

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

MELISSA SANTOS FERREIRA

AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA EM RATOS COM OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO FRENTE AO EXERCÍCIO FÍSICO

Alfenas/MG

2013

MELISSA SANTOS FERREIRA

AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA EM RATOS COM OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO FRENTE AO EXERCÍCIO FÍSICO

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre, apresentado pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Ciências Fisiológica pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Alfenas.

Área de Concentração: Fisiologia e Farmacologia da Dor.

Orientador: Dr. Carlos Giovani de Oliveira Nascimento.

Alfenas /MG

2013

Ferreira, Melissa Santos.

Avaliação nociceptiva em ratos com obesidade induzida por glutamato monossódico frente ao exercício físico / Melissa Santos Ferreira. - 2013.
74 f. -

Orientador: Carlos Giovani de Oliveira Nascimento.

Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2013.

Bibliografia.

1. Nociceptividade. 2. Glutamato de Sódio. 3. Exercício. I. Nascimento, Carlos Giovani de Oliveira. II. Título.

CDD: 612.8

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

MELISSA SANTOS FERREIRA

AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA EM RATOS COM OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO MONOSSÓDICO FRENTE AO EXERCÍCIO FÍSICO

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre, apresentado pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico de Ciências Fisiológicas pelo Instituto de Ciências Biomédica da Universidade Federal de Alfenas.

Área de Concentração: Fisiologia e Farmacologia da Dor

Orientador: Dr. Carlos Giovani de Oliveira Nascimento

Aprovado em:

21-05-2013

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Carlos Giovani de Oliveira Nascimento

Instituição:

UNIFAL

Assinatura:

Carlos Giovani de Oliveira Nascimento

Prof. Dr.

Renato Nery Lourenço

Instituição:

EERP-USP

Assinatura:

Renato Nery Lourenço

Prof. Dr.

RENATO RIZO VENTURA

Instituição:

UNIFAL-MG

Assinatura:

Renato Rizo Ventura

Dedico aos meus pais, que me propiciaram uma vida digna onde eu pudesse crescer, acreditando que tudo é possível, desde que sejamos honestos, íntegros de caráter e tendo a convicção de que desistir nunca seja uma ação contínua em nossas vidas; que sonhar e concretizar os sonhos só dependerão de nossa vontade.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me guia e me protege desde o momento em que fui gerada e que nunca me deixou nos momentos difíceis, me permitindo chegar até aqui.

Ao meu avô Iussif (*in memorium*) que me proporcionou um enlace entre as perguntas do dia a dia e a constante busca de respostas para aumentar meus conhecimentos.

À minha família em especial, (Marisi, César, Miller, Milleni, Guilherme) e ao Francisco, que nas lutas da vida são meus pilares; nas derrotas, meus ombros consoladores; e nas vitórias, meus mais ardentes torcedores. O estímulo e carinho de vocês foram armas desta vitória mesmo sendo com um sorriso.

Ao meu grande Mestre Carlos Giovani de Oliveira Nascimento, por sempre me tratar mais que uma simples aluna mas como uma amiga, pelo carinho e preocupação, por acreditar no meu potencial e ter compartilhado comigo um pouco da sua vasta sabedoria. Parabéns por ser esse pesquisador incrível e ter me aceitado como sua orientada e principalmente por ter me aconselhado em momentos de desespero, incentivar em não desistir quando me deparava com uma segunda graduação e ao mesmo tempo o mestrado! Obrigada por tudo!

Ao Alexandre Vieira, pela orientação e ajuda na elaboração deste trabalho, conversas durante o café e pelos sábios conselhos durante esta trajetória. Desejo incansavelmente muito Sucesso para você. Você merece!

A professora Alessandra Esteves, pelo o grande apoio e disponibilidade para realizar minhas lâminas. Muito obrigada pela atenção e o carinho.

Aos meus verdadeiros amigos, obrigada por compreenderem toda a minha ausência nesse período, por me proporcionarem alegrias, momentos de pura felicidade, e estarem sempre ao meu lado até nos momentos de tristeza. Obrigada por cada palavra, viagem, conversas, festas, tudo! Quero sempre que estejam ao meu lado!

Agradeço ao meu tio Jaques que me incentivou e instigou o desejo que vem de família em ser pesquisadora e professora.

Agradeço a Melissa, Camila, Tainá, Derick, que foram pessoas que estiveram comigo durante essa jornada e que carregou comigo a certeza que trabalhos em equipe sempre é a melhor ferramenta para o sucesso.

Ao pessoal do laboratório, técnicos, trabalhadores de limpeza. Obrigada!

A CAPES pelo incentivo a pesquisa.

"Procure ser uma pessoa de valor, em vez de procurar ser uma pessoa de sucesso. O sucesso é consequência"

Albert Einstein.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar as respostas nociceptivas de animais tratados com glutamato monossódico (MSG) e os efeitos produzidos pelo exercício físico crônico [21-60 dias de vida (grupo I) ou de 60 a 90 dias de vida (grupo II)]. As respostas nociceptivas foram testadas após 60 dias de vida (grupo I) ou 90 dias de vida (grupo II), em todos os grupos de ratos usando Von Frey, Placa Quente, Retirada da Cauda. No final do experimento, os ratos foram sacrificados e adiposidade em animais tratados com MSG foi evidenciada a partir do peso da gordura epididimal e intercostal. Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão e analisados pela análise de variância de duas vias seguido pelo pós - teste de Newman Kells. Ao avaliar o estímulo mecânico pelo método Von Frey pode-se observar: Grupo I-animais MSG sedentários apresentaram uma maior resistência quando comparados aos animais controle sedentários ($17,258 \pm 1,302$ g vs $31,132 \pm 1,829$ g). Animais MSG submetidos ao exercício físico houve uma recuperação em sua função nociceptiva, quando comparados aos animais MSG sedentários ($31,957 \pm 0,972$ g vs $17,258 \pm 1,302$ g). O Grupo II nota-se uma parcial recuperação da atividade nociceptiva de animais MSG treinados quando comparados animais MSG sedentários ($22,128 \pm 1,186$ vs $16,287 \pm 1,205$ g). Os ratos MSG sedentários apresentaram maior resposta de latência para o teste de retirada da cauda e placa quente quando comparados animais controle sedentários.: Retirada de cauda - Grupo I ($16,770 \pm 2,283$ s vs $12,390 \pm 1,722$ s), Grupo II ($22,120 \pm 4,976$ s vs $14,360 \pm 2,175$ s) . Placa quente: Grupo I ($18,240 \pm 1,915$ s vs $8,535 \pm 2,316$ s), Grupo II ($16,930 \pm 1,848$ s vs $9,532 \pm 2,442$ s) . No entanto, latência retornou aos níveis normais apenas em ratos MSG treinados do grupo I: Retirada de cauda ($12,490 \pm 1,405$ s), Placa quente ($9,603 \pm 1,410$ s). Os resultados demonstram que a administração de MSG modifica as respostas nociceptivas e parte destas são recuperadas com um treinamento físico na fase juvenil podendo haver uma reativação simpática e proporcionar uma reativação neuroanatômica de áreas com atividades parcialmente comprometidas.

Palavras-chave: Nocicepção. Glutamato Monossódico. Exercício Físico.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the nociceptive responses of animals treated with monosodium glutamate (MSG) and the effects produced by chronic physical exercise [21-60 days of life (Group I) or 60-90 days of life (Group II)]. The nociceptive responses were tested after 60 days of life (Group I) as well as 90 days of life (Group II) in all groups of rats using Von Frey, hot plate and tail flick. In the conclusion of the experiment, the rats were sacrificed and the adiposity in animals treated with MSG was evidenced after to weigh epididimal and intercostal fat. The results were presented as mean \pm standard error of the mean and subjected to two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Newman Kells. When assessing the mechanic stimulation by Von Frey method it is possible to observe: Group I MSG sedentary animals showed a higher resistance when compared with animals of sedentary control ($17,258 \pm 1,302$ g vs $31,132 \pm 1, 829$ g). MSG animals submitted to physician exercises had recovered the nociceptive function when compared with the MSG sedentary ($31,957 \pm 0,972$ g vs $17,258 \pm 1,302$ g). In the group II it is possible to notice a partial recuperation of the nociceptive activity of MSG trained animals when compared with MSG sedentary animals ($22,128 \pm 1,186$ g vs $16,287 \pm 1,205$ g) but this partial recuperation is explained because the control sedentary animals presents $29,043 \pm 1,423$ g) $p < 0,01$. The MSG sedentary rats present higher latency response in the tail flick test: Group I (18.240 ± 1.915 s vs 8.535 ± 2.316 s) and Group II ($16,930 \pm 1,848$ s vs $9,532 \pm 2,442$ s). Hot plate: Group I (18.240 ± 1.915 s vs 8.535 ± 2.316 s), Group II ($16,930 \pm 1,848$ s vs $9,532 \pm 2,442$ s) when compared with control sedentary animals. However, latency has returned to the normal levels only in the MSG trained rats of group I: tail flick ($12,490 \pm 1,405$ s), hot plate ($9,603 \pm 1,410$ s). The results have demonstrated that the MSG's administration can modify the nociceptive responses and part of this responses are recover.

Keyword: Nociception. MSG. Exercise.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1- Esquema ilustrativo do mecanismo de ação do NPY no hipotálamo ocasionando em aumento do peso corporal..	22
Figura 2- Núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo (extrema direita) e de hormônios que agem sobre grupos de neurônios associados ao apetite (marrom) ou saciedade (azul). Cada substância estimula (flechas verdes) ou deprime (setas vermelhas) as respostas dos neurônios.	23
Figura 3 -Via ascendente da nocicepção e sua primeira conexão. Axônios das fibras aferentes primárias transmitindo impulso nociceptivo até as lâminas superficiais do corno dorsal	27
Figura-4 Via ascendente da nocicepção- segunda conexão. Tratos aferentes que partem do corno dorsal e conduzem a informação aos centros de processamento cerebrais	28
Figura 5- Grupo I Parâmetro Metabólico identificado pelo Índice de Lee-Aplicação do MSG desencadeou um maior Índice de Lee comparado aos animais submetidos a salina. *** significância de $p < 0,0001$.	40
Figura 6- grupo II Parâmetro Metabólico identificado pelo Índice de Lee-Aplicação do MSG desencadeou um maior Índice de Lee comparado aos animais submetidos a salina. * significância de $p < 0,05$.	41
Figura-7 grupo I :Peso de Animais (g) durante um período de 7 semanas	42
Figura-8(grupo II)Peso de Animais em (g) medidos durante 4 semanas	44
Figura-9 Grupo I identificação de gordura epididimal ** significativo de $p < 0,001$ de animais obesos MSG em relação animais controle , * $p < 0,05$.	45
Figura-10 GrupoII identificação de gordura epididimal *** significativo de $p < 0,001$ de animais obesos MSG em relação animais controle.	46
Figura-11 Grupo I Identificação de gordura intercostal.*** significativo de $p < 0,001$ de animais MSG em relação animais controle.	47
Figura-12 Grupo II Identificação de gordura intercostal.* significativo de $p < 0,05$ de animais MSG em relação animais controle.	47
Figura-13-Grupo I: representação do efeito do exercício em animais controle e animais MSG sobre o tempo de latência ao estímulo térmico.	49
Figura14- Grupo II: Efeito da indução do modelo MSG na resposta nociceptiva à placa quente.*** Significância entre grupos MSG e controles $p < 0.001$.	50

Figura 15a- Von Frey- primeira hora após aplicação do irritante alogênico. Significância entre Grupos Treinados(MSG e Controle) ** p<0,001.....	51
Figura-15 b Grupo I- Hipernocicepção mecânica inflamatória induzida por carragenina (3ªhora). *** significância entre grupos MSG e Controle com p<0,001. +++ representa a significância entre animais MSG sedentários e MSG treinados com P<0,0001,++ representa a significância entre animais controle treinados e animais controle sedentários com p<0,001.	52
Figura 16 a -Grupo II- Hipernocicepção mecânica inflamatória induzida por carragenina (1ªhora). *** significância entre grupos MSG e Controle com p<0,001.....	53
Figura 16 b- Grupo II- hipernocicepção mecânica inflamatória induzida por carragenina (3ª hora). *** significância ente os grupos MSG sedentários e controle sedentários correspondentes com p < 0,0001.** Diferença significativa entre animais MSG treinados e animais controle treinados p<0,001 e ++significância entre animais MSG treinados e MSG sedentários correspondente a p<0,001.	54
Figura 17- Grupo I: Efeitos do treinamento físico associado ao modelo MSG na resposta nociceptiva reflexa de retirada de cauda referente ao tempo de latência(segundos). * Significância entre grupos MSG e controle. P<0,05. # significância entre animais MSG treinados e MSG Sedentários p< 0,05. + Significância entre animais controle treinados e animais controle sedentários p< 0,05.	55
Figura 18 :GrupoII - Efeitos do modelo glutamato na resposta nociceptiva reflexa de retirada de cauda referente ao tempo de latência (segundos). * significância entre grupos correspondente p < 0,05.....	56
Tabela-1 Divisão de grupos conforme a idade em que iniciaram e terminaram a praticar o exercício físico crônico.....	36
Tabela 2- representativo da média do peso dos animais em (g) de cada grupo (grupoI)correspondente, durante o período de 7 semanas.	42
Tabela 3- representativo da média do peso dos animais em (g) de cada grupo (grupoII)correspondente, durante o período de 4 semanas.	43

LISTA DE ABREVIATURA

ARC	Núcleo arqueado
AMPA	Ácido a-amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico
ANOVA	Análise de Variância
AP	Área Prostema
ACTH	Hormônio Adenocorticotrófico
AV3V	Região anteroventral do terceiro ventrículo
AVP	Arginina vasopressina
Ag-RP	Peptídeo relacionado a agout
BDNF	Fator Neutrotófico derivado do cérebro
CCK	Colescistocinina
DMH	Hipotálamo dorsomedial
DIPA	Núcleo dorsolateral da substância cinzenta Periaquedutal
EPM	Erro padrão da média
F	Força
HSL	Lipase hormônio sensível
IL-RA	Receptor antagonista para interleucina
IL	Interleucina
LHA	Área hipotalâmica Lateral
LPAG	Região lateral da substância cinzenta Periaquedutal
MSH	Hormônio estimulador de monócito
MSG	Glutamato Monossódico
NPY	Neuropeptídeo Y
NTS	Núcleo do trato solitário
NMDA	N-metil-D-aspartato
OVLT	Região do Órgão vascular da lâmina terminal
Ob-R	receptor específico para obesos
PAG	Substância Cinzenta Periaquedutal
PVN	Núcleo Paraventricular
PYY	Hormônio derivado de célula L

RVL	Região rostro ventral do bulbo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNA	Sistema Nervoso Autonomo
TG	Triglicerídeo
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VLPAG	Região ventral da substância cinzenta periaquedutal
VS	versus
WHO	Organização mundial de saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 Obesidade.....	20
2.2 Fisiopatologia da Obesidade	20
2.3 Obesidade induzida por Glutamato Monossódico	24
2.4 Glutamato e nocicepção	25
2.5 Exercício físico e o Glutamato Monossódico (MSG).....	29
2.5.1 Exercício Físico e Dor.....	33
3 JUSTIFICATIVA.....	34
4 OBJETIVOS	35
4.1 Objetivo geral.....	35
4.2 Objetivos Específicos.....	35
5 MATERIAL E MÉTODOS	36
5.1 Animais	36
5.2 Treinamento Físico - Natação	36
5.3 Obesidade.....	37
5.4 Indução da nocicepção	37
5.5 Placa Quente - <i>Hot plate</i>	38
5.6 Hipernocicepção Mecânica- Von Frey	38
5.7 Retirada de cauda- (<i>Tail Flick</i>) Limiar nociceptivo Térmico	39
5.8 Análise Estatística	39
6 RESULTADOS.....	40
6.1 Obesidade induzida por glutamato monossódico.....	40

6.2 AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA	48
6.2.1 TESTE PLACA QUENTE - <i>Hot Plate</i>	48
6.2.2 Avaliação da hipernocicepção mecânica pelo método VON FREY	50
6.2.3 Teste retirada de cauda - <i>Tail Flick</i>	54
7 DISCUSSÃO	57
8 CONCLUSÃO	62
9 AGRADECIMENTOS.....	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

1 INTRODUÇÃO

A obesidade já é considerada uma epidemia mundial independente de condições econômicas e sociais. O risco aumentado de mortalidade e morbidade associado à obesidade tem sido alvo de muitos estudos que tentam elucidar os aspectos da síndrome metabólica como consequência deste quadro. Doenças metabólicas como a resistência à insulina, hipertensão e a dislipidemia são o que caracterizam a síndrome metabólica (PEREIRA et. al., 2003).

Um modelo de roedores para a obesidade foi proposto em 1969 (ONLEY, 1969). Neste modelo, o glutamato monossódico (MSG) foi administrado em animais neonatos, causando efeitos neuro-tóxicos sendo que os principais locais afetados por sua toxicidade são núcleos hipotalâmicos e a eminência média (NEMEROFF et al., 1978). As mais proeminentes manifestações de desordens neuroendócrinas e metabólicas causadas por estas lesões são: retardo no crescimento, obesidade, infertilidade e uma série de alterações anatômicas, fisiológicas e comportamentais, incluindo mudanças no limiar nociceptivo frente respostas algésicas (BADILLO-MARTINEZ et al., 1984).

O exercício físico tem um impacto extremamente positivo sobre o indivíduo que o pratica. Além de melhorar os parâmetros de doenças cardiovasculares, respiratórias e metabólicas o exercício tem um poderoso efeito sobre o sistema nervoso central através da liberação de mediadores opióides, o que acaba por favorecer a melhoria da qualidade de vida da população fisicamente ativa. Dentre as alterações benéficas induzidas pela atividade física, talvez a mais notável seja sua capacidade de induzir a robustez ao sistema imunológico (VANCINI et al., 2005).

Estudos clínicos mostram que atividades aeróbicas melhoram a aprendizagem, aumentam a secreção de substâncias neuroquímicas associadas à plasticidade sináptica e promovem o desenvolvimento de uma nova arquitetura neuronal (ERICKSON & KRAMER, 2008) e em um programa de treinamento organizado, exerce um efeito anti-inflamatório (PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

As mudanças endócrinas ocasionadas pelo estado inflamatório crônico característico da obesidade parecem abranger aspectos fisiopatológicos que poderiam desencadear mudanças comportamentais e fisiológicas em humanos e animais experimentais, levando a um aumento ou diminuição no limiar de dor. Estudos indicam que a prática regular de exercício físico organizado em um programa de treinamento, exerce um efeito anti-inflamatório induzido por várias sessões agudas. Por esta razão, torna-se importante avaliar as respostas nociceptiva de animais com

obesidade induzida pelo glutamato monossódico (obesidade central) com 8 e 16 semanas de vida em condições de exercício físico crônico comparados com animais controle.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão da literatura do presente trabalho foi organizada em cinco partes: Obesidade; Fisiopatologia da Obesidade; Obesidade induzida por Glutamato Monossódico; Glutamato e nocicepção e Exercício físico.

2.1 Obesidade

A obesidade é um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. A sua prevalência triplicou em muitos países da região europeia desde 1980 e o número de pessoas afetadas continua a crescer a um ritmo alarmante, especialmente entre as crianças. A obesidade já é responsável por 2-8% dos custos de saúde e 10-13% das mortes em diferentes países do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Atualmente considerada um problema de saúde pública, suas consequências são muitas, e variam desde o risco aumentado de morte prematura até graves doenças não letais, mas debilitantes e que afetam a saúde dos indivíduos (FRANCISCHI et al., 2001).

Os indivíduos obesos apresentam diferenças na quantidade e na distribuição de gordura corporal (PI-SUNYER, 2000). As doenças associadas à obesidade estão amplamente relacionadas com a distribuição morfológica dessa gordura. Há dois subgrupos diferentes de obesidade, de acordo com as características morfológicas: a genóide, cuja gordura se distribui, sobretudo nas regiões das coxas, ancas e nádegas, características predominantes no sexo feminino; e a andróide, cuja gordura se distribui principalmente no abdômen e está presente em maior proporção no sexo masculino (NATIONAL TASK FORCE, 2000; OMS, 2004). Estudos demonstraram que este último tipo de obesidade está associada a vários distúrbios metabólicos, tais como dislipidemias, doenças cardíacas, intolerância à glicose e apnéia do sono (PI-SUNYER, 2000).

2.2 Fisiopatologia da Obesidade

A obesidade é um distúrbio do metabolismo energético em que ocorre um armazenamento excessivo de energia sob a forma de triglicerídeos (TG), no tecido adiposo. O aumento do peso corporal é decorrente do aumento de tecido adiposo e excesso crônico de ingestão de alimentos calóricos (MONTENEGRO & FRANCO, 1999).

Até o final do século passado, acreditava-se que os depósitos de tecido adiposo eram apenas uma estrutura passiva (ALBRIGHT et al., 1998), entretanto identificaram a leptina, um hormônio proteico, que circulava no sangue de camundongos controles normais, mas não em camundongos geneticamente obesos (FRIEDMANN & HALAAS, 1998). Quando injetada intraperitoneal em camundongos obesos, a leptina reduzia sensivelmente o peso corporal, levando os animais a ingerirem menos alimento, normalizando os níveis sanguíneos de glicose, a temperatura corporal, e restabelecendo a função reprodutiva (ZHANG et al., 1994).

A leptina é um hormônio produzido pelo adipócito, regula a ingestão de alimentos e funções neuroendócrinas e estimula a atividade nervosa simpática através de receptores específicos (Ob-R) que são altamente expressos no hipotálamo (HAYNES et al., 1997). Sua ação no sistema nervoso central (SNC) promove a redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e incluir o metabolismo de glicose e de gorduras (SÁNCHEZ, 2005).

Uma mutação no gene da leptina causa severa obesidade em roedores, sugerindo que a função fisiológica da leptina seja a de evitar a obesidade durante o consumo excessivo de alimentos (SOARES & GUIMARÃES, 2001), inibindo a via indutora do apetite (orexígena) e estimulando a via indutora da saciedade (anorexígena) (HARVEY & ASHFORD, 2003). Indivíduos obesos que possuem altos níveis de leptina desenvolvem uma resistência à ação deste hormônio, devido a um mau funcionamento das cascatas de sinalização intracelulares associadas ao seu receptor. Assim, a leptina não teria utilidade clínica, no tratamento de obesidade, como se pensava no início dos estudos (SÁNCHEZ, 2005).

A propriedade inibidora do apetite deve-se ao mecanismo de sinalização da leptina no hipotálamo, estimulando a síntese de neuropeptídeos anorexigênicos, que por sua vez, inibem a síntese de neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo chave na estimulação da ingestão de alimentos e na inibição da termogênese e do gasto metabólico.

O neuropeptídeo Y é um importante neurotransmissor liberado por alguns neurônios hipotalâmicos que atua no controle do peso corporal. Seus efeitos são antagonísticos em relação aos da leptina, provocando um aumento da ingestão alimentar, aumento da concentração sérica de insulina e diminuição da atividade nervosa simpática, reduzindo desta forma, a energia liberada e aumentando os estoques de triglicérides nos adipócitos e assim conseqüentemente, levando ao ganho de peso corporal. (WHITE & MARTIN, 1997).

O NPY é um dos mais abundantes peptídeos conhecidos no sistema nervoso dos mamíferos, e é expresso em níveis elevados em regiões do SNC, como o hipotálamo. Sob condições normais, os neurônios que expressam NPY em roedores estão especialmente localizados no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), localizado próximo do terceiro ventrículo na parte medial do núcleo. Esses neurônios enviam projeções para outros núcleos do hipotálamo, particularmente o núcleo paraventricular (PVN), dorsomedial (DMH) e área hipotalâmica lateral (LHA) (WHITE & MARTIN, 1997).

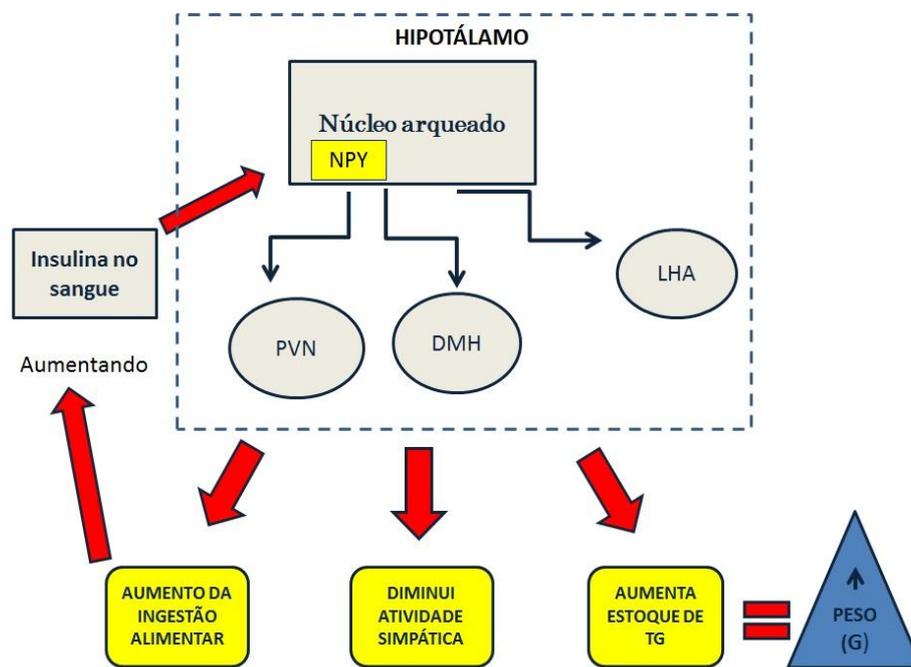


Figura 1- Esquema ilustrativo do mecanismo de ação do NPY no hipotálamo ocasionando em aumento do peso corporal. Sob condições normais, os neurônios que expressam NPY em roedores estão especialmente localizados no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC) sendo importantes no controle do peso corporal. Uma vez liberado NPY, neurônios enviam projeções para outros núcleos do hipotálamo, particularmente o núcleo paraventricular (PVN), dorsomedial (DMH) e área hipotalâmica lateral (LHA) que por sua vez atuam no aumento da ingestão alimentar, diminuem a atividade simpática e aumentam o estoque de triglicérides trazendo como consequência o aumento em peso (g).

Há também indicadores de energia e situação alimentar na forma de peptídios intestinais, como a grelina e o hormônio derivado de célula - PYY, que agem junto ao hormônio da leptina e glicose com possíveis ações sobre neurônios associados ao apetite. Quando estimuladas, as células do núcleo arqueado (ARC) liberam peptídios como NPY, (peptídeo relacionado a Agout) AgRP e (hormônio estimulador de monócito) alfa-MSH, que agem sobre um segundo conjunto de neurônios hipotalâmicos, que induzem ao apetite ou à saciedade. A leptina e a insulina agem simultaneamente

para promover a saciedade e, ao mesmo tempo, suprimir o apetite. Sinais nervosos e a presença do peptídeo intestinal colecistocinina (CCK) também comunicam a situação alimentar diretamente ao núcleo do trato solitário (NTS), um centro de saciedade do tronco cerebral (Fig-2).

INFORMAÇÕES

ENERGIA ARMAZENADA

- A leptina circulante, um hormônio gerado pelas células adiposas, indica o quanto de energia elas contêm

SITUAÇÃO METABÓLICA

- A glicose circulante representa a energia imediatamente disponível às células
 - Vários indicadores de atividade hepática sinalizam que a energia ingerida está sendo processada

SITUAÇÃO ALIMENTAR

- Sinais neurais e químicos do intestino indicam se os órgãos digestivos estão cheios de comida

RESPOSTAS

ALTERAR INGESTÃO DE ENERGIA

- Orientar o momento e o tamanho da refeição com sinais de apetite e saciedade

ALTERAR USO DE ENERGIA

- Reduzir ou aumentar a atividade física
 - Reduzir ou aumentar a velocidade de uso de energia pela célula
 - Suprimir ou restaurar o crescimento, a reprodução e a função imune

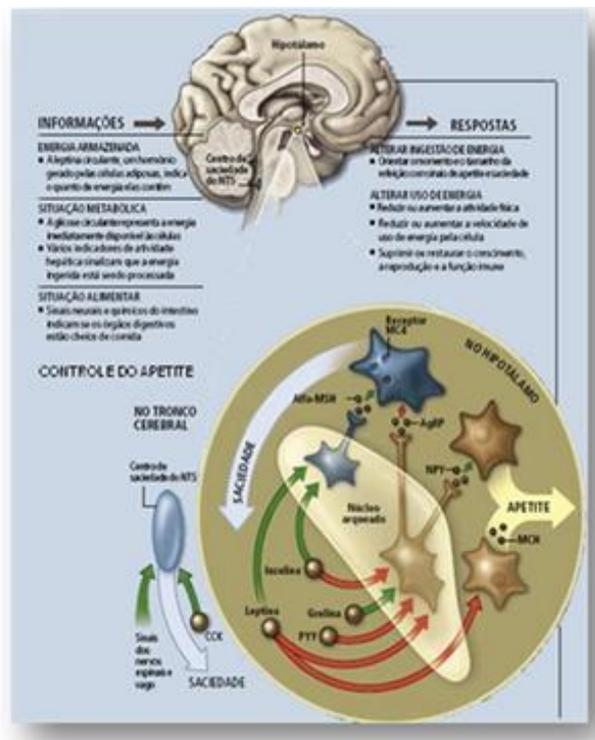


Figura 2- Núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo (extrema direita) e de hormônios que agem sobre grupos de neurônios associados ao apetite (marrom) ou saciedade (azul). Cada substância estimula (flechas verdes) ou deprime (setas vermelhas) as respostas dos neurônios. Fonte: http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/o_que_provoa_a_obesidade_13.htm

O acúmulo de tecido adiposo por alta ingestão calórica leva à liberação de substâncias bioativas, as quais exercem vários efeitos sobre o metabolismo de glicose, lipídeos e sobre a função cardiovascular (KOBAYASI et al., 2010). Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo apresenta algumas funções, dentre elas: é um órgão endócrino-metabólico produtor de moléculas que não só regulam o seu metabolismo, atividade e composição, como sinalizam estruturas cerebrais, sobretudo hipotalâmicas, que são determinantes para a regulação da fome, saciedade, ingestão alimentar, o consumo energético e a regulação de muitas estruturas somáticas relacionadas com a produção e regulação metabólica, reprodutora e de sobrevivência (KERSHAW et al., 2004). Além de sintetizar e secretar citocinas tais como, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF α), resistina e adiponectina (BASTARD et al., 2007).

Pacientes obesos e pacientes com diabetes tipo dois, apresentam um aumento de citocinas pró-inflamatórias e isso é decorrente ao aumento de tecido adiposo e resistência a insulina (PICKUP et al., 2000; CRUZ, 2004).

2.3 Obesidade induzida por Glutamato Monossódico

Modelos experimentais de obesidade em animais vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de possibilitar maior conhecimento sobre essa doença e seu tratamento. Um modelo de obesidade para roedores foi proposto em 1969 no qual o MSG (glutamato monossódico) foi utilizado como substância neonatal com efeitos neurotóxicos (OLNEY, 1969).

O glutamato monossódico é uma substância que tem efeitos tóxicos em várias espécies animais, sendo largamente usada como alimento e aditivo farmacêutico. Os principais locais afetados pela sua toxicidade são núcleos hipotalâmicos e a eminência média. As consequências no sistema nervoso central e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são a causa dos seus efeitos generalizados. As mais proeminentes manifestações de distúrbios neuroendócrinos e metabólicos causadas por estas lesões são o retardo no crescimento, a ocorrência de obesidade e a infertilidade (OLNEY 1969; NEMEROFF et al., 1978; KLINGBERG et al., 1987).

Nas últimas décadas, fortaleceu-se a evidência de que os animais tratados com MSG desenvolvem obesidade central, esses animais sofrem alteração de tolerância à glicose e hiperinsulinemia, as quais aparecem já na 12ª semana de vida (HIRATA et al.,1997; RIBEIRO et al.,1997). A administração neonatal de MSG em roedores lesiona 80 á 90% dos neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo (OLNEY 1969, SUN et al.; 1991; DAWSON et. al., 1989). Supõe-se que isto ocorra nas fases iniciais de desenvolvimento devido à barreira hemato-encefálica estar ainda subdesenvolvida ou ainda uma ativação prolongada de receptores glutamatérgicos levando a morte neuronal (DU BOIS e HUANG, 2007).

O glutamato é um aminoácido excitatório encontrado no cérebro (incluindo estruturas ligadas à mediação da nocicepção), na coluna dorsal e na periferia, e é liberado em resposta à estimulação nociceptiva e lesão tecidual ou de nervo (GRAHAM et al., 1967). Uma vez liberado, o glutamato pode atuar através de receptores ionotrópicos (diretamente acoplados a canais iônicos) ou metabotrópicos (acoplados a sistemas de segundos mensageiros via proteína G). Os receptores ionotrópicos incluem aqueles seletivamente sensíveis ao NMDA, ao ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) e ao cainato (FUNDYTUS, 2001).

Qualquer mudança ocorrida na excitabilidade neuronal durante a fase do desenvolvimento inicial pode acarretar em modificações químicas nas redes neuronais, com consequências patológicas (EARNHEART et al. 2007) Uma ativação prolongada de receptores glutamatérgicos, pode levar à morte neuronal em várias regiões do cérebro, tais como o córtex cerebral e hipocampo, entre outros (DU BOIS e HUANG, 2007). Este tipo de morte neuronal é denominado de excitotoxicidade e é acionado pelo influxo de Ca^{2+} mediado principalmente pela ativação de receptores ionotrópicos de glutamato (MICHAELS e ROTHMAN, 1990) e pode induzir apoptose ou necrose dependendo da intensidade de ativação do receptor glutamatérgico (JOHNSTON, 2005).

Além do hipotálamo, outras regiões do SNC sofrem destruição em decorrência do uso de MSG neonatal, incluindo a área postrema (AP) no tronco cerebral caudal. Além disso, sabe-se que a maioria dos neurônios do núcleo arqueado ventrolateral e ventromedial é sensível aos efeitos tóxicos do MSG, enquanto que uma subpopulação de células da divisão dorsomedial deste núcleo e neurônios dopaminérgicos não são susceptíveis à sua neurotoxicidade (MEISTER et al., 1989).

Ratos tratados com MSG exibiram preferências dietéticas alteradas (KANAREK et al., 1971; BECK et al., 1997) e diminuição de ingestão de alimento (STRICKER-KRONGRAD et al.; 1998). Entretanto, as diferentes anormalidades endócrinas de ratos tratados com MSG acabam por determinar um aumento da eficiência metabólica e deficiência na ingestão alimentar (hipofagia) induzidos pela sua toxicidade, o que faz com que, diferentemente de outros modelos experimentais de obesidade, estes animais não apresentem hiperfagia e, deste modo, mantenham o peso dentro da normalidade, apesar do acúmulo de gordura visceral (VOLTERA, 2008).

2.4 Glutamato e nocicepção

A administração neonatal de MSG resulta em uma série de alterações anatômicas, fisiológicas e comportamentais, incluindo mudanças no limiar de dor e respostas algésicas (BADILLO-MARTINEZ et al., 1984). Ao investigar a ocorrência de efeitos adversos em humanos, após administração oral de MSG, observou-se a ocorrência de dores de cabeça e sensibilidade mecânica nos músculos pericraniais (BAAD-HANSEN et al., 2010), à dor em músculos esqueléticos em humanos (CAIRNS et al., 2007).

Dados experimentais indicam que a destruição de células no núcleo arqueado induzido por MSG induz um aumento na densidade de receptores opiáceos no mesencéfalo (RABI SIMANTOV and SHIMON AMIR, 1989) e uma estimulação elétrica do núcleo supraóptico, ou injeção de uma

pequena dose de MSG neste núcleo, eleva o limiar nociceptivo de maneira dose-dependente, enquanto que a cauterização do núcleo supraóptico diminui o limiar nociceptivo. A remoção da pituitária não influenciou o efeito antinociceptivo de glutamato monossódico no núcleo supraóptico (YANG et al., 2007).

A nocicepção é uma forma especializada de sinalização sensorial, que converte informação sobre lesões teciduais quando excedem o limiar fisiológico do indivíduo (BARANAUSKAS, 1998). Assim, enquanto a dor envolve a percepção de um estímulo aversivo e exige a capacidade de abstração e elaboração de impulsos sensoriais, a nocicepção refere-se às manifestações neurofisiológicas geradas pelos estímulos nocivos (ALMEIDA et al., 2004). A função de alerta de dor leva a uma ativação de sensores, denominados nociceptores, por estímulos potencialmente perigosos que excedem a faixa fisiológica (MILLAN, 1999).

A ativação dos nociceptores em resposta a estímulos nocivos leva à despolarização e geração de um potencial de ação que se propaga ao longo de toda a fibra (WOOLF & SALTER, 2000). Assim, quando um dano inicial (lesão ou induzido por inflamação) ativa os nociceptores locais, as fibras nervosas A δ e C ficam sensibilizadas e assumem limiares de ativação mais baixos. Estímulos nocivos que resultam em uma sensação de dor rápida, fina e bem localizada em geral refletem a ativação de fibras A δ (que conduzem a designada dor primária) e a nocicepção difusa e lenta, em queimação, é elicitada por fibras C (dor secundária). A dor visceral é única no sentido de que não existem os componentes primário e secundário; ao contrário, a dor visceral frequentemente é pouco localizada, profunda e lenta. A lesão tecidual também não é fundamental para que a dor visceral exista; ela pode resultar de uma distensão excessiva (JULIUS & BASBAUM, 2001).

Os longos axônios das fibras nociceptivas que se localizam em nervos periféricos estendem-se de seus corpos celulares, que estão contidos numa estrutura denominada gânglio da raiz dorsal. Quando estes neurônios são ativados por estímulos nocivos, os sinais são enviados através das fibras para a coluna dorsal seguindo assim, para o córtex, a partir de onde se tem a sensação de dor (WOOLF, 2000).

O corno dorsal da medula espinhal funciona como uma estação relé para a transmissão da dor. As fibras aferentes chegam de maneira altamente organizada no corno dorsal da medula espinhal, com as fibras mielinizadas A δ terminando principalmente nas lâminas I e V e as fibras C, não mielinizadas, na lâmina II. A partir destas regiões, são acionados neurônios de projeção e interneurônios de segunda ordem na medula espinhal, sendo que alguns são ativados somente por estímulos nocivos (específicos para a nocicepção) e outros respondem a estímulos de alta ou baixa

intensidade (limiar dinâmico e amplo). Esta conexão sináptica entre as fibras aferentes primárias e os neurônios do corno dorsal envolve neurotransmissores como o glutamato e a substância P, que são responsáveis pela produção de potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos e lentos respectivamente (MILLAN,1999 ver figura 3).

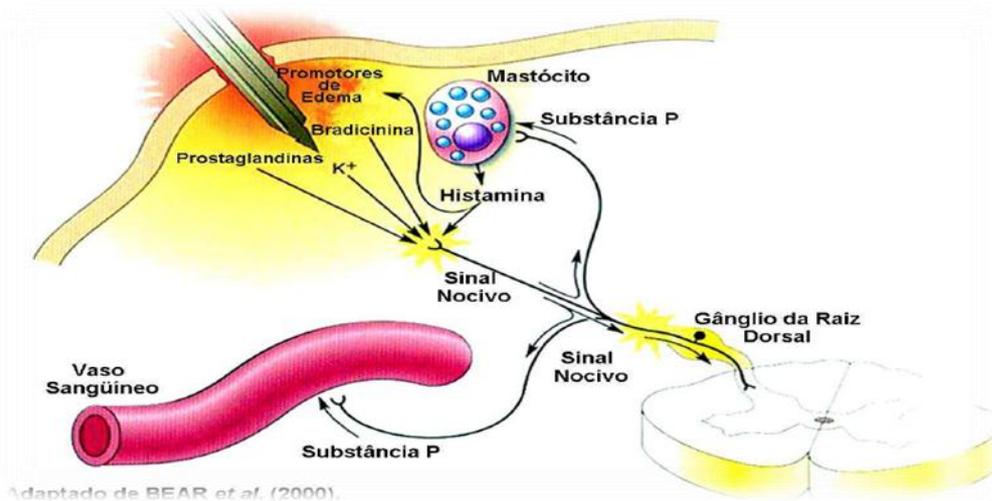


Figura 3 -Via ascendente da nocicepção e sua primeira conexão. Axônios das fibras aferentes primárias transmitindo impulso nociceptivo até as lâminas superficiais do corno dorsal

Após a interação dos neurônios de projeção no corno dorsal, os axônios de segunda ordem formam tratos aferentes que transmitem os impulsos nociceptivos para estruturas do tronco cerebral e diencefalo incluindo tálamo, substância cinzenta periaquedutal, região parabraquial, formação reticular da medula, complexo amigdalóide, núcleo septal e hipotálamo, entre outras (ALMEIDA et al., 2004).

Os principais tractos aferente que transmitem impulsos nociceptivos para o tronco cerebral são as vias espinotalâmicas ventrais e dorsais. As ventrais incluem neoespinotalâmico e espinocervicotalâmico que terminam principalmente no núcleo ventrocaudal do tálamo, de onde partem as radiações talâmicas para o córtex somestésico. Por outro lado a via espinotalâmica dorsal inclui o trato paleoespinotalâmico que termina diretamente nos núcleos mediais e intralaminares do tálamo, bem como o trato espinoreticular, espinomesencefálico e ainda, indiretamente, nos mesmos núcleos talâmicos inervados pelas vias ventrais, depois fazem sinapses na formação reticular do tronco cerebral e na substância cinzenta periaquedutal além de regiões como o sistema límbico (MELZACK E WALL, 1965; MILLAN, 2002).

O sistema neoespinalâmico é o responsável pelos aspectos sensorial-discriminativos da dor, tais como a percepção da qualidade da dor e de sua localização, intensidade e duração. É constituído por todas as fibras que terminam no núcleo ventral posterior do tálamo (PAZO, 2004).

O sistema paleoespinalâmico está relacionado com o componente afetivo - emocional da dor, inclui atenção, os reflexos somáticos, os neurovegetativos, as respostas endócrinas e as mudanças emocionais que, em seu conjunto, originam a natureza desagradável do estímulo doloroso. Formam este sistema, as fibras que terminam nos núcleos intralaminares do tálamo e em estruturas do sistema límbico tais como, hipotálamo, amígdala, globo pálido ventral e estriado ventral (PAZO, 2004) e no rato, no tálamo medial (FIELDS, 1987).

O tálamo desempenha um papel fundamental como região responsável pela integração do impulso de dor. A partir do tálamo, neurônios de terceira ordem transmitem impulsos para o córtex cerebral, onde ocorre o processamento que resulta em consciência da dor (FURST, 1999). O tálamo está envolvido na recepção, integração e transferências do potencial nociceptivo. As diferentes projeções para seus núcleos e deles para o córtex definem os diversos circuitos neurais envolvidos com o processamento da dor, sendo o núcleo ventroposterolateral do tálamo reconhecido como o principal centro somatossensorial (WENG et. al., 2000) (ver figura 4).

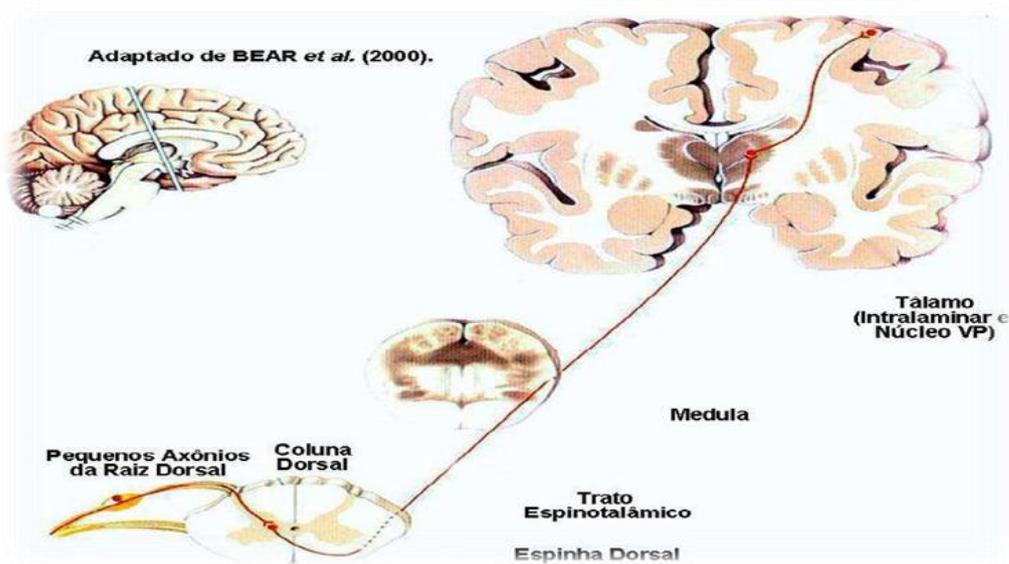


Figura-4 Via ascendente da nocicepção- segunda conexão. Tratos aferentes que partem do corno dorsal e conduzem a informação aos centros de processamento cerebrais

O controle da transmissão da dor também está sujeito à modulação pelas vias descendentes originadas no tronco cerebral. Um circuito modulador endógeno descendente conectando a

substância cinzenta periaquedutal, incluindo o núcleo magno da rafe, áreas periventriculares e estruturas adjacentes da medula rostral ventromedial e o corno dorsal da coluna é responsável pela ativação de conexões que promovem inibição da nocicepção (REN & DUBNER, 2002).

Várias substâncias transmissoras estão implicadas no sistema de analgesia; as encefalinas e a serotonina estão especialmente envolvidas. Muitas das fibras nervosas derivadas dos núcleos periventriculares e da área da substância cinzenta periaquedutal secretam encefalina nas suas extremidades, assim como, muitas terminações das fibras no núcleo magno da rafe. As fibras que se originam nesse núcleo e terminam, depois, nos cornos dorsais da medula espinhal secretam serotonina nas suas extremidades. A serotonina, por sua vez, faz com que os neurônios locais da medula espinhal secretem encefalina (BROMM; LORENZ, 1998). Acredita-se, então, que a encefalina cause tanto a inibição pré - sináptica quanto a inibição pós - sináptica das fibras de dor dos tipos C e A δ , onde elas fazem sinapse nos cornos dorsais. A inibição pré-sináptica provavelmente é feita pelo bloqueio dos canais de cálcio nas membranas das terminações nervosas. A analgesia frequentemente, dura alguns minutos, ou mesmo horas (FÜRST, 1999).

2.5 Exercício físico e o Glutamato Monossódico (MSG)

O exercício físico regular tem sido relacionado à melhoria da função cognitiva, tanto em humanos quanto em roedores (BERCHTOLD et. al., 2005; COTMAN e BERCHTOLD, 2002; KRAMER, 1999). Estudos clínicos mostram que exercícios aeróbicos melhoram a aprendizagem, aumentam a secreção de substâncias neuroquímicas associadas com a plasticidade sináptica e promove desenvolvimento de uma nova arquitetura neuronal (ERICKSON & KRAMER, 2008).

Segundo Caspersen et. al. (1985) atividade física é definida como qualquer movimento corporal, realizado com a participação da musculatura esquelética, envolvendo um gasto energético maior, quando comparado com os níveis de repouso, sendo realizada por meio de exercícios físicos, ou seja, movimentos corporais repetitivos, estruturados e planejados, resultando em uma melhora de um ou mais componentes da aptidão física. Assim, durante e após os exercícios ocorrem alterações nos sistemas neuroendócrino (aumento dos níveis de adrenalina, noradrenalina, cortisol, hormônio liberador de corticotrofina, hormônio adrenocorticotrófico, entre outras substâncias endógenas) e imune (alterações na concentração e nas funções dos leucócitos, das células natural killer e dos linfócitos T e B, além de alterações nos níveis de imunoglobulinas, citocinas e outros fatores

solúveis), embora a qualidade e a quantidade destas alterações e o tempo necessário para as mesmas dependam da intensidade e duração destes exercícios (NIEMAN, 1997; MARCUS et. al., 1996).

Os mecanismos relacionados aos efeitos benéficos do exercício físico compreendem uma série de eventos que favorecem o aumento da expressão e concentração de uma variedade de fatores neurotróficos. O fator neurotrófico cerebral (BDNF) induz a plasticidade neuronal como consequência do exercício regular e contribuem para manutenção das funções cerebrais adequadas (COTMAN & BERCHTOLD, 2002). Sessões de exercício voluntário são mais indicados para o aumento desses marcadores, pois geram menor estresse e favorecem a ativação hipocampal (DISHMAN, 2006). Em contrapartida, os exercícios físicos mais intensos podem provocar uma redução dessas variáveis comprometendo as funções normais do SNC (AGUIAR et. al., 2007).

O treinamento físico propicia a ocorrência de adaptações fisiológicas de forma gradual no organismo, visando de maneira planejada (com objetivos, métodos e processos previamente organizados e estabelecidos), a melhora do rendimento físico. A eficácia do treinamento é dependente de estímulos adequados que têm seus parâmetros alterados conforme a manipulação da carga, ou do volume de treinamento, gerando um distúrbio da homeostase, que levam a uma adaptação fisiológica do organismo através de alterações do estado funcional (WEINECK, 1999).

Os parâmetros que diferenciam estes estímulos são: a intensidade, na maioria das vezes como porcentagem do desempenho máximo, densidade, relação temporal entre o período de carga e de recuperação, a duração, de um ou vários estímulos, o volume, número e duração de estímulos por sessão de treino; e a frequência do treinamento, número de sessões por dia ou por semana (WEINECK, 1999).

Trabalhos citados por Weineck (1999) mostram que, sob estimulação máxima, os hormônios de estresse adrenalina e noradrenalina podem apresentar aumentos de até 10 vezes dos valores basais, por até uma hora depois da atividade; além disso, o cortisol e as catecolaminas não são somente metabólitos ativos, mas também levam a uma redistribuição dos leucócitos, apresentando, desse modo, um efeito imunossupressor (NIEMAN, 1997).

Em algumas situações de estresse, como, por exemplo, durante os exercícios físicos, o nível plasmático das β -endorfinas aumenta de 3 a 10 vezes (MOERCH; PEDERSEN, 1995). Além disso, sua concentração plasmática aumenta em resposta aos exercícios físicos prolongados, se a intensidade for acima de 50% do (volume de oxigênio)VO₂ máximo e com duração superior a três minutos; exercícios em intensidades menores não ocasionam aumento nos níveis plasmáticos destes peptídeos, mesmo sendo exercícios de longa duração (PESTELL et. al., 1989). Também é relatado

que exercícios físicos agudos podem levar a respostas que envolvem a ativação do eixo hipotálamo - hipófise - adrenal, reação semelhante a do estresse, o que induz liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e estimulação das glândulas adrenais, com consequente síntese e secreção de hormônios glicocorticoides, os quais estimulam adaptações metabólicas do organismo (SOTHMANN et. al.,1996); dentre elas a inibição da resposta inflamatória (PRADA et. al., 1997).

Em humanos, durante exercícios leves, a secreção de cortisol é pouco alterada, mas durante exercícios exaustivos ocorre um significativo aumento deste hormônio (SOTHMANN et. al., 1996).

A natação é uma forma satisfatória de exercício que oferece mínima carga sobre as articulações e permite grande facilidade de movimento. Esta modalidade apresenta menor estresse mecânico devido à flutuação, redução dos efeitos da gravidade, bem como uma melhor redistribuição do fluxo sanguíneo entre os tecidos (CAMPION, 2000).

Em ratos a natação é considerada uma habilidade inata. Estudos revelam ocorrências de adaptações fisiológicas ao treinamento físico semelhantes às observadas em humanos (GOBATTO et. al., 2001). Segundo De Oliveira et. al., (2004) ao realizarem o exercício físico - modelo natação em intensidades 25% superior observou-se que animais treinados obtiveram aumentos nas concentrações de ACTH e corticosterona comparados com animais em repouso. Em pesquisa realizada com ratos exercitados em esteira rolante, foram encontrados resultados similares, tais como aumento nas concentrações de hormônios corticosterona e ACTH (KAWASHIMA et al., 2004). O exercício em si é considerado uma forma de estresse, pois desafia a homeostase e se torna benéfico apenas quando realizado adequadamente (ROZMAN E DOULL, 2003).

O exercício físico é conhecido como um potente estímulo para o SNA através de ativação de áreas hipotalâmicas que modulam as suas duas subdivisões, simpática e parassimpática (SCHEURINK e STEFFENS, 1990). Frequentemente, os dados da literatura mostram que o exercício de baixa intensidade e de longa duração está relacionado à estimulação metabólica, visando à perda de gordura corporal. O exercício físico estimula o SNA simpático e a secreção de catecolaminas, as quais quando liberadas provocam aumento da glicemia, inibição da secreção de insulina e estimulam a lipólise no tecido adiposo. Dessa forma, o exercício físico é um potente ativador do SNA simpático, promovendo a redução dos estoques de gorduras, e assim tornando-se um dos mais importantes sistemas reguladores do balanço energético (SCHEURINK e STEFFENS, 1990).

Camundongos com obesidade induzida por MSG apresentaram uma maior ativação parassimpática e comprometimento na atividade do eixo simpático (MARTINS et al.; 2001, 2004,

BALBO et al., 2002). Além disso, exercício aeróbio crônico foi capaz de melhorar a tolerância à glicose e reduzir a resistência à insulina em ratos obesos tratados com MSG (DE MELLO et al., 2001) e um treinamento físico precoce e moderado inibe o desequilíbrio na atividade autonômica e os distúrbios metabólicos (SCOMPARIN et al., 2009).

Pesquisas demonstraram que a atenuação do início da obesidade hipotalâmica por MSG é causada, pelo menos em parte, pela modulação da atividade do eixo simpato-adrenal imposta pelo exercício precoce, a qual pode estar associada com subsequente melhora no metabolismo de glicose (ANDREAZZI et. al., 2009). Animais que receberam MSG neonatal e foram submetidos ao treinamento físico mostram respostas semelhantes de lactato no sangue e glicogênio muscular quando comparados aos animais controle submetidos ao treino de exercícios. A avaliação dos efeitos do treino com exercício aeróbico em ratos machos Wistars mostrou que este modelo pode ser útil para o estudo dos efeitos do exercício nos tecidos e perfil lipídico de ratos com obesidade induzida por MSG. Para este fim, ratos-MSG treinados e ratos controle treinados mostram níveis de lactato sanguíneo e glicogênio muscular semelhante frente ao exercício agudo, enquanto que ratos-MSG sedentários mostram aumento significativamente maior de gordura total, triacilglicerol e insulina no soro e gordura total no fígado do que os ratos controle sedentários. Por outro lado, ratos-MSG treinados têm menor gordura corporal, triacilglicerol no soro e gordura total no fígado que os ratos-MSG sedentários. Não há diferenças estatisticamente significantes na ingestão alimentar e de ácidos graxos livres no soro entre os grupos estudados (GOBATTO et al., 2002). Observou-se que, exercício aeróbio crônico é capaz de melhorar a tolerância à glicose e reduzir a resistência à insulina em ratos-MSG e estes efeitos estão associados a um aumento na absorção de glicose pelo músculo e tecido adiposo em resposta à insulina (DE MELLO et al., 2001). Pesquisas recentes, com exercícios moderados de natação em ratos neonatos com obesidade induzida por MSG nos primeiros 5 dias de vida, sugerem que o desequilíbrio da atividade autonômica e os distúrbios metabólicos observados em ratos MSG-obesos foram inibidos por treinamento físico precoce e moderado (SCOMPARIN et al., 2009). Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação desta pelos adipócitos (SANDOVAL & DAVIS, 2003).

2.5.1 Exercício Físico e Dor

O exercício físico tem sido associado à diminuição da ativação de citocinas tanto local como sistemicamente. Ele possui a capacidade de proporcionar mudanças sistêmicas positivas, e está associado com um aumento significativo no consumo máximo de oxigênio, na qualidade de vida, redução de internações e de mortalidade (NIEBAUER, 2008).

Estudos têm demonstrado alterações na concentração plasmática de IL-10 e IL-1Ra (receptor antagonista para IL-1) após o exercício físico, o que as mostra como importantes mediadoras dos efeitos anti-inflamatórios do treinamento físico. A IL-10 pode atuar em diferentes tipos celulares e induz a supressão da resposta inflamatória nos mais variados tipos celulares. Além disso, essa citocina tem sido postulada como a principal molécula responsável pelo “orquestramento” de reações inflamatórias, em particular a inibição das alterações mediadas pelo TNF- α (Fator de Necrose Tumoral- α) (MOORE et. al., 2001). Neste aspecto, constatou-se que a prática regular de exercício físico organizado em um programa de treinamento, exerce um efeito anti-inflamatório induzido por várias sessões agudas (PETERSEN e PEDERSEN, 2005).

3 JUSTIFICATIVA

As mudanças endócrinas ocasionadas pelo estado inflamatório crônico característico da obesidade parecem abranger aspectos fisiopatológicos que poderiam desencadear mudanças comportamentais e fisiológicas em humanos e animais experimentais, levando a um aumento ou diminuição no limiar de dor. Estudos indicam que a prática regular de exercício físico organizado em um programa de treinamento, exerce um efeito anti-inflamatório induzido por várias sessões agudas. Por esta razão, torna-se importante avaliar as respostas nociceptiva de animais com obesidade induzida pelo glutamato monossódico (obesidade central) frente um treinamento físico em duas etapas da vida de animais (juvenil e adulta).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade nociceptiva de animais com obesidade induzida por MSG, frente ao exercício físico em duas etapas da vida de animais (juvenil e adultos).

4.2 Objetivos Específicos

Determina-se:

- I. Analisar parâmetros metabólicos, como Índice de Lee;
- II. Avaliar as gorduras epididimal e intercostal para caracterização da obesidade experimental;
- III. Avaliar o peso dos animais semanalmente;
- IV. Investigar se há alterações basais de nocicepção de grupos tratados com MSG sedentários e MSG treinados em relação ao grupo controle sedentário e treinado em duas etapas da vida dos animais (juvenil e adulta), através do teste de Retirada de Cauda - nível espinhal;
- V. Investigar se há alterações basais de nocicepção de grupos tratados com MSG sedentários e MSG treinados em relação ao grupo controle sedentário e treinado em duas etapas da vida dos animais (juvenil e adulta), através do teste de Placa quente - nível supra espinhal;
- VI. Avaliar as diferenças na hipernocicepção mecânica entre os grupos tratados com MSG sedentários e MSG treinados em relação aos grupos controle sedentários e treinados em duas etapas da vida dos animais (juvenil e adulta) submetidos à aplicação intraplantar de Carreginina 0,1%, através do teste Von Frey eletrônico.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Animais

Inicialmente, um conjunto de três fêmeas e um rato Wistar macho, acasalaram por 15 dias. Após 1 semana, as ratas fêmeas prenhes foram separadas. É importante ressaltar que no momento da separação, os filhotes foram separados em seis, afim de dividir igualmente o leite entre todos os filhotes. Durante os primeiros 5 dias após o nascimento, uma injeção subcutânea de MSG (4 mg/g de peso corporal) ou NaCl a 0,9% (ratos controle) foi feito na área cervical para a padronização da aplicação em ratos recém nascidos . Um dia antes do desmame (dia 21), somente ratos machos foram selecionados para participar do experimento alojados em grupos de 6 animais por caixa. Para a realização do treinamento físico, animais dos dois grupos de ratos (MSG-tratados e controle) foram escolhidos aleatoriamente para o exercício. Os ratos foram separados em uma sala de ambiente controlado [23 ± 3 ° C e 12 h de luz / claro- escuro (7:00-19:00 h)]. Dieta do animal padrão e água da torneira foram disponibilizadas ad libitum. O Comitê de Ética para uso de Animais da Universidade Federal de Alfenas-MG aprovou o protocolo experimental utilizado no presente estudo (número de protocolo, 23087.002179/2012-74)

5.2 Treinamento Físico - Natação

Os ratos foram divididos em grupos conforme a idade em que iniciaram e terminaram de praticar exercício físico conforme tabela 1:

Grupo	Tratamento
Grupo I - (21-60 dias de vida pós-natal)	• Controle sedentário;
	• Controle treinado;
	• MSG sedentário;
	• MSG treinado.
Grupo II-(60-90 dias de vida pós- natal)	• Controle sedentário;
	• Controle treinado;
	• MSG sedentário;
	• MSG treinado.

Tabela-1 Divisão de grupos conforme a idade em que iniciaram e terminaram a praticar o exercício físico crônico

Ratos tratados com MSG e grupo controle foram treinados por natação em um tanque de alumínio (35 × 45 × 35 cm) preenchida com água morna a $32 \pm 3^\circ\text{C}$. Os ratos nadaram durante 15 min por dia, 3 dias na semana. Seis ratos de cada grupo foram colocados simultaneamente para dentro da piscina, às 13:00 h. Um peso de prumo equivalente a 2,5% do seu peso corporal foi acoplado à barriga para assegurar que os animais estavam em atividade de natação constante. Ratos controle sedentário e MSG sedentário eram colocados no mesmo tanque por alguns segundos e logo eram retirados para assegurar a mesma exposição aos animais classificados como treinados. Após cada sessão de exercício, os ratos foram secos com toalha e colocado de volta em suas respectivas caixas até a próxima sessão de natação.

5.3 Obesidade

O ganho de peso corporal, em ambos os grupos (grupo I e Grupo II), foi medido semanalmente, durante todo o período de treinamento físico. Dois dias após a finalização do treinamento físico, os ratos treinados ou inexperientes foram submetidos aos experimentos sendo posteriormente decaptados. O índice de Lee foi usado como um precursor de obesidade em animais tratados com MSG. Foi calculado a partir da razão da raiz cúbica do peso corporal em gramas dividido pela medida do comprimento naso-anal x 10 (Lee, 1929) Ainda na caracterização da obesidade experimental, foram excisadas e pesadas as gorduras epididimal e intercostal de ambos os grupos.

5.4 Indução da nocicepção

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

5.5 Placa Quente - *Hot plate*

A placa de aquecimento consistiu de uma superfície eletricamente aquecida mantida a uma temperatura constante de $50 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Os ratos foram colocados sobre a superfície aquecida, dentro das paredes poliacrílicas. A latência de uma reação de desconforto, tais como, lambar das patas ou saltar foi registrada. Para indicar a analgesia completa, assim como, para evitar a lesão do tecido, um tempo de 20 segundos foi escolhido. As latências para lambar a pata ou saltar foram registradas para cada animal.

5.6 Hipernociceção Mecânica- Von Frey

Este teste analisa a hipernociceção por pressão crescente na pata de ratos. O uso de filamentos de Von Frey é um método para avaliar a sensibilidade tecidual ao estímulo mecânico analisando a hiperalgesia por pressão crescente na pata de ratos. Este teste avalia a influência de drogas sobre a sensibilidade nociceptiva em animais. Essa técnica foi transformada em um método eletrônico usado primeiramente em humanos (JENSEN et al., 1986) e posteriormente em ratos (MOLLER et al., 1998).

Os experimentos são realizados com um anestesiómetro eletrônico, que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g). A precisão do aparelho é de 0,1 g. O aparelho é calibrado para registrar uma força máxima de 150 g, mantendo a precisão de 0,1 g até a força de 80 g. O contato do transdutor de pressão à pata dos animais é realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno com 0.5 mm de diâmetro adaptada a este. Os ratos são colocados em caixas de acrílico, cujo assoalho é uma rede de malha igual a 5 mm por 2mm constituída de arame não maleável de 1 mm de espessura, durante 15 minutos antes do experimento para aclimatização ao ambiente. Espelhos são posicionados 25 cm abaixo das caixas de experimentação para facilitar a visualização das plantas das patas dos animais. O experimentador deve aplicar, por entre as malhas da rede, uma pressão linearmente crescente no centro da planta da pata do animal até que ele produza uma resposta caracterizada como sacudida (“flinch”) da pata estimulada sendo três medidas-controle em intervalos de 5 minutos por um período de 1 e 3 horas após a injeção intraplantar de 1 mg de carragenina em 100 uL quantificada pela diferença entre a resposta obtida no tempo 0 h (horas basais e o tempo estimado (delta D - gramas de reação) (CUNHA et. al., 2004)

5.7 Retirada de cauda- (*Tail Flick*) Limiar nociceptivo Térmico

O teste de Retirada de Cauda avalia a nociceção térmica manifesta por reflexo de retirada da cauda, podendo ser realizado em ratos ou camundongos. Ratos são colocados no aparelho com os dois terços inferiores da cauda sobre um filamento aquecido, e o tempo que os animais levam para retirar a cauda após a aplicação do estímulo térmico é cronometrado. Foram avaliados os animais do grupo MSG sedentários e treinados e Grupo controle sedentários e treinados e foram feitas três medidas-controle em intervalos de 30 minutos. Por meio dessas medidas se estabeleceu o tempo de “cut-off” (máximo de permanência da cauda sobre o filamento), calculado como sendo de aproximadamente 3 vezes o valor médio da 2ª medida-controle. Adotou-se, porém, um cut-off de 15s, devido a lesões causadas na cauda quando exposta a um tempo superior a este. A primeira leitura-controle tem o objetivo de adaptação dos animais ao ensaio. A segunda leitura-controle é utilizada para exclusão do ensaio animais que possuem período de latência superior a 7,9s, sendo considerada a resposta-controle do tempo zero. Os animais de ambos os grupos foram avaliados quanto à latência para o reflexo de retirada da cauda (KURAISHI et al.,1983)

5.8 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para comparação das médias foi utilizado análise de variância de duas vias seguida pelo pós-teste de *Newman-Kells*. Os resultados com $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

6 RESULTADOS

6.1 Obesidade induzida por glutamato monossódico

De acordo com o Índice de Lee, o grupo tratado com glutamato monossódico sedentário, mesmo apresentando o mesmo peso corpóreo comparado ao grupo tratado com salina sedentário apresentou um maior grau de obesidade Figuras 5 ($3,117 \pm 0,02$ vs $2,651 \pm 0,292$) $p < 0,0001$. Animais MSG que foram submetidos ao treinamento físico também apresentaram um maior índice de Lee quando comparados com animais controle treinados ($3,106 \pm 0,179$ vs $2,78 \pm 0,088$) $p < 0,0001$.

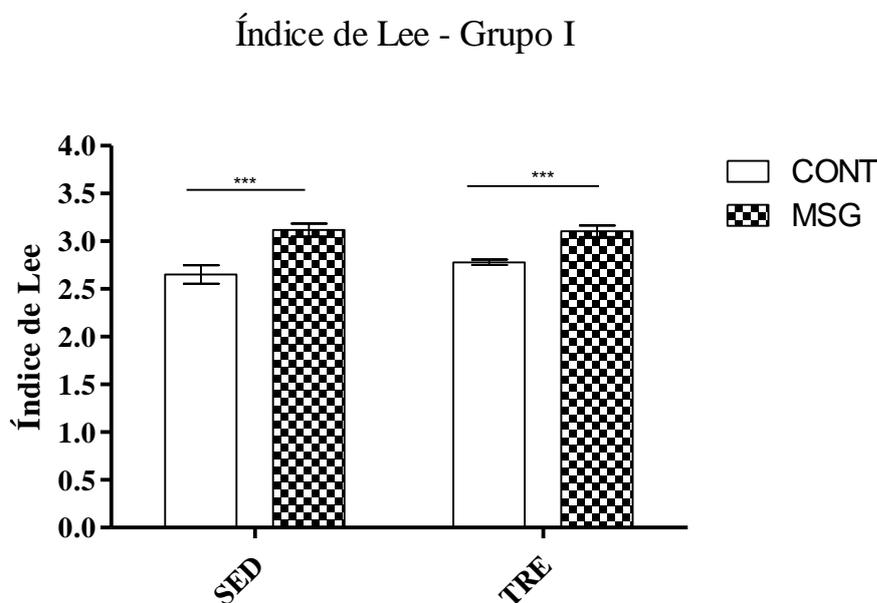


Figura 5- Grupo I Parâmetro Metabólico identificado pelo Índice de Lee-Aplicação do MSG desencadeou um maior Índice de Lee comparado aos animais submetidos a salina. *** significância de $p < 0,0001$.

A Figura 6 (Grupo II) pode-se observar que Animais MSG sedentários quando comparados aos animais controle sedentários apresentaram um maior índice de Lee ($3,118 \pm 0,208$ vs $2,790 \pm 0,098$) $p < 0,05$. VOLTERA 2008, identifica que animais com obesidade induzida por glutamato monossódico não só mantêm o peso dentro da normalidade como também apresentam um quadro de normofágicos (não há um maior consumo de ingestão de ração e água).

Índice de Lee- Grupo II

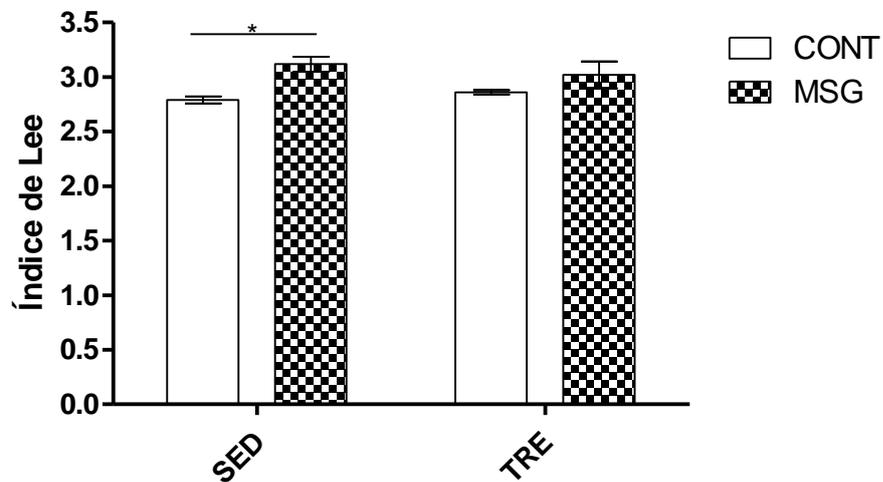


Figura 6- grupo II Parâmetro Metabólico identificado pelo Índice de Lee-Aplicação do MSG desencadeou um maior Índice de Lee comparado aos animais submetidos a salina. * significância de $p < 0,05$.

Na Figura 7-grupo I e 8 (grupo II) identifica a relação de peso (g) dos animais no decorrer das semanas.

Durante 7 semanas (grupo I) e 4 semanas (grupo II) os animais apresentaram variações nos pesos(g) nos quais são demonstradas pela figura 7 e 8. As tabelas 2 e 3 pode-se observar a média e o erro padrão da media dos respectivos pesos(g) de cada grupo correspondente. No final do treinamento físico do grupo I, na 7ª semana, não houve alteração em peso(g) dos animais, mostrando que o programa de treinamento físico não foi capaz de atenuar este quadro conforme esperado.

	CONTROLE		MSG	
	Média	EPM±	Média	EPM±
SED-1	119.778	2.000	124.333	1.000
TRE-1	117.778	1.000	119.556	2.000
SED-2	137.667	2.186	146.333	2.404
TRE-2	157.667	1.563	147.000	3.941
SED-3	169.667	3.488	171.000	3.793
TRE-3	182.222	3.218	183.333	3.727
SED-4	209.111	2.927	204.444	5.965
TRE-4	213.556	4.025	210.000	3.055
SED-5	241.333	3.629	237.222	6.350
TRE-5	240.889	2.611	231.778	4.374
SED-6	272.111	4.064	269.556	6.362
TRE-6	277.445	2.858	266.111	4.803
SED-7	298.445	3.966	294.111	5.919
TRE-7	298.445	4.388	295.889	4.721

Tabela 2- representativo da média do peso dos animais em (g) de cada grupo (grupoI)correspondente, durante o período de 7 semanas.

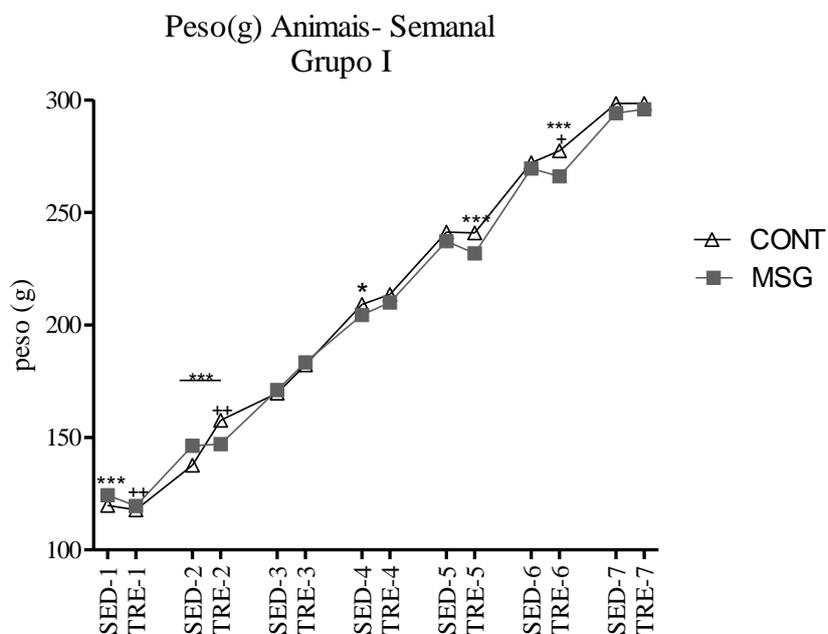


Figura-7 grupo I :Peso de Animais (g) durante um período de 7 semanas:1º Semana- *** significância entre animais controle sedentário vs animais MSG sedentários p <0,0001. ++ significância entre grupos: MSG

treinado vs MSG sedentário $p < 0,001$. 2° Semana -*** representativo da diferença de pesos entre animais MSG e animais controle $p < 0,001$; ++ significância entre grupos Controle Treinado vs Controle sedentário $p < 0,001$. 3° semana - não houve interação entre os grupos $F(3,32) = 0,0087$ $p > 0,05$. 4° Semana - * Significância entre grupo MSG sedentário e Controle Sedentário $p < 0,05$. 5° Semana -*** Significância entre os grupos MSG treinados e controle treinados $p < 0,0001$. 6° Semana -*** Significância entre os grupos MSG treinados e controle treinados $p < 0,0001$; +significância entre grupo controle treinados e grupo controle sedentário com $p < 0,05$. 7° semana não houve interação entre os grupos $F(3,32) = 0,32$ $p > 0,05$.

A Figura-8 (Grupo II) identifica-se que o exercício físico não foi capaz de diminuir o peso dos animais conforme o esperado. Pode-se observar que na 3° semana, animais controle submetidos ao treinamento apresentaram um aumento do peso corporal quando comparado com animais controle sedentário, não se pode afirmar que isso seja decorrente do aumento de massa muscular devido a uma não quantificação da mesma $p < 0,001$.

	CONTROLE		MSG	
	Média	EPM±	Média	EPM±
SED-1	399.445	16.587	388.556	13.289
TRE-1	404.556	6.888	401.222	10.748
SED-2	422.778	13.406	415.000	11.489
TRE-2	449.000	6.920	440.222	10.140
SED-3	449.778	13.239	456.222	13.788
TRE-3	473.889	5.738	464.889	10.570
SED-4	471.556	11.869	477.222	13.822
TRE-4	494.333	5.725	486.000	11.495

Tabela 3- representativo da média do peso dos animais em (g) de cada grupo (grupoII)correspondente, durante o período de 4 semanas.

Peso(g) Animais-Semanal GrupoII

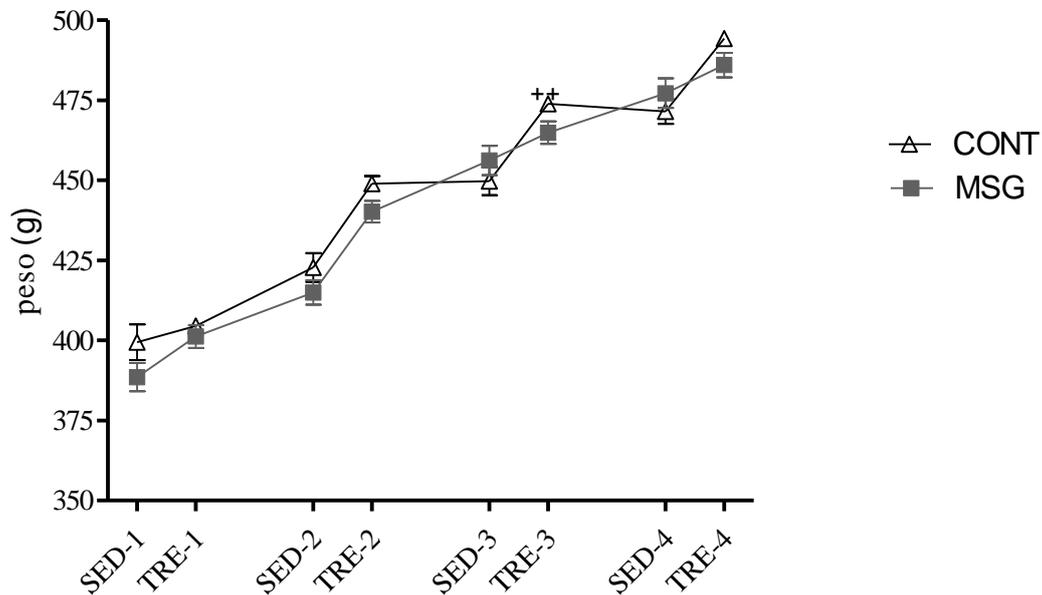


Figura-8(grupo II)Peso de Animais em (g) medidos durante 4 semanas: Na 3ªSemana pode-se observar que animais controle treinados apresentavam peso (g) maior quando comparados aos animais controle sedentários $p < 0,001$. Da 1ª, 2ª e 4ª semana pode-se observar que não houve interação entre os grupos apesar de apresentarem uma leve tendência para o aumento do peso corporal de animais controle treinados. 1ª semana $F(3,128) = 1,625$ $p > 0,05$; 2ª semana- $F(3,32) = 0,8358$ $p > 0,05$. 4ªSemana- $F(3, 32) = 0,0195$ $p > 0,05$.

Para avaliar a caracterização da obesidade experimental foram medidas as pesagens das gorduras epididimal e intercostal.

Na Figura 9 ao analisar a gordura epididimal do grupo I pode-se observar que animais MSG sedentários apresentaram maior peso (g) de gordura quando comparados aos animais controle sedentários ($3,83 \pm 0,626$ vs $1,907 \pm 0,626$ g) $p < 0,001$. Quando os animais eram submetidos ao treinamento físico pode-se observar que animais MSG treinados ainda apresentavam maior peso (g) quando comparados ao controle treinado ($3,426 \pm 0,876$ vs $1,855 \pm 0,816$ g) $p < 0,05$. Pode-se observar também que o exercício físico não foi capaz de atuar na redução de estoque de gordura epididimal.

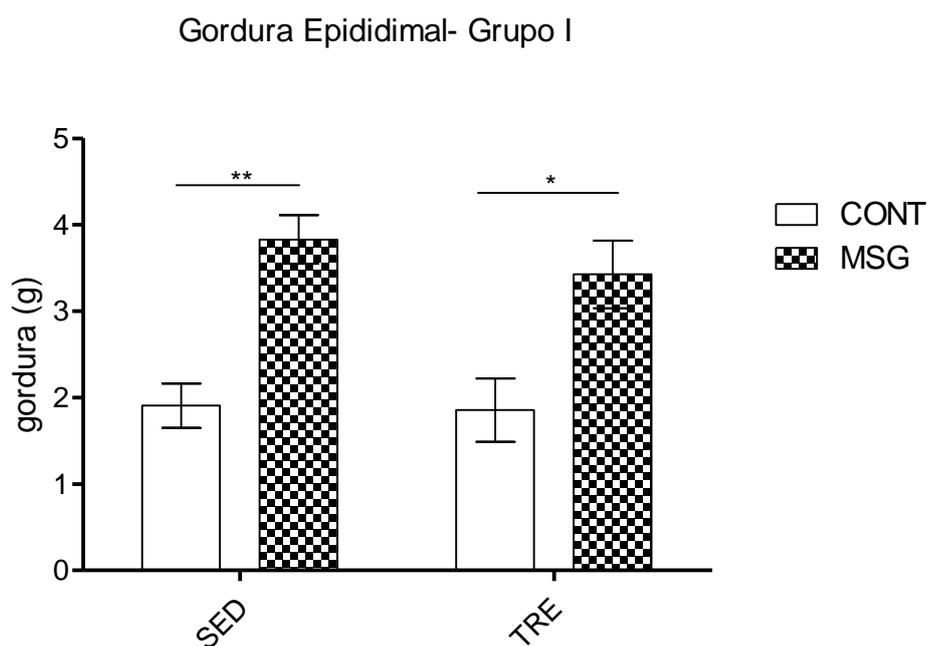


Figura-9 Grupo I identificação de gordura epididimal ** significativo de $p < 0,001$ de animais obesos MSG em relação animais controle , * $p < 0,05$.

Na figura 10 pode-se observar um maior estoque de gordura epididimal no grupo II de ratos tratados com MSG sedentários quando comparados animais controle sedentários ($11,430 \pm 1,360$ vs $8,008 \pm 1,289$ g) $p < 0,0001$. Animais MSG treinados ainda apresentavam um maior estoque de gordura epididimal quando comparados aos animais controle que foram submetidos ao treinamento físico ($9,469 \pm 1,36$ vs $4,997 \pm 1,059$ g) $p < 0,05$. Pode-se observar que há uma tendência para a queda na gordural epididimal com o exercício físico neste grupo (MSG treinado $9,469 \pm 1,36$ vs MSG sed $11,43 \pm 0,676$ g) $p < 0,0001$ e (Controle treinado $4,997 \pm 1,059$ vs controle sedentário $8,008 \pm 1,289$ g), porém a interação entre os grupos é de $F(3,20)=1,233$ g. Um ajuste de intensidade/ tempo seria uma alternativa para a redução de estoques de gorduras.

Gordura epididimal- Grupo II

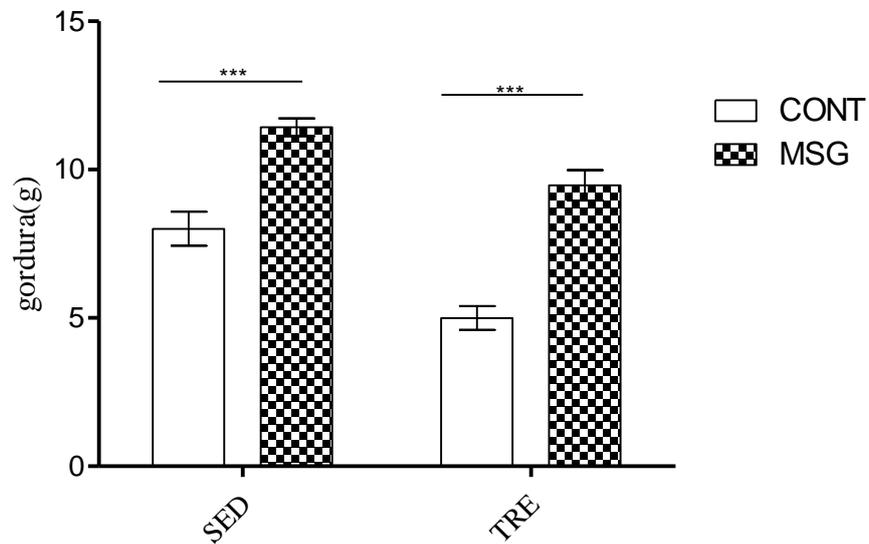


Figura-10 GrupoII identificação de gordura epididimal *** significativo de $p < 0,001$ de animais obesos MSG em relação animais controle.

Na figura 11 pode-se observar que tanto animais MSG sedentário quanto animais MSG treinados apresentaram maior estoque de gordura intercostal quando comparados aos animais controle sedentários e controle submetidos ao exercício físico. (MSG sedentário $3,905 \pm 1,390$ vs Controle sedentário $1,202 \pm 0,324$ g) $p < 0,0001$, (MSG treinado $3,448 \pm 1,390$ vs controle treinado $1,333 \pm 0,590$ g) $p < 0,0001$.

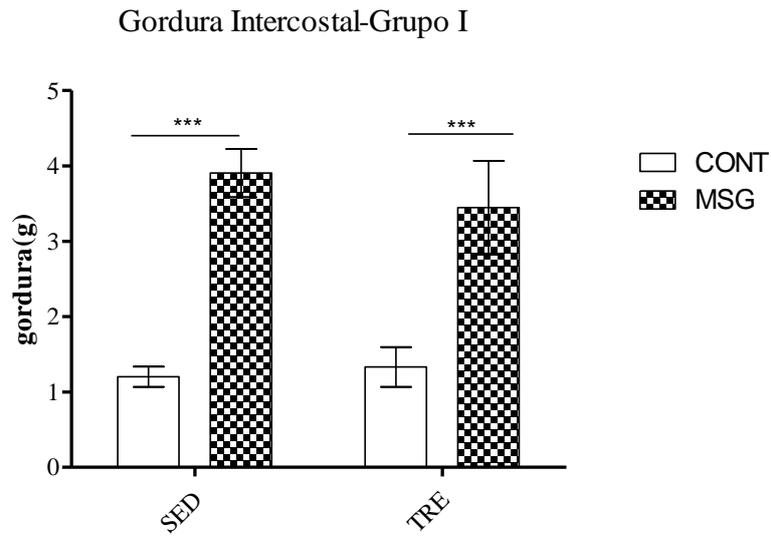


Figura-11 Grupo I Identificação de gordura intercostal.*** significativo de $p < 0,001$ de animais MSG em relação animais controle.

Na Figura 12 pode-se observar um maior acúmulo de gordura intercostal apenas nos grupos que não foram submetidos ao exercício físico MSG sedentário VS Controle Sedentário ($9,465 \pm 1,950$ vs $6,311 \pm 0,6631$ g) $p < 0,05$.

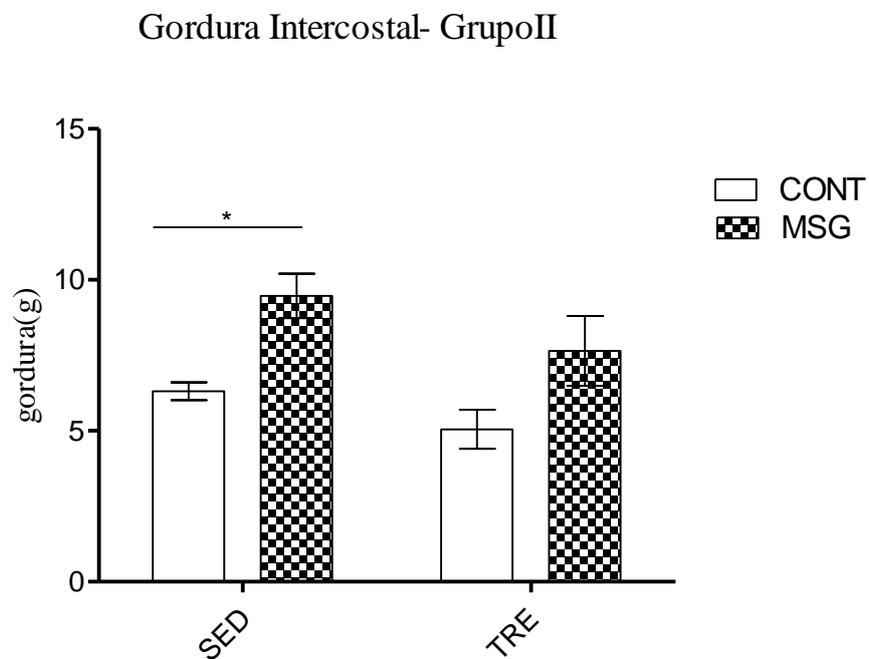


Figura-12 Grupo II Identificação de gordura intercostal.* significativo de $p < 0,05$ de animais MSG em relação animais controle.

6.2 AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA

6.2.1 TESTE PLACA QUENTE - *Hot Plate*

Os ratos foram colocados sobre a superfície aquecida a uma temperatura $50 \pm 0,5$ ° C., dentro de paredes poliacrílicas. A latência de uma reação desconforto, tais como, lambe as patas ou pular foi registrado em um tempo máximo de 20 segundos, para evitar a lesão do tecido.

Conforme resultados apresentados na figura 13 (Grupo I) pode-se observar que animais obesos MSG sedentários apresentaram maior tempo de latência térmica quando comparado aos animais controle sedentários ($18,240 \pm 1,915$ vs $8,535 \pm 2,316$ s) $p < 0,0001$. Quando os animais MSG eram submetidos ao exercício físico após o desmame (21- 60 dias), pode-se observar uma diminuição no tempo de latência dos animais perante a placa aquecida quando comparados aos animais MSG sedentários ($9,603 \pm 1,410$ vs $18,240 \pm 1,915$ s) $p < 0,0001$. Isto é interessante pois ao comparar animais MSG treinados com animais controle sedentários verifica que não há uma significância entre eles, identificando que o fato de animais MSG treinarem por um período pós desmame leva o animal a retornar a um limiar térmico semelhante aos animais classificados como normal e sedentário ($9,603 \pm 1,410$ vs $8,535 \pm 2,316$ s) $p > 0,05$. Pode-se observar também que animais controle sedentários são mais sensíveis a latência térmica quando comparados animais controle submetidos ao treinamento físico ($8,535 \pm 2,316$ vs $11,710 \pm 1,625$ s) $p < 0,05$.

Placa quente- Grupo I

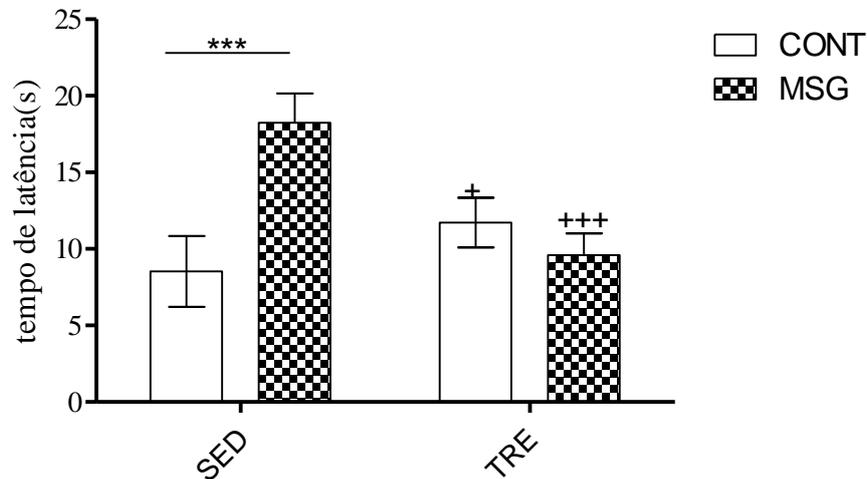


Figura-13-Grupo I: representação do efeito do exercício em animais controle e animais MSG sobre o tempo de latência ao estímulo térmico.*** Significância entre Grupos MSG sedentários e Controle sedentários com $p < 0,0001$. +++ Diferença significativa entre animais MSG treinados e animais MSG sedentários com $p < 0,0001$. +Diferença significativa entre animais controle treinados e animais controle sedentários $p < 0,05$.

Ao analisar a Figura 14, onde os animais realizaram o exercício físico 60 dias após o desmame (Grupo II), pode-se observar que animais MSG sedentários são significativamente diferentes quando comparados aos animais controle sedentários ($16,930 \pm 1,848$ vs $9,532 \pm 2,442$ s) $p < 0,001$. Isto também é observado quando animais eram submetidos ao exercício físico ($15,940 \pm 0,906$ vs $11,170 \pm 1,589$ s) $p < 0,0001$. Porém ao analisar animais MSG treinados comparados aos animais MSG sedentários observa-se que não houve uma diferença significativa ($15,940 \pm 0,906$ vs $16,930 \pm 1,848$ s) $p > 0,05$ e isso mostra que exercício físico não foi eficaz para promover uma parcial recuperação na função sensorial perdida dos animais classificados como adultos.

Placa quente- Grupo II

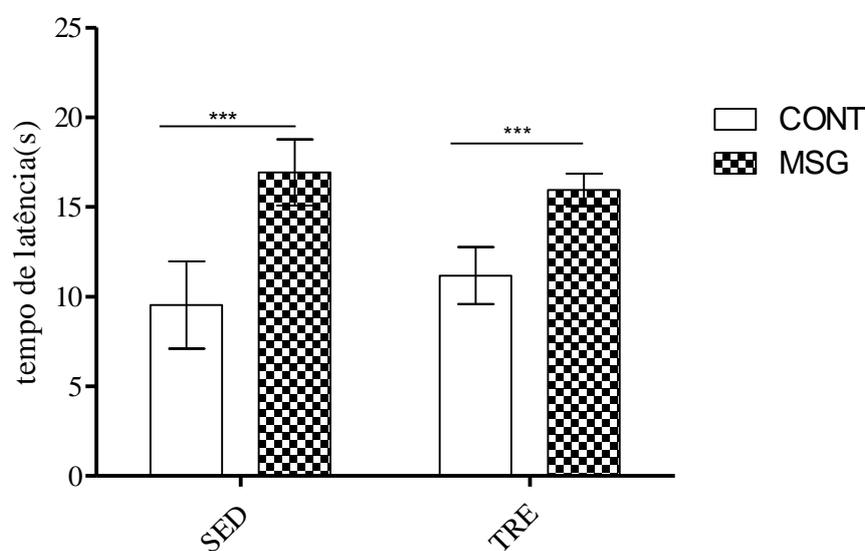


Figura14- Grupo II: Efeito da indução do modelo MSG na resposta nociceptiva à placa quente.*** Significância entre grupos MSG e controles $p < 0.001$.

6.2.2 Avaliação da hipernociceção mecânica pelo método VON FREY

O teste *von frey* tem como objetivo observar a sensibilidade tecidual a um estímulo mecânico, permitindo uma avaliação do aumento da sensibilidade do nociceptor a estímulos inócuos (alodinia) ou nocivos (hiperalgesia). Porém, além de estímulo de fibras A δ e de fibras C, também podem ser ativados mecanorreceptores, resultando em estímulos inespecíficos que nem sempre refletem a neurofisiologia da nocicepção (LE BARS et al., 2001). Particularmente, o teste de *von Frey*, é usado para avaliar através do estímulo mecânico inócuo e crescente (hipernociceção mecânica) a sensibilidade tecidual provocada pelo estímulo alogênico (MOLLER et al., 1998).

Conforme demonstrado na figura 15a do grupo I, na primeira hora de avaliação da hipernociceção mecânica, após a aplicação da carreginina, observou-se que Animais (MSG) treinados apresentavam maior resistência mecânica quando comparados ao grupo controle treinados ($15,020 \pm 2,824$ vs $21,130 \pm 1,654$ g) $p < 0,001$. Apesar de animais controle treinados apresentarem uma tendência a uma maior sensibilidade ao estímulo mecânico quando comparado aos animais controle sedentários, não se pode afirmar que houve essa interação $F(3,16) = 4,4465$ $p > 0,05$.

Von Frey- 1 hr(GrupoI)

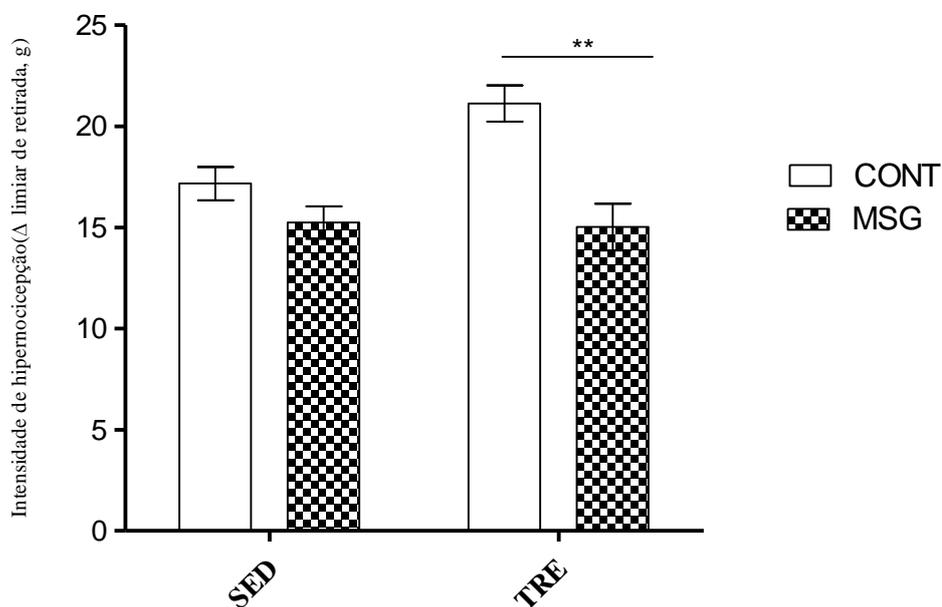


Figura 15a- Von Frey- primeira hora após aplicação do irritante alógeno. Significância entre Grupos Treinados(MSG e Controle) ** $p < 0,001$.

Na Figura 15b -3ª hora do grupo I onde o processo inflamatório já se encontrava instalado devido à aplicação da substância irritante, observou-se que Animais controle sedentários obtiveram uma maior hipernocicepção quando comparados aos animais controle treinados ($31,132 \pm 1,829$ vs $24,480 \pm 0,811$ g) $p < 0,001$. Pode-se avaliar também que animais MSG sedentários apresentaram uma maior resistência ao estímulo mecânico quando comparados aos animais controle sedentário ($17,258 \pm 1,302$ vs $31,132 \pm 1,829$ g) $p < 0,0001$. Quando animais MSG praticavam exercício físico houve uma parcial recuperação em sua função nociceptiva, quando comparados aos animais MSG sedentários ($31,957 \pm 0,972$ vs $17,258 \pm 1,302$ g) $p < 0,0001$. De modo geral, animais tratados com MSG sedentário apresentavam uma perda da função sensorial nociceptiva frente ao modelo inflamatório mecânico.

Von Frey-3 hr(Grupo I)

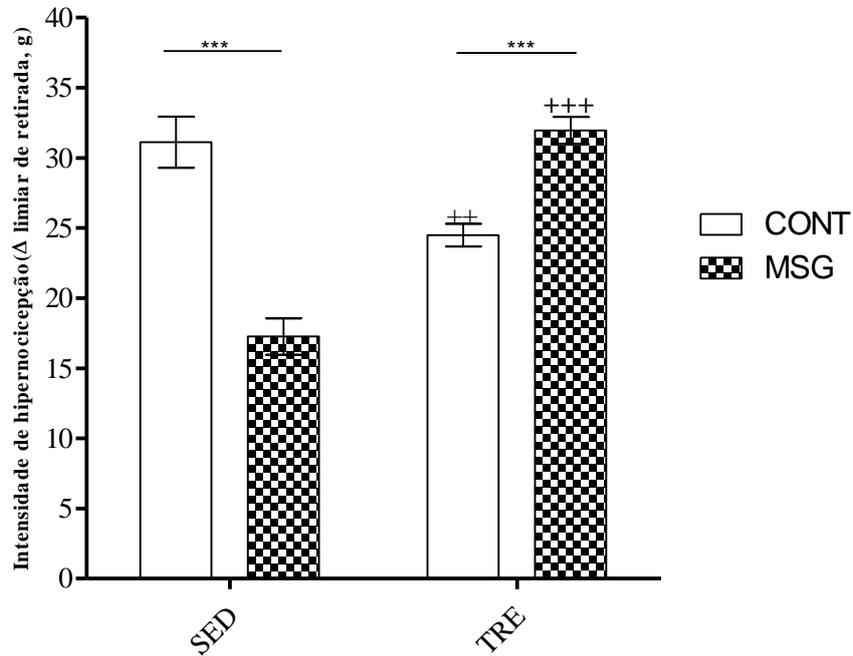


Figura-15 b Grupo I- Hipernociceção mecânica inflamatória induzida por carragenina (3ªhora). *** significância entre grupos MSG e Controle com $p < 0,001$. +++ representa a significância entre animais MSG sedentários e MSG treinados com $P < 0,0001$, ++ representa a significância entre animais controle treinados e animais controle sedentários com $p < 0,001$.

Ao avaliar o estímulo mecânico no Grupo II figura 16a na 1ª hora, observa-se que Animais MSG sedentários apresentavam uma menor hipernociceção quando comparados aos animais controle sedentários ($13,610 \pm 1,359$ vs $21,77 \pm 0,785$ g) $p < 0,0001$. Os animais MSG treinados foram significativamente diferentes de animais controle que foram submetidos ao treinamento físico ($12,880 \pm 2,587$ vs $22,980 \pm 1,923$ g) $p < 0,0001$.

Von Frey- 1hr(Grupo II)

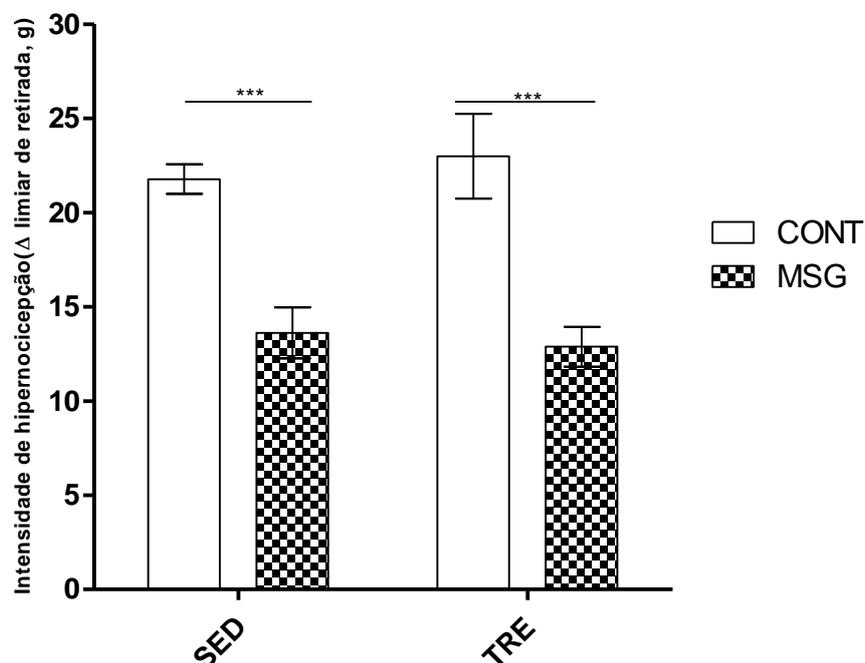


Figura 16 a -Grupo II- Hipernociceção mecânica inflamatória induzida por carragenina (1ª hora). *** significância entre grupos MSG e Controle com $p < 0,001$.

Na terceira hora após a inflamação estabelecida pode-se analisar na Figura 16b o efeito do exercício físico sobre os grupos apresentados. Animais controle sedentários apresentam uma maior hipernociceção quando comparados aos animais MSG sedentários ($29,040 \pm 3,485$ vs $16,290 \pm 2,952$ g) $p < 0,0001$. Animais MSG submetidos ao treinamento físico apresentaram maior hipernociceção quando comparados animais controle treinados ($22,130 \pm 2,906$ vs $28,920 \pm 1,952$) $p < 0,001$. Pode observar que animais MSG treinados apresentaram maior hipersensibilidade mecânica frente ao estímulo quando comparados aos animais MSG sedentários ($22,128 \pm 1,186$ vs $16,287 \pm 1,205$ g) $p < 0,001$. Nota-se uma leve recuperação da atividade nociceptiva de animais MSG treinados quando comparados animais MSG sedentários, porém essa recuperação é parcial, pois animais MSG treinados ainda apresentam diferentes significativamente de animais controle sedentários ($22,128 \pm 1,186$ vs $29,043 \pm 1,423$ g) $p < 0,001$.

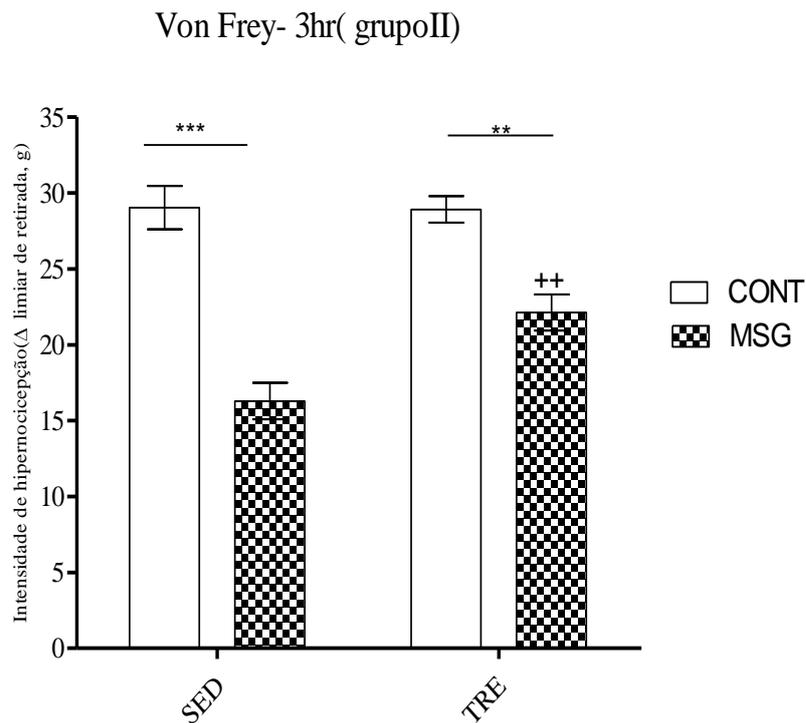


Figura 16 b- Grupo II- hipernociceção mecânica inflamatória induzida por carragenina (3ª hora). *** significância entre os grupos MSG sedentários e controle sedentários correspondentes com $p < 0,0001$. ** Diferença significativa entre animais MSG treinados e animais controle treinados $p < 0,001$ e ++ significância entre animais MSG treinados e MSG sedentários correspondente a $p < 0,001$.

6.2.3 Teste retirada de cauda - Tail Flick

O teste de retirada de cauda foi avaliado a fim de avaliar o reflexo espinhal dos grupos correspondentes.

A figura 17 (Grupo I) observa-se que animais MSG sedentários resistiram mais aos estímulos térmicos quando comparados aos animais controle sedentários ($16,770 \pm 2,283$ vs $12,390 \pm 1,722$ s) $p < 0,05$. Animais MSG que foram submetidos ao treinamento físico apresentaram menor resistência ao tempo de latência quando comparado aos animais controle treinados ($12,490 \pm 1,405$ vs $15,910 \pm 2,422$ s) $p < 0,05$. Em relação aos animais MSG treinados, pode-se observar um retorno da latência devido ao treinamento físico empregado desde o desmame quando comparados aos animais MSG sedentários ($12,490 \pm 1,405$ vs $16,770 \pm 2,283$) $p < 0,05$.

Retirada de Cauda-Grupo I

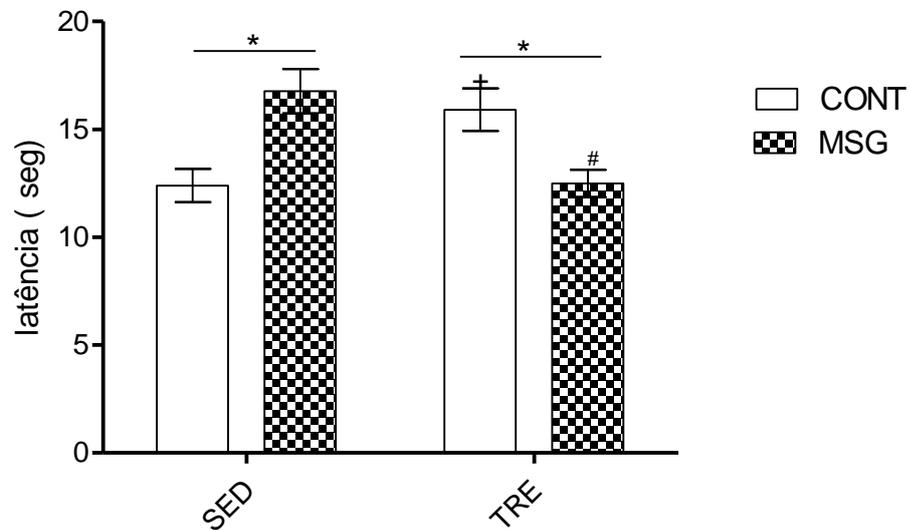


Figura 17- Grupo I: Efeitos do treinamento físico associado ao modelo MSG na resposta nociceptiva reflexa de retirada de cauda referente ao tempo de latência(segundos). * Significância entre grupos MSG e controle. $P < 0,05$. # significância entre animais MSG treinados e MSG Sedentários $p < 0,05$. + Significância entre animais controle treinados e animais controle sedentários $p < 0,05$.

A figura 18 (Grupo II) pode-se observar que animais MSG sedentários apresentaram maior resistência ao estímulo térmico a nível espinhal quando comparados aos animais controle sedentários ($22,120 \pm 4,976$ vs $14,36 \pm 2,175$ s) $p < 0,05$.

Retirada de Cauda- Grupo II

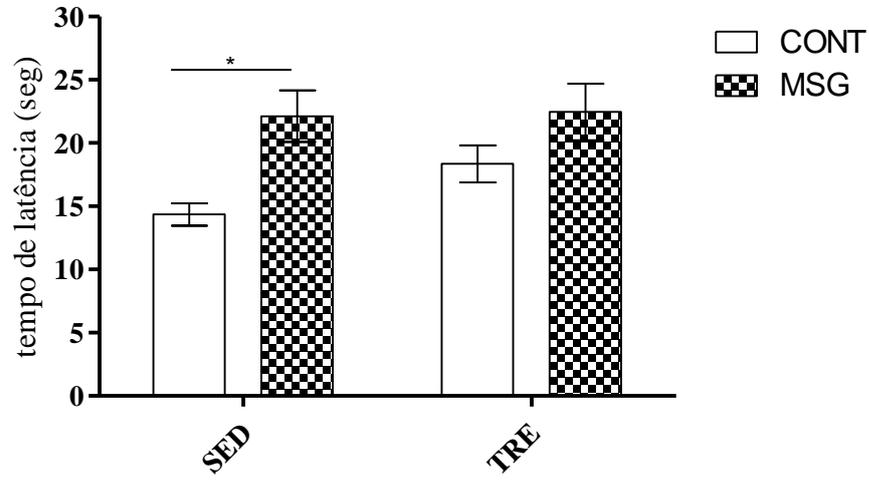


Figura 18 :GrupoII - Efeitos do modelo glutamato na resposta nociceptiva reflexa de retirada de cauda referente ao tempo de latência (segundos). * significância entre grupos correspondente $p < 0,05$.

7 DISCUSSÃO

A exemplo de doenças metabólicas como a resistência à insulina, a hipertensão e a dislipidemia, a obesidade também está associada a altas taxas de mortalidade e morbidade.

Animais submetidos ao tratamento com glutamato monossódico apresentaram maior índice de Lee apesar de apresentarem o peso corporal semelhante aos grupos controles. Estes resultados confirmam a obesidade induzida por glutamato monossódico com estudos anteriores (MACHO et al., 2000; GRASSIOLLI et al., 2007). As alterações metabólicas são, principalmente, provenientes de lesões no hipotálamo (núcleo arqueado) devido a aplicação de glutamato monossódico em neonatos (DE ANDRADE et al., 2006), mas deve-se atentar que o controle metabólico não se restringe apenas ao ARC, áreas como córtex, sistema límbico, mesencéfalo, tronco encefálico, também fazem parte do controle metabólico, o que leva a considerar uma alteração na sinalização de hormônios, diminuindo assim, a liberação do hormônio de crescimento estando associado à redução do tamanho corpóreo (TAMURA et al., 2002).

Exercícios físicos vêm ganhando cada vez mais destaque por favorecer a saúde e proporcionar melhor qualidade de vida à população. Dessa forma, é um potente ativador do SNA simpático, promovendo a redução dos estoques de gorduras, e assim tornando-se um dos mais importantes sistemas reguladores do balanço energético (COTMAN e BERCHTOLD 2002). Entretanto, este tipo de treinamento não apresentou um resultado significativo no peso dos animais e gorduras epididimal e intercostal. Animais MSG apresentam redução da atividade simpática (PARK et al., 2007) e da atividade da HSL (Lipase Hormônio Sensível), enzima responsável pela hidrólise dos triacilgliceróis armazenados nos adipócitos (DOLNIKOFF et al., 2001), que pode explicar o aumento do tecido adiposo epididimal e intercostal de animais obesos (Figura 9,10,11,12).

Através da avaliação do nível supra espinhal e espinhal dados na Figura 13 e 17 (Grupo I) pode-se observar que animais controle submetidos ao exercício físico apresentaram maior resistência térmica quando comparados aos animais classificados como controle sedentários isso é de certa forma um fator benéfico dado a situações expostas ao indivíduo em casos como exemplo de luta, fuga e perigo. Quando se inicia um exercício físico na idade classificada como adulta (Grupo II) do animal isso não é observado tanto a nível supra espinhal Figura 14, quanto a nível espinhal Figura 18.

Nas mesmas figuras pode-se observar que animais tratados com MSG sendo classificados como sedentários resistiram mais ao estímulo térmico tanto a nível supra espinhal (figura 13 e figura 14) quanto a nível espinhal (figura 17 e figura 18) quando comparados aos animais controles que não foram submetidos ao exercício físico. Isso afirma dados na literatura onde a administração neonatal de MSG resulta em uma série de alterações anatômicas, fisiológicas e comportamentais, incluindo mudanças no limiar de dor e respostas analgésicas (BADILLO-MARTINEZ et al., 1984).

Sabe-se que o ARC possui um número de funções e vias sensorias de dor bem como respostas vegetativas homeostáticas e autonômicas (CHRONWALL, 1985). Foram localizados peptídeos opióides (principalmente beta-endorfinérgicos) no núcleo arqueado com um papel importante na modulação da dor (PRZEWLOCKI E PRZEWLOCKA, 2001).

Estudos vêm demonstrando que o ARC apresenta fibras anterógras e retrógradas que conectam com a regial ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal (LI et al., 1998; SIM E JOSEPH, 1991; REICHLING E BASBAUM, 1991).

A PAG (substância cinzenta periaquedutal) tem efeitos reguladores em várias funções comportamentais, incluindo o medo, ansiedade, vocalização bem como analgesia (VILTART et al., 2006). Numerosos receptores m-opiódés foram detectados na PAG (DING et al., 1996) sua ativação expressam uma variedade de respostas (SCHNEIDER et al., 1998; MCCONALOGUE et al., 1999, KOGA et al., 2005). Estudos funcionais e morfológicos demonstraram que a PAG consiste em quatro colunas longitudinais, região ventral (vIPAG), lateral (LPAG), dorsolateral (dIPAG) e dorsomedial (dmPAG) (BANDLER E SHIPLEY, 1994; PAXINOS e WATSON, 2005). As colunas de LPAG e vIPAG tem mostrados ser regiões importantes para coordenar diferentes classes de dor. (KEAY E BANDLER, 1993). As células da vIPAG se projetam para região rostro ventral do bulbo - RVL, o que permite transmitir informações relacionadas com modulação cardiovascular e dor (CARRIVE et al., 1987; FARKAS et al., 1998; PUNNEN et al., 1984; VANBOCKSTAELE et al., 1989).

O RVL localizado ventralmente ao núcleo ambíguo é o principal sítio central que envia sinais para ativar neurônios pré - ganglionares na coluna intermediolateral da medula espinhal (ARAÚJO et al., 1999; BROWN E GUYENET, 1984; DAMPNEY et al., 2000; 2003, DE PAULA e MACHADO, 2001)

A aplicação do MSG desencadeia uma lesão no arqueado o que poderia prejudicar essa transmissão via vIPAG e uma conexão com a região RVL. Uma forma de compensar tal perda seria

supostamente a ativação de núcleos próximos com funções moduladoras da dor como por exemplo, o núcleo paraventricular (PVN).

O PVN é um complexo estrutural neural no qual tem sido encontrado em envolver a antinociceção (SHIRAISHI et al., 1995) Sua estimulação aumenta o limiar da dor enquanto que sua cauterização diminui o limiar de dor (YANG, 1992; YANG et al., 2006). Ao aplicarem um estímulo doloroso observou-se que havia um aumento em níveis de secreção de arginina vasopressina AVP na região do PVN (YANG et al., 2006). A AVP em núcleos cerebrais atua na antinociceção (YANG, 2005).

Sabe-se que através de fibras nervosas o PVN tem relação com a PAG (ANTUNES, 1987; DEVRIES, 1983). Uma vez sintetizado a AVP no PVN ela é transferida para outras áreas de estruturas nervosas como PAG, núcleo caudado e o núcleo rafe magno onde estes núcleos estão envolvidos na modulação da dor (YANG, 2006). Isso explicaria o fato de animais MSG sedentários possuírem um maior limiar de dor frente a um estímulo doloroso quando comparado a animais controle sedentários.

Ainda na figura 13 e 17 quando os animais MSG foram submetidos a um treinamento físico pós desmame (grupo I) pode-se observar uma recuperação parcial da atividade nociceptiva frente um estímulo térmico.

O exercício físico regular tem sido relacionado à melhoria da função cognitiva, tanto em humanos e roedores (BERCHTOLD et al., 2005; COTMAN e BERCHTOLD, 2002; KRAMER, 1999) melhoram a aprendizagem, aumenta a secreção de substâncias neuroquímicas associadas com a plasticidade sináptica e promove desenvolvimento de uma nova arquitetura neuronal (ERICKSON & KRAMER, 2008). Além disso, promove ativação de regiões diencefálicas, tronco encefálico, bem como áreas cardiorrespiratórias (ICHIYAMA et al., 2002). Ratos quando submetidos a um treinamento físico agudo de corrida, foi observada a expressão de Fos em núcleos como núcleo do trato solitário (NTS), núcleo parabraquial lateral e áreas anteriores ao fórnix, hipotálamo lateral e PVN (BARNA et al., 2012).

Estudos anatômicos e imuno - histoquímicos demonstram que o NTS envia ligações monossinápticas para a região RVL podendo transmitir sinais quimiorreflexos para a periferia (KOSHIYA E GUYENET, 1996)

Acredita-se que a parcial recuperação nociceptiva de animais MSG treinados quando comparados aos animais MSG sedentários seja desencadeada por uma estimulação a nível de NTS principalmente em regiões quimiorreflexas capazes de desencadear ativação do RVL que por sua

vez ocorreria uma reestimulação retrograda da região vIPAG - ARC, mimetizando ou regulando uma área parcialmente lesionada ou comprometida do núcleo arqueado e assim enviaria sinais simpáticos para região da medula espinhal. O exercício físico ao estimular indiretamente a área RVL estaria estimulando uma via simpática que é benéfico para animais MSG, já que estes apresentam grande ativação parassimpática e comprometimento na atividade do eixo simpático (LUCINEI e BALBO et al., 2000; MARTINS et al., 2001, 2004, BALBO et al., 2002), promovendo de certa forma um desenvolvimento ou uma reestruturação da arquitetura neural.

A Figura 14 e 18 identifica que Animais tratados com MSG que foram submetidos a um treinamento físico na vida adulta (grupo II) não apresentaram parcial recuperação na função sensorial perdida. O fato da arquitetura neuronal da região encefálica na idade adulta já estar totalmente estabelecidas, trabalhos referentes à plasticidade no sistema nervoso mostram que as alterações morfo-fisiológicas caracterizadas pelo rearranjo de projeções axonais são mais evidentes dentro do período crítico de desenvolvimento (4-5 semanas). Animais mais velhos não apresentavam mesmas alterações (HUBEL, 1970).

No teste von Frey para avaliação da hipernocicepção mecânica, utilizou-se a aplicação da carreginina intraplantar. Tanto na figura 15a (grupo I) quanto na figura 16a (grupo II) é demonstrado na primeira hora após aplicação da substância alogênica onde animais MSG treinados apresentaram uma maior resistência mecânica quando comparados ao grupo controle treinados(Grupo I) $p < 0,001$ e (Grupo II) $p < 0,0001$. Em contrapartida na 3ª hora- Grupo I (Figura 15 b) e Grupo II (Figura 16 b) onde a inflamação já estava instalada, pode-se observar que animais MSG treinados apresentavam uma maior sensibilidade mecânica quando comparados aos animais MSG sedentários.

Uma vez iniciado o processo inflamatório sobre a pata dos animais, essa substância irritativa promove um envolvimento de citocinas e migração de neutrófilos no processo inflamatório e no desenvolvimento de hipernocicepção mecânica em ratos (CUNHA et al., 2004). A liberação de mediadores químicos na corrente sanguínea, poderão também estimular áreas cerebrais como por exemplo a região anteroventral do terceiro ventrículo (AV3V) que inclui a região do órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) devido a região não possuir uma barreira hemato-encefálica (BRODY et al., 1980; BRODY et al., 1984; BLATTEIS et al., 1987).

A região AV3V é importante na regulação cardiovascular e modulação simpática (BRODY et al., 1980; BRODY et al., 1984). Há evidências de que existem conexões neurais entre a região

AV3V e áreas relacionadas com a regulação cardiovascular, especialmente NTS (CALARESU et. al.,1980; KNUEPFER et al., 1985).

Segundo Vieira et. al. (2004) uma vez estimulada a região AV3V esta enviará sinais ao NTS ou outras áreas do circuito medular de forma a modular a atividade simpática e parassimpática. O NTS envia ligações monossinápticas para a região RVL (KOSHIYA E GUYENET, 1996) de forma a propiciar uma reestruturação da via RVL-vIPAG-ARC com o exercício físico crônico. O fato do AV3V estimular por si o NTS não acarreta necessariamente a reativação do vIPAG por consequência do RVL. É necessário um exercício físico imposto de forma contínua para reativação de tal estrutura determinado tempo de vida do animal para estabelecer certa reestruturação de fibras neurais.

8 CONCLUSÃO

A obesidade central desencadeia mudanças comportamentais e fisiológicas nas quais levou a um aumento no limiar da dor. O exercício físico crônico na idade juvenil foi capaz de restabelecer a sensibilidade nociceptiva normal a nível supra espinhal e espinhal de animais submetidos ao tratamento com glutamato monossódico na idade neonatal. Em testes como hipersensibilidade mecânica ele foi capaz de reestruturar tanto na fase juvenil quanto na fase adulta. Nossas perspectivas futuras são determinar marcadores neuronais para confirmar a conexão retrógrada entre a região RVL-vIPAG bem como determinar as lesões no arqueado através de cortes histológicos e determinar a caracterização morfológica e quantificação neuronal dos neurônios envolvidos quando administrado o glutamato monossódico em ratos neonatais.

9 AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos aos colegas citados nas referências que tiveram grande contribuição para o envolvimento deste trabalho e a Capes pelo incentivo do apoio à pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A.S. J.R.; TUON, T., SOARES, F.S; DA ROCHA, L.G, PINHO, R.A; The Effect of n-acetylcysteine and Deferoxamine on Exercise-induced Oxidative Damage in Striatum and Hippocampus of Mice. **Neurochem Res**, v. 17, Oct., 2007.

ALBRIGHT, A. L.; STEEN, J. S. Adipose tissue. **Encyclopedia of Sport Medicine and Science**, v.26, May, 1998.

ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain Research**, v. 1000, p. 40-56, 2004.

ANDREAZZI, A.E SCOMPARIN DX, MESQUITA FP, BALBO SL, GRAVENA C, DE OLIVEIRA JC, RINALDI W, GARCIA RM, GRASSIOLLI S, MATHIAS PC;Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol**. v. 201, n.3, p. 351-359, Jun., 2009.

ANTUNES, J.L.; ZIMMERMAN, E.A. The hypothalamic magnocellular system of the rhesus monkey: an immunocytochemical study. **J. Comp. Neurol**, v.181, n.6, p. 539–565, 1987.

ARAÚJO, G.C., LOPES, O.U., CAMPOS, R.R. Importance of glycinergic and glutamatergic synapses within the rostral ventrolateral medulla for blood pressure regulation in conscious rats. **Hypertension**. v. 34, p. 752–755, 1999.

BAAD-HANSEN L, CAIRNS B, ERNBERG M, SYENSSON P Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. **Cephalalgia**. v.30, n.1, p.68-76, Jan., 2010.

BADILLO-MARTINEZ, D.; NICOTERA, N.; BODNAR, R.J. Onset of pain threshold changes induced by neonatal monosodium glutamate. **Int J Neurosci**. v.24, n.3-4, p.275 -279, Nov., 1984.

BALBO, S.L BONFLEUR ML, CARNEIRO EM, AMARAL ME,FILIPUTTI E & MATHIAS PC. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. **Diabetes and Metabolism**. v. 28, p.3S13–3S17, 2002.

BANDLER, R., SHIPLEY, M.T. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? **Trends Neurosci**. v.17, p. 379–389, 1994.

BARANAUSKAS, G.; NISTRÍ, A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. **Progress in Neurobiology**, v. 54, p. 349-365, 1998.

BARNA, B.F.; TAKAKURA, A.C.; MOREIRA, T.S. Pontomedullary and hypothalamic distribution of Fos-like immunoreactive neurons after acute exercise in rats. **Neuroscience**. v. 14, n.212, p.120-130. Jun., 2012.

BASTARD, J.P MAACHI M, LAGATHU C, KIM MJ, CARON M, VEDAL H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw.** v.17, p.4–12, 2007.

BECK B, STRICKER-KRONGRAD A, BURLET A, MUSSE N, NICOLAS JP, BURLET C. Dietary preferences in monosodium glutamate-lesioned rats: age-variable influence of hypothalamic neuropeptide Y. **Neurosci Lett.** v.225, n.3, p, 153-156, 1997.

BERCHTOLD NC, CHINN G, CHOU M, KESSLAK JP, COTMAN CW. Exercise primers a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. **Neuroscience.** v. 133, p. 853-861, 2005.

BLATTEIS; C.M. HALES JR, MCKINLEY MJ, FAWCETT AA. Role of the anteroventral region in fever in sheep. **Can J Physiol Pharmacol.** v.65, p. 1255–1260, 1987.

BRAY, G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. **Journal of Nutrition.** v.121, p. 1146–1162, 1991.

BRODY, M.J., JOHNSON, A.K. Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation and hypertension, in: L. Martini, W.F. Ganong (Eds.), **Frontiers in Neuroendocrinology**, Raven Press, New York, 1980, p. 249– 292. v.6.

BROMM, B.; LORENZ J. Neurophysiological evaluation of pain. Electroenceph. **Clin Neurophys.**, v.107, p.227-253,1998.

BROWN, D.L., GUYENET, P.G. Cardiovascular neurons of brainstem with projections to spinal cord. **Am. J. Physiol.** v.247, 1984.

BURGHARDT P.R; FULK L.J.; HAND G.A., WILSON M.A. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. **Brain Res**, v. 1019, p. 84-96, 2004.

CAIRNS, B.E. DONG X, MANN MK, SYVENSSON P, SESSLE BJ, ARENDT-NIELSEN L, MCERLANE KM. Systemic administration of monosodium glutamate elevates intramuscular glutamate levels and sensitizes rat masseter muscle afferent fibers. **Pain.** v.132, n.1-2, p.33-41, Nov., 2007.

CAMPION, M.R. **Hidroterapia: princípios e prática.** Manole: São Paulo, 2000.

CALARESU, F.R.; CIRIELLO, J. Projections to the hypothalamus from buffer nerves and nucleus tractus solitarius in the cat, **Am. J. Physiol.** v.239, p. R130–R136, 1980.

CARRIVE, P.; DAMPNEY, R.A.L.; BANDLER, R. Excitation of neurons in a restricted portion of the midbrain periaqueductal grey elicits both behavioural and cardiovascular components of the defence reaction in the unanaesthetised decerebrate cat. **Neurosci. Lett.**v. 81,p. 273–278, 1987.

CASPERSEN CJ, POWELL KE, CHRISTENSON GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Rep**; v.100, p.126-131, 1985.

CHAPARRO-HUERTA V; , RIVERA-CERVANTES MC, TORRES-MENDOZA BM, BEAS-ZÁRATE C. Neuronal death and tumor necrosis factor-alpha response to glutamate-induced excitotoxicity in the cerebral cortex of neonatal rats. **Neurosci Lett**. v.22, n.33, p.95-98, nov., 2002.

CHRONWALL, B. Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. **Peptides**, v. 6, p. 1-11, 1985.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci**, v. 25, p. 295-301, 2002.

CRUZ, M. GARCIA-MACEDO R, GARCIA-VALERIO Y, GUTIERREZ M, MEDINA-NAVARRO R, DURAN G. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. **Diabetes Care**;v. 27, p.1451-1453, 2004.

CUNHA, T.M; , VERRI WA, Jr., VIVANCOS GG, MOREIRA IF, REIS S, PARADA CA, CUNHA FQ & FERREIRA SH An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, p.401-407, 2004.

DAMPNEY, R.A.L., TAGAWA, T., HORIUCHI, J., POTTS, P.D., FONTES, M., POLSON, J.W., What drives the tonic activity of presympathetic neurons in the rostral ventrolateral medulla? **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol**. V.27, 1049-1053, 2000.

DAWSON, R.; WALLACE, D.R.; GABRIEL, S.M. A pharmacological analysis of food regulation in rats treated neonatally with monosodium- L-glutamate (MSG). **Pharmacol biochem behave** v.32, p.391-398, 1989.

DE ANDRADE, I S.; Central but not peripheral glucoprivation is impaired in monosodium glutamate-treated rats. **Neurosci Lett**, v.398, n.1-2, May 1, p.6-11. 2006.

DE MELLO, M.A; , DE SOUZA CT, BRAGA LR, DOS SANTOS JW, RIBEIRO IA, GOBATO C.A. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. **Physiol Chem Phys Med NMR**. V. 33, n.1, p.63-71, 2001.

DE OLIVEIRA, C.A; , SUCHECKI D, COHEN S, D'ALMEIDA V. Acute stressor-selective effect on total plasma homocysteine concentration in rats. **Pharmacol Biochem Behav**. v.77, p.269-273, 2004.

DE PAULA, P.M., MACHADO, B.H. Changes in regional vascular resistance in response to microinjection of L-glutamate into different antero-posterior coordinates of the RVLM in awake rats. **Auton. Neurosci.: Basic Clin**. v.87, p. 301-309, 2001.

DE VRIES, G.J., BUIJUS, R.M. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum, **Brain Res**. V.273, p.307-317, 1983.

DING, Y.Q.; KANEKO T, NOMURA S, MIZUNO N. Immunohistochemical localization of mu-opioid receptors in the central nervous system of the rat. **J. Comp.Neurol.** v.367, p.375–402, 1996.

DISHMAN, R.K.; BERTHOUD HR, BOOTH FW, Neurobiology of exercise. **Obesity.** v.14, n. 3 March, 2006.

DOLNIKOFF, M.;MARTÍÍN-HIDALGO A.;MACHADO U.F.;LIMA F.B., HERRERA E. Decreased lipolysis and enhanced glycerol and glucose utilization by adipose tissue prior to development of obesity in monosodium glutamate (MSG) treated-rats. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, n.3, Mar, p.426-33. 2001.

DU BOIS, T.M.; HUANG, X.F. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. **Brain Res Rev.** v.53, n.2, p.260-270.Feb., 2006.

EARNHEART, J.C; SCHWEIZER C, CRESTANI F, IWASATO T, ITOHARA S, MOLHER H, LUSCHER B.. Gabaergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states **J Neurosci.** v.4, n.14, p.3845-54. Apr 2007.

ERICKSON, K.I.; KRAMER, A.F.B. J. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. **Sports Med.** v.43, n.1, p.22-24, Jan., 2008.

FARKAS, E., JANSEN, A.S.P., LOEWY, A.D. Periaqueductal gray matter input to cardiac-related sympathetic premotor neurons. **Brain Res.** v.792, p. 179–192, 1998.

FEHER HG, LOTZERICH H, MICHNA H. Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies. **Eur J Appl Physiol.** v.58, p.613-617, 1989.

FIELDS, H.L. **Pain.** New York: Mc Graw-HillBook Company, 1987.

FRANCISCHI R.P., PEREIRA L.O., LANCHÁ JR. A. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Rev Paul Educ Fís**, v. 15, p. 117-140, 2001.

FRIEDMANN, J. M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature.** v.395, n.22, p.763-770, 1998.

FUNDYTUS, M. E. Glutamate receptors and nociception. **CNS Drugs**, v. 15, p. 29-58, 2001.

FÜRST, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. **Brain Research Bulletin**, v.48, n.2,p.129-141, Jan. 1999.

GOBATTO, C.A. DE MELLO M.A.; SIBUYA, C.Y., AZEVEDO, J.R; SANTOS. L.A. KOKOBUN, E Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp. Bioch. Physiol.*, v.130, p.21-27, 2001.

GOBATTO, C.A.; MELLO MA, SOUZA CT, RIBEIRO IA. The monosodium glutamate (MSG) obese rat as a model for the study of exercise in obesity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* v.111, n.1-4, p.89-101, 2002.

GRAHAM, L. T.; SHANK, P. R.; WERMAN, R.; APRISON, M. H. Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord. *Journal of Neurochemistry*, v. 14, p. 465-472, 1967.

GRASSIOLLI. S.; GRAVENA C, DE FREITAS; MATHIAS P.C; Muscarinic M2 receptor is active on pancreatic islets from hypothalamic obese rat. *European Journal of Pharmacology*, v. 556, p. 223–228, 2007.

HARVEY, J, ASHFORD ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology.* v.44,n.7, p.845-854, Jun., 2003.

HAYNES, W.G. SIVITZ WI, MORGAN DA, WALSH SA, MARK A. L.;. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*, v.30, p. 619-623, 1997.

HIRATA, A.E. , ANDRADE IS, VASKEVICIUS P & DOLNIKOFF M.S.; Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. *Braz J Med Biol Res.*, v. 30, p. 671–674, 1997.

HUBEL, D.H.; WIESEL, T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol.*, v. 206, p.419-436, 1970.

ICHIYAMA, R.M. GILBERT A.B, WALDROP T.G., IWAMOTO G.A. Changes in exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. *Brain Res.* V.947, n.2, p. 225–233, 2002.

JENSEN, K. ANDERSEN HO, OLESENIENSEN J. & LINDBLOM A. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain*, v. 25, p.313-323, 1986.

JOHNSTON, M.V. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* v.15, n.3, p.234-240, Jul., 2005.

KANAREK, R.B. MEYERS J, MEADE RG, MAYER J. Juvenile-onset obesity and deficits in caloric regulation in MSG-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav.* v.10, n.5, p.717-721; May., 1971.

KAWASHIMA, H. SAITO T, YOSHIKATO H, FUJUKAWA T, SATO Y, McEWEN B.S. Endurance treadmill training in rats alters CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period. *Life Sci.* v.76, n.7, p.763-774, 2004.

KEAY, K.A., BANDLER, R. Deep and superficial noxious stimulation increases Fos-like immunoreactivity in different regions of the midbrain periaqueductal grey of the rat. **Neurosci. Lett.** v.154, p. 23–26, 1993.

KERSHAW, E. & FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ **J Clin Endoc Metab.**, v. 89, p. 2548– 2556, 2004.

KLINGBERG, H.; BRANKACKI, J.; KLINGBERG, F. Long-term effects on behaviour after postnatal treatment with monosodium-L-glutamate. **Biomed. Biochem. Acta.** v. 46, p. 705–711, 1987.

KNUEPFER, M.M.; GEBHART, G.F.; BRODY, M.J.. Effects of baroreceptor activation on single unit activity of the anteroventral third ventricle region of the rat, **Neurosci. Lett.** v.56, p.79– 85, 1985.

KOBAYASI, R. AKAMINE E.H., DAVEL A.P., RODRIGUES M.A., CARVALHO C.O., ROSSINI L.V. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. **Journal of Hypertension.** v. 28, p.2111-2119, 2010.

KOGA, A. Tramadol produces outward currents by activating mu-opioid receptors in adult rat substantia gelatinosa neurones. **Br. J. Pharmacol.** v.145, p. 602–607, 2005.

KOSHIYA, N., GUYENET, P.G. NTS neurons with carotid chemoreceptor inputs arborize in the rostral ventrolateral medulla. **Am. J. Physiol.** v. 270, R1273–R1278, 1996.

KRAMER, A.F. HAHN N.J., COHEN N.J., BANISH M.T., MCAULEY E., HARRISON C.R., CHASON J., VAKIL E., BARDELL L., BOLIEAU R.A., COLCOMBRE A. Ageing, fitness and neurocognitive function. **Nature.** v. 400, p. 418-419, 1999.

KURAIISHI Y. HARADA Y., ARANTI S., SATOH M, TAKAGI H. Separate involvement of the spinal noradrenergic and serotonergic systems in morphine analgesia: the differences in mechanical and thermal algesic tests. **Brain Research,** v. 273, p. 245-252, 1983.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews,** v.53, p.597-652, 2001.

LI, P. PITSILIDES K.F., RENDJG S.V., PAN H.L., LONGHURST J.C. Reversal of reflex-induced myocardial ischemia by median nerve stimulation: a feline model of electroacupuncture. **Circulation.** v. 97, p. 1186–1194, 1998.

LUCINEI BALBO, S. GRAVENA C., BONFLEUR M.L. & DE FREITAS MATHIAS P.C. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium L-glutamate-induced obese mice. **Hormone Research.** v.54, p. 186–191, 2000.

MACHADO, B.H. Neurotransmission of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii of awake rats. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v.940, p. 179–196, 2001.

MACHO, L.; FICKOVA, M.; JEZOVA´ D & ZORAD, S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiological Research**. v.49, p. S79–S85, 2000.

MARCUS, B.H., KING T.K., CLARK M.M., PINTO B.M., BOCK B.C. Theories and techniques for promoting activity behaviours. **Sports Med**; v.22, p.321-331, 1996.

MARTINS, A.C.P BORGES H.E., GARCIA R.M.G., CARNIATTO S.R. & MATHIAS P.C.F. Monosodium L-glutamate-induced obesity impaired the adrenal medullae activity. **Neuroscience Research Communications**. v. 28, p. 49–57, 2001.

MARTINS A.C., SOUZA K.L., SHIO M.T., MATHIAS P.C., LELKES P.I., GARCIA R.M. Adrenal medullary function and expression of catecholamine-synthesizing enzymes in mice with hypothalamic obesity. **Life Sci**, v. 74, p. 3211-3222, 2004.

MELZACK, R.; WALL, P.D. Pain mechanisms: a new theory **Science**, **wash**, 150: 971-979, 1965.

MEISTER B., CECCATELLI S, HOKFELT T., ANDÉN N.E., ANDÉN M., THEODORSSON E. Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. **Exp Brain Res**. v.76, n.2, p.343-368, 1989.

MCCONALOGUE, K. GRADY E.F., MINNIS J., BALESTRA B., TONINI M., BRECHA N.C., BUNNETT N.W., STERNINI C. Activation and internalization of the mu-opioid receptor by the newly discovered endogenous agonists, endomorphin-1 and endomorphin- 2. **Neuroscience**, v. 90, p. 1051–1059, 1999.

MICHAELS, R.L.; ROTHMAN, S.M. Glutamate neurotoxicity in vitro: antagonist pharmacology and intracellular calcium concentrations. **J Neurosci**. v.10, n.1, p.283-92, Jan., 1990.

MILLAN, M. J. The induction of pain: An integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p. 1-164, 1999.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, p. 355-474, 2002.

MONTENEGRO M.R. e FRANCO M. **Patologia** - Processos Gerais. 4 ed. São Paulo: Atheneu., 1999.

MOERCH, H.; PEDERSEN, B.K. Beta-endorphin and the immune system: possible role in autoimmune diseases – A review. **Autoimmunity**; v.21, p.161-171, 1995.

MOLLER, K.A.; JOHANSSON, B.; BERGE, O.G. Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. **J Neurosci Methods**. v.84, p.41-47, 1998.

MOORE K. W.; MALEFYT, R.; COFFMAN, R. L.; O'GARRA, A. Interleukin-10 and the interleukin - 10 receptor. **Annu.Rev. Immunol**. v. 19, p. 683 – 765, 2001.

NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY. Overweight, obesity, and health risk. **Arch Intern Med.** v.160, p. 898-904, 2000.

NEMEROFF C. B., KONKOI R. J., BISSETTE G., YOUNGBLOOD W., MARTIN J. B., BRAZEAU P., RONE M. S., PRANGE A. J. Jr., BREESE G. R., KIZER J. S. : Analysis of the disruption in Monosodium glutamate and somatometric parameters 161 hypothalamic-pituitary regulation in rats treated neonatally with monosodium glutamate (MSG): Evidence for the involvement of tuberoinfundibular cholinergic and dopaminergic systems in neuroendocrine regulation. **Endocrinology.**, v.101, p. 613–622, 1978.

NIEBAUER J, CLARK AL, WEBB-PEPLOE KM, COATS AJ Exercise training in chronic heart failure: effects on proinflammatory markers. **Eur J Heart Fail**, v.7, n.6, p.189–193, 2005.

NIEMAN, D.C. Exercise immunology: practical applications. **Int J Sports Med.** v.18, p.S91-100, 1997.

OLNEY, J.W. Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**; v. 164, p.719-721, 1969.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesidade:** prevenindo e controlando a epidemia global. Relatório da Consultadoria da OMS, Genebra, 2004.

PARK, S.; Y. KIM; J. DAN; J. Y. KIM. Attenuated Sympathetic Activity and Its Relation to Obesity in MSG Injected and Sympathectomized Rats. **Korean J Physiol Pharmacol**, v.11, p.155 – 161, 2007.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**, 5th ed. Academic Press, New York, 2005.

PAZO, J. H. **Fisiologia da dor.** Em Fisiologia humana de Hussay. 7 ed. São Paulo: Artmed, 2004.

PERREIRA, L.O; FRANCISCHI, R.P.; LANCHI, A.H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 47, n. 2, Abril., p.111-127, 2003.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K.; The anti - inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology.** v. 98, n. 4, p. 1154 – 1162, 2005.

PESTELL, R.G.; HURLEY, D.M.; VANDOGEN, R. Biochemical and hormonal changes during 1000 km ultramarathon. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** v.16, p.353-361, 1989.

PICKUP, J.C. CHUSNEY GD, THOMAS SM, BURT D Serum interleukin- 6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. **LifeSci.** .v.67, p.291–300, 2000

PI-SUNYER, F.X. - Obesity: criteria and classification. **Proc Nutr Soc.** v.59, p. 505-509, 2000.

PRADA, F.J CARNEIRO EM, AZEVEDO JRM, LUCIANO E. Respostas endócrino-metabólicas em ratos diabéticos. **Rev Bras Ativ Fís Saúde**. v.2, p.:22-29, 1997.

PRZEWLOCKI, R.; PRZEWLOCKA, B. Opioids in chronic pain. **Eur J Pharmacol**. v.429, p.79–91, 2001.

PUNNEN, S., WILLETTE R., KRIEGER A.J., SAPRU H.N. Cardiovascular response to injections of enkephalin in the pressor area of the ventrolateral medulla. **Neuropharmacology**. v. 23, p. 939–946, 1984.

RABI, S.; SHIMON A. Regulation of opiate receptors in mouse brain: arcuate nuclear lesion induces receptor up-regulation and supersensitivity to opiates **Brain Research**, v. 262, p.168-171, 1983.

REICHLING, D.B., BASBAUM, A.I. Collateralization of periaqueductal gray neurons to forebrain or diencephalon and to the medullary nucleus raphe magnus in the rat. **Neuroscience**. v. 42, p. 183–200, 1991.

RIBEIRO, E.B.; DO NASCIMENTO, C.M.; ANDRADE, I.S.; HIRATA, A.E.; DOLNIKOFF, M.S. Hormonal and metabolic adaptations to fasting in monosodium glutamate-obese rats. **J CompPhysiol**, v.167, p.430–437, 1997.

ROZMAN, K. K.; DOULL, J. Scientific Joundation of hormones Part 2 Maturation, Strongths, limitation and possible applications in toxicology, pharmacology and epidemiology. **Crit Rev Toxicol**; v.33, p.451-462, 2003.

SÁNCHEZ, J.C. Papel Fisiológico de la Leptina. **Colomb Med**. v.36, p.50-59, 2005.

SANDOVAL, D.A.; DAVIS, S.N. Leptin: metabolic control and regulation. **J Diab Compl**. v.17, n.2, p. 108-113, 2003.

SCHEURINK A.J., STTEFENS A.B., GAYJEMA R.A. Hypothalamic adrenoceptors mediate sympatho-adrenal activity in exercising rats. **Am J Physiology**. v. 259 470-477,1990.

SCHNEIDER, S.P., ECKER, T R.D.; LIGHT, A.R. Opioid-activated postsynaptic, inward rectifying potassium currents in whole cell recordings in substantia gelatinosa neurons. **J. Neurophysiol**. v.80, p. 2954–2962, 1998.

SCOMPARIN, D.X. GRASSIOLLI S., MARÇAL A.C., GRAVENA, C., ANDREAZZI A.E., MATHIAS P.C. Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sciences**. v. 79, p. 2151–2156, 2006.

SCOMPARIN, D.X. GOMES R.M., GRASSIOLLI S., RINALDI W., MARTINS A.G., DE OLIVEIRA J.C.,GRAVENA C.,DE FREITAS, MATHIAS P.C.Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine Dec**; v.36, n.3, p.510-517, 2009.

SHIRAISHI, T.M. ONOE M., KOJIMA T., SAMESHIMA Y., KAGEYAMA T. Effects of hypothalamic paraventricular nucleus: electrical stimulation produce marked analgesia in rats, **Neurobiology (Bp)**. v.3, p. 393–403, 1995.

SIM, L.J.; JOSEPH, S.A. Arcuate nucleus projections to brainstem regions which modulate nociception. **J. Chem. Neuroanat.** v.4, p. 97–109, 1991.

SOARES, M.A.M; GUIMARÃES, S. E. F. **O papel da leptina e de seus receptores no metabolismo da gordura.** Tese de doutorado. Universidade Federal de Viçosa. 108 pp. Viçosa MG. 2001.

SOTHMAN, M.S.; HART, B.A.; HORN, T.S. Exercise training and cross-stressor adaptation hypothesis. **Exerc Sports Sci Rev.** v.24, p.267-287, 1996.

STRICKER-KRONGRAD, A.; BURLET, C.; BECK, B. Behavioral deficits in monosodium glutamate rats: specific changes in the structure of feeding behavior. **Life Sci**, v. 62, p.2127-2132, 1998.

SUN Y.M.;HSU H.K; PENG MT. Sex- specific impairment in sexual and ingestive behaviors of monosodium glutamate- treated rats. **Physiol behave.**, v. 50, p. 873-880, 1991.

TAMURA, H.,_KAMEGAI J., SHIMIZU T., ISHII S., SUGIHARA H., OIKAWA S. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. **Endocrinology**, v.143, n.9, Sep, p.3268-75. 2002.

VANBOCKSTAELE, E.J.; PIERIBONE, V.A.; ASTON-JONES, G. Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: retrograde and anterograde studies. **J. Comp. Neurol.** v.290, p.561–584, 1989.

VANCINI, R.L.; BARBOSA DE LIRA, C.A.; ABOULAFIA, J.; NOVAILHETAS, U.L.A. Radical livre, estresse oxidativo e exercício físico. **UNIFESP**, p. 1-10 2005.

VIEIRA, A.A., COLOMBARI E., DE LUCA L.A. JR., DE ALMEIDA, COLOMBARI D.S., MENANI J.V. Cardiovascular responses to microinjection of L-glutamate into the NTS in AV3V-lesioned rats. **Brain Res.** V.29, n.1-2, p.106-112, Oct., 2004.

VILTART, O.; SARTOR, D.M.; VERBERNE, A.J. Chemical stimulation of visceral afferents activates medullary neurones projecting to the central amygdala and periaqueductal grey. **Brain Res. Bull.** v.71, p. 51–59, 2000.

VOLTERA, A.F.; CESARETTI, M.L.R.; GINOZA, M.; KOHLMANN, J.R.O. Effects of neuroendocrine obesity induction on systemic hemodynamics and left ventricular function of normotensive rats. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo.**, v. 52, p. 47–54, 2008.

WEINECK, J. **Treinamento ideal**: instruções técnicas sobre o desempenho fisiológico, incluindo considerações específicas de treinamento infantil e juvenil. 9 ed. São Paulo: Manole, 1999.

WENG, H. R.; LEE, J. I.; LENZ, F. A.; SCHWARTZ, A.; VIERCK, C.; ROWLAND, L.; DOUGHERTY, P. M. Functional plasticity in primate somatosensory thalamus following chronic lesion of the ventral lateral spinal cord. **Neuroscience**, v. 101, p. 393-401, 2000.

WHITE, B. D. & MARTIN, R.J. Evidence for a central mechanism of obesity in the Zucker Rat: Role of neuropeptide Y and Leptin. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** v. 214, p.222-232, 1997.

WOODS, J.A., DAVIS J.M., MAYER E.P., GHAFAR A., PATE R.R. Exercise increases inflammatory macrophage anti-tumor cytotoxicity. **J Appl Physiol**; v.75, p.879-886, 1983.

WOOLF, C. J. Pain. **Neurobiology of Disease**, v. 7, p. 504-510, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO [homepage on the Internet]. Alimentação saudável na Europa; 2011. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>.

WU A, Y.Z.; GOMES- PINILLA, F. Omega -3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury . **J Neurotrauma**. v. 24, p.1587-1595, 2007.

YANG, J.C.Y. SONG, B.C., LIN, B.C.H.N., ZHUN H. Effect of paraventricular nucleus of hypothalamus on pain regulation in rats, **Acad. J. Sec. Mil. Med. Univ.** v.13, p. 120–124, 1992.

YANG, J.C.Y. SONG, W.Y. LIU, C. SONG B.C. LIN,. Only through the brain nuclei, arginine vasopressin regulates antinociception in the rat, **Peptides**. v.3, n.2, p. 112-118, 2005.

YANG, J. J.M. CHEN, C.Y. SONG, W.Y. LIU, G. WANG, C.H. WANG, B.C. LIN, Through the central V2, not V1 receptors influencing the endogenous opiate peptide system, arginine vasopressin, not oxytocin in the hypothalamic paraventricular nucleus involves in the antinociception in the rat, **Brain Res.** v.1069, p.127–138, 2006.

YANG J; YANG Y; CHEN JM; LIU WY; LIN BC; Investigating the role of the hypothalamic supraoptic nucleus in nociception in the rat **Life Sci.** v.16, n.82, p.3-4; Jan., 2007.

YOSHIDA, T.; YOSHIOKA, K.; HIRAOKA, N.; KONDO, M. Effect of nicotine on norepinephrine turnover and thermogenesis in brown adipose tissue and metabolic rate in MSG obese mice. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**. v. 36, p. 123–130, 1990.

ZHANG T, REID K, ACUFF CG Cardiovascular and analgesic effects of a highly palatable diet in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. **Pharmacol Biochem Behav.** v.48, p.57–61, 1994.