

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

PETERSON DANTAS BRISTOTTE

**ANALGESIA INDUZIDA POR EXERCÍCIO
uma revisão e novas perspectivas**

Campinas
2008

PETERSON DANTAS BRISTOTTE

ANALGESIA INDUZIDA POR EXERCÍCIO
uma revisão e novas perspectivas

Trabalho de Conclusão de Curso
(Graduação) apresentado à
Faculdade de Educação Física da
Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do título de Bacharel
em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Amílcar Parada
Co-Orientador: Profa. Dnda. Dionéia Araldi

Campinas
2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA
BIBLIOTECA FEF - UNICAMP**

B776a Bristotte, Peterson Dantas.
Analgésia induzida por exercício: uma revisão e novas perspectivas /
Peterson Dantas Bristotte. -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientadores: Carlos Amílcar Parada; Dionéia Araldi.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de
Educação Física, Universidade Estadual de Campinas.

1. Exercício físico. 2. Dor. 3. Analgesia. 4. Opióides. I. Parada, Carlos
Amílcar. II. Araldi, Dionéia. III. Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Educação Física. IV. Título.

Título em inglês: Analgesia exercise-induced: a review and new perspectives.

Palavras-chave em inglês (Keywords): Physical exercise; Pain; Analgesia; Opioids.

Banca Examinadora: Carlos Amílcar Parada; Dionéia Araldi.

Data da defesa: 04/12/2008.

PETERSON DANTAS BRISTOTTE

ANALGESIA INDUZIDA POR EXERCÍCIO
uma revisão e novas perspectivas

Este exemplar corresponde à redação final do Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) defendido por Peterson Dantas Bristotte e aprovado pela Comissão julgadora em: ___/___/___.

Carlos Amílcar Parada
Orientador

Dionéia Araldi

Campinas
2008

Dedico este trabalho à minha amada Sabrina, a
minha querida mãe Cidinha, a meu zeloso pai
Geraldo, a meu esperto irmão Lucas e a meu
grande e eterno irmão do coração, Rogério

*“O homem que sabe reconhecer os
limites da sua própria inteligência está
mais perto da perfeição”*

Johann Goethe

Agradecimentos

Com certeza esta é a parte mais trabalhosa...

Agradeço quase a totalidade deste trabalho ao meu Deus, meu Senhor Todo-Poderoso, que me dá vida, me dá forças e principalmente, põe pessoas no meu caminho.

Agradeço à minha família, meus avós, especialmente minha avó Lucila (*in memorian*) e minha avó Neide (Vó, amo você), meus tios e primos. Vocês são os meus pilares, meus espelhos. Amo vocês.

Agradeço aos meus amigos de infância e de fé Fabiano (Sapão), Adriano, José (Zezinho), Diego, Gilmar (Marfim), Gabriel e toda a galera do Santa Clara. Obrigado por fazerem parte da minha vida.

Aos meus queridos mestres dos tempos de escola. Profa Luciana, Profa. Ivone, Profa Cleusa, Profa. Leonor, Profa. Laura (todas do primário), aos professores do ginásio, especialmente à profa. Mirian Sella, uma incrível amiga e professora de matemática, ao meu professor José Luiz, que me ensinou a jogar vôlei e a todos os professores do Colégio Adventista de Hortolândia, além das queridas Zerelda, Damaris, Nadir e Diretores Éder, Hamilton e Borges, aos quais devo um obrigado, um pedido de desculpas ou até mesmo os dois. Vocês certamente fazem parte deste trabalho.

A um amigo do peito, Iverson Ferrarezi Ribeiro (Ivo), que jamais esquecerei e à sua mãe, a “tia Rose”. Se vocês sumirem levarão um pedaço de mim...

Aos queridos professores e colegas do Cursinho do Sindicato, que me ajudaram a crescer no conhecimento. Especialmente os colegas Alexandre C. Barbosa (Gu) e Miriany Amaral de Almeida, pelos momentos de estudo e de gargalhadas...

Um obrigado do coração aos meus queridos colegas de trabalho da Sociedade Hípica de Campinas, especialmente ao pessoal do voleibol com quem tive imenso prazer de trabalhar: Leopoldo Hirama (Léo), Aline Modena (Vó), Átila Alexandre, Camila Mançano, e aos queridos colegas que ainda trabalham (e se divertem) comigo: Marcelo Ferro, pela oportunidade dada, Lucas Graziadei, Beatriz Menezes, Natalie Coutinho e Caroline Tosini. Vocês todos me ensinaram muito o que é voleibol e principalmente o que é ser professor. Tenham certeza de que seus lugares no meu coração estão guardados para sempre.

Quero dizer um obrigado especial aos meus queridos colegas da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, que dividiram sonhos, alegrias e tristezas em cinco anos de graduação. Vocês realmente são especiais.

Mas alguns destes marcaram mais minha passagem pela FEF: Rubens dos Santos Jr. (Rubinho) e Hugo Cantos (Hugão), com quem mais me diverti do que qualquer outra coisa. Vocês têm lugar especial no meu coração.

Agradeço a todos os funcionários da FEF, principalmente ao Tião, do ginásio, ao Geraldinho, ao guarda-vidas Paulinho pelos grandes momentos na piscina e ao Beerth que nunca deixou de dar um “Bom dia, professor!” desde o primeiro dia em que o vi na faculdade.

Aos meus queridos mestres da FEF, que me ensinaram a ser profissional e, muito além de todos os conteúdos, me ensinaram a aprender. Serei eternamente grato a vocês.

Aos meus estimados mestres do Instituto de Biologia, especialmente aos docentes do Departamento de Fisiologia e Biofísica, com os quais aprendi a amar mais ainda nossa espécie. De maneira especial, agradeço ao Prof. Dr. Cláudio Toledo, que me apresentou o maravilhoso mundo da fisiologia, à Profa. Dra. Elenice Ferrari, que foi quem primeiro acreditou em mim como pesquisador e ao Prof. Dr. Francesco Langone pelos excelentes esclarecimentos. Vocês com certeza conquistaram meu respeito e admiração. Dizer-lhes obrigado certamente é insuficiente.

Aos meus queridos colegas do Departamento de Fisiologia e Biofísica, especialmente Fernando Canova, pelos momentos de ensino, de trabalho e de risadas no Laboratório de Sistemas Neurais e Comportamento, Alexandre Rezende e André Schwambach, pelos ensinamentos técnicos (e pelos não tão técnicos assim) no Laboratório de Neurobiologia. Um obrigado especial também ao técnico Washington Gomes por sua grande ajuda.

A todos que passaram pelo meu caminho: muito obrigado por ajudarem a moldar meu caráter, minha história e minha vida até agora.

Aos que ainda virão: sejam bem-vindos!

Mas, existem algumas pessoas muitíssimo especiais que devem ter um agradecimento completamente particular.

Ao meu eterno irmão Rogério. Sem você não poderia ter seguido (na verdade não poderia nem ter começado) os estudos num momento de dificuldade. Roger (como o chamo), você com certeza é alguém incomparável. Uma pessoa com conhecimento de causa, inteligentíssimo, agradável e amigo. Uma amizade sincera, sólida é o que nos une e tenho certeza de que é para sempre. A você, um “obrigado” com todas as letras.

À minha querida (Profa. Dda.) Dionéia Araldi, que tem sido um farol no desenvolvimento deste trabalho. Conheço você há tão pouco tempo e já aprendi a ter um carinho especial. Querida, muito obrigado. Ainda precisarei muito de você.

Ao meu orientador, o competente e divertido Prof. Dr. Carlos Amílcar Parada (ou Parada simplesmente). Obrigado pelo convite ao mestrado, pela orientação deste trabalho e por me reaperresentar a Ciência de um modo completamente novo. Ainda lhe direi muitos “obrigados”.

Ao meu irmão Lucas Dantas Bristotte por estar ao meu lado desde sempre, crescendo e se mostrando um grande homem. Amo você.

Ao meu pai Geraldo José Bristotte, simplesmente por ser meu pai, uma pessoa com um coração maior que o sol. Pai, você não é somente parte da minha vida, você é minha vida. Amo você com todas as minhas forças.

À minha mãe Aparecida de Souza Dantas (Cidinha), não por estar somente ao meu lado, mas por estar sempre me carregando, por me ensinar a crescer, por ser uma guerreira, batalhadora, um exemplo de

mãe e de mulher. Mãe, você é meu fundamento e todas as palavras de gratidão lhe são poucas. Mãezinha, amo você do fundo da minha alma.

E ao amor da minha vida, Sabrina Quintão Pereira (Sá). Agradeço novamente a Deus por colocar anjos na minha vida. E você, meu amor, é um desses anjos que posso ver. E vou pedir licença poética a todos os gramáticos e regras de concordância pronominal para dizer com todo amor que tenho no coração: Você é meu sol e minha lua. Eu te amo. Te amo tanto que até dói...

BRISTOTTE, Peterson D. **Analgesia induzida por exercício: uma revisão e novas perspectivas**. 2008. 67f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

RESUMO

Desde a Antigüidade, o homem vem buscando formas de aliviar a dor, podendo ser entendida como uma percepção complexa que em humanos envolve, além do aspecto biológico, fatores comportamentais, ambientais e culturais. A associação entre dor e atividade física é muito comum e aparece em diversos episódios da vida do indivíduo fisicamente ativo/atleta. Contudo, durante muito tempo observou-se que aqueles que praticam atividade física parecem sentir menos dor. Com base nessas observações, uma gama de estudos foi conduzida principalmente na segunda metade do século XX para avaliar esta hipótese, que se apresentou como verdadeira. A partir do final da década de 1990, a maioria dos estudos nessa área concentrou-se em utilizar o exercício como parte do tratamento de quadros de dor e até de síndromes dolorosas. O objetivo deste trabalho foi o de organizar um corpo de conhecimento para os educadores físicos acerca dos processos fisiológicos, celulares e moleculares da analgesia relacionada ao exercício. Observou-se que o exercício induz analgesia através da ativação do sistema opióide endógeno através de mecanismos que envolvem as endorfinas e também de um outro mecanismo endógeno não opióide que ainda não está totalmente esclarecido. Além disso, exercícios aeróbicos com duração prolongada e com intensidades médias são capazes de induzir analgesia, embora exercícios intensos como os que envolvem esforço máximo parecem ter a mesma capacidade.

Palavras-Chaves: exercício físico; dor; nocicepção; analgesia; opióides.

BRISTOTTE, Peterson D. **Analgesia exercise-induced: a review and new perspectives**. 2008. 67f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

ABSTRACT

For thousands of years, man looks for ways to ease the pain, which can be understood as a complex perception and in humans, it involves in addition to biological factors, behavioral, environmental and cultural factors. The association between pain and physical activity is very common and it appears in several episodes of the life of the physically active subject/athlete. However, for a long time it was observed that those who enjoy physical activity seem to feel less pain. From these observations, a range of studies was conducted mainly in the second half of the twentieth century to evaluate this hypothesis, which presented itself as true. From the end of the 1990s, most of studies in this area have focused on using exercise as part of the treatment of pain related to some dysfunction and even of pain syndromes. The purpose of this study was to summarize the main studies about physiological, cellular and molecular processes of exercise-induced analgesia, for physical educators. It was observed that exercise induces analgesia through activation of endogenous opioid system by mechanisms that involve endorphins and also by another non opioid endogenous mechanism which is not entirely clear. In addition, aerobic exercises with prolonged duration and with average intensities can induce analgesia, but also intense exercises, such as those involving maximum effort, seems to be capable of producing the same effect.

Keywords: exercise; pain; nociception; analgesia; opioids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Via da dor.....	25
-----------------------------------	-----------

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Mecanismos de ação analgésica dos opióides no SNC.....	31
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH	<i>adrenocorticotropin hormon</i> ; coricotrpoina; hormônio adrenocorticotrópico
ASP	aspartato (neurotransmissor)
Aβ	fibra nervosa A-beta
Aδ	fibra nervosa A-delta
CB₁	receptor do sistema cinzento periaquedutal dorsal e lateral
CGRP	<i>calcitonin gene related peptide</i> (peptídeo relacionado ao gene calcitonina)
CVM	Contração Voluntária Máxima
DYN	<i>dynorphin-A</i> (dinorfina A, um peptídeo opióide endógeno)
ENK	<i>met-enkefalin</i> (met-encefalina, um peptídeo opióide endógeno)
FEF	Faculdade de Educação Física
G	Grama (unidade de massa)
GH	<i>growth hormon</i> ; hormônio do crescimento
GLU	glutamato (neurotransmissor)
IASP	<i>International Association for Studies of Pain</i> (Associação Internacional para Estudos da Dor)
Lb	libra (unidade inglesa de massa, equivale a aproximadamente 0,453592 kg)
m/s	metro por segundo (unidade de velocidade)
MG	miligrama (unidade de massa, equivale a 0,001 g)
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
NMDA	ácido N-metil-D-aspartato
nor-BNI	antagonista do receptor κ_1 opióide
POMC	<i>pro-opiomelanocortin</i> (pró-opiomelanocortina, pró-hormônio relacionado ao ACTH)
SNC	Sistema Nervoso Central
SOM	somatostatina (hormônio protético produzido pelas ilhotas de Langerhans do pâncreas)
SP	substância P (neuropeptídeo que funciona como neurotransmissor e neuromodulador)
SR141716A	antagonista do receptor CB ₁
TNS	<i>transcutaneous nerve stimulation</i> ; estimulação nervosa transcutânea
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
U50,488H	agonista do receptor κ_1 opióide
U50,488H	agonista do receptor κ_1 opióide
VIP	<i>vasoactive intestinal peptide</i> (peptídeo intestinal vasoativo)
VO₂máx	unidade de intensidade de exercício (leia-se “vê ó dois máximo”)
W	watts (unidade de potência)
B-end¹⁻³¹	beta-endorfina (peptídeo opióide endógeno)
Δ	<i>delta</i> ; Subunidade de receptor opióide do sistema nervoso central
K	<i>kappa</i> ; Subunidade de receptor opióide do sistema nervoso central
K₁	subtipo <i>kappa 1</i> do receptor κ opióide
M	<i>mu</i> (leia-se “mi”); Subunidade de receptor opióide do sistema nervoso central
M₁	via medular
M₂	via supra-medular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 DOR	3
3 DEFININDO E REVENDO CONCEITOS	8
3.1 Estimulação nociva X estimulação nociceptiva	8
3.2 Nocicepção, hipernocicepção, hiperalgesia e analgesia	9
3.3 Vias sensoriais e vias nociceptivas	10
4 OPIÓIDES E EXERCÍCIO	15
4.1 Opióides: Histórico	15
4.2 Opióides: Terminologias	16
4.3 Opióides: Receptores	16
4.3.1 Receptores μ	16
4.3.2 Receptores κ	17
4.3.3 Receptores δ	18
4.4 Opióides: Propriedades farmacológicas, Analgesia e Mecanismos de ação analgésicos	18
4.5 Opióides e exercício	20
5 ANALGESIA E EXERCÍCIO: ESTUDOS DO SÉCULO XX	24
5.1 Estudos com humanos: ciclismo, corrida e step	26
5.1.1 Estimulação nociceptiva: elétrica	26
5.1.2 Estimulação nociceptiva: pressão	30
5.2 Estudos com humanos: exercícios de resistência	31
5.3 Estudos com humanos: exercício isométrico	32
5.4 Estudos com animais: uma ferramenta importante	32
6 ANALGESIA E EXERCÍCIO: ACHADOS DO SÉCULO XXI	34
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	43

1 Introdução

Por que dói quando nos machucamos? Sempre me perguntei alguns por quês sem obter respostas convincentes. Quando ingressei na faculdade apenas confirmei nas disciplinas da área biológica minha paixão já antiga: estudar o funcionamento do corpo humano, especialmente o sistema nervoso e as neurociências. Assim, após cursar as disciplinas de fisiologia ingressei no Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia com dois professores especialistas em neurociência. Com a chegada de um renomado docente especialista em estudos sobre dor, depois de algum tempo, já dava conta de responder às perguntas que fizera outrora e então as perguntas tornaram-se mais elaboradas, com respostas não tão facilmente elaboradas.

Um dos assuntos que mais me intrigou durante a graduação era a relação entre dor e exercício físico. A associação entre dor e atividade física é muito comum e aparece em diversos episódios da vida do praticante de exercício físico/esportista. É muito difícil se falar em atividade física sem falar em dor, qualquer que seja sua modalidade, duração ou sua intensidade. Contudo parece razoável, pelo próprio senso comum, se afirmar que quanto maior a intensidade de um exercício, menor se torna a percepção de dor para um mesmo estímulo nociceptivo. A pergunta refeita, agora relacionada à área de minha formação seria: por que quando praticamos intensamente uma atividade física suportamos mais a dor? Posso afirmar que tinha e não tinha respostas para essa pergunta. Tinha respostas porque estudei a biologia do corpo humano e entendo os mecanismos relacionados às lesões teciduais, etc., mas não entendia ainda os mecanismos celulares e moleculares que explicavam mais objetivamente as respostas que estudei na graduação. Assim, ingressei nessa empreitada, não somente fisiológica, mas um tanto quanto farmacológica também, para organizar um corpo de conhecimento para os educadores físicos acerca dos processos fisiológicos, celulares e moleculares da analgesia relacionada ao exercício. Assim, o objetivo

deste trabalho é o de sintetizar os principais estudos que têm sido conduzidos em relação a exercício, dor e analgesia. Especificamente, pretende-se apresentar uma síntese dos principais estudos relacionados à área e apresentar os resultados de pesquisas com animais e com humanos, bem como os sistemas analgésicos envolvidos, para proporcionar uma perspectiva que pode expandir nosso entendimento da dor, principalmente da analgesia relacionada ao exercício e os mecanismos responsáveis por essa resposta.

2 Dor

Desde a Antigüidade, o homem vem buscando formas de aliviar a dor. Estudos em antropologia relatam que as primeiras tentativas de controlar a dor utilizavam rituais, muitos tidos como religiosos aos quais foi posteriormente acrescentado o uso de plantas com prováveis efeitos farmacológicos.

Registros gráficos pré-históricos e vários documentos escritos posteriormente sugerem razões que justificariam a ocorrência de dor e de procedimentos destinados a seu controle por todo o planeta e posteriormente recebem atenção especial da população leiga, de pesquisadores e de indivíduos envolvidos na assistência.

“(...) Nos textos cuneiformes da Mesopotâmia, nos papiros do Egito, nos documentos da Pérsia e da Grécia são expressas a ocorrência e a atenção para com as conseqüências nefastas da dor como também para com o desenvolvimento de medidas visando seu controle. As histórias e as lendas versando sobre heróis, deuses e indivíduos com atividades comuns freqüentemente fazem referência à ocorrência de dor em vários momentos das suas vidas” (TEIXEIRA; OKADA, 2001, p. 15).

Os povos primitivos das mais diversas culturas se basearam em modelos pré-lógicos fundamentados na imaginação coletiva para justificar os mecanismos e os tratamentos da dor. Identificavam o homem e seu ambiente não diferenciando o interior do exterior e classificavam os fatos de acordo com idéias tidas como funcionais.

“(...) Dor e inimigos eram colocados no mesmo nível. A dor era considerada ataque à pessoa, punição para uma falta ou atenuação de demônios ou de deuses e, eventualmente, dos inimigos do homem: a dor súbita causaria quebra inesperada e não previsível da relação entre o indivíduo e o meio ambiente; os homens e os animais reagiriam igualmente, com expressões de raiva ou de medo, correspondendo às reações de luta ou de ataque” (TEIXEIRA; OKADA, 2001, p. 25).

Os povos primitivos distinguiram a dor como ocasionada por fatores externos (queimaduras, feridas, fraturas, abscessos) ou como de origem interna (dores abdominais, torácicas ou de cabeça), mas não compreendiam as razões pelas quais existia a dor. Atualmente utilizam-se argumentos mais lógicos e pontuais para justificar ambas as condições. Como durante os primórdios da humanidade atribuiu-se a dor aos maus espíritos e às punições por faltas cometidas, a medicina era exercida por sacerdotes que, supostamente a serviço de deuses, empregavam remédios naturais e acreditavam que as preces apresentassem efeitos terapêuticos. Além de aliviar a dor e perdoar as ofensas, usavam também feitiços e sacrifícios para proporcionar a imortalidade e a cura. Assim, com sacrifícios, suplícios e preces dos sacerdotes os deuses lhes agradeciam proporcionando alívio.

O conceito religioso de dor é fundamentado na medicina clássica por Hipócrates: *divinunstest opus sedare dolorien* (sedar a dor é obra divina). Enquanto para causas externas o tratamento com remédios era geralmente muito eficaz, para dor de causa interna apelava-se para forças divinas a fim de que, mediante sacrifícios ou rituais, se expulsassem os maus espíritos. A observação da natureza proporcionou ao homem elementos para combater a dor e as doenças: analisou o fato de os animais banharem-se com barro para proteger-se das picadas dos insetos, observou como os cachorros purgavam-se comendo plantas e raízes, sentia estados de excitação ou sonolência ao ingerir determinadas frutas ou ervas.

“Indubitavelmente, os meios físicos e os remédios vegetais foram os primeiros instrumentos que o homem usou como analgésicos. Grande variedade de métodos empregados contra a dor no passado incluindo rituais, uso de plantas medicinais, manipulações físicas, aplicação de calor, frio ou fricção, é utilizada ainda hoje. O pensamento lógico ulteriormente desenvolvido fundamentou-se em evidências mais concretas e procurou objetivar os fenômenos com achados comparáveis” (TEIXEIRA; OKADA, 2001, p 32).

Dor, etimologicamente, origina-se do latim “*dolore*” e significa sofrimento físico ou moral, pena, desgosto, tormento, aflição, tristeza. Mercksey

(1980), revisando alguns termos históricos, encontrou em Homero a dor pensada como resultado de “flechas atiradas pelos deuses” que atingiam os humanos, resultado da revolta desses deuses.

Aristóteles, o primeiro a distinguir as cinco modalidades sensoriais (visão, gustação, olfação, audição e tato), considerava a dor uma “paixão (padecimento) da alma” e, assim, a estimulação sensitiva violenta resultava na intensificação de outra experiência sensorial associada a qualidades afetivas da paixão. Platão assegurava que a dor e o prazer surgiam de dentro do corpo, uma idéia que talvez tenha deixado indícios para o conceito de dor como experiência emocional mais que um distúrbio localizado unicamente no organismo. Descartes, por sua vez, propôs que a dor é a desarmonia entre o sistema nervoso periférico e o encéfalo (TEIXEIRA; OKADA, 2001b).

A dor é uma percepção complexa. Mais do que qualquer outra modalidade sensorial ela é influenciada pelo estado emocional e por contingências ambientais. A dor é muito dependente da experiência, e conseqüentemente varia de pessoa para pessoa e por isso é difícil de ser tratada clinicamente. Embora o entendimento atual dos circuitos específicos da dor seja ainda fragmentado, os avanços recentes na compreensão da fisiologia básica dos mecanismos da dor têm surtido grande efeito no seu tratamento (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2000).

Do ponto de vista biológico, é possível que se caracterize a dor em duas modalidades básicas: aguda e crônica. A dor aguda pode ser entendida como um mecanismo útil de proteção do corpo que ocorre sempre que qualquer tecido esteja lesado ou potencialmente em vias de, levando o indivíduo a uma reação, no sentido de cessar o estímulo doloroso. Assim, esse indivíduo é desencorajado de realizar a atividade que lhe causa dor, buscando uma recuperação rápida do tecido potencialmente ou de fato lesado. Mesmo quando se fica sentado por longo tempo sobre os ísquios, por exemplo, pode haver destruição dos tecidos em virtude de uma isquemia local na pele, na região em que ela é comprimida pelo peso do corpo. Quando a pele se torna dolorida, como resultado da isquemia, normalmente a pessoa desloca o ponto de aplicação do

seu peso, de modo automático. Mas em uma mesma situação com uma pessoa que não sente dor, como por exemplo, após lesão da medula espinhal, não há esse deslocamento automático. Isso logo resulta em escaras, que são caracterizadas por destruição total e descamação da pele nas áreas de pressão (GUYTON; HALL, 2000; SCHMIDT; WILLIS, 2007). A dor resultante da dificuldade de um tratamento ou de uma condição impassível de tratamento pode se tornar persistente. Já a dor crônica nunca tem uma função biológica, mas é uma força não maléfica que sempre impõe estresse emocional, físico, econômico e social àquele que sente dor ou à sua família (BONICA, 1990).

Uma das grandes mudanças no tratamento da dor é a diminuição de estados de dor crônica. Tais estados, que podem persistir por muito tempo depois que o estímulo nocivo foi removido, são pensados como uma manifestação de mudanças subjacentes na fisiologia de vias nociceptivas. Por exemplo, em alguns estados de dor crônica que seguem a resolução de um episódio de inflamação aguda existe uma condição de longo prazo em que há uma susceptibilidade aumentada à dor induzida por estímulos subseqüentes (PARADA et al, 2003).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual potencial ou de fato ou, ainda, descrita em termos que sugerem tal dano” (MERSKEY; BOGDUK, 1994). Como forma de expandir o conceito da dor além da dor fisiológica, a dor de uma maneira geral, pode ser definida como “a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva” em que o conceito de percepção como experiência emocional está relacionado à estimulação da via nociceptiva. (ARALDI, 2007). Dor é, portanto, uma experiência emocional complexa e subjetiva, formada tanto por componentes sensoriais-discriminativos, os quais permitem identificar e localizar o estímulo como doloroso, como também é formada por componentes emocionais e motivacionais, que envolvem aprendizagem, memória e mecanismos de recompensa (SOUZA, 2007).

Pesquisas sobre dor em humanos foram um importante tópico clínico por muitos anos. Os estudos em ciência básica eram relativamente poucos

em número até as primeiras descrições detalhadas de nociceptores periféricos e neurônios nociceptivos centrais que foram feitas nas décadas de 1960 e 1970, pela descoberta dos compostos de opióides endógenos e os sistemas descendentes de controle da dor na década de 1970 e a utilização das modernas técnicas de imagem, a partir da década de 1990, que apontam as áreas ativas do cérebro no momento em que se relata uma dor. Paralelamente a esses avanços foi desenvolvido um grande número de modelos animais de estados humanos da dor, com o objetivo de examinar desde as causas da dor até mecanismos para se testar drogas analgésicas ou intervenções não farmacológicas que se apresentem eficazes para o tratamento da dor nos seres humanos. A pesquisa básica sobre a dor enfatiza agora as aproximações multidisciplinares, incluindo testes comportamentais, eletrofisiologia e a aplicação de muitas técnicas da moderna biologia celular e molecular, inclusive a utilização de animais transgênicos.

3 Definindo e revendo conceitos

A dor pode ser definida como a percepção afetivamente desagradável, oposta ao prazer, de uma sensação induzida por estímulos nociceptivos. Enquanto a sensação dolorosa está relacionada às vias sensoriais nociceptivas, a percepção da dor é um processo cognitivo e, portanto, depende da memória, de aspectos culturais e psíquicos. Do ponto de vista experimental, porém, o termo dor aplica-se apenas a seres humanos, que possuem a capacidade de expressar e quantificar a percepção da estimulação nociceptiva (FERRARI, 2004).

3.1 Estimulação nociva X estimulação nociceptiva

A partir de tais constatações, faz-se necessária a diferenciação entre *estimulação nociva* e *estimulação nociceptiva*. A terminologia *nociva* se refere a algo que causa dano, provoca prejuízos. Assim, o estímulo nocivo causa dano a um determinado tecido. É um estímulo injuriante, prejudicial. Por outro lado, o termo *nociceptivo* (do latim *nocere*, “ferir”) se refere a algo que é capaz de ativar vias sensoriais especializadas em conduzir estímulos nocivos ou potencialmente nocivos. Desta forma, um *estímulo nociceptivo* pode ser caracterizado por um estímulo capaz de ativar essas vias. Porém, as vias nociceptivas não são exclusivamente ativadas somente por estímulos nocivos. Em certas situações, as vias de condução nociceptivas podem ser ativadas por estímulos não nocivos. Isso não significa que o estímulo é capaz de causar dano tecidual, mas sua intensidade é suficiente para levar à ativação das vias nociceptivas. Em resumo temos que o estímulo nocivo é relacionado à qualidade da estimulação em si, que pode danificar o tecido, enquanto o estímulo nociceptivo está relacionado às fibras nervosas nociceptivas, que podem ser ativadas por qualquer tipo de estímulo, contanto que seja intenso o suficiente para ativá-las. A

nocicepção, desta forma, não é relacionada à qualidade do estímulo em si, mas sim, aos aspectos quantitativos da estimulação (FERRARI, 2004).

De uma maneira geral, a função fisiológica das vias nociceptivas, como já apresentado, é a proteção do organismo diante de uma ameaça, ou seja, quando uma estimulação for potencialmente ou de fato capaz de danificar os tecidos ou prejudicar sua integridade e homeostase.

3.2 Nocicepção, hipernocicepção, hiperalgesia e analgesia

Entende-se, pois, que a *nocicepção* está relacionada à ativação de nociceptores, deflagrando potenciais de ação, que conduzirão a informação a ser interpretada pelos centros superiores como sendo a sensação de dor. Isso ocorre devido à intensidade do estímulo ser suficiente para atingir o limiar de disparo de potenciais de ação das fibras nervosas. Uma vez atingido esse limiar, o impulso elétrico percorre a fibra aferente conduzindo a informação. Tem-se, pois, que a *nocicepção* é um fenômeno iônico, com ativação da maquinaria elétrica da célula neuronal, produzindo potenciais de ação, a partir da ativação de nociceptores. Desta forma, ao se bloquear a ativação de tais vias, haverá o bloqueio da *nocicepção*, impedindo o surgimento da dor.

Por outro lado, em situações nas quais ocorre uma alteração no limiar de disparo de resposta dos nociceptores, fazendo com que esse limiar seja atingido mais facilmente, ou seja, estímulos menores em intensidade se tornam capazes de disparar o potencial de ação, diz-se que ocorreu o fenômeno da *hipernocicepção*, definido por Ferreira (1983). Essa *hipernocicepção*, característica da dor inflamatória, leva ao surgimento dos quadros clinicamente importantes conhecidos como *hiperalgesia* e *alodinia*, nos quais a característica principal é a diminuição do limiar de disparo das fibras aferentes. Dessa forma, surge um evento metabólico que altera as características responsivas das fibras neuronais. O surgimento da *hipernocicepção* se dá via alterações metabólicas, por ativação de mecanismos acionados por mediadores inflamatórios e eventos como a fosforilação de canais iônicos diferentes dos envolvidos no fenômeno nociceptivo.

Assim, o bloqueio direto ou indireto dessas alterações metabólicas pode levar ao estado de *analgesia*, ou *antinocicepção*. Esse estado é atingido por conta da ação de drogas que interferem nas vias metabólicas produzidas por mediadores inflamatórios.

Considerando um caráter evolutivo, o desenvolvimento das vias nervosas sensoriais possibilitou que estímulos de diferentes intensidades fossem detectados, de modo que o organismo tivesse o conhecimento de sua presença e reagisse prontamente. Com relação à sobrevivência do organismo, as fibras constituintes das vias nociceptivas proporcionaram controle e seleção dos tipos de estimulação que poderiam colocar em risco a integridade, de modo que podem ser caracterizadas como uma adaptação dos seres vivos ao ambiente. Ao longo do tempo os seres com as vias sensoriais mais adaptadas poderiam reconhecer melhor os estímulos ambientais, selecionando os que poderiam pôr em risco sua existência e reagir de modo mais conveniente.

3.3 Vias sensoriais e vias nociceptivas

Os estímulos ambientais internos ou externos ao organismo são detectados por estruturas receptoras localizadas por todo o corpo. Essas estruturas, conhecidas como receptores sensoriais, recebem estímulos variados, de natureza mecânica, química ou térmica, e os transmitem até o sistema nervoso central, através das fibras nervosas primárias (ou aferentes), presentes nos tecidos da periferia, que estabelecerão contato com os neurônios de segunda ordem, os quais levarão a informação até os centros superiores para seu processamento (BONICA, 1990).

A sensação de dor fisiológica, pela sua natureza aversiva intrínseca, contribui para uma das funções vitais do sistema nervoso, que é fornecer informações sobre a ocorrência de ameaça ou de dano. O aparelho neural periférico responde a estímulos nocivos (prejudiciais ou potencialmente prejudiciais) e, portanto, fornece um sinal de alerta ao organismo acerca de lesões potenciais ou reais (McMAHON; KOLTZENBURG, 2006). A figura 1 mostra uma

via geral de dor, desde o neurônio aferente primário, passando pela medula, tálamo até os córtex somatossensorial.

Fibras sensoriais altamente especializadas, isoladamente ou em conjunto com outras fibras especializadas, passam informações para o sistema nervoso central não só sobre o meio ambiente, mas também sobre o estado do organismo em si. Estas fibras, também chamadas de primárias, normalmente associadas aos receptores sensoriais, podem estar envolvidas pela *bainha de mielina* – uma estrutura lipídica produzida por células chamadas *células de Schwann* – com a propriedade de aumentar a velocidade de condução do estímulo ao longo da fibra nervosa. As fibras cuja necessidade primária é a detecção de estímulos a grandes velocidades, de modo que sejam interpretados imediatamente, possuem grande quantidade desse envoltório miélinico. Fibras associadas, por exemplo, a mecanorreceptores, ou seja, especializadas na condução de estímulos mecânicos, possuem grande quantidade de mielina ao seu redor. Essas fibras, chamadas A-beta ($A\beta$), são capazes de responder a estímulos táteis, possuem largo diâmetro e conduzem o estímulo a altas velocidades (30 a 100 m/s).

No caso da capacidade sensorial da pele, estímulos cutâneos evocam sensações de frio, calor ou toque, entre outras. Não há fibras sensoriais que respondem exclusiva e seletivamente a estes estímulos. Fibras que respondem ao calor, que são predominantemente não-mielinizadas, são preferencialmente sensíveis ao leve aquecimento de seus respectivos campos receptivos (ou seja, a área do tecido responsivo ao estímulo aplicado). Estas fibras sinalizam exclusivamente a qualidade e a intensidade da sensação de calor.

Do mesmo modo, uma subpopulação das fibras A-delta ($A\delta$), respondem seletivamente a estímulos de resfriamento suave e codificam a sensação de resfriamento. Para o sentido do tato, existem diferentes classes de fibras aferentes mecanorreceptivas que estão especialmente sensíveis às deformações da pele. Esses mecanorreceptores de baixo limiar codificam essas características, tais como textura e forma (FERRARI, 2004).

Outras fibras, com diâmetros menores, possuem terminações livres não associadas a receptores sensoriais especializados e detectam estímulos nocivos ou potencialmente nocivos. Devido a esses receptores responderem preferencialmente a estímulos nocivos, são denominados nociceptores (SHERINGTON, 1906). Entre as muitas variedades de receptores sensoriais, os nociceptores são distintos, na medida em que respondem tipicamente às múltiplas formas energéticas que podem produzir ou de fato produzem lesão (estímulos térmicos, mecânicos e químicos) e fornecem informações para o sistema nervoso central no que diz respeito à localização e intensidade dos estímulos nocivos. Essas fibras estão diretamente relacionadas às vias nociceptivas, possuem alto limiar de ativação e podem ser encontradas em dois tipos: fibras A-delta (A δ), de médio diâmetro, pouco mielinizadas, com velocidade média de condução entre 12 e 30 m/s, correspondentes a 20% das fibras de dor responsáveis pela dor rápida, aguda e lancinante que sentimos após estimulação nociceptiva, e fibras C não-mielinizadas, de pequeno diâmetro, com velocidade de condução menor (0,5 a 2 m/s), correspondentes a 80% das fibras condutoras da dor e responsáveis pela dor lenta e difusa (MILLAN, 1999). Considerando um critério funcional, pode-se observar que as fibras A δ respondem à estimulação mecânica, porém podem ser sensibilizadas pelo calor, enquanto as fibras do tipo C podem responder tanto a estímulos térmicos quanto a mecânicos e químicos, sendo denominadas, por isso, *nociceptores polimodais* (FERRARI, 2004).

Uma vez estimuladas, as fibras primárias liberarão substâncias em seus terminais espinhais que alterarão as propriedades dos neurônios secundários ativando-os ou inibindo-os. Essas substâncias, chamadas neurotransmissores ou neuromoduladores, podem ser aminoácidos excitatórios com função neurotransmissora (BATTAGLIA; RUSTIONI, 1988; TRACEY et al., 1991) como o glutamato (GLU) e o aspartato (ASP), ou neuropeptídeos com papel neuromodulador (JU et al, 1987; SMITH et al., 1993), como a substância P (SP), o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), a somatostatina (SOM), o peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP), entre outros, liberados nos terminais das fibras finas (BONICA, 1990). Uma vez liberadas, tais substâncias interagem com receptores

no neurônio de segunda ordem, ativando mecanismos bioquímicos intracelulares que terão efeito sobre a transmissão do impulso.

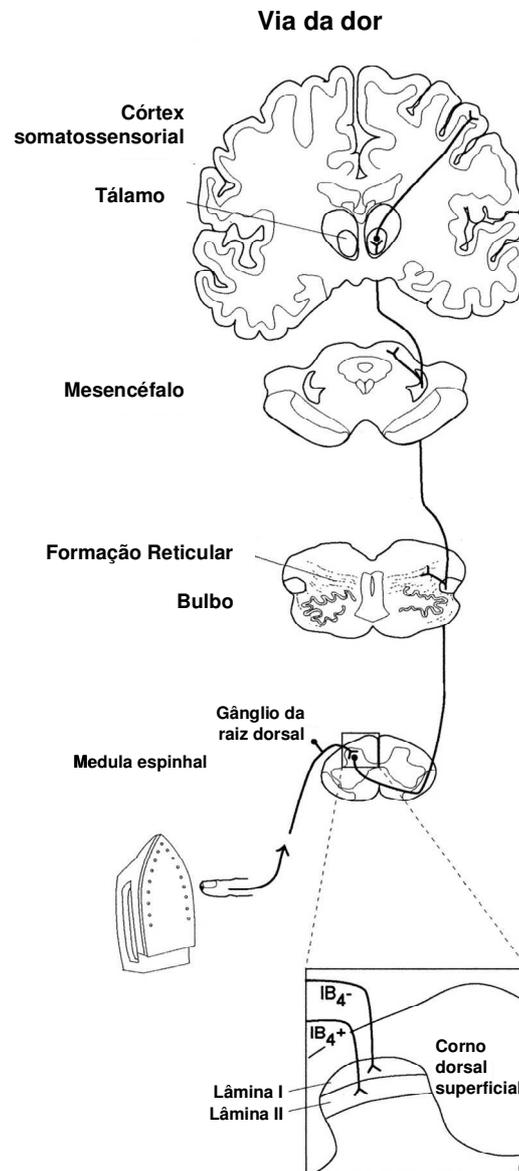


Figura 1. Um estímulo doloroso como calor intenso ativa terminais de nociceptores periféricos. Potenciais de ação são transmitidos através de axônios aferentes para a medula espinhal. Os terminais centrais de nociceptores não-mielinizados IB₄-negativos fazem sinapse na lâmina I e lâmina II, enquanto os nociceptores não mielinizados IB₄-positivos terminam internamente na lâmina II. Por meio de transmissão química, os nociceptores ativam neurônios espinhais que enviam axônios através da medula espinhal e de tractos (especialmente o espinotalâmico) aos centros superiores que terminam no bulbo, mesencéfalo e tálamo. Neurônios talâmicos se projetam para regiões do córtex incluindo o córtex somatossensorial. *Adaptado de:* STUCKY, C. L.; GOLD, M. S.; ZHANG, X. Mechanisms of Pain. **PNAS.** 2001;98(21)11845-6.

Os pesquisadores têm estudado a sensibilidade cutânea pela análise isolada de fibras nervosas em diferentes espécies, incluindo humanos. Os estímulos são aplicados no campo receptivo de fibras isoladas, e as características da resposta neural são observadas. Grande parte dos estudos nessa área utilizam a sensibilidade cutânea por três razões. Em primeiro lugar, os receptores sensoriais da pele têm sido exaustivamente mais estudados do que receptores em qualquer outro tecido. Em segundo lugar, a oportunidade de realizar estudos psicofísicos correlativos em animais e seres humanos permite poderosas inferências em relação à função. Em terceiro lugar, a sensação dolorosa cutânea é de grande significado clínico. Muitas doenças estão associadas a neuropatias das pequenas fibras e tais doenças têm profundos efeitos na função sensorial cutânea e, muitas vezes, leva à dor.

4 Opióides e Exercício

4.1 Opióides: Histórico

Acredita-se que os efeitos psicológicos do ópio já eram conhecidos dos antigos sumérios, mas a primeira referência inquestionável ao suco da papoula é encontrada nos escritos de Thophrastus no terceiro século a.C. A própria palavra *opium* significa suco em grego, sendo a droga obtida do suco da papoula *Papaver somniferum*. Os árabes também utilizaram muito o ópio e o levaram para o Oriente. Paraclesus (1493-1541) obteve o crédito por repopularizar o uso do ópio na Europa, após ter sido abandonado por conta de sua toxicidade. Sydenham escreveu no século XVI: “*Entre os remédios que o Deus Todo-poderoso reservou ao homem para aliviar seus sofrimentos, nenhum é tão universal e eficaz quanto o ópio*” (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Em 1806, Setürner descreveu o isolamento de uma substância pura no ópio a qual chamou *morfina* em homenagem a Morfeu, o deus grego dos sonhos. Outros alcalóides no ópio foram descritos após a morfina (codeína por Roiquet em 1832, papaverina por Merck em 1848) até que em meados do século XIX a utilização de alcalóides puros em vez de preparações do ópio natural começou a popularizar-se na medicina (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Contudo, os imigrantes do Oriente, que fumavam ópio, trouxeram a prática para o Ocidente, resultando em consumo compulsivo da droga. Esse problema de abuso de opióides estimulou a pesquisa em busca de analgésicos potentes sem a capacidade de viciar. O desenvolvimento de tais drogas e seus derivados aumentou o número de entidades terapêuticas disponíveis e proporcionaram instrumentos para se explorar os mecanismos das ações dos opióides.

As complexas interações da morfina com drogas que apresentam propriedades agonistas/antagonistas mistas, como a nalorfina, levaram Martin a propor a existência de várias classes de receptores de opióide (MARTIN; SLOAN, 1977). Os estudos posteriores permitiram que se isolassem três classes de peptídeos opióides endógenos logo após a demonstrada existência de locais

de ligação para o opióide. Estas classes são codificadas por genes diferentes, expressas em vias neuronais ou tipos celulares distintos e apresentam seletividade diferente para as várias classes de receptores de opióide (HERZ, 1993; REISINE; BELL, 1993)

4.2 Opióides: Terminologias

Os *opiáceos* são drogas derivadas do ópio e incluem a morfina, a codína e um ampla variedade de congêneres semi-sintéticos derivados deles e da tebaína, outro componente do ópio. O termo *opióide* é mais abrangente, aplicando-se a todos os agonistas e antagonistas com atividade morfino-símile, bem como aos peptídeos opióides naturais e sintéticos. *Endorfina* é um termo genérico que se refere a três famílias de peptídeos opióides endógenos: as encefalinas, as dinorfinas e as β -endorfinas (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Os opióides sejam eles endógenos ou exógenos, promovem analgesia através de diversos mecanismos, dentre eles a ativação das vias descendentes e a inibição da transmissão nociceptiva no corno dorsal medular. Do ponto de vista do interesse farmacológico, demonstrou-se que os opióides podem promover analgesia agindo também em receptores localizados nas terminações periféricas dos neurônios sensoriais primários.

4.3 Opióides: Receptores

Existem evidências convincentes de três classes importantes de receptores opióides no sistema nervoso central (SNC), designadas como μ (mu, leia-se “mi”), κ (kappa) e δ (delta). Estudos sobre a ligação ao receptor revelam perfis de seletividade distintos de cada classe, enquanto estudos funcionais estabeleceram seus perfis farmacológicos especiais.

4.3.1 Receptores μ

A maioria dos opióides usados na prática clínica é relativamente seletiva para os receptores μ , o que reflete sua semelhança com a morfina. Contudo, é importante salientar que as drogas relativamente seletivas em doses padrão podem alterar seu perfil farmacológico quando interagem com outros subtipos de receptor, resultado de dosagens relativamente altas algumas drogas, em especial os agentes agonistas/antagonistas mistos, interagem com mais de uma classe de receptor nas doses terapêuticas habituais e, assim sendo, podem atuar como agonista em um receptor e como antagonista em outro.

A princípio, os receptores μ foram identificados por sua afinidade com a morfina, apesar de haver outros peptídeos opióides que interagem com os receptores μ . A β -endorfina, bem como as encefalinas, tem grande afinidade por esses receptores. Apesar disso, a morfina possivelmente é o ligante natural desses receptores, justamente por terem sido identificados inúmeros grupos de morfina endógena no cérebro. Embora tenham sido desenvolvidos agonistas altamente seletivos para os receptores μ , os antagonistas foram muito úteis para definir as ações farmacológicas destes receptores. Utilizando tais antagonistas, pesquisadores descobriram que, em modelos animais, a morfina pode provocar analgesia por via medular (μ_1) ou supra medular (μ_2). Entretanto, a morfina administrada por via sistêmica atua principalmente nos receptores μ_1 supramedulares. Acredita-se que a depressão respiratória e a constipação causada pela inibição do trânsito gastrointestinal são mediadas por receptores μ_2 (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

4.3.2 Receptores κ

Pesquisas farmacológicas propuseram vários subtipos do receptor κ . Os receptores κ_1 são seletivamente marcados pelo agonista U50,488H e pelo antagonista nor-BNI, sendo a dinorfina A o ligante endógeno desse receptor. Assim a administração de U50,488H em modelos animais leva à analgesia em nível medular. A ativação dos receptores κ_3 aliviam a dor através de mecanismos

supramedulares (CLARK et al, 1989). Os receptores κ_2 também já foram descritos, mas ainda não se sabem suas propriedades farmacológicas.

4.3.3 Receptores δ

As encefalinas são os ligantes endógenos dos receptores δ . Utilizando agonistas e antagonistas desenvolvidos em laboratório já foi possível provocar, em modelos animais, analgesia δ medular e supramedular, embora o sistema medular pareça mais robusto (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

4.4 Opióides: Propriedades farmacológicas, Analgesia e Mecanismos de ação analgésicos

A morfina e os opióides, como já descrito, produzem seus principais efeitos no SNC através da ativação de receptores μ , mas podem interagir com outros, especialmente quando em doses altas. Os efeitos são variados e incluem analgesia, sonolência, alterações de humor, depressão respiratória, diminuição da peristalse gastrointestinal, náusea, vômito e alterações dos sistemas endócrino e nervoso autônomo (PASTERNAK, 1993).

O alívio da dor pelos opióides morfino-símiles é relativamente seletivo, visto que as outras sensações não são afetadas. É freqüente que pacientes refiram que a dor ainda se faz presente, porém eles se sentem mais confortáveis. A dor contínua é aliviada mais eficazmente do que a dor cortante intermitente, porém é possível aliviar até mesmo a dor intensa da cólica renal ou biliar com quantidades suficientes de morfina.

A analgesia induzida pelos opióides deve-se a ações em vários locais do SNC, sejam eles medulares ou supramedulares. Parece que pelo menos três mecanismos estão envolvidos.

1. Os receptores de opióides nas terminações de nervos aferentes primários medeiam a inibição da liberação de neurotransmissores, incluindo a substância P;

2. A morfina também antagoniza os efeitos da substância P exógena por exercer ações inibitórias pós-sinápticas dos interneurônios e nos neurônios de efluxo do feixe espinotalâmico que transportam a informação nociceptiva para os centros mais altos no cérebro e;

3. Os agonistas δ e κ parecem agir da mesma maneira; todavia, os antagonistas κ apenas suprimem discretamente os estímulos térmicos nocivos e seus efeitos máximos na dor visceral são nitidamente menores (LEWIS et al, 1987).

MECANISMO	LOCAL	RESPOSTA
1	terminações de nervos aferentes primários	diminuição/inibição da liberação de neurotransmissores
2	interneurônios do feixe espinotalâmico	diminuição/inibição da transmissão da informação nociceptiva aos centros talâmicos
3	Receptores κ	supressão discreta de estímulos térmicos nocivos

Quadro 1. Mecanismos de ação analgésica dos opióides no SNC.

4.5 Opióides e exercício

É importante enfatizar que a intenção desde capítulo não é substituir um neurotransmissor por outro e trazer uma idéia reducionista de um estado neuroquímico, mas trazer uma revisão sobre o papel funcional do sistema endocanabinóide e como ele se relaciona ao exercício físico e chamar a atenção para a possibilidade de que o sistema endocanabinóide pode ter papel importante nas adaptações psicológicas e fisiológicas ao exercício (DIETRICH; McDANIEL, 2004).

O papel do sistema endocanabinóide como um sistema neuromodulatório alternativo de percepção da dor já tem sido há algum tempo foco de investigação científica (RICHARDSON, 2000; GLASS; DRAGUNOW; FAULL, 1997; MENG et al, 1998). A analgesia é mediada em parte pelo sistema opióide endógeno. Contudo, a analgesia que é insensível a antagonistas opióides também pode ocorrer, fornecendo evidência para uma antinocicepção não-opióide. A utilização de modelos animais de dor aguda e dor tônica, além de estudos comportamentais com ampla variedade de estímulos nocivos têm mostrado uma antinocicepção induzida por canabinóide (HOHMANN; TSOU; WALKER, 1999), que é mediada por receptores CB₁ (PERTWEE, 2001). A potência e a eficácia dos canabinóides em produzir antinocicepção.

Ao contrário da neurotransmissão de supressão da dor mediada por opióides, tem sido demonstrado que o sistema endocanabinóide suprime a dor não apenas em concentrações centrais, mas também periféricamente (RICHARDSON, 200; RICHARDSON; KILO; HARGREAVES, 1998). Os receptores CB₁ são densamente expressos nos terminais nervosos periféricos assim como fibras C de sensorial doloroso (de pequeno diâmetro), fibras de grande diâmetro A β e A δ , assim como nos gânglios da raiz dorsal (HOHMANN; HERKENMAN, 1999; ONG; MACKIE, 1999).

Os canabinóides também agem centralmente para modular a sinalização da dor. Os receptores canabinóides do corno dorsal da medula espinhal lombar, por exemplo, atenuam a dor evocada por calor nocivo aplicado na

pata traseira de ratos (HOHMANN; TSOU; WALKER, 1999). No cérebro, Meng e colaboradores (1998) encontraram um circuito no tronco encefálico envolvendo a medula ventromedial rostral que é ativada por canabinóides. Embora a ativação dos neurônios na medula ventromedial rostral também seja necessária aos efeitos analgésicos da morfina, os canabinóides modulam sua atividade independentemente, demonstrando um mecanismo de ação central distinto para a antinocicepção. Os canabinóides também afetam a percepção da dor atuando no sistema cinzento periaquedutal, uma área densa de receptores opióides (WALKER et al, 1999). A estimulação elétrica do sistema cinzento periaquedutal dorsal e lateral produz analgesia que é tanto mediada por receptores CB₁ quanto acompanhada por liberação de anandamida no sistema. Finalmente, injeções subcutâneas de formalina, um irritante químico, desencadeiam um aumento de anandamida no sistema periaquedutal cinzento, implicando ainda mais os endocanabinóides não somente na modulação da dor quimiogênica, mas também de um modo geral, na supressão da dor mediada centralmente ((WALKER et al, 1999). Os canabinóides e os opióides também exibem efeitos sinérgicos na produção de antinocicepção, e já se sabe que existem interações bidirecionais entre a dependência de opióides e de canabinóides. A administração de naloxona, um antagonista do receptor μ opióide, por exemplo, induz um retrocesso em ratos dependentes de canabinóides, enquanto que a administração do antagonista SR141716A do receptor CB₁ precipita o retrocesso em ratos dependentes de morfina (NAVARRO et al, 1998).

Com relação à analgesia induzida por exercício, há algumas diferenças entre a antinocicepção opióide e a antinocicepção canabinóide. Primeiro, os canabinóides induzem analgesia ao agir periféricamente (RICHARDSON, 2000; RICHARDSON; KILO; HARGREAVES, 1998). Embora os endocanabinóides como a anandamida sejam lipídios e possam atravessar a barreira hematoencefálica prontamente, isso não é um requisito para as propriedades analgésicas dos endocanabinóides. Este fato evita um dos principais problemas que abalaram a hipótese da endorfina na analgesia induzida por exercício. Em segundo lugar, devido às suas propriedades altamente lipofílicas, os

aumentos sistêmicos das concentrações de anandamida são geralmente associados a efeitos centrais. Conseqüentemente, além da periferia, o aumento das concentrações séricas de anandamida em atletas ativa os sistemas analgésicos do cérebro. Finalmente, como mencionado anteriormente, injeções subcutâneas de formalina na pata traseira de ratos leva a uma liberação de anandamida no sistema periaquedutal cinzento (WALKER et al, 1999), o que mostra que agentes nocivos podem produzir analgesia centralmente sem a ativação da circulação periférica de endocanabinóides.

A pesquisa sobre analgesia induzida por canabinóides tem utilizado grande variedade de estímulos nocivos, e tem se tornado claro que diferentes tipos de danos teciduais (mecânicos, térmicos, químicos, etc) ativam de formas diferentes o sistema endocanabinóide (RICHARDSON, 2000; RICHARDSON; KILO; HARGREAVES, 1998). A conclusão de que existem determinados tipos de dor contra as quais os canabinóides são particularmente efetivos pode oferecer novas descobertas sobre a especificidade esportiva do “*exercise high*”¹ de corredores. É curioso que um *exercise high*, similar ao vivenciado por corredores de longa distância. Pode não ocorrer em atividades que envolvam esforço físico breve, como o levantamento de peso ou as provas de *sprint*, ou em esportes que requeiram alterações no ritmo ou na carga de trabalho como trilha, futebol, tênis, basquete, etc. Parece que são necessários mais estudos para que se observe a atividade do sistema endocanabinóide nessas atividades. Ainda, não existem referências ao “*swim high*”, semelhante ao *exercise high*, na literatura, embora a natação seja uma atividade rítmica e repetitiva que produz uma sensação particular de dor em determinada freqüência cardíaca. Sobre essa questão, evidências têm demonstrado que os canabinóides induzem analgesia agindo através de receptores CB₁ localizados na pele (CALIGNANO et al, 2000; CALIGNANO et al, 1998; RICHARDSON; KILO; HARGREAVES, 1998). Esse

¹ *Exercise high*. O *exercise high* tem sido definido subjetivamente como felicidade pura, exaltação, um sentimento de unidade consigo mesmo e/ou com a natureza, tranqüilidade infinita, harmonia interior, energia incomensurável e uma redução na sensação de dor (FARRELL et al, 1987; GLASSER, 1976; HOFFMAN, 1997; KOSTRUBALA, 1976; SHEEHAN, 1978). Em estudos com corredores, pode-se encontrar o termo *runner's high*.

mecanismo pode sugerir que estímulos dolorosos na pele são particularmente potentes em ativar a antinocicepção endocanabinóide. Ao contrário de outras atividades rítmicas de endurance como a natação, a corrida é um esporte que envolve suporte de peso em que os pés absorvem o impacto do pavimento. Isso não quer dizer que a natação de longa distância de intensidade moderada não ative o sistema endocanabinóide. Em vez disso, uma atividade de endurance dessa natureza pode apenas não estimular a liberação de endocanabinóides tanto quanto uma corrida prolongada. É importante também mencionar que com relação ao *runner's high*¹ os canabinóides não resultam em depressão respiratória, meiose, ou inibição da motilidade gastrointestinal associada a opiáceos e opióides. Isso é devido à existência de poucos receptores CB₁ no tronco encefálico e, aparentemente, no intestino grosso. Finalmente, a anandamida também inibe a formação de edema e inflamação (RICHARDSON; KILO; HARGREAVES, 1998), e baixas doses de canabinóides de magnitude insuficiente para produzir analgesia ou prejuízos motores (SULCOVA; MECHOULAM; FRIDE, 1998) atenuam a dor quimiogênica (LI et al, 1998).

5 Analgesia e exercício: estudos do século XX

Nos últimos 30 anos do século XX muitos estudos têm analisado se ocorre analgesia após o exercício. A corrida, o ciclismo têm sido as modalidades mais utilizadas em estudos com humanos, enquanto a natação tem sido a principal modalidade utilizada em pesquisas com animais. Parece que os limiares de dor e a tolerância à dor aumentam após a prática de exercício. Além disso, a percepção da intensidade de um dado estímulo nociceptivo parece diminuir após o exercício. Muitos estímulos nociceptivos têm sido utilizados em laboratório para produzir dor e parece que os resultados relacionados à analgesia após o exercício têm sido referidos como mais consistentes em estudos que utilizam como estímulos nociceptivos os estímulos elétricos ou de pressão e menos consistentes naqueles que utilizam a dor induzida por elevação da temperatura. Há também estudos um tanto quanto limitados indicando que a analgesia pode ocorrer após exercícios de resistência e após exercícios isométricos. Atualmente, o(s) mecanismo(s) responsável(is) pela analgesia induzida pelo exercício é(são) pouco estudado(s). Embora o envolvimento do sistema opióide endógeno tenha recebido atenção em estudos que envolvem humanos, os resultados de pesquisas com animais parecem indicar que há vários sistemas de analgesia, incluindo sistemas opióides e não-opióides. A partir de pesquisas com animais, parece que há relação entre as variáveis do exercício físico (tais como duração e intensidade) e a determinação de qual sistema analgésico é ativado durante a prática do exercício.

As condições estressantes têm sido reportadas como um estímulo natural que pode desencadear a supressão da dor (TERMAN; SHAVIT; LEWIS, 1984). Algumas observações empíricas sugerem que a percepção da dor se altera durante a exposição a vários agentes estressantes, e tal fenômeno tem sido referido como analgesia induzida por estresse. Entre os primeiros relatos de analgesia induzida por estresse estão os resultados de Beecher (1946 e 1956) que mostram que soldados envolvidos em muitas batalhas (em guerras) e submetidos a cirurgias reportaram menos dor e requeriam consideravelmente menos medicação analgésica quando comparado a civis submetidos a cirurgias

semelhantes. A analgesia induzida por estresse parece ter sido eliciada por uma ampla variedade de agentes estressores. Pesquisas têm sido realizadas em humanos e em animais, e alguns dos agentes estressores têm sido estudados, incluindo aumentos de temperatura, restrição de movimentos, rotação, choque elétrico e exercício.

Fora do campo científico, muitos indivíduos que praticam exercícios extenuantes como dançarinos e atletas relataram que continuaram se submetendo ao exercício extenuante mesmo após várias lesões e, além disso, relataram que não sentiam dor. Constatações como esta, têm contribuído para a hipótese de que o exercício pode alterar a percepção de dor. Alguns cientistas têm se referido a estes casos como sendo de analgesia induzida por exercício, um estudo clássico sobre analgesia após o exercício (BLACK; CHESHER; STARMER, 1979) mostrou que o limiar de dor aumentou imediatamente durante 40 minutos após o término de uma corrida. Nos últimos 30 anos vários estudos têm examinado se ocorre analgesia após o exercício. Modalidades como, corrida e ciclismo, têm sido utilizadas mais comumente na pesquisa com humanos, e a natação tem sido a ferramenta mais comumente usada em estudos com animais. Tipicamente, um estímulo nociceptivo é aplicado antes e durante o exercício para avaliar se ocorre analgesia após o exercício. Existem vários estímulos nociceptivos diferentes que têm sido utilizados em laboratório para produzir dor, incluindo estimulação elétrica, isquêmica, térmica e mecânica (de pressão). Pesquisadores também têm analisado mecanismos que são potencialmente responsáveis pela resposta analgésica após o exercício. A hipótese mais comumente testada para a analgesia induzida por exercício tem sido a ativação do sistema opióide endógeno durante o exercício. Tal ativação seria responsável pela resposta analgésica que ocorre após o exercício. A naloxona (um antagonista opióide) tem sido administrada em alguns dos estudos para avaliar essa hipótese. Contudo outros potenciais mecanismos, como os que envolvem o hormônio do crescimento (GH) e a corticotropina (hormônio adrenocorticotrópico, ACTH) também têm sido avaliados. Atualmente já se sabe que as células imunes do organismo contêm numerosos peptídeos endógenos como β -end¹⁻³¹ (beta-endorfina), met-enkefalina (ENK) e dinorfina-A

(DYN) e que essas células migram aos tecidos inflamados e/ou lesados durante um processo complexo de recrutamento e quimoquinas, adesão e extravasamento. Nesses tecidos, os peptídeos opióides são liberados, o que pode revelar um dos mecanismos da analgesia periférica (KAPITZKE; VETTER; CABOT, 2005).

5.1 Estudos com humanos: ciclismo, corrida e step

5.1.1 Estimulação nociceptiva: elétrica

Muitos pesquisadores têm estudado as alterações na percepção de dor após o ciclismo utilizando técnicas de estimulação nociceptiva na polpa dental. Por exemplo, Pertovaara e colaboradores (1984) avaliaram alteração de limiares de dor dental durante e após diferentes intensidades de exercício. Os limiares de dor dental foram determinados através de um aparelho específico (*Bofors Pulp Tester*), onde um cátodo é anexado a um dente superior e as avaliações são feitas antes, durante e após o exercício. Seis homens completaram quatro diferentes cargas de exercício (50, 100, 150 e 200 W) num cicloergômetro. As cargas aumentaram em protocolo de degrau (*stepwise*), sem descanso entre os diferentes níveis e cada período de aplicação das cargas foi de 8 minutos. Observou-se que os limiares para dor dental tenderam a aumentar com o aumento de carga. Contudo, um aumento significativo nos limiares de dor somente ficou evidente em 200 W. Os limiares de dor permaneceram elevados 30 minutos após o término do exercício.

Resultados similares foram encontrados em um estudo de Kemppainen e colaboradores (1985). Sete homens pedalarão continuamente por 8 minutos a 100, 200, 250 e 300 W. Foram avaliados frequência cardíaca, pressão arterial, limiares de dor dental e amostras de sangue antes, durante e 15 e 30 minutos após o exercício. Um aumento significativo nos limiares de dor dental evidenciou-se entre 200 e 250 W e permaneceu elevado durante aproximadamente 15 minutos. Além disso, a sensibilização térmica diminuiu após o exercício, com um decréscimo mais evidente na sensibilização da perna quando

comparado à sensibilização da mão. Essas alterações na percepção de dor foram correlacionadas positivamente com a frequência cardíaca, a pressão arterial e os níveis de GH.

Kemppainen e colaboradores (1986) também examinaram a associação entre o aumento do limiar de dor e a liberação de GH. Seis homens realizaram um exercício no cicloergômetro (200, 250 e 300 W) aleatoriamente em duas distintas condições. Uma condição consistia na administração de ciproheptadina [um antagonista de receptor de setrononina (5-hydroxytryptamine; 5-HT)], que tem sido utilizada para inibir a liberação de GH, e a outra condição consistia na administração de um placebo a cada 6 horas, iniciando 2 dias antes dos testes. Os limiares de dor dental foram determinados com um estimulador dental constante (*constant tooth stimulator*) e a frequência cardíaca, o limiar de dor dental e amostras de sangue foram coletados antes do exercício em cada intensidade e 15 e 30 minutos após o término do exercício. Os limiares de dor foram significativamente maiores a 300 W do que antes do exercício em ambas as condições. A ciproheptadina não apresentou um efeito significativo nos limiares de dor dental, embora tenha suprimido a liberação de GH induzida pelo exercício. Os pesquisadores concluíram que a analgesia induzida por exercício não estava associada com a liberação de GH nesse estudo.

Os resultados de um outro estudo de Kemppainen e colaboradores (1990) indicaram que os mecanismos relacionados à liberação de ACTH estão envolvidos na analgesia induzida por exercício. O ACTH é liberado concomitantemente com a β -endorfina, (GUILLEMIN e cols., 1997) e tal liberação pode ser seletivamente bloqueada com a administração de dexametasona. Seis homens realizaram exercício em um cicloergômetro a 100, 150 e 200 W aleatoriamente em duas condições que consistiam na administração de dexametasona ou salina 60 minutos antes do exercício. Observou-se que os limiares de dor dental foram significativamente aumentados quando da administração de placebo a 100, 150 e 200 W e permaneceram elevados somente a uma intensidade de 200 W com a administração de dexametasona. Os autores concluíram que a dexametasona atenuou as elevações de limiar de dor, o que é

um indicativo de que o ACTH está potencialmente envolvido na analgesia induzida por exercício.

Em um estudo de Olausson e colaboradores (1986), observou-se os efeitos separados do exercício e da estimulação nervosa transcutânea (TNS) no limiar de dor. Os limiares de dor dental foram avaliados em oito homens e três mulheres antes e durante 20 minutos de exercícios para membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS), assim como após TNS de baixa frequência nas mãos ou no rosto em duas condições (administração de naloxona e placebo). Os limiares de dor aumentaram significativamente durante os exercícios para MMSS e MMII, e diminuíram gradualmente a níveis basais por 50 minutos após o exercício. Além disso, os limiares de dor aumentaram significativamente após estimulação elétrica da face e das mãos. As alterações nos limiares de dor não foram afetadas pelas injeções de naloxona (0,8 mg), administradas após o exercício. Contudo, a administração de naloxona resultou numa atenuação prolongada da analgesia após os exercícios para MMSS.

Droste e colaboradores (1988) avaliaram os limiares de dor da polpa do dente e dos dedos e os níveis hormonais plasmáticos de β -endorfina, de cortisol e de catecolaminas em dez homens antes, durante e após o exercício. Os voluntários realizaram exercício em um cicloergômetro até a exaustão (por aproximadamente 15 minutos) após a administração de naloxona (20 mg) e de placebo. Os níveis plasmáticos de β -endorfina, de cortisol e de catecolaminas aumentaram significativamente no esforço máximo em ambas as condições. Os limiares de dor da polpa do dente e dos dedos também aumentaram significativamente no esforço máximo em ambas as condições e retornaram aos níveis basais 60 minutos após o término do exercício. Além disso, a magnitude (indireta) estimada dos estímulos nociceptivos utilizando uma escala visual análoga foi significativamente após o exercício, indicativo de uma resposta analgésica em ambas as condições de placebo e de naloxona. Os resultados desse estudo indicaram que a administração de naloxona não influencia a resposta analgésica que ocorreu após o exercício.

Em um estudo, Droste e colaboradores (1991) examinaram a analgesia após o exercício em pacientes com isquemia sintomática do miocárdio e não encontraram alterações significativas nos limiares de dor após o exercício. Oito homens com isquemia sintomática do miocárdio e nove homens com isquemia assintomática do miocárdio pedalarão em um cicloergômetro até a exaustão com a administração aleatória de naloxona (6 mg) ou de placebo imediatamente antes do exercício. Os limiares de dor isquêmicos e dos dedos foram avaliados antes, durante e após o exercício além da coleta de β -endorfina, cortisol e catecolaminas plasmáticos nos mesmos instantes. Os resultados indicaram que os limiares de dor isquêmica e elétrica foram maiores nos pacientes assintomáticos comparados à linha base dos pacientes sintomáticos. Foi observado um aumento moderado, mas estatisticamente significativo nos limiares de dor após o exercício. A administração de naloxona atenuou os limiares de dor após o exercício, mas não teve efeito nos limiares de dor dos dedos. A concentração de β -endorfina plasmática aumentou nos pacientes assintomáticos comparado aos pacientes sintomáticos. A administração de naloxona atenuou o aumento de β -endorfina nos pacientes assintomáticos e os pesquisadores concluíram que 'pode haver diferenças quantitativas na regulação endorfinérgica da dor em pacientes com isquemia sintomática e assintomática do miocárdio'.

Guieu e colaboradores (1992) utilizaram estimulação elétrica no nervo sural para avaliar alterações no limiar do reflexo de flexão nociceptivo após exercício no cicloergômetro. Os limiares foram avaliados no repouso em oito não-atletas, e no repouso, e após 20 minutos de exercício em seis atletas de alto nível que participaram regularmente de competições nacionais e internacionais. Os limiares de dor no repouso foram significativamente maiores nos atletas quando comparado com os não-atletas. Além disso, o exercício no cicloergômetro resultou em significativo aumento nos limiares do reflexo nociceptivo nos atletas.

5.1.2 Estimulação nociceptiva: pressão

Haier e colaboradores (1981) analisaram os efeitos da corrida de uma milha nos limiares de dor por pressão em nove homens e seis mulheres. Um peso de 3 libras (lb) foi anexado à articulação metacarpo-falangiana do segundo dedo (indicador) até o voluntário relatar dor, e as avaliações foram feitas antes e depois de uma corrida de uma milha em intensidades auto-selecionadas. A administração de naloxona (2 mg) ou soro fisiológico foi feita com metodologia duplo-cego imediatamente antes da corrida. Os resultados indicaram que, embora os limiares de dor tenham aumentado após o exercício em ambas as condições, houve aumento significativo com a administração de naloxona. Um segundo estudo foi conduzido em seguida empregando uma dose maior de naloxona (10 mg), administrada antes do exercício para analisar a influência da dosagem de naloxona na analgesia induzida por exercício. Neste estudo 4 homens e 2 mulheres correram uma milha após administração de naloxona ou de placebo. Os resultados indicaram que a administração de 10 mg de naloxona bloqueou completamente a resposta analgésica após o exercício.

Gurevich e colaboradores (1994) empregaram a metodologia Solomon em quatro grupos nos quais sessenta homens foram distribuídos aleatoriamente em: (i) grupo experimental pré e pós-teste; (ii) grupo experimental pós-teste; (iii) grupo controle pré e pós-teste; ou (iv) grupo controle pós-teste. Os grupos experimentais realizaram 12 minutos do exercício conhecido como *step* a aproximadamente 63% do VO_2 máx, enquanto os grupos controle apenas preencheram dois questionários não-relacionados que demandavam aproximadamente 12 minutos para serem concluídos. A tolerância à dor foi avaliada pelo tempo que os sujeitos podiam suportar a pressão do 2300 g no dedo indicador da mão dominante. Os sujeitos relataram também a intensidade do estímulo doloroso utilizando uma escala de 11 pontos. Os resultados não mostraram resposta analgésica significativa para a dor pré-teste. Contudo, houve uma significativa resposta analgésica relacionada ao exercício e os grupos que se exercitaram apresentaram maior tolerância à dor e menores taxas de percepção

de dor após o exercício em comparação com os grupos controle em comparação com os grupos controle.

Em um outro estudo, Koltyn e colaboradores (1996) encontraram maiores limiares para a dor causada por pressão após exercício físico. Quatorze homens e duas mulheres se submeteram a duas condições aleatórias que incluíam sessões de exercício físico e sessões sem exercício físico (controle). O exercício consistia de 30 minutos pedalando em cicloergômetro a 75% do VO_2 máx, enquanto que a condição controle consistia de descanso numa câmara sonora durante 30 minutos. A pressão era aplicada no dedo com o estimulador de pressão Forgione-Barbeiro antes, imediatamente após e depois de 15 a 20 minutos após o término do exercício e na condição controle. Os limiares de dor foram elevados significativamente imediatamente, bem como 15 a 20 minutos após o término do exercício, em comparação com nenhuma alteração dos limiares de dor na condição controle sem exercício. Além disso, a dor referida foi significativamente inferior após o exercício em comparação à condição controle.

5.2 Estudos com humanos: exercícios de resistência

Poucos estudos têm analisado se ocorre analgesia após uma sessão de exercícios de resistência. Bartholomew e colaboradores (1996) investigaram os efeitos de 20 minutos de exercício auto-selecionado nos limiares de dor causada por pressão e na tolerância à dor. Dezesete homens fisicamente ativos realizaram exercícios auto-selecionados em um ginásio e numa sessão controle em laboratório. O exercício consistia em 13 dos sujeitos completarem 20 minutos de exercício de resistência (circuito com pesos), enquanto que quatro sujeitos realizaram ciclismo estacionário. Houve um aumento significativo na tolerância à dor causada por pressão após o exercício em comparação à condição controle. No entanto, os limiares de dor não se alteraram em nenhuma das condições. Para os pesquisadores não ficou claro por que houve alterações na tolerância à dor após o exercício, mas os limiares de dor permaneceram inalterados.

Koltyn e Arbogast (1998) avaliaram se ocorre analgesia após uma sessão de exercícios de resistência em comparação a uma sessão controle sem exercício. Treze voluntários foram distribuídos aleatoriamente em duas condições (exercício de resistência e controle), e os limiares de dor causada por pressão e a dor referida foram avaliados imediatamente antes, 5, 15 e 20 minutos após o fim das duas condições. A dor referida foi menor após cinco minutos do término do exercício de resistência e foram observadas alterações conjuntas na pressão arterial e na frequência cardíaca após o exercício. Os limiares de dor e a dor referida não foram alterados significativamente.

5.3 Estudos com humanos: exercício isométrico

O estudo mais clássico desse tópico foi o de Kosek e Ekholm (1995) em que os pesquisadores avaliaram os limiares de dor por pressão antes, durante e após contrações isométricas (a 21% de uma contração voluntária máxima, CVM) do quadríceps de quatorze mulheres que mantiveram tais contrações até a exaustão (por no máximo 5 minutos). Os limiares de dor por pressão do quadríceps foram avaliados antes, a cada 30 segundos durante, imediatamente depois e após 5 minutos do término do exercício isométrico. Os pesquisadores observaram que os limiares de dor aumentaram significativamente durante o exercício e permaneceram elevados durante os 5 minutos do período de recuperação.

5.4 Estudos com animais: uma ferramenta importante

Os estudos com animais permitem propor que existem múltiplos sistemas analgésicos tanto opióides quanto não-opióides (CHRISTIE; CHESHER; BIRD, 1981; Terman; MORGAN; LIEBSKIND, 1986; CARMODY; COOPER, 1987; SHYU; ANDERSON; THOREN, 1982; HOFFMAN et al, 1990; YAO; ANDERSON; THOREN, 1982). Além disso, as propriedades do exercício são importantes para determinar qual sistema está ativo durante o exercício.

Demonstrou-se que manipulando-se os parâmetros do exercício, é possível eliciar tanto analgesia naloxona-reversível quanto analgesia naloxona-insensível após o exercício. Alguns dos parâmetros manipulados na pesquisa com animais incluem: (i) duração, (ii) continuidade X intermitência e (iii) alterações na temperatura da água, quando em protocolos de natação. A naloxona atenua a resposta analgésica após o exercício em água morna, mas não apresenta efeito significativo em água fria. Tais resultados sugerem que vários sistemas analgésicos, incluindo opióides e não-opióides, atuam nesse tipo de analgesia. Assim, os limiares de dor e a tolerância à dor aumentam após a prática de exercício. Além disso, a percepção da intensidade de um dado estímulo nociceptivo parece diminuir após o exercício. A neuroquímica da analgesia não-opióide permanece incerta, mas muitos neurotransmissores, como a serotonina e a norepinefrina têm sido considerados (HOFFMAN et al, 1990). Além disso, o receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) também foi analisado por seu envolvimento potencial nas respostas analgésicas não-opióides que ocorrem após o exercício (MAREK et al, 1992).

6 Analgesia e Exercício: achados do século XXI

O desenvolvimento de novas ferramentas de pesquisa nos últimos anos permitiu várias constatações a respeito da relação entre exercício e analgesia. Assim, hoje se sabe que o exercício crônico leva à liberação sustentada de peptídeos opióides endógenos (que aumentam os limiares de dor) e a um decréscimo subsequente da sensibilidade à morfina e a outros agonistas μ opióides (MATHES; KANAREK, 2001; SMITH; YANCEY, 2003). Outros estudos têm mostrado que a intensidade do exercício aeróbico está positivamente correlacionada à liberação de β -endorfinas e outros peptídeos opióides (MEHL et al, 2000). Atualmente já se sabe que a diferença na sensibilidade a opióides entre sujeitos sedentários e aqueles que se exercitam pode estar relacionado tanto a diferenças na potência quanto na eficácia ao teste com drogas, principalmente àquelas drogas que atuam nos receptores μ (SMITH; YANCEY, 2003).

Ainda não estão totalmente compreendidos os mecanismos que controlam a secreção da β -endorfina (β -end¹⁻³¹), mas tem sido sugerido que o estresse e o exercício físico têm um papel importante nesse processo. Tem-se sugerido que as alterações das concentrações da β -end¹⁻³¹ em resposta ao exercício são volume/intensidade dependentes (CUNHA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2008) e que esta liberação está associada ao aumento da liberação de ACTH induzida pelo estresse provocado pelo exercício. Assim, o estresse/exercício leva a um aumento indireto da liberação de opióides endógenos por ativação do neuro-eixo (RIEDEL; NEECK, 2001). A β -endorfina é um peptídeo de 31 aminoácidos (β -end¹⁻³¹) e foi descoberta por Li, em 1977. Tem uma potente atividade opióide e, em comparação com as encefalinas, apresenta maior resistência à degradação enzimática (32). A β -end¹⁻³¹ é primariamente sintetizada na glândula hipófise anterior e clivada da pró-opiomelanocortina (POMC), seu precursor molecular, por meio das enzimas PC1 e PC2 (pró-hormônio convertase) (WEI et al, 2003; ZHOU et al, 1999).

A β -end¹⁻³¹ pode ser liberada na circulação pela hipófise anterior ou projetada para áreas do cérebro por meio das fibras nervosas (GOLDFARB; JAMURTAS, 1997), tendo como receptores principais os δ - e μ -opióides (NARITA; TSENG, 1998) e meia-vida plasmática de aproximadamente 20 minutos (HEITKAMP; HUBER; SHEIB, 1996). Em condições normais, apresenta concentrações muito baixas, de apenas $1-100 \times 10^{-12}$ M; embora, sob condições de estresse, como no exercício físico, aumentem 3 a 10 vezes (PEDERSEN; HOFFMAN, 2000). Muitos são os efeitos atribuídos à β -end¹⁻³¹, entre eles, a influência nos sistemas metabólico, imune (PEDERSEN; HOFFMAN, 2000), cardiovascular, respiratório, renal e reprodutivo; no ciclo menstrual (McARTHUR, 1985); na amenorréia (HEITKAMP; HUBER; SHEIB, 1996); na regulação da temperatura; na função gastrointestinal; no apetite; no sono; na função do aprendizado e da memória (APPENZELLER; WOOD, 1992; SFORZO, 1989); na analgesia; na diminuição do desconforto respiratório e muscular; na percepção do esforço (SGHERZA et al, 2002); na euforia (corredor obrigatório) (HEITKAMP; HUBER; SHEIB, 1996); nas alterações do humor (FARRELL, 1985); na depressão; na esquizofrenia (DE CREE, 1990); e maior tolerância ao lactato ou excesso de bases (GOLDFARB; JAMURTAS, 1997).

No exercício máximo e anaeróbio, extensa correlação com o lactato tem sido verificada, demonstrando aumento significativo das suas concentrações após o limiar anaeróbio ser excedido. No exercício aeróbio realizado em estado de equilíbrio entre a produção e a remoção do lactato, os níveis sanguíneos de β -end¹⁻³¹ não aumentam até que a duração do exercício exceda aproximadamente uma hora, após a qual ocorre aumento exponencial (SCHWARZ; KINDERMANN, 1992). O balanço ácido-base (pH ou níveis de lactato) tem sido sugerido como mecanismo para o incremento da β -end¹⁻³¹ durante o exercício.

Nesse sentido, Taylor e colaboradores (1994) examinaram os efeitos da acidose sobre a liberação da β -end¹⁻³¹ durante o exercício. Sete homens ingeriram bebida placebo ou bebida contendo $0,3 \text{ g.kg}^{-1}$ de bicarbonato de sódio (processo de tamponamento) e, logo após, realizaram 20 minutos de exercício na intensidade de $85\% \text{VO}_2\text{máx}$. O tamponamento aumentou significativamente o pH

sangüíneo durante o repouso e durante todo o exercício quando comparado com o placebo. Os níveis de lactato foram significativamente maiores no processo de tamponamento do que no placebo. A β -end¹⁻³¹ aumentou com o exercício ao longo do tempo em ambos os grupos. O excesso de base era mantido em alto nível no grupo tamponado. Os autores concluíram que a estimulação da β -end¹⁻³¹ durante o exercício devia-se à acidose metabólica, e o excesso de base o melhor indicador da liberação da β -end¹⁻³¹. Outro fator que pode estimular a β -end¹⁻³¹ durante o exercício é o metabolismo ou a glicorregulação. Muitos estudos tentam elucidar o papel da β -end¹⁻³¹ na homeostase da glicose durante o exercício usando opióide antagonista ou infusão direta de β -end¹⁻³¹ (ANGELOPOULOS et al, 1995; ANGELOPOULOS et al, 1997; HICKEY et al, 1994; FARRELL et al, 1986. Interessantemente, diversos estudos têm demonstrado que os níveis de β -end¹⁻³¹ aumentam durante o exercício, seja ele máximo (HEITKAMP et al, 1996; HEITKAMP et al, 1998; KRAEMER et al, 1989; GOLDFARB et al, 1987; DONEVAN; ANDREW, 1987; SCHWARTZ; KINDERMANN, 1990; DE MEIRLEIR et al, 1986; BOUIX et al, 1994), aeróbio (HEITKAMP et al, 1996; APPENZELLER; WOOD, 1992; DONEVAN; ANDREW, 1987; GOLDFARB et al, 1990; GOLDFARB et al, 1991; GOLDFARB et al, 1998; MEYER; MUOIO; HACKNEY, 1999; ESTORCH et al, 1998; FOURNIER et al, 1997) ou anaeróbio (KRAEMER et al, 1989; TAYLOR et al, 1994; RAHKILA et al, 1987; SCHWARZ; KINDERMANN, 1990; FARRELL et al, 1987; SCHULZ et al, 2000) No exercício de força existem controvérsias: alguns estudos indicam aumentos significativos da β -end¹⁻³¹ (KRAEMER et al, 1993; KRAEMER et al, 1992; WALBERG-RANKIN; FRANKE; GWAZDAUSKAS, 1992), outros não apresentam alterações (PIERCE et al, 1993; KRAEMER et al, 1996) ou até mesmo apresentam diminuição significativa (PIERCE et al, 1994). Portanto, há evidências claras de que o exercício induz o aumento significativo nos níveis plasmáticos de β -end¹⁻³¹ e que esse aumento pode estar associado, dentre seus múltiplos efeitos, à analgesia.

Uma outra perspectiva da relação existente entre exercício e analgesia tem predominado nos estudos mais recentes. Se antes, até meados da década de 1990, a maioria dos estudos se debruçava sobre as hipóteses

relacionadas à analgesia induzida por exercício, estudos recentes utilizam os resultados obtidos anteriormente, de que há analgesia induzida por vários tipos de exercício, como parte do tratamento para pacientes que referem determinados tipos de dor.

Como já visto anteriormente, a nocicepção provê um sistema de alerta precoce, que serve para minimizar o dano tecidual face a danos corporais potenciais ou reais. A dor aguda ou transitória elicia uma resposta coordenada e adequada a partir de um estímulo ameaçador (TAYLOR, 2001). A dor crônica, por outro lado, não tem nenhum propósito útil. Em vez disso, ela reduz a capacidade do doente para o trabalho, caminhar ou mesmo dormir e está associada com vários efeitos fisiológicos deletérios. Apesar de um arsenal de drogas analgésicas estarem prontamente disponíveis para o tratamento da dor aguda, essas drogas não apresentam eficácia suficiente para o tratamento da dor crônica, na ausência de graves efeitos colaterais.

Muitos estudos já demonstraram que o exercício diminui os sinais de dor aguda em condições não patológicas (HOFFMAN et al, 2005; KEMPPAINEN; HAMALAINEN; KONONEN, 1998; KOLTYN, 2000; O'CONNOR; COOK, 1999). No entanto, a maioria dos estudos com animais que avaliaram a relação entre exercício e dor, avaliou os efeitos imediatos do exercício de curta duração na nocicepção transitória. As exceções, utilizando modelos de dor inflamatória mais persistente, têm apresentado resultados mistos. Enquanto Carmody e Cooper (1987) observaram que uma sessão de natação de 3 minutos em água a 20°C reduziu a nocicepção induzida por formalina em ratos, Quintero e colaboradores (2000) observaram sessões de natação em água morna (entre 24 e 26°C), sendo que, neste caso, a nocicepção induzida por formalina foi aumentada. A frequência e a duração do exercício nesses estudos, contudo, não foi similar aos regimes de exercício para humanos, como por exemplo, os treinamentos regulares ou os protocolos em degrau (*stepwise*).

A distinção dos efeitos do exercício na dor aguda e crônica é bastante importante, assim como os mecanismos envolvidos em seu controle, que são bastante diferentes (TAYLOR, 2001). Apesar disso, muito menos estudos têm

investigado os efeitos do exercício – particularmente o exercício prolongado – na dor crônica, e os resultados desses estudos são mistos. Embora alguns estudos clínicos sugiram que o exercício reduza as síndromes de dor crônica como a fibromialgia, dor lombar crônica, dor induzida por osteoporose, dor miofascial, dor relacionada ao tratamento de câncer e torcicolo (CHATZITHEODOROU et al, 2007; FERRELL et al, 1997; HAYDEN et al, 2005; MALMORS et al, 1998; McCAIN et al 1998; ROBB et al, 2006), outros estudos mostraram que o exercício aumenta a dor associada à fibromialgia (VIERCK et al, 2001) e à síndrome da fadiga crônica (WHITESIDE; HANSEN; CHAUDHURI, 2004). Assim, parece que são necessários mais estudos que justifiquem a prescrição de exercícios (especialmente os exercícios prolongados) para pacientes que apresentam síndromes de dor crônica como fibromialgia, dor lombar crônica, dor miofascial e dor neuropática (MANNERKORPI; AHLMEN; EKDAHL, 2002; VAN TULDER; KOES; BOUTER, 1997; WRIGHT; SLUKA, 2001). Especificamente, não existem muitos estudos que tenham avaliado os efeitos do exercício prolongado em pacientes com diagnóstico de dor neuropática periférica.

Para preencher esta lacuna, um estudo bastante recente, publicado em um dos mais renomados periódicos relacionados aos estudos da dor, o *The Journal of Pain*, mostrou que, apesar de o exercício físico ser geralmente recomendado a pacientes com dor crônica, poucos estudos científicos se preocuparam em, por exemplo, relacionar a analgesia induzida por exercício no tratamento da dor inflamatória. Em relação a esta questão, os pesquisadores avaliaram o efeito da natação prolongada em modelos de dor inflamatória (através da injeção intraplantar de formalina) e neuropática (com lesão nervosa periférica parcial). Foi observado que 90 min/dia, durante nove dias, de natação em água a 37º C diminuiu as repostas à formalina de lambe a pata e de retirada da pata, quando comparado a animais controle não exercitados. Além disso, a prática de exercícios por 18 a 25 dias diminuiu a alodinia ao frio induzida por lesão nervosa e a hiperalgisia em ratos, e que o exercício por 7 dias diminuiu a hiperalgisia térmica induzida por lesão nervosa. Esses dados indicam que a natação reduz a hipersensibilidade comportamental nos modelos animais de dor persistente

induzida por formalina e por lesão nervosa. Os autores ainda concluem afirmando que os resultados deste estudo dão suporte à utilização de exercício como uma abordagem não farmacológica para o tratamento da dor neuropática periférica (KUPHAL; FIBUCH; TAYLOR, 2007).

7 Considerações Finais

A partir de observações empíricas de que o exercício propicia uma maior tolerância a um mesmo estímulo nociceptivo, ou ainda a estímulos mais intensos, uma gama de estudos foi conduzida para avaliar essa hipótese. Após quase cinquenta anos de estudos sobre este tema, as conclusões permitiram a utilização do exercício físico, principalmente o exercício prolongado, no tratamento de síndromes dolorosas.

O objetivo deste trabalho foi o de sintetizar os principais estudos relacionados a exercício, dor e analgesia. Inicialmente foram apresentadas sessões breves sobre conceitos relacionados à dor e seus mecanismos fisiológicos e farmacológicos, bem como a relação entre opióides e exercício físico. Em seguida, apresentaram-se os principais estudos conduzidos no século XX, que avaliaram várias hipóteses acerca da analgesia induzida por exercício. As conclusões desses estudos permitiram que o exercício fosse utilizado, a partir do final da década de 1990 para o tratamento de síndromes dolorosas, tais como fibromialgia, dor lombar crônica, dor miofascial e dor neuropática, entre outras.

A análise dos estudos apresentados permite elucidar algumas proposições, evidentemente baseadas na literatura. Embora os principais mecanismos da analgesia induzida por opióides incluam a liberação de neurotransmissores excitatórios nos neurônios aferentes primários e a inibição de interneurônios medulares nos feixes espinotalâmicos, o exercício age como agente estressante em nível periférico, causando a liberação de ACTH que por sua vez age nas células imunes induzindo a liberação de encefalinas, principalmente a β -end¹⁻³¹, o que leva à analgesia.

Exercícios de duração prolongada (por mais de 20 minutos até os extenuantes, com intensidades a partir de 60% VO₂máx) parecem causar maior liberação de endocanabinóides (principalmente de β -end¹⁻³¹), embora existam evidências de que exercícios intensos, como por exemplo, o exercício máximo até a exaustão, também causam liberação das mesmas substâncias e que o grau dessa liberação parece ter relação positiva com a intensidade do exercício.

Em relação à analgesia a literatura propõe que os limiares de dor e a tolerância à dor orofacial (induzida por estimulação elétrica) ou causada por pressão aumentam após a prática desses tipos de exercício. Além disso, a percepção da intensidade de um dado estímulo nociceptivo parece diminuir após o exercício. Uma análise da literatura apresentada permite concluir também que, em média, essas alterações perduram por 30 a 60 minutos numa relação positiva com a intensidade do exercício (e conseqüentemente com a liberação de endocanabinóides), com diminuição gradativa a níveis basais durante este período. Uma outra observação importante é que a inibição de determinada etapa do mecanismo de ação relacionado ao sistema opióide endógeno revelou a existência de um outro mecanismo, que ainda não foi descrito, não-opióide, que também causa analgesia após a prática de exercício físico.

Embora vários estudos já tenham sido conduzidos para demonstrar a validade deste tratamento não farmacológico às síndromes dolorosas, outros estudos podem ser conduzidos para a avaliação de algumas outras questões como:

- a especificidade do tratamento: que tipo de exercício se adequa ao tratamento de cada tipo de dor, ou de síndrome dolorosa;
- uma vez estabelecido que tipo de exercício melhor se adequa ao tratamento de determinada síndrome, quais as variáveis deste exercício (duração e/ou intensidade) devem ser manipuladas visando resultado mais significativo;
- em que medida o tratamento não farmacológico pode compor o tratamento como um todo e, finalmente,
- uma vez que o exercício seja realmente uma alternativa não farmacológica ao tratamento de síndromes dolorosas, avaliar se as respostas ao tratamento são tão significativas quanto o tratamento farmacológico e por quanto tempo o paciente refere uma menor percepção de dor ou mesmo sua ausência.

Finalmente, é possível que estudos mais aprofundados nessa área sejam feitos, conjugando outras áreas com intervenções multidisciplinares, seja no

que diz respeito à compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da dor e da analgesia induzida por exercício, ou ainda na utilização do exercício na terapêutica de síndromes dolorosas.

Referências

ANGELOPOULOS, T.J.; DENYS, B. G.; WEIKART, C.; DA SILVA, S. G.; MICHAEL, T. J.; ROBERTSON, R. J. Endogenous opioids may modulate catecholamine secretion during high intensity exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**. 1995;70(3):195-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

ANGELOPOULOS, T. J.; ROBERTSON, R. J.; GOSS, F. L.; UTTER, A. Insulin and glucagon immunoreactivity during high-intensity exercise under opiate blockade. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**. 1997;75(2):132-5. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

APPENZELLER, O.; WOOD, S. C. Peptides and exercise at high and low altitudes. **Int J Sports Med**. 1992;13 Suppl 1:S135-40. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

ARALDI, D. **O papel dos neurônios aferentes primários na síntese e liberação de prostaglandina E₂ no desenvolvimento da hiperalgesia inflamatória**. 2007. 122f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Área de concentração: Farmacologia)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

BARTHOLOMEW, J. B.; LEWIS, B. P.; LINDER, D. E. et al. Post-exercise analgesia: replication and extension. **J Sports Sci** 1996; 14: 329-34. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

BATTAGLIA, G.; RUSTIONI, A. Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. **J Comp Neurol**. 1998;277(2):302-12. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

BEECHER, H. K. Pain in men wounded in battle. **Ann Surg** 1946; 123: 96-105

BEECHER, H. K. Relationship of significance of wound to pain experienced. **JAMA** 1956; 161: 1609-13. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

BLACK, J.; CHESHER, G. B.; STARMER, G. A. The painlessness of the long distance runner. **Med J Aust** 1979; 1: 522-3. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

BONICA, J. J. **The management of Pain**, vol 1, 2nd ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1990. p. 19.

BOUIX, O.; BRUN, J. F.; FEDOU, C.; RAYNAUD, E.; KERDELHUE, B.; LENOIR, V. et al. Plasma beta-endorphin, corticotrophin and growth hormone responses to

- exercise in pubertal and prepubertal children. **Horm Metab Res.** 1994;26(4):195-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CALIGNANO, A.; KATONA, I.; DESARNAUD, M. H. et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. **Nature** 2000;408:96–101. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CALIGNANO, A.; LA RANA, G.; GIUFFRIDA, A. et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. **Nature** 1998;394:277–81. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CARMODY, J.; COOPER, K. Swim stress reduces chronic pain in mice through an opioid mechanism. **Neurosci Lett** 1987; 74: 358-63. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CHATZITHEODOROU, D.; KABITSIS, C.; MALLIOU, P.; MOUGIOS, V. A pilot study of the effects of high-intensity aerobic exercise versus passive interventions on pain, disability, psychological strain, and serum cortisol concentrations in people with chronic low back pain. **Phys Ther.** 2007;87:304-312. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CHRISTIE, M. J.; CHESHER, G. B.; BIRD, K. D. The correlation between swim-stress induced antinociception and [3H] Leu-enkephalin binding to brain homogenates in mice. **Pharmacol Biochem Behav** 1981; 15: 853-7. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CLARK, J. A.; LIU, L.; PRICE, M.; HERSH, B.; EDELSON, M.; PASTERNAK, G. W. Kappa opiate receptor multiplicity: evidence for two U50.488-sensitive kappa I subtypes and a novel kappa 3 subtype. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**; 1989,251:461-468. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- CUNHA, G. S.; RIBEIRO, J. L.; OLIVEIRA, A. R. Níveis de Beta-Endorfina em Resposta ao Exercício e no Sobretreinamento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008;52/4. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- DE CREE, C. The possible involvement of endogenous opioid peptides and catecholestrogens in provoking menstrual irregularities in women athletes. **Int J Sports Med.** 1990;11(5):329-48. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- DE MEIRLEIR, K.; NAAKTGEBOREN, N.; VAN STEIRTEGHEM, A.; GORUS, F.; OLBRECHT, J.; BLOCK, P. Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1986;55(1):5-8. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

- DIETRICH, A.; McDANIEL, W. F. Endocannabinoids and exercise. **Br J Sports Med** 2004;38:536–541. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- DONEVAN, R. H.; ANDREW, G. M. Plasma beta-endorphin immunoreactivity during graded cycle ergometry. **Med Sci Sports Exerc.** 1987;19(3):229-33. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- DROSTE, C.; GREENLEE, M. W.; SCHRECK, M. et al. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. **Med Sci Sports Exerc** 1991; 23: 334-42. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- DROSTE, C.; MEYER-BLANKENBURG, M.; GREENLEE, M. W. et al. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia. **Eur Heart J** 1988; 9: 25-33. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- ESTORCH, M.; FUENTE, T.; SERRA-GRIMA, R.; FLOTATS, A.; BERNA, L.; SANZ, D. et al. The effect of a race 4 hours in duration on the production of beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone. **Méd Clin (Barc)**. 1998;111(20):770-3. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- FARRELL, P. A. Exercise and endorphins-male responses. **Med Sci Sports Exerc.** 1985;17(1):89-93. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- FARRELL, P. A.; GUSTAFSON, A. B.; GARTHWAITE, T. L.; KALKHOFF, R. K.; COWLEY, A. W.; MORGAN, W. P. Influence of endogenous opioids on the response of selected hormones to exercise in humans. **J Appl Physiol.** 1986;61(3):1051-7. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- FARRELL, P. A.; GUSTAFSON, A. B.; MORGAN, W. P. et al. Enkephalins, catecholamines, and psychological mood alterations: effects of prolonged exercise. **Med Sci Sports Exerc** 1987;19:347–53. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- FARRELL, P. A.; KJAER, M.; BACH, F. W.; GALBO, H. Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. **Acta Physiol Scand.** 1987;130(4):619-25. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- FERRARI, L. F. **Neurônio aferente Primário: uma unidade funcional integrando a periferia e a medula espinal.** 2004. 113f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Área de concentração: Farmacologia)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

FERREIRA, S. H. In: J.J. Bonica (ed) *Advances in pain research and therapy*. **Raven Press, New York**, 5:627-634, 1983.

FERRELL, B. A.; JOSEPHSON, K. R.; POLLAN, A. M.; LOY, S.; FERRELL, B. R. A randomized trial of walking versus physical methods for chronic pain management. **Aging (Milano)**. 1997;9:99-105. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

FOURNIER, P. E.; STALDER, J.; MERMILLOD, B.; CHANTRAINE, A. Effects of a 110 kilometers ultra-marathon race on plasma hormone levels. **Int J Sports Med**. 1997;18(4):252-6. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GLASS, M.; DRAGUNOW, M.; FAULL, R. L. M. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. **Neuroscience** 1997;10:1665-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GLASSER, W. **Positive addiction**. New York: Harper and Row, 1976.

GOLDFARB, A. H.; HATFIELD, B. D.; ARMSTRONG, D.; POTTS, J. Plasma betaendorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. **Med Sci Sports Exerc**. 1990;22(2):241-4. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GOLDFARB, A. H.; HATFIELD, B. D.; POTTS, J.; ARMSTRONG, D. Beta-endorphin time course response to intensity of exercise: effect of training status. **Int J Sports Med**. 1991;12(3):264-8 Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GOLDFARB, A. H.; HATFIELD, B. D.; SFORZO, G. A.; FLYNN, M. G. Serum betaendorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. **Med Sci Sports Exerc**. 1987;19(2):78-82. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GOLDFARB, A. H.; JAMURTAS, A. Z. Beta-endorphin response to exercise. An update. **Sports Med**. 1997;24(1):8-16. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GOLDFARB, A. H.; JAMURTAS, A. Z.; KAMIMORI, G. H.; HEGDE, S.; OTTERSTETTER, R.; BROWN, D. A. Gender effect on beta-endorphin response to exercise. **Med Sci Sports Exerc**. 1998;30(12):1672-6. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

GUIEU, R.; BLIN, O.; POUGET, J. et al. Nociceptive threshold and physical activity. **Can J Neurol Sci** 1992; 19: 69-71. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

- GUILLEMIN, R.; VARGO, T.; ROSSIER, J. et al. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. **Science** 1997; 197: 1367-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- GUREVICH, M.; KOHN, P. M.; DAVIS, C. Exercise-induced analgesia and the role of reactivity in pain sensitivity. **J Sports Sci** 1994;12: 549-59. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of medical physiology**. W.B. Saunders Company: Philadelphia. 10th ed, 2000. p.516-526.
- HAIER, R. J.; QUAID, K.; MILLS, J. S. C. Naloxone alters pain perception after jogging. **Psychiatry Res** 1981; 5: 231-2. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (eds.). **Goodman & Gillman's Pharmacological Basis of Therapeutics**. McGraw-Hill Companies, 1996, pp-379-404
- HAYDEN, J. A.; VAN TULDER, M. W.; MALMIVAARA, A. V.; KOES, B. W. Meta-analysis: Exercise therapy for nonspecific low back pain. **Ann Intern Med**. 2005;142:765-775. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HEITKAMP, H. C.; HUBER, W.; SCHEIB, K. Beta-endorphin and adrenocorticotrophin after incremental exercise and marathon running-female responses. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**. 1996;72(5-6):417-24. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HEITKAMP, H. C.; SCHULZ, H.; ROCKER, K.; DICKHUTH, H. H. Endurance training in females: changes in beta-endorphin and ACTH. **Int J Sports Med**. 1998;19(4):260-4. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HERZ, A. (ed.). **Handbook of experimental Pharmacology**, Vol. 104/I: *Opioids I*. Springer-Verlag, Berlin, 1993.
- HICKEY, M.S.; TRAPPE, S. W.; BLOSTEIN, A. C.; EDWARDS, B.A.; GOODPASTER, B.; CRAIG, B. W. Opioid antagonism alters blood glucose homeostasis during exercise in humans. **J Appl Physiol**. 1994;76(6):2452-60. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HOFFMAN, M. D.; SHEPANSKI, M. A.; MACKENZIE, S. P.; CLIFFORD, P. S. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. **J Rehabil Res Dev**. 2005;42:183-190. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HOFFMAN, P. The endorphin hypothesis. In: MORGAN, W. P. (eds.). **Physical activity & mental health**. Washington: Taylor & Francis, 1997:161-77.

- HOHMANN, A. G.; HERKENHAM, M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double label in situ hybridization study. **Neuroscience** 1999;90:923–31. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HOFFMAN, P.; SKARPHEDINSSON, J. O.; DELLE, M. et al. Electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in the spontaneously hypertensive rat increases the pain threshold: role of serotonergic receptors. **Acta Physiol Scand** 1990; 138: 125-31. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- HOHMANN, A. G.; TSOU, K.; WALKER, J. M. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. **J Neurophysiol**, 1999;81:575–83. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- JU, G.C.; ZHANG, Y. Q.; MA, F.; WU, G. C. Increase of nociceptive threshold induced by intrathecal injection of interleukin-1beta in normal and carrageenan inflammatory rat. **Cytokine**, v. 19, p. 31-6, Jul 7, 2002. n. 1. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Principles of neural science**. McGraw-Hill:New York, 4th ed. 2000. p 472-491.
- KAPITZKE, D.; VETTER, I.; CABOT, P. J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. 2005;1(4),279-97.
- KUPHAL, K. E.; FIBUCH, E. E.; TAYLOR, B. K. Extended Swimming Exercise Reduces Inflammatory and Peripheral Neuropathic Pain in Rodents. **The Journal of Pain**. 2007;(8)12:989-97. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KEMPPAINEN, P.; HAMALAINEN, O.; KONONEN, M. Different effects of physical exercise on cold pain sensitivity in fighter pilots with and without the history of acute in-flight neck pain attacks. **Med Sci Sports Exerc**. 1998;30:577-582. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KEMPPAINEN, P.; PERTOVAARA, A.; HUOPANIEMI, T. et al. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by exercise in man. **Brain Res** 1985; 360: 33-40. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KEMPPAINEN, P.; PERTOVAARA, A.; HUOPANIEMI, T. et al. Elevation of dental pain threshold induced in man by physical exercise is not reversed by cyproheptadine-mediated suppression of growth hormone release. **Neurosci Lett** 1986; 70: 388-92.

- KEMPPAINEN, P.; PAALASMAA, P.; PERTOVAARA, A. et al. Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man. **Brain Res** 1990; 519: 329-32. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KOLTYN, K. F. Analgesia following exercise: A review. **Sports Med.** 2000;29:85-98. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KOLTYN, K. F.; ARBOGAST, R. W. Perception of pain after resistance exercise. **Br J Sports Med** 1998; 32: 20-4. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KOLTYN, K. F.; WERTZ, A. L.; GARDINER, R. L. et al. Perception of pain following aerobic exercise. **Med Sci Sports Exerc** 1996; 28: 1418-21. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KOSEK, E.; EKHOLM, J. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contractions. **Pain** 1995; 61: 481-6. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KOSTRUBALA, T. **The joy of running**. Philadelphia: JB Lippincott, 1976:51.
- KRAEMER, R. R.; ACEVEDO, E. O.; DZEWALTOWSKI, D.; KILGORE, J. L.; KRAEMER, G. R.; CASTRACANE, V. D. Effects of low-volume resistive exercise on beta-endorphin and cortisol concentrations. **Int J Sports Med.** 1996;17(1):12-16. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KRAEMER, W. J.; DZIADOS, J. E.; MARCHITELLI, L. J.; GORDON, S. E.; HARMAN, E. A.; MELLO, R. et al. Effects of different heavy-resistance exercise protocols on plasma beta-endorphin concentrations. **J Appl Physiol.** 1993;74(1):450-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KRAEMER, W. J.; FLECK, S. J.; CALLISTER, R.; SHEALY, M.; DUDLEY, G. A.; MARESH, C. M. et al. Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. **Med Sci Sports Exerc.** 1989;21(2):146-53. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KRAEMER, W. J.; FRY, A. C.; WARREN, B. J.; STONE, M. H.; FLECK, S. J.; KEARNEY, J. T. et al. Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. **Int J Sports Med.** 1992;13(2):103-9. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- KUPHAL, K. E.; FIBUCH, E. E.; TAYLOR, B. K. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neuropathic pain in rodents. **J Pain.** 2007;8(12):989-97. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 30/09. 2008.

LEWIS, J; MANSOUR, A; KHACHATURIAN, H; WATSON, S J; AKIL, H. Opioids and pain regulation. In: **Pain and headache**, Vol. 9. **Neurotransmitters and Pain Control**. (AKIL, H; LEWIS J W, eds.) S. karger, Basel, 1987, pp. 129-159.

LI, J.; DAUGHTERS, R. S.; BULLIS, C. et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. **Pain** 1998;81:25-33.0. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

MALMROS, B.; MORTENSEN, L.; JENSEN, M. B.; CHARLES, P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. **Osteoporos Int**. 1998;8:215-221. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

MANNERKORPI, K.; AHLMEN, M.; EKDAHL, C. Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. **Scand J Rheumatol**. 2002;31:306-310. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

MAREK, P.; MOGIL, J. S.; STERNBERG, W. F. et al. N-Methyl-D-Aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress induced analgesia: II. Comparison across three swim-stress paradigms in selectively bred mice. **Brain Res** 1992; 578: 197-203. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

MARTIN, W. R.; SLOAN, J. W. Neuropharmacology and neurochemistry of subjective effects, analgesia, tolerance, and dependence produced by narcotic analgesics: In: **Handbook of experimental pharmacology**. Vol 45/1, **Drug Addiction I: Morphine, Sedative/Hypnotic and Alcohol Dependence**. (MARTIN, W R., ed.) Springer-Verlag, Berlin, 1977, pp, 43-158.

MATHES, W. F.; KANAREK, R. B. Wheel running attenuates the antinociceptive properties of morphine and its metabolite, morphine-6-glucuronide in rats. **Physiol Behav** 2001;74:245-51. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

McARTHUR, J. W. Endorphins and exercise in females: possible connection with reproductive dysfunction. **Med Sci Sports Exerc**. 1985;17(1):82-8. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

McCAIN, G.A.; BELL, D. A.; MAI, F. M.; HALLIDAY, P. D. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. **Arthritis Rheum**. 1998;31:1135-1141. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.

- McMAHON, S.; KOLTZENBURG, M. The changing role of primary afferent neurons in pain. **Pain**, 1990,43(3):269-72. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- MEHL, M. L.; SCHOTT, I. I. H. C.; SARKAR, D. K.; BAYLY, W. M. Effects of exercise intensity and duration on plasma beta-endorphin concentrations in horses. **Am J Vet Res** 2000;61:969–73. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- MENG, I. D.; MANNING, B. H.; MARTIN, W. J. et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. **Nature** 1998;395:381–3. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- MENG, I. D.; MANNING, B. H.; MARTIN, W. J., et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. **Nature** 1998;395:381–3. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 28/09. 2008.
- MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of Chronic Pain**, 2nd ed. IASP Press, Seattle. 1994. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- MEYER, W. R.; MUOIO, D.; HACKNEY, T. C. Effect of sex steroids on beta-endorphin levels at rest and during submaximal treadmill exercise in anovulatory and ovulatory runners. **Fertil Steril**. 1999;71(6):1085-91. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- MILLAN, N. J. The induction of pain: an integrative review. **Prog Neurobiol**, v. 57, p.1-164, Jan, 1999. n. 1. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- NARITA, M.; TSENG, L. F. Evidence for the existence of the beta-endorphin-sensitive “epsilon-opioid receptor” in the brain: the mechanisms of epsilon-mediated antinociception. **Jpn J Pharmacol**. 1998;76(3):233-53. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- NAVARRO, M.; CHOWEN, J.; CARRERA, M. R. A. et al. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. **Neuroreport** 1998;9:3397–402. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- O’CONNOR, P. J.; COOK, D. B. Exercise and pain: The neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. **Exerc Sport Sci Rev**. 1999;27:119-166. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- OLAUSSON, B.; ERIKSSON, E.; ELLMARKER, L. et al. Effects of naloxona on dental pulp pain threshold following muscle exercise and low frequency

- transcutaneous nerve stimulation: a comparative study in man. **Acta Physiol Scand** 1986; 126: 299-305. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- ONG, Y. W.; MACKIE, K. A light electron microscope study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. **Neuroscience**. 1999;92:1177-91. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PARADA, C.A.; YEH, J. J.; REICHLING, D. B.; LEVINE, J. D. Transient attenuation of protein kinase C ϵ can terminate a chronic hyperalgesic state in the rat. **Neuroscience**. 2003;(120)219-226. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PASTERNAK, G. W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. **Clin. Neuropharmacology**, 1993, 16:1-18. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiol Rev**. 2000;80(3):1055-81. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PERTOVAARA, A.; HUOPANIEMI, T.; VIRTANEN, A. et al. The influence of exercise on dental pain thresholds and the release of stress hormones. **Physiol Behav** 1984; 33: 923-6. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PERTWEE, R. G. Cannabinoid receptors and pain. **Prog Neurobiol** 2001;63:569-611. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PIERCE, E. F.; EASTMAN, N. W.; MCGOWAN, R. W.; TRIPATHI, H.; DEWEY, W. L.; OLSON, K. G. Resistance exercise decreases beta-endorphin immunoreactivity. **Br J Sports Med**. 1994;28(3):164-6. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- PIERCE, E. F.; EASTMAN, N. W.; TRIPATHI, H. T.; OLSON, K. G.; DEWEY, W. L. Plasma beta-endorphin immunoreactivity: response to resistance exercise. **J Sports Sci**. 1993;11(6):499-52. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- QUINTERO, L.; MORENO, M.; AVILA, C.; ARCAYA, J.; MAIXNER, W.; SUAREZ-ROCA, H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. **Pharmacol Biochem Behav**. 2000;67:449-458. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- RAHKILA, P.; HAKALA, E.; SALMINEN, K.; LAATIKAINEN, T. Response of plasma endorphins to running exercises in male and female endurance athletes. **Med Sci**

Sports Exerc. 1987;19(5):451-5. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

REISINE, T.; BELL, G. I. Molecular biology of opioid receptors. **Trends Neurosci**, 1993,16:506-510. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

RICHARDSON, J. D. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. **J Pain** 2000;1:2–14. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

RICHARDSON, J. D.; KILO, S.; HARGREAVES, K. M. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. **Pain** 1998;75:111–19. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

RICHARDSON, J.D. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. **J Pain** 2000;1:2–14.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. **Z Rheumatol.** 2001 (60):404-15.

ROBB, K. A.; WILLIAMS, J. E.; DUVIVIER, V.; NEWHAM, D. J. A pain management program for chronic cancer-treatment-related pain: A preliminary study. **J Pain.** 2006;7:82-90. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

SCHULZ, A.; HARBACH, H.; KATZ, N.; GEIGER, L.; TESCHEMACHER, H. Beta-endorphin immunoreactive material and authentic beta-endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. **Int J Sports Med.** 2000;21(7):513-7. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

SCHWARZ, L.; KINDERMANN, W. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.** 1990;61(3-4):165-71. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

SCHWARZ, L.; KINDERMANN, W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. **Sports Med.** 1992;13(1):25-36. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

SFORZO, G. A. Opioids and exercise. An update. **Sports Med.** 1989;7(2):109-24. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

SGHERZA, A.L.; AXEN, K.; FAIN, R.; HOFFMAN, R. S.; DUNBAR, C. C.; HAAS, F. Effect of naloxone on perceived exertion and exercise capacity during maximal cycle ergometry. **J Appl Physiol.** 2002;93(6):2023-8. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

- SHEEHAN, G. A. **Running and being: a total experience**. New York: Simon and Schuster, 1978.
- SHERRINGTON, C. S. **The integrative action of the nervous system**. New York, Scribner, 1906.
- SHMIDT, R. F.; WILLIS, W. D. (eds). **Enciclopedy of Pain**. Springer: New York, 2007. p. ii.
- SHYU, B. C.; ANDERSSON, S. A.; THOREN, P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. **Life Sci** 1982; 30: 833-40. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- SMITH, M. A.; YANCEY, D. L. Sensitivity to the effects of opioids in rats with free access to exercise wheels: mu opioid tolerance and physical dependence. **Psychopharmacology** 2003;167:426–34. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- STUCKY, C. L.; GOLD, M. S.; ZHANG, X. Mechanisms of Pain. **PNAS**. 2001;98(21)11845-6. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/98/21/11845.full>. Acesso em: 30/09. 2008.
- SOUZA, G. R. **O fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB) desempenha papel crucial na manutenção da hipernocicepção inflamatória persistente**. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2007. 73 p.
- SULCOVA, E.; MECHOULAM, R.; FRIDE, E. Biphasic effects of anandamide. **Pharmacol Biochem Behav** 1998;59:347–52. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TAYLOR, B. K. Pathophysiologic mechanisms of neuropathic pain. **Curr Pain Headache Rep**. 2001;5:151-161. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TAYLOR, D.V.; BOYAJIAN, J. G.; JAMES, N.; WOODS, D.; CHICZ-DEMET, A.; WILSON, A. F. et al. Acidosis stimulates beta-endorphin release during exercise. **J Appl Physiol**. 1994;77(4):1913-8. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M. **A dor na antigüidade: punição dos deuses à qualidade sensorial**. Lemos: São Paulo. 2001, 53 p. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M. **Dor: Descartes e as Estruturas do Sistema Nervoso Periférico**. Lemos: São Paulo. 2001b, 79 p. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

- TERMAN, G. W.; MORGAN, M. J.; LIEBESKIND, J. C. Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity. **Brain Res** 1986; 372: 161-71. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TERMAN, G. W.; SHAVIT, Y.; LEWIS, J. W. et al. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. **Science** 1984; 226: 1270-7. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- TRACEY, D. J.; DE BIASI, S.; PHEND, K.; RUSTIONI, A. Aspartate-like immunoreactivity in primary afferent neurons. **Neuroscience**, v. 40, p. 673-86, 1991. n. 3. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- VAN TULDER, M. W.; KOES, B. W.; BOUTER, L. M. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. **Spine**. 1997;22:2128-2156. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- VIERCK, C. J. JR.; STAUD, R.; PRICE, D. D.; CANNON, R. L.; MAUDERLI, A. P.; MARTIN, A. D. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. **J Pain**. 2001;2:334-344.
- WALBERG-RANKIN, J.; FRANKE, W. D.; GWAZDAUSKAS, F. C. Response of beta-endorphin and estradiol to resistance exercise in females during energy balance and energy restriction. **Int J Sports Med**. 1992;13(7):542-7. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- WALKER, J. M.; HUANG, S. M.; STRANGMAN, N. M. et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999;96:12198–203. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- WEI, S.; FENG, Y.; KALININA, E.; FRICKER, L. D. Neuropeptide-processing carboxypeptidases. **Life Sci**. 2003;73(6):655-62. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- WHITESIDE, A.; HANSEN, S.; CHAUDHURI, A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. **Pain**. 2004;109:497- 499. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- WRIGHT, A.; SLUKA, K. A. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. **Clin J Pain**. 2001;17:33-46. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.
- YAO, T.; ANDERSSON, S.; THOREN, P. Long-lasting cardiovascular depressor response following sciatic stimulation in spontaneously hypertensive rats: evidence for the involvement of central endorphin and serotonin systems. **Brain Res** 1982; 244: 295-303. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.

ZHOU, A.; WEBB, G.; ZHU, X.; STEINER, D. F. Proteolytic processing in the secretory pathway. **J Biol Chem.** 1999;274(30):20745-8. Disponível em: www.pubmed.org. Acesso em: 29/09. 2008.