i>et al.</i> (2002)	Homens n = 7 (Treinados)	Reboxetina (Inibidor seletivo da recaptção de NA)	Cicloergômetro Trabalho calculado para 90 min a 65% da $W_{máx}$ (contra-relógio)	não informado	Desempenho PSE
Piacentini <i>et al.</i> (2004)	Homens n = 8 (Treinados)	Bupropiona (Inibidor da recaptção de DA/NA)	Cicloergômetro Trabalho calculado para 90 min a 65% da $W_{máx}$ (contra-relógio)	não informado	Desempenho PSE
Jacobs and Bell (2004)	Homens n = 15 (Familiarizados)	Modafinil (Agonista 1-adrenérgico)	Cicloergômetro 5 min a potência equivalente a 50% do $VO_{2máx}$ , seguido por exercício até a interrupção voluntária em uma potência equivalente a 85% do $VO_{2máx}$	não informado	Desempenho PSE
Watson <i>et al.</i> (2005)	Homens n = 9 (Treinados)	Bupropiona (Inibidor da recaptção de DA/NA)	Cicloergômetro 60 min a 55% da $W_{máx}$ , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da $W_{máx}$	18°C ou 30°C, 50 a 60% de umidade relativa	Desempenho em 9% a 30°C Desempenho a 18°C PSE
Roelands <i>et al.</i> (2008a)	Homens n = 8 (Treinados)	Metilfenidato (Inibidor da recaptção de DA)	Cicloergômetro 60 min a 55% da $W_{máx}$ , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da $W_{máx}$	18°C ou 30°C, 50 a 60% de umidade relativa	Desempenho a 30°C Desempenho a 18°C PSE

TABELA 1

## Manipulações farmacológicas na via noradrenérgica e relação com o desempenho físico

Referências	Sujeitos	Manipulação da via	Protocolo de exercício	Temperatura ambiente	Resultados
Roelands <i>et al.</i> (2008b)	Homens n = 9 (Treinados)	Reboxetina (Inibidor seletivo da recaptção de NA)	Cicloergômetro 60 min a 55% da $W_{máx}$ , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da $W_{máx}$	18°C ou 30°C, 50 a 60% de umidade relativa	Desempenho em ambos os grupos (18°C e 30°C) PSE
Roelands <i>et al.</i> (2009a)	Homens n = 8 (Treinados)	Bupropiona (Inibidor da recaptção de DA/NA) 10 dias consecutivos	Cicloergômetro 60 min a 55% da $W_{máx}$ , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da $W_{máx}$	30°C, 50 a 60% de umidade relativa	Desempenho PSE
Roelands <i>et al.</i> (2012)	Homens, n = 10 (Treinados)	Bupropiona (Inibidor da recaptção de DA/NA)	Cicloergômetro 60 min a 55% da $W_{máx}$ , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da $W_{máx}$	30 °C; 48% de umidade relativa	Desempenho em relação ao placebo apenas na dose terapêutica máxima PSE

**È aumento; È diminuição; È sem alteração; DA È dopamina; NA È noradrenalina; PSE È percepção subjetiva do esforço; VO<sub>2</sub>máx È consumo máximo de oxigênio; Wmáx È potência máxima**

Na TABELA 1, observa-se que há uma discrepância entre os resultados de diferentes manipulações farmacológicas da via noradrenérgica sobre o desempenho físico. Enquanto Jacobs e Bell (2004), Watson *et al.* (2005), Roelands *et al.* (2008a, 2012) encontraram aumento no desempenho, Piacentini *et al.* (2002, 2004), Roelands *et al.* (2009) não encontraram qualquer diferença no desempenho.

Indo em direção oposta, Roelands *et al.* (2008b) relataram redução no desempenho em virtude da manipulação farmacológica na via noradrenérgica.

Em dois dos quatro estudos em que houve aumento no desempenho, a manipulação farmacológica foi realizada com a administração de bupropiona, um fármaco que inibe a recaptação de DA/NA (WATSON *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2012). Roelands *et al.* (2008a) também relataram aumento no desempenho quando administrado metilfenidato, um fármaco que inibe especificamente a recaptação de dopamina e que portanto aumenta as concentrações deste neurotransmissor na fenda sináptica. Além disso, o aumento do desempenho somente foi constatado quando os sujeitos realizaram exercício em ambiente quente (WATSON *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2008a, 2012). Segundo Nybo e Nielsen (2001) é bem documentado na literatura que a capacidade de *endurance* pode ser muito prejudicada em ambientes quentes quando comparada aos ambientes temperados, e esta redução do rendimento parece estar relacionada à redução do *drive* neural provocada pelo aumento da temperatura interna durante o exercício físico. Del Arco e Mora (2009 *apud* MEEUSEN; ROELANDS, 2010) afirmaram que o aumento das concentrações encefálicas de dopamina, após a inibição farmacológica da sua recaptação, pode atenuar a diminuição da motivação induzida pela hipertermia, conseqüentemente, permitindo que o indivíduo melhore seu desempenho físico. É válido ressaltar que nenhuma diferença entre a percepção subjetiva do esforço foi encontrada entre os indivíduos tratados com bupropiona ou com metilfenidato em relação aqueles tratados com placebo (WATSON *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2008a, 2012).

No estudo realizado por Jacobs e Bell (2004) foi observado aumento do desempenho no exercício em virtude da administração do fármaco modafinil que age como um agonista do receptor  $\alpha$ -1-adrenérgico. Apesar de a ausência de medida da temperatura ambiente representar uma limitação deste trabalho, isto não invalida o fato de que a estimulação do receptor  $\alpha$ -1-adrenérgico aumenta o desempenho durante o exercício. Não foi encontrada diferença na percepção subjetiva do esforço dos indivíduos tratados com o fármaco quando comparados aos indivíduos que receberam placebo.

Piacentini *et al.* (2004) não reportaram qualquer diferença de desempenho físico em virtude da administração do fármaco bupropiona. Assim como no estudo realizado por Jacobs e Bell (2004), este estudo também apresentou a limitação de

não ter controlado ou, pelo menos, não ter informado a temperatura ambiente, na qual o protocolo de exercício foi realizado. Existe a possibilidade de que a falta de dados com relação à alteração do desempenho relatada pelo presente estudo se deva ao fato de o mesmo ter sido realizado na Bélgica, na qual o clima predominante é o temperado.

Roelands *et al.* (2009) não encontraram qualquer diferença de desempenho em virtude da administração crônica de bupropiona por dez dias consecutivos, mesmo quando o exercício físico foi realizado em ambiente quente. Tella, Ladenheim e Cadet (1997 *apud* ROELANDS *et al.*, 2009) afirmam que a administração crônica de bupropiona causa adaptações neurais, mais especificamente, *up-regulation* (sensibilização) dos transportadores de dopamina no estriado (núcleos caudado e putâmen) e no núcleo accumbens, causando aumento na recaptação da dopamina. Desta forma, é possível que o aumento da recaptação de dopamina causada pela presença de maior densidade de transportadores produza um efeito contrário à bupropiona e diminua a biodisponibilidade de dopamina na fenda sináptica, inibindo assim o aumento do desempenho provocado por este fármaco durante o exercício.

Piacentini *et al.* (2002) e Roelands *et al.* (2008b) administraram reboxetina, um fármaco que inibe a recaptação de noradrenalina e que, portanto, aumenta a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica dos indivíduos. Piacentini *et al.* (2002) não encontraram qualquer diferença no desempenho, diferentemente de Roelands *et al.* (2008b) que observaram redução no desempenho causada pelo reboxetina durante o exercício realizado tanto em ambiente quente quanto em ambiente temperado. É possível que diferenças nos métodos utilizados nestes estudos sejam responsáveis pelas discrepâncias nos resultados, como por exemplo, as diferenças nas doses do fármaco, uma vez que Piacentini *et al.* (2002) administraram duas doses de 4 mg de reboxetina sendo uma na noite anterior e uma na manhã do protocolo de exercício, enquanto Roelands *et al.* (2008b) administraram duas doses de 8 mg de reboxetina, também uma na noite anterior e uma na manhã do protocolo de exercício. Outra diferença relevante entre os estudos está relacionada com os protocolos de exercício. No estudo de Roelands *et al.* (2008b), os voluntários realizaram exercício de contra-relógio até completar um trabalho que correspondia a pedalar 30 minutos a uma intensidade de aproximadamente 75% do  $VO_{2máx}$ . Em contraste, Piacentini *et al.* (2002)

submeteram os indivíduos a um exercício de contra-relógio até completar um trabalho que correspondia a pedalar 90 minutos a uma intensidade de 65%VO<sub>2máx</sub>.

A redução do desempenho encontrada no trabalho de Roelands *et al.* (2008b), de acordo com os próprios autores, parece estar relacionada a uma possível atividade que a noradrenalina desempenha na via serotoninérgica. Segundo Szabo e Blier (2001), neurônios serotoninérgicos localizados no núcleo dorsal da rafe (no tronco encefálico) recebem informações aferentes que ascendem a partir de neurônios noradrenérgicos localizados no locus coeruleus. Essas interações anatômicas entre o núcleo dorsal da rafe e o locus coeruleus sugerem a existência de uma influência significativa da noradrenalina sobre a via serotoninérgica. Desta forma, é possível que o aumento nas concentrações de noradrenalina estimule a atividade da via serotoninérgica cerebral, o que pode aumentar a letargia e reduzir o drive neural, acarretando redução no recrutamento de unidades motoras no músculo esquelético, conforme sugerido por Newsholme, Acworth e Blomstrand (1987 *apud* MEESEUN *et al.*, 2006).

Por fim, os resultados dos estudos de Watson *et al.* (2005) e Roelands *et al.* (2012) sugerem que os fármacos inibidores da recaptação de dopamina/noradrenalina aumentam o desempenho quando o exercício é realizado em ambiente quente, mas não quando o mesmo é realizado em ambiente temperado (WATSON *et al.*, 2005). Em contrapartida, parece que a administração crônica dos fármacos inibidores da recaptação de dopamina/noradrenalina não influenciam o desempenho (ROELANDS *et al.*, 2009). Os fármacos inibidores da recaptação de dopamina podem aumentar o desempenho quando o exercício é realizado em um ambiente quente, mas não em um ambiente temperado (ROELANDS *et al.*, 2008a) e os fármacos inibidores da recaptação da noradrenalina podem reduzir o desempenho quando o exercício é realizado em ambientes quentes e temperados (ROELANDS *et al.*, 2008b).



TABELA 2

## Manipulações farmacológicas na via serotoninérgica e relação com o desempenho físico

Referências	Sujeitos	Manipulação da via	Protocolo de exercício	Temperatura ambiente	Resultados
Wilson e Maughan (1992)	Homens n = 8 (Ativos)	Paroxetina (Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT)	Cicloergômetro 70% do VO <sub>2</sub> máx até a interrupção voluntária	18 a 20°C	Desempenho PSE
Marvin <i>et al.</i> (1997)	Homens n = 13 (Ativos)	Buspirona (Agonista do receptor 5-HT <sub>1A</sub> )	Cicloergômetro 80% do VO <sub>2</sub> máx até a interrupção voluntária	não informado	Desempenho PSE
Struder <i>et al.</i> (1998)	Homens n = 10 (Treinados)	Paroxetina (Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT)	Cicloergômetro Potência equivalente a 2 mmol/L de lactato plasmático até a interrupção voluntária	não informado	Desempenho PSE não informada
Meeusen <i>et al.</i> (2001)	Homens n = 8 (Treinados)	Fluoxetina-HCL (Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT)	Cicloergômetro Trabalho calculado para 90 min a 65% W <sub>máx</sub> (contra-relógio)	não informado	Desempenho PSE
Strachan, Leiper e Maughan. (2004)	Homens n = 8 (Ativos)	Paroxetina (Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT)	Cicloergômetro 60% do VO <sub>2</sub> máx até a interrupção voluntária	32°C; 60% de umidade relativa	Desempenho PSE
Strachan, Leiper e Maughan. (2005)	Homens n = 6 Mulheres n = 1 (Ativos)	Pizotifeno (antagonista do receptor 5-HT <sub>2c</sub> )	Cicloergômetro 40 km (contra-relógio)	35°C, 32% de umidade relativa	Desempenho PSE
Roelands <i>et al.</i> (2009b)	Homens n = 11 (Treinados)	Citalopram (Inibidor seletivo da recaptção de 5-HT)	Cicloergômetro 60 min a 55% da W <sub>máx</sub> , seguido por exercício contra-relógio até completar o trabalho calculado para 30 min a 75% da W <sub>máx</sub>	18°C ou 30°C, 50 a 60% de umidade relativa	Desempenho PSE

↑ É aumento; ↓ É diminuição; ↔ É sem alteração; 5-HT É 5-hidroxitriptamina ou serotonina; 5-HT<sub>1a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> É receptores de serotonina; mmol/L É milimoles por litro; PSE É percepção subjetiva do esforço; VO<sub>2</sub>máx É consumo máximo de oxigênio; W<sub>máx</sub> É potência máxima

Na TABELA 2, observa-se que há uma discrepância entre os resultados de diferentes manipulações farmacológicas da via serotoninérgica sobre o desempenho físico. Enquanto Wilson e Maughan (1992), Marvin *et al.* (1997), Struder *et al.* (1998) observaram redução no desempenho físico em virtude de diferentes manipulações na via serotoninérgica, Meeusen *et al.* (2000), Strachan, Leiper e Maughan. (2004, 2005), Roelands *et al.* (2009) não relataram qualquer diferença no desempenho.

Wilson e Maughan (1992) observaram redução no tempo total de exercício até a interrupção voluntária do esforço em cicloergômetro a 70% do  $VO_{2máx}$  em virtude da administração do fármaco paroxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. O grupo tratado com paroxetina pedalou em média 94 minutos, enquanto o grupo tratado com placebo, 116 minutos. No momento em que o exercício foi interrompido, os autores não relataram diferenças significativas na quantidade de trabalho realizado pelos sujeitos, na oxidação de carboidratos e nas concentrações plasmáticas de glicose, lactato e amônia. A frequência cardíaca e a percepção subjetiva do esforço também não foram diferentes entre os dois grupos. A temperatura ambiente foi mantida entre 18 a 20°C, o que, de acordo com a definição utilizada por Roelands *et al.* (2009), caracteriza o ambiente utilizado durante os experimentos como temperado.

Struder *et al.* (1998) também reportaram redução no desempenho em virtude da administração de paroxetina durante um protocolo de exercício realizado em cicloergômetro a potência equivalente a 2 mmol/L de lactato plasmático até a interrupção voluntária do esforço. A redução do desempenho causada pela paroxetina foi observada tanto em relação ao grupo placebo como em relação aos grupos que ingeriram BCAA (3,61 g L-leucina, 1,94 g L-valina, 1,45 g L-isoleucina) ou L-tirosina. Os autores não relataram diferenças no desempenho físico dos grupos que ingeriram BCAA ou L-tirosina em relação ao grupo placebo. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos do estudo nos valores de frequência cardíaca, assim como nas concentrações plasmáticas de glicose, lactato, amônia, beta-endorfinas, ácidos graxos livres, serotonina, insulina, hormônio do crescimento, cortisol, hormônio adrenocorticotrófico, noradrenalina e adrenalina. Houve redução da prolactina plasmática apenas no grupo que ingeriu L-tirosina. A percepção subjetiva do esforço e a temperatura ambiente na qual os diferentes protocolos de exercício foram realizados não foram informadas.

Marvin *et al.* (1997) relataram redução do desempenho quando os indivíduos receberam a administração de bupirona antes de um protocolo de exercício em cicloergômetro a 80% do  $VO_{2máx}$  até a interrupção voluntária do esforço, sendo que o grupo bupirona realizou em média 16 minutos de exercício, enquanto o grupo placebo realizou 26 minutos. O fármaco bupirona age como um agonista do receptor 5-HT<sub>1A</sub>. A frequência cardíaca foi menor nos indivíduos tratados com bupirona na interrupção do esforço, embora esses indivíduos apresentassem maior percepção subjetiva do esforço no mesmo momento. Não houve diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de glicose e lactato no momento em que o exercício foi interrompido. No grupo tratado com bupirona, houve um aumento significativo das concentrações plasmáticas de prolactina durante o exercício em relação ao grupo placebo. Tuomisto e Mannisto; Van de Kar. (1985, 1991 *apud* MEEUSEN *et al.*, 2001) afirmam que a secreção basal de prolactina em humanos está sobre a regulação tônica de neurônios serotoninérgicos e que, portanto, os fármacos que aumentam, de forma aguda, as funções encefálicas da serotonina devem também aumentar as concentrações plasmáticas de prolactina.

Meeusen *et al.* (2000) não demonstraram qualquer diferença causada pela administração de cloridrato de fluoxetina no desempenho físico em um protocolo de exercício contra-relógio realizado em cicloergômetro, durante o qual os indivíduos deveriam completar uma quantidade de trabalho correspondente a 90 minutos de exercício a 65% da potência máxima. O fármaco cloridrato de fluoxetina age como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Os autores não encontraram diferenças significativas da percepção subjetiva do esforço, assim como nas concentrações plasmáticas de glicose, amônia, lactato, ácidos graxos livres, hormônio do crescimento, hormônio adenocorticotrófico, noradrenalina e cortisol. Houve redução nas concentrações plasmáticas de prolactina e beta-endorfinas no grupo tratado com cloridrato de fluoxetina. De acordo com os próprios autores, existem três fatores possíveis que podem ter contribuído para a falha no estudo em demonstrar a redução no desempenho em virtude da manipulação farmacológica da via serotoninérgica: o protocolo de exercício utilizado, o mecanismo de ação do fármaco e as doses utilizadas do mesmo. Wilson e Maughan (1992) e Marvin *et al.* (1997) que relataram redução no desempenho do exercício realizado em cicloergômetro em virtude da manipulação farmacológica da via serotoninérgica

utilizaram diferentes fármacos e intensidades de exercício mais elevadas em seus estudos.

Strachan, Leiper e Maughan (2004) realizaram a administração do fármaco paroxetina e não demonstraram qualquer diferença no desempenho físico em um protocolo de exercício realizado em cicloergômetro a 60% do  $VO_{2máx}$  até a interrupção voluntária do esforço. Também não foram encontradas diferenças na frequência cardíaca, nas concentrações plasmáticas de glicose, lactato, prolactina e cortisol e na percepção subjetiva do esforço. A temperatura corporal interna foi maior para o grupo que ingeriu paroxetina; no entanto, esta foi inferior a 40°C que é um valor definido como o limite superior de temperatura interna, no qual o indivíduo deve, em teoria, interromper o exercício físico prolongado (GONZALEZ-ALONSO *et al.*, 1999).

Ao comparar o estudo de Strachan, Leiper e Maughan (2004) com o estudo realizado por Wilson e Maughan (1992), existem algumas diferenças nos métodos utilizados que podem justificar a discrepância entre os resultados encontrados com relação ao desempenho, mesmo tendo ambos os estudos realizado a mesma manipulação farmacológica da via serotoninérgica. A intensidade do protocolo de exercício utilizado por Wilson e Maughan (1992) correspondeu a 70% do  $VO_{2máx}$ , superando a intensidade do protocolo utilizado por Strachan, Leiper e Maughan (2004) que correspondeu a 60% do  $VO_{2máx}$ . Além disso, Strachan, Leiper e Maughan (2004) realizaram o protocolo de exercício em um ambiente quente (35°C, 32% de umidade relativa), ao passo que Wilson e Maughan (1992) realizaram seu protocolo em um ambiente temperado (18 a 20°C).

Davis e Bailey (1997) sugeriram que a fadiga durante o exercício prolongado depende da razão entre as concentrações encefálicas de serotonina/dopamina (5-HT/DA), ou seja, quanto menor for a razão, melhor será o desempenho e quanto maior for a razão, pior será o desempenho. Os resultados dos estudos realizados por Watson *et al.* (2005) e Roelands *et al.* (2008a, 2012) sugerem que a dopamina possa ser importante no aumento ou manutenção do desempenho quando o exercício é realizado em ambiente quente, mais não em um ambiente temperado. Como Wilson e Maughan (1992) realizaram seu estudo em um ambiente temperado, no qual a dopamina possa talvez não ser tão importante para influenciar o desempenho físico, é possível que a serotonina tenha sido mais importante para determinar o mesmo, neste caso, configurado pela redução deste,

o que não ocorreu no estudo de Strachan, Leiper e Maughan (2004), em virtude de no mesmo, o protocolo de exercício ter sido realizado em um ambiente quente.

Strachan, Leiper e Maughan (2005) não demonstraram diferenças no desempenho utilizando Pizotifeno, um antagonista do receptor 5-HT<sub>2c</sub> de serotonina, durante um protocolo de exercício de 40 km de ciclismo realizado contra-relógio, ainda que, de acordo com os próprios autores, houvesse tendência de desenvolvimento de uma maior velocidade (km/h) para o grupo placebo em relação ao grupo pizotifeno, após os 50 minutos de exercício. Também não foram encontradas diferenças na frequência cardíaca, assim como nas concentrações plasmáticas de prolactina, cortisol, glicose e lactato. Por outro lado, a temperatura interna e a percepção subjetiva do esforço foram maiores para o grupo pizotifeno. Schwartz *et al.*; Sugimoto *et al.* (1995, 2000 *apud* STRACHAN; LEIPER; MAUGHAN, 2005) afirmam que os fármacos antagonistas do receptor 5-HT<sub>2c</sub> de serotonina induzem hipertermia, sugerindo que os receptores 5HT<sub>2c</sub> estejam envolvidos na regulação da temperatura corporal. É provável que o maior aumento na temperatura interna induzida pelo fármaco, juntamente com a maior percepção subjetiva do esforço em relação ao grupo placebo, teriam reduzido o desempenho físico para o grupo pizotifeno, caso o protocolo de exercício tivesse sido mais prolongado ou mais intenso.

Roelands *et al.* (2009) administraram o fármaco citalopram, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, e não observaram qualquer diferença no desempenho físico. O protocolo de exercício físico foi realizado em cicloergômetro e constituiu de 60 minutos a 55% da potência máxima, seguido de exercício contra-relógio, durante o qual os indivíduos deveriam realizar, o mais rápido quanto possível, uma quantidade de trabalho correspondente a 30 minutos a 75% da potência máxima, em temperaturas ambientais de 18°C e 30°C e umidade relativa do ar variando entre 50 e 60%. Não houve diferença na potência média gerada durante os protocolos, assim como na temperatura interna e da pele, na frequência cardíaca, na percepção subjetiva do esforço e nas concentrações plasmáticas de lactato, hormônio adenocorticotrófico, prolactina, hormônio do crescimento e betaendorfinas. A concentração de cortisol foi maior apenas no grupo que recebeu a administração do fármaco e realizou o exercício a 30°C em relação ao grupo placebo. No grupo que ingeriu o fármaco e realizou o protocolo de

exercício a 30°C houve um aumento médio de 2,3 minutos para completar a quantidade calculada de trabalho, embora este aumento na duração não tenha sido significativo.

## 6 CONCLUSÕES

Ao se analisar os estudos das TABELAS 1 e 2 é possível fazer suposições sobre como os neurotransmissores noradrenalina, dopamina e serotonina influenciam o processo de fadiga aguda durante o exercício físico em diferentes condições ambientais.

O estudo realizado por Roelands *et al.* (2008b) sugeriu que o aumento nas concentrações encefálicas de noradrenalina pode diminuir o desempenho tanto no exercício realizado em ambiente quente, quanto no realizado em ambiente temperado. Quando se compara o estudo de Roelands *et al.* (2008b), que encontrou redução no desempenho manipulando-se as concentrações encefálicas de noradrenalina, com o estudo de Piacentini *et al.* (2002) que não encontrou diferença sobre o desempenho, é possível especular que, para que exista uma interferência no desempenho, é necessário o aumento nas concentrações encefálicas de noradrenalina, o que foi conseguido com a administração da reboxetina, e uma intensidade do exercício que seja elevada o suficiente para que ocorra uma diferença mensurável estatisticamente no desempenho. É pouco provável que as diferenças entre os resultados dos estudos tenham-se dado por diferenças entre os sujeitos ou entre as temperaturas ambientes, uma vez que ambos os estudos utilizaram indivíduos treinados e pelo fato de que dificilmente no estudo realizado por Piacentini *et al.* (2002) a temperatura ambiente (valores não foram apresentados no artigo) tenha sido inferior a 18°C ou superior a 30°C. Em resumo, o aumento das concentrações encefálicas de noradrenalina parece ser capaz de reduzir o desempenho em ambientes quentes e temperados.

Ao examinar os resultados dos estudos realizados por Watson *et al.* (2005) e Roelands *et al.* (2008a, 2012), pode-se sugerir que o aumento das concentrações encefálicas de dopamina aumenta o desempenho físico quando o exercício é realizado em ambiente quente, mas não quando o mesmo é realizado em um ambiente temperado (WATSON *et al.*, 2005; ROELANDS *et al.*, 2008a). Os três estudos utilizaram métodos muito semelhantes, incluindo o uso do mesmo protocolo de exercício e de indivíduos treinados. A percepção subjetiva do esforço parece não se alterar, embora os indivíduos com concentrações encefálicas de dopamina mais elevadas atinjam um desempenho superior e maiores valores de

temperatura interna quando o exercício é realizado em um ambiente quente. Desta forma, é provável que a dopamina desempenhe um papel inibitório na sensação de fadiga ou mesmo que ela mantenha a motivação para continuar o exercício mesmo com o aumento da temperatura interna. É válido ressaltar que a fadiga é um mecanismo de proteção da homeostase interna e por isso fármacos como a bupropiona e o metilfenidato que aumentam as concentrações de dopamina encefálica, diminuindo assim a percepção de esforço podem ser perigosos, em virtude principalmente do maior aumento da temperatura interna durante o exercício. As doses farmacológicas de bupropiona não foram diferentes nos estudos realizados por Watson *et al.* (2005) e Roelands *et al.* (2012) quando constatado o aumento do desempenho, diferente do estudo realizado por Roelands *et al.* (2008a), no qual foi utilizado metilfenidato para manipular o aumento das concentrações encefálicas de dopamina. Em conclusão, parece que o aumento nas concentrações encefálicas de dopamina é capaz de aumentar o desempenho quando o exercício é realizado em ambientes quentes, mas não quando o mesmo é realizado em ambientes temperados.

Os estudos realizados por Wilson e Maughan (1992), Marvin *et al.* (1997), Struder *et al.* (1998) demonstraram que a manipulação das concentrações encefálicas de serotonina pode reduzir o desempenho físico durante o exercício. Algumas semelhanças nos métodos dos estudos podem ter colaborado para os achados similares, como o uso do mesmo fármaco (paroxetina) nos estudos de Wilson e Maughan (1992) e Struder *et al.* (1998), a utilização de intensidades elevadas nos estudos de Wilson e Maughan (1992) [70% do  $VO_{2máx}$ ] e Marvin *et al.* (1997) [80% do  $VO_{2máx}$ ], e o fato de todos os três protocolos terem submetido os voluntários ao exercício submáximo e de intensidade fixa até a interrupção voluntária. Wilson e Maughan (1992) realizaram o protocolo de exercício em ambiente temperado (18 a 20°C), o que pode também possivelmente ter sido feito nos estudos de Marvin *et al.* (1997) e Struder *et al.* (1998). Infelizmente estes autores não forneceram os dados sobre a temperatura ambiente na qual o protocolo de exercício foi realizado.

Os estudos realizados por Strachan, Leiper e Maughan (2004), Strachan, Leiper e Maughan (2005), Roelands *et al.* (2009), que não demonstraram diferença no desempenho manipulando a via serotoninérgica, utilizaram diferentes fármacos e protocolos de exercício. Todos estes estudos realizaram o exercício em ambiente



quente, com apenas o estudo de Roelands *et al.* (2009) realizando o exercício também em um ambiente temperado. É possível que a ausência de diferença no desempenho, nos protocolos de exercício que foram realizados em ambientes quentes, deva-se a uma maior influência da dopamina em aumentar a motivação para o exercício quando o mesmo é realizado em tais condições ambientais. É possível que o resultado do estudo de Roelands *et al.* (2009), no qual não foi encontrado diferença no desempenho quando o exercício foi realizado em ambiente temperado, esteja relacionado ao tipo de fármaco utilizado para manipular a via serotoninérgica (citalopram), o qual foi diferente dos fármacos utilizados por Wilson e Maughan (1992) e Struder *et al.* (1998) (paroxetina) e por Marvin *et al.* (1997) (buspirona). Em suma, parece que a serotonina diminui o desempenho físico quando o exercício é realizado em um ambiente temperado, mas não em um ambiente quente. Além disso, o desempenho físico depende da temperatura ambiente na qual o exercício é realizado e da razão encefálica de serotonina/dopamina (5-HT/DA), como sugerido por Davis e Bailey (1997).

## REFERÊNCIAS

ASTRAND, P.; RODAHL, K.; DAHL, H. A.; STROMME, S. B. **Tratado de fisiologia do trabalho**: bases fisiológicas do exercício. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 560 p.

BAINBRIDGE, F. A; DILL, D. B; BOCK, A. V. The physiology of muscular exercise. 3.ed. Londres: Longmans, Green and Co. 1931. 272p. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

DAVIS, J. M.; BAILEY, S. P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 29. n. 1, p. 45. 57, jan. 1997. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

DEL ARCO, A.; MORA, F. Neurotransmitters and prefrontal cortex. limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. **J Neural Transm**, v. 116, n. 8, p. 941. 952, ago. 2009. *apud* MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated? **Scand J Med Sci Sports**, v.20, n.3, p.19. 28, out. 2010.

DILL, B. C. Life, heat, and altitude; physiological effects of hot climates and great heights. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1938. 211p. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

FITTS, R. H. **Cellular mechanisms of muscle fatigue**. *Physiol Rev*, v. 74, n. 1, p. 49-94, jan. 1994. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

GORIDIS, C.; ROHRER, H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons. **Nature Reviews. Neuroscience**, v.3, n.7, p. 531-541, jul. 2002.

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

HAWLEY, J. A; HOPKINS, W. G. Aerobic glycolytic and aerobic lipolytic power systems. **Sports Med**, v. 19, n. 4, p. 240-250, abr. 1995. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

HILL, A. V; LONG, C. N. H; LUPTON, H. Muscular exercise, lactic acid and supply and utilization of oxygen: Parts I- III. **Proc Royal Soc Bri**, v. 96, n. 679, p. 438-475, set. 1924a. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

HILL, A. V; LONG, C. N. H; LUPTON, H. Muscular exercise, lactic acid and supply and utilization of oxygen: Parts VII- VIII. **Proc Royal Soc Bri**, v. 96, n. 679, p. 155-176, 1924b. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

HILL, A. V. **Living machinery**. Londres: G. Bell e Sons., 1927. 306p. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

HOCHACHKA, P. W. **Muscles as molecular and metabolic machines**. Boca Raton, FL: C R C Press, 1994. 176p. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

JACOBS, I.; BELL, D. G. Effects of acute modafinil ingestion on exercise time to exhaustion. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 6, p.1078. 1082, jun. 2004.

KANDELL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Princípios da neurociência**. 4. ed. Barueri: Manole, 2002. 1430 p.

KOEPPEL, B. M.; STANTON, B. A. **Berny e Levy: fisiologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 864 p.

MARTINI, A. R. P.. **Raspar a cabeça não altera a velocidade na corrida de 10 km**. 2009. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Esporte). Escola de Educação Física, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

MARVIN, G. *et al* .The effects of buspirone on perceived exertion and time to fatigue in man. **Exp Physiol**, v.82, n.6, p.1057. 1060, nov. 1997.

MEEUSEN, R. *et al*. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. **Int J Sports Med**, v.22, n.5, p.329. 336, jul. 2001.

MEEUSEN, R. *et al*. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. **Sports Med**, v. 36, n.10, p. 881-909, 2006.

MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated? **Scand J Med Sci Sports**, v.20, n.3, p.19. 28, out. 2010.

MOREIRA, P. V. S.; TEODORO, B. G.; MAGALHÃES NETO, A. M. Bases neurais e metabólicas da fadiga durante o exercício. **Biosci. J.**, Uberlândia, v. 24, n. 1, p. 81-90, jan/mar. 2008.

NEWSHOLME, E. A.; ACWORTH, I.; BLOMSTRAND, E. Amino-acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. **Advances in miochemistry**, Londres, p.127-133, 1987. *apud* MEEUSEN, R. *et al*. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. **Sports Med**, v. 36, n.10, p. 881-909, 2006.

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, p.123. 145, jun. 2000.

NYBO, L.; NIELSEN, B. Hyperthermia and central fatigue during prolonged exercise in humans. **J Appl Physiol**, v. 91, n. 3, p.1055-1060, set. 2001.

PIACENTINI, M. F. *et al*. No effect of a noradrenergic reuptake inhibitor on performance in trained cyclists. **Med Sci Sports Exerc**, v.34, n.7, p.1189. 1193, jul. 2002.

PIACENTINI, M. F. *et al*. Hormonal responses during prolonged exercise are influenced by a selective DA/NA reuptake inhibitor. **Br J Sports Med**, v.38, n.2, p.129. 133, abr. 2004.

ROBERGS, R. A.; ROBERTS, S. O. **Exercise physiology: exercise, performance, and clinical applications**. London: WBC/ Mc Graw-Hill, 1997. 840 p. *apud* MOREIRA, P. V. S.; TEODORO, B. G.; MAGALHÃES NETO, A. M. Bases neurais e metabólicas da fadiga durante o exercício. **Biosci. J.**, Uberlândia, v. 24, n. 1, p. 81-90, jan/mar. 2008.

ROELANDS, B. *et al.* The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. **Med Sci Sports Exerc**, v.40, n.5, p.879. 885, maio. 2008a.

ROELANDS, B. *et al.* Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. **J Appl Physiol**, v.105, n.1, p. 206. 212, jul. 2008b.

ROELANDS, B. *et al.* Performance and thermoregulatory effects of chronic bupropion administration in the heat. **Eur J Appl Physiol**, v.105, n.3, p.493. 498, fev. 2009a.

ROELANDS, B. *et al.* Time Trial performance in normal and high ambient temperature: is there a role for 5-HT? **Eur J Appl Physiol**, v.107, n.1, p.119. 126, set. 2009b.

ROELANDS, B. *et al.* A dopamine/noradrenaline reuptake inhibitor improves performance in the heat, but only at the maximum therapeutic dose. **Scand J Med Sci Sports**, v. 22, n.5, p.93-98, out. 2012.

SCHWARTZ, P. *et al.* Serotonin and thermoregulation: Physiologic and pharmacologic aspects of control revealed by intravenous m-CPP in normal human subjects. **Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 2, p. 105 . 115, out. 1995. *apud* STRACHAN, A. T.; LEIPER, J. B.; MAUGHAN. R, J. Serotonin<sub>2c</sub> receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. **Med Sci Sports Exerc**, v.37, n.3, p.389-394, mar. 2005.

SPRIET, L. L *et al.* Anaerobic energy release in skeletal muscle during electrical stimulation in men. **J Appl Physiol**, v. 62, n. 2, p. 611-615, fev. 1985. *apud* 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, p.123. 145, jun. 2000.

ST.CLAIR-GIBSON, A; NOAKES, T. D. Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. **Br J Sports Med**, v.38, n.6, p.797. 806, dez. 2004.

STRACHAN, A. T.; LEIPER, J. B.; MAUGHAN, R. J. Paroxetine administration to influence human exercise capacity, perceived of effort or hormone responses during prolonged exercise in a warm environment. **Exp Physiol**, v.89, n.6, p.657-64, nov. 2004.

STRACHAN, A. T.; LEIPER, J. B.; MAUGHAN, R. J. Serotonin<sub>2c</sub> receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. **Med Sci Sports Exerc**, v.37, n.3, p.389-394, mar. 2005.

SUGIMOTO, Y. *et al.* The involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptors in hyperthermia induced by p-chloramphetamine, a serotonin-releasing drug in mice. **Eur J Pharmacol**, v. 403, n. 3, p. 225 . 228, set. 2000. *apud* STRACHAN, A. T.; LEIPER, J. B.; MAUGHAN, R. J. Serotonin<sub>2c</sub> receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. **Med Sci Sports Exerc**, v.37, n.3, p.389-394, mar. 2005.

STRUDER, H. K. *et al.* Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. **Horm Metab Res**, v.30, n.4, p.188-194, abr.1998.

SZABO, S. T.; BLIER, P. Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. **Brain Research**, v. 922, n.1, p. 9. 20, dez. 2001.

TELLA, S. R.; LADENHEIM, B.; CADET, J. L. Differential regulation of dopamine transporter after chronic self-administration of bupropion and nomifensine. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 281, n. 1, p.508. 513, abr. 1997. *apud* ROELANDS, B. *et al.* Performance and thermoregulatory effects of chronic bupropion administration in the heat. **Eur J Appl Physiol**, v.105, n.3, p.493. 498, fev. 2009a.

TUOMISTO, J.; MANNISTO, P. Neurotransmitter regulation of anterior hormones. **Pharmac Rev**, v. 37, p. 249-332, set.1985. *apud* MEEUSEN, R. *et al.* Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. **Int J Sports Med**, v.22, n.5, p.329. 336, jul. 2001.

VAN de KAR, L. D. The neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. **Ann Rev Pharmacol Toxic**, v. 31, p. 289 - 320, abr. 1991. *apud* MEEUSEN, R. *et al.* Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. **Int J Sports Med**, v.22, n.5, p.329. 336, jul. 2001.

WATSON, P. *et al.* Acute dopamine/noradrenaline reuptake inhibition enhances human exercise performance in warm, but not temperate conditions. **J Physiol**, v. 565, n. 3, p. 873. 883, jun. 2005.

WILSON, W. M.; MAUGHAN, R. J. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. **Experimental Physiology**, v. 77, n. 6, p. 921-924, Nov. 1992.