

CORRELAÇÃO DO USO DE FÁRMACO AGONISTA 5-HT E ESGOTAMENTO FÍSICO AERÓBICO**Douglas Colombi Cuquetto¹**
Fabian Tadeu do Amaral²**RESUMO**

Introdução: Trabalhos de diferentes autores constataram que, um aumento na concentração de serotonina (5-HT) no cérebro, durante exercício físico intenso e prolongado, está diretamente relacionado a um prejuízo na função do Sistema Nervoso Central (SNC), com correspondente desenvolvimento da fadiga e consequente diminuição do desempenho. Objetivo: buscar um melhor esclarecimento sobre o papel do sistema serotoninérgico e sua relação com os processos de fadiga central e seu desenvolvimento. Materiais e Métodos: Dez ratos Wistar foram submetidos a sessões de corrida até o esgotamento físico em esteira rolante. O protocolo experimental consistiu na avaliação do tempo médio de corrida dos animais até o esgotamento físico, divididos em três sessões semanais em dias alternados. Os animais foram tratados, durante sete dias, com droga agonista 5-HT, fluoxetina, (10mg/kg/dia) dissolvida em solução fisiológica (NaCl 0,9%) injetada intraperitonealmente (i.p.). Resultados: Observou-se que o tempo médio de corrida dos animais até a exaustão aumentou significativamente. Conclusão: O presente estudo sugere que a administração crônica (doze dias) de fluoxetina numa dosagem de 10 mg/kg/dia (i.p.) aumenta substancialmente o tempo de corrida até o esgotamento físico em ratos submetidos a exercício em esteira rolante.

Palavras-chave: Fadiga central, Serotonina, Exaustão.

1- Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo - IFES / Nova Venécia - ES. Rua Conceição, 246, Centro, CEP: 29830000. Especialista em Fisiologia do Exercício e Treinamento Desportivo.

2- Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES / Vitória - ES. Doutorado em Ciências Fisiológicas.

ABSTRACT

Correlation between the use of 5-HT agonist drug and aerobic physical exhaustion

Introduction: Works of different authors has been shown that, an increase in the concentration of serotonin (5-HT) in the brain during intense and long-term physical exercise, is directly related with a harm in the function of the Central Nervous System (CNS), with corresponding development of the fatigue and consequence decrease of the performance. Materials and methods: Ten rats Wistar was submitted the run-sessions until the exhaustion in treadmill. The experimental protocol consisted in the evaluation of the range run-time of the animals until the exhaustion, divides in three weekly sessions in alternates days. The animals were treated, during seven days, with agonist drug 5-HT, fluoxetine, (10mg/kg/day) dissolved in physiologic solution (NaCl 0,9%) injected intraperitoneally (i.p.). Results: It was observed that the average run time of the animals to exhaustion increased significantly. Conclusion: The present study suggest that the chronicle administration (12 days) of fluoxetine in the dose of 10 mg/kg/day (i.p.) increase substantially the run-time until the exhaustion in rats submitted the exercises in treadmill.

Key words: Central fatigue, Serotonin, Exercise.

Endereço para correspondência:

douglascolombi@ifes.edu.br
professorfabian@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Pesquisas na área da fadiga durante exercício focaram, principalmente, a fadiga periférica, a qual envolve redução na habilidade do músculo em executar trabalho devido a prejuízos em algum local ao longo da cadeia de comando da transmissão neuromuscular às pontes cruzadas de actina e miosina (Davis, Alderson e Welsh, 2000). No entanto, o estímulo para a contração muscular é iniciado no cérebro, e por isso, a fadiga central pode ocorrer se alterações dentro do Sistema Nervoso Central (SNC) diminuïrem a capacidade de envio voluntário do estímulo para a junção neuromuscular (Davis e Bailey, 1997).

A fadiga deve ser interpretada como um sinalizador de que a intensidade de treinamento previamente tolerada deve ser reduzida. Em nível bioquímico podemos considerar a fadiga periférica como a perda da força e potência que ocorre é independente da ação neuronal. Nos músculos em atividade ocorrem diversas alterações tais como: depleção de fosfocreatina, acúmulo de prótons e fosfato. Já na fadiga central ocorre uma redução progressiva do direcionamento voluntário para os neurônios motores durante o exercício relacionados à hipoglicemia e alteração plasmática na concentração de aminoácidos (Hoomann e Struder, 1996).

Newsholme e Blomstrand (1995) foram os primeiros a formularem a hipótese de que a serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), pudesse desempenhar um papel como mediador da fadiga central. Também foi questionado se o exercício prolongado poderia estimular importantes fatores que controlariam a síntese e turnover de 5-HT no cérebro, afetando assim, a performance do exercício.

O aumento da síntese de 5-HT no cérebro ocorre em resposta a um aumento na oferta de triptofano (TRP), fornecido pelo sangue, um aminoácido precursor de 5-HT. A maior parte do TRP circulante no plasma sanguíneo está ligado à albumina, 50µM (90%), embora também haja uma pequena porção, 5µM (10%), que circule na forma livre (TRP-I) e é transportado através da barreira hematoencefálica (Rossi e Tirapegui, 2004). Conforme ilustrado na Figura 1, este transporte ocorre via receptor específico, que o triptofano compartilha com outro grande aminoácido neutro, mais notadamente os

aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), tais como leucina, isoleucina e valina. Assim, a síntese de 5-HT no plasma aumenta quando existe um aumento na proporção da concentração de TRP-I para a concentração total de BCAAs no plasma, ou seja, quando TRP-I:BCAAs aumenta. Este aumento foi proposto para ocorrer durante o exercício prolongado por duas razões: primeiro, os BCAAs são captados do sangue e oxidados para fornecerem energia durante a contração do músculo esquelético e segundo, a concentração de ácidos graxos (AG) no plasma aumenta, causando um aumento paralelo de TRP-I, devido à substituição por AG nos sítios ativos do triptofano na albumina. Tais eventos promoveriam diminuição da motivação, cansaço, letargia e menor coordenação motora, comprometendo a performance (Rossi e Tirapegui, 2000; Chaouloff, 1997).

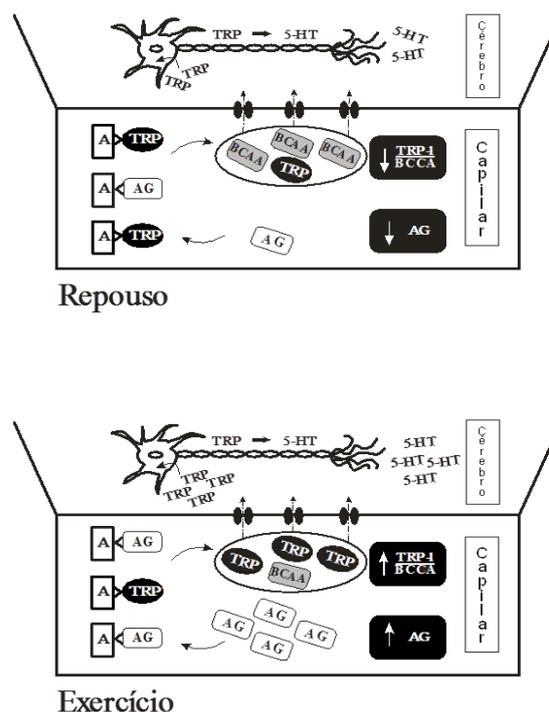


Figura 1 - Esquema ilustrativo da Hipótese da Fadiga Central. A, albumina; TRP, triptofano; 5-HT, serotonina; AG, ácido graxo; BCAA, aminoácido de cadeia ramificada

Pesquisas tanto em ratos quanto em humanos sustentam boa evidência sobre a atividade aumentada de 5-HT cerebral durante exercício prolongado e que essa resposta está associada à fadiga. Alguns pesquisadores

estão apenas começando a explorar o possível mecanismo fisiológico que cerca essa resposta (Davis, Alderson e Welsh, 2000).

Estudos mostram que a estimulação farmacológica de receptores 5-HT_{1c} por clorophenylpiperazine (mCPP), reduz o tempo de corrida até a exaustão e atenua a síntese de dopamina cerebral durante o exercício no núcleo estriatum, mesencéfalo e hipocampo (Bailey, Davis e Ahlborn, 1992).

Fármacos agonistas e antagonistas 5-HT poderiam comprometer, também, a performance de endurance por afetar a termorregulação, agindo em receptores do subgrupo 5-HT_{1c} e 5-HT_{2c}. A administração de 8-OH-DPAT, um agonista 5-HT_{1c}, tem mostrado associação com efeito hipotérmico em ratos (Hjorth, 1985). Outro estudo, envolvendo pizotifen, um antagonista 5-HT_{2c}, demonstrou hipertermia em sete indivíduos submetidos a 90 minutos de teste em cicloergômetro (Strachan, Leiper e Maughan, 2005). Acredita-se que o efeito dessas drogas é mediado por associação direta com o hipotálamo.

A melhor relação causa e efeito entre o aumento cerebral de 5-HT e fadiga, foi demonstrada em uma série de experimentos envolvendo alterações farmacológicas cerebrais durante exercício em ratos. Bailey, Davis e Ahlborn (1993), propuseram que se o 5-HT pudesse ser artificialmente aumentado por meio da administração de droga agonista 5-HT (quipazine dimaleate [QD]), a fadiga poderia ocorrer precocemente. Em contraste, se antagonistas 5-HT (LY 53.857 ou xylamide tosylate [XT]) fossem administrados, a fadiga poderia ser retardada. Esse experimento demonstrou que o tempo de corrida para exaustão diminuiu após a administração de agonistas específicos 5-HT, mas aumentou após a administração de antagonistas 5-HT. Essas modificações no tempo de corrida para fadiga ocorreram apesar de não haver alterações aparente na temperatura corporal, glicose sanguínea, glicogênio muscular e livre, ou variáveis hormonais.

A fluoxetina é uma droga inibidora da recaptção de serotonina no SNC, amplamente usada em tratamentos neurológicos como agente antidepressivo, por aumentar a neurotransmissão serotoninérgica cerebral (Wong, Threlkeld e Robertson, 1991); e utilizada também em programas para

controle de peso corporal, sendo inibidora de apetite (Halford e Colaboradores, 2005). O aumento da atividade serotoninérgica poderia influenciar o tempo de exercício agindo em regiões cerebrais como o córtex, hipotálamo, tálamo, substância nigra e núcleo da rafe (Muck-Seler, Jevric-Causevic e Diksic, 1996).

Os resultados obtidos nesse estudo servirão para buscar um melhor esclarecimento sobre o papel do sistema serotoninérgico e sua relação com os processos de fadiga central e seu desenvolvimento.

Portanto nosso objetivo foi avaliar, por meio de pesquisa experimental, o efeito da administração de fluoxetina sobre o tempo de corrida de ratos sedentários em esteira rolante e relacionar os resultados do estudo com a Hipótese da Fadiga Central.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um grupo de 10 ratos Wistar, com aproximadamente 60 dias de vida, pesando 200g, em média, foram submetidos a sessões de corrida em esteira rolante (Insight) com velocidade constante de 21 m/min e 5° de inclinação. Essa esteira possui uma estrutura metálica com potencial elétrico localizada na parte posterior de cada baía. Os animais passaram por quatro sessões de corrida (quatro dias consecutivos), com duração de cerca de 90 minutos, na esteira como processo de adaptação para os experimentos. O primeiro protocolo experimental (Fase 1) consistiu na avaliação do tempo médio de corrida dos animais até o esgotamento físico, divididos em três sessões semanais em dias alternados. No dia seguinte ao fim da Fase 1 (Fase 2) os animais iniciaram tratamento, durante sete dias, com fluoxetina (10mg/kg/dia) dissolvida em solução fisiológica (NaCl 0,9%) injetada intraperitonealmente (i.p.). Após esse período de tratamento, no qual os animais não correram, repetiu-se o mesmo protocolo da Fase 1 para avaliar o tempo das sessões de corrida, porém sem interrupção do tratamento com a droga, totalizando 12 dias de tratamento com fluoxetina. Decorrido sete dias do encerramento da Fase 2, período esse em que foi suspenso o tratamento com a droga e as sessões de corrida, repetiu-se o protocolo da Fase 1, para mensuração do tempo até a exaustão em três sessões de corrida, para

avaliar se a fluoxetina ainda promovia efeitos em nível central, ou se havia sido completamente metabolizada pelo organismo (*washout* de sete dias ou Fase 3). Posteriormente, foi dado mais sete dias (14 dias em relação à Fase 2), sem tratamento com a droga e sem realização de corrida, e novamente repetiu-se o protocolo para a avaliação do tempo até a fadiga (*washout* de 14 dias ou Fase 4). O estado de fadiga foi definido como o ponto no tempo durante o qual os animais desistiam da corrida, demonstrada por sujeição a estímulos elétricos longos ou consecutivos, num intervalo de aproximadamente um minuto.

Os resultados da pesquisa foram avaliados pelo teste t de Student para dados

pareados. Neste caso, os dois valores originais, as duas médias obtidas antes e após tratamento, são provenientes do mesmo grupo de animais. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

RESULTADOS

O estudo teve duração de aproximadamente 40 dias e ao final da pesquisa os ratos tiveram ganho médio de 160g de peso corporal, conforme mostrado na Figura 2:

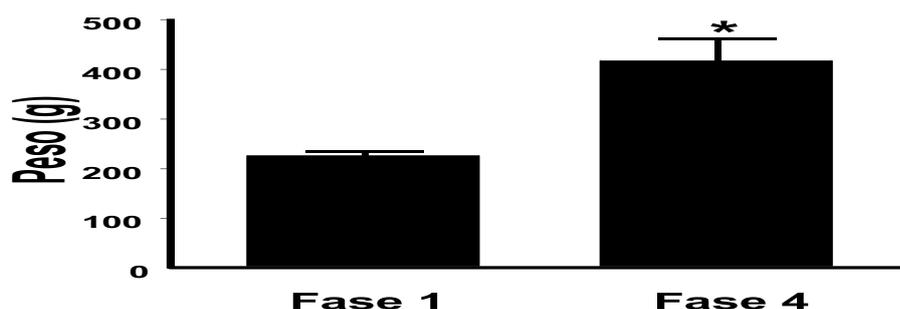


Figura 2 - Pesos dos animais antes da Fase 1 e após a Fase 4. Diferença estatística, * $p < 0,01$ (t Student)

Pela análise destes resultados, observa-se que a fluoxetina não demonstrou

inibição de apetite, conforme trabalhos previamente mencionados.

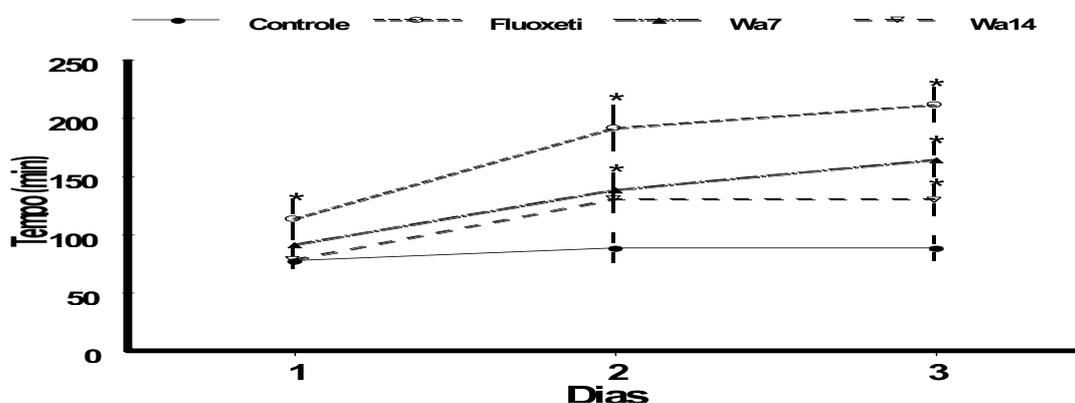


Figura 3 - Desempenho dos animais nas fases e nos dias em que foram realizados os testes

Como observado na Figura 3, o tempo de corrida durante a administração de fluoxetina aumentou cerca de 90 minutos, na média de tempo, comparado ao tempo pré-tratamento. Como houve diferença entre estes dois grupos, ou seja, manifestou-se algum efeito pelo tratamento, foi realizado *washout* de sete e quatorze dias, períodos estes que comprovaram o efeito da fluoxetina, já que o tempo para esgotamento tendeu a voltar aos valores de repouso.

Os dados estão representados em média \pm EPM. Diferença estatística em relação ao controle, * $p < 0,05$ (t Student).

DISCUSSÃO

Pouco se conhece sobre o mecanismo envolvendo o SNC e a fadiga durante o exercício. Pesquisas científicas têm sido amplamente limitadas nessa área devido, em grande parte, à falta de teorias viáveis que expliquem o modo como a fadiga ocorre, e à falta de boas metodologias para medir imediatamente e distinguir a fadiga central da fadiga periférica.

Estes resultados vão de encontro à "hipótese da fadiga central" descrita por Newsholme e colaboradores, (1995) de que o aumento da atividade serotoninérgica no SNC comprometeria o desempenho durante exercícios prolongados; e contra alguns trabalhos que usaram a fluoxetina como possível agente para melhorar o desempenho de humanos em exercícios prolongados, onde não foram observados efeitos expressivos (Meeusen e Colaboradores 2001; Wearden e Colaboradores 1998). No entanto, é uma das primeiras investigações que descreve um positivo efeito da administração de um agente 5-HT agonista sobre a performance de endurance (tempo de corrida até exaustão) em ratos. Os mecanismos envolvidos no efeito de agonistas 5-HT sobre o tempo de exercício até a exaustão são incertos.

A hipótese provável para este aumento da performance da atividade física mediado pela fluoxetina, poderia ser devido à seu efeito antidepressivo por aumentar a disponibilidade de serotonina no SNC, proporcionando sensação de bem estar, o que aumentaria a motivação para a realização de atividades consideradas extenuantes.

Já nas fases de *washout*, mesmo com a queda do tempo médio até o esgotamento

físico, houve diferença significativa em relação ao controle, que pode ser explicado pelo efeito promovido pelo treinamento, já que 14 e 21 dias (*washout* de 7 e 14 dias respectivamente, comparados com o dia de início dos testes) de treinamento em corrida é suficiente para promover adaptações (Dantas, 2003).

Uma das grandes dificuldades de se estudar a fluoxetina consiste no fato dessa droga ser um agonista não seletivo, ou seja, atua nos inúmeros receptores serotoninérgicos, os quais estão envolvidos em diferentes funções.

Pela análise dos resultados desse estudo, conclui-se que a administração crônica (doze dias) de fluoxetina numa dosagem de 10 mg/kg/dia (i.p.) aumenta pronunciadamente o tempo de corrida até o esgotamento físico em ratos submetidos a exercício em esteira rolante.

Contudo, há necessidade de mais pesquisas, envolvendo este tema para verificar o papel da fluoxetina e outros inibidores da recaptação de serotonina no SNC, como prováveis substâncias dopantes, bem como, elucidar o possível mecanismo responsável por esta resposta.

REFERÊNCIAS

- 1- Bailey, S.P.; Davis, J.M.; Ahlborn, E.N. Effect of increased brain serotonergic (5-HT_{1c}) activity on endurance performance in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, San Francisco, Vol.145. 1992. p. 76-77.
- 2- Bailey, S.P.; Davis J.M.; Ahlborn, E.N. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *International Journal of Sports Medicine*, New York, Vol. 14. 1993. p. 330-333.
- 3- Chaouloff, F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, Vol. 29. Num.1. 1997. p. 58-62.
- 4- Davis, J.M.; Bailey, S.P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Madison, Vol.29, Num.1, p.45-57, 1997.
- 5- Davis, J.M.; Alderson, N.L.; Welsh R. Serotonin and central nervous system fatigue:

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

nutritional considerations. American Journal of Clinical Nutrition, Bethesda, Vol.72, (suppl)57, p. 3-8, 2000.

6- Dantas, E.H. A prática da preparação física. Rio de Janeiro: Shape, 2003.

7- Halford, J.C.; Harrold, J.A.; Lawton, C.L.; Blundell, J.E. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Current Drug Targets, Notre Dame, Vol. 6, Num. 2, p. 201-213, 2005.

8- Hjorth, S. Hypothermia in the heat induced by the potent serotonergic agent 8-OH-DPAT. Journal of Neural Transmission, New York, Vol.61, Num.1-2, p.671-677, 1985.

9- Hoomann, W.; Struder, H.K. Exercise, physical activity, nutrition, and the brain. Nutrition Reviews, Washington, Vol. 54, p. 37-43, 1996.

10- Meeusen, R.; Piacentrini, M.F.; Van Den Eynde, S.; Magnus, L; De Meirleir, K. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. Sports Medicine, Auckland, Vol. 22, Num. 3, p. 29-36, 2001.

11- Muck-Seller, D.; Jevric-Causevic, A.; DIKSIC, M. Influence of fluoxetine on regional serotonin synthesis in the rat brain. Journal of Neurochemistry, Washington, Vol. 67, Num. 2, p. 434-442, 1996.

12- Newsholme, E.A; Blomstrand, E. Tryptophan, 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. Advances in Experimental Medicine and Biology, Heidelberg Vol. 384, p. 315-320, 1995.

13- Rossi, L.; Tirapegui, J.O. Aminoácidos: bases atuais para sua suplementação na atividade física. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, Vol. 36. Num.1. p. 37-51. 2000.

14- Rossi, L.; Tirapegui, J.O. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, Vol. 48. Num. 2. p. 227-233. 2004.

15- Strachan, A.T.; Leiper, J.B.; Maughan, R.J. Serotonin_{2c} receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, Vol. 37, Num. 3, p. 389-394, 2005.

16- Wearden, A.J.; Morris, R.K.; Mullis, R.; Strickland, P.L.; Pearson, D.J.; Appleby, L., Campbell, I.T.; Morris, J.A. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for fatigue syndrome. British Journal of Psychiatry, London, Vol. 172, p. 485-490, 1998.

17- Wong, D.T.;Threlkeld, P.G.; Robertson, D.W. Affinities of fluoxetine its enantiomers and other inhibitors of serotonin uptake for subtypes of serotonin receptors. Neuropsychopharmacology, New York, Vol. 5. Num. 1. p. 43-47, 1991.

Recebido para publicação em 19/06/2011
Aceito em 26/07/2011